

Accès aux antirétroviraux dans les pays du Sud

Propriété intellectuelle et politiques publiques



édité par
Cristina Possas
et Bernard Larouzé

**Propriété intellectuelle
et politiques publiques pour l'accès
aux antirétroviraux
dans les pays du Sud**

Conception : Éditions EDK
25, rue Daviel
75013 Paris, France
Tél : 01 58 10 19 05

ISBN : 978-2-8425-4186-6

COLLECTION
SCIENCES SOCIALES
ET SIDA

**Propriété intellectuelle
et politiques publiques
pour l'accès
aux antirétroviraux
dans les pays du Sud**

Édité par
Cristina Possas
et Bernard Larouzé

anRS)

Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales

Anrs - Collection Sciences sociales et sida
Copyright Anrs - Paris - juin 2013
ISBN : 978-2-910143-27-5
ISSN : 1262-4837

Service information scientifique et communication - Anrs
101, rue de Tolbiac 75013 Paris
Tél : 01 53 94 60 32

Les articles de cet ouvrage sont publiés sous la seule responsabilité de leurs auteurs

LES ÉDITEURS

Cristina Possas, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Conselho Político e Estratégico do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

et

Bernard Larouzé, unité mixte de recherche Inserm 707/université Pierre et Marie Curie, Paris, France, et Departamento de Epidemiologia e Metodos Quantativos em Saude Escola Nacional de Saude Publica, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

COMITÉ ÉDITORIAL

Sous la direction de Cristina Possas et Bernard Larouzé

Marilena Cordeiro Dias Villela Corrêa, Benjamin Coriat, Véronique Doré, Lia Hasenclever, Suzy Mouchet, Fabienne Orsi, Isabelle Porteret, Laurence Quinty.

REMERCIEMENTS

Les éditeurs remercient Amélie Robine, Benjamin Coriat, Constance Meiners, Cristina d'Almeida, Eloan Pinheiro, Fabienne Orsi, Francisco Bastos, Fred Eboko, Guillaume Le Loup, Lia Hasenclever, Mamadou Camara, Maria Andrea Loyola, Marilena Correa, Maurice Cassier, Wanise Barroso, Yazdan Yazdanpanah, pour leur contribution à la révision des chapitres.

Ils remercient également Bruna Fanis, Andrea Salomao, Flavia Moreno, Letícia Teixeira, Alexandra Sanchez, Pedro Villela, Nevada Mendès et Murièle Matignon, pour leur contribution à la réalisation de cet ouvrage.

Pour citer cet ouvrage :

Possas C, Larouzé B, Eds. *Propriété intellectuelle et politiques publiques pour l'accès aux antirétroviraux dans les pays du Sud*. Anrs, Collection Sciences sociales et sida, Paris, 2013.

Pour citer un chapitre, par exemple :

Spire B. Près d'un quart de siècle de combats. In Possas C et Larouzé B, Eds, *Propriété intellectuelle et politiques publiques pour l'accès aux antirétroviraux dans les pays du Sud*. Anrs, Collection Sciences sociales et sida, Paris, 2013, p. XX-XX.

Sommaire

Présentation de l'ouvrage

<i>Les éditeurs</i>	XI
---------------------------	----

Introduction : propriété intellectuelle et accès aux traitements antirétroviraux dans les pays du Sud : à l'entrée de la décennie 2010, où en est-on ?

<i>Benjamin Coriat, Fabienne Orsi</i>	XIII
---	------

Partie I : Nouvelles molécules, nouvelles stratégies thérapeutiques : quels prix, quels coûts ?

Chapitre 1. Structure de marché et évolution des prix des traitements antirétroviraux au Brésil

<i>Constance Meiners, Camelia Protopopescu, Julien Chauveau, Jean-Paul Moatti</i>	3
---	---

Chapitre 2. Analyse coût-efficacité de stratégies thérapeutiques de première ligne : une étude, à partir de l'expérience brésilienne de traitements antirétroviraux

<i>Sandrine Loubière, Julien Chauveau, David Zombre, Emily Catapano Ruiz</i>	19
---	----

Partie II : Propriété intellectuelle : les nouveaux enjeux

Chapitre 3. Propriété intellectuelle et sida dans les pays en développement : innovation, éthique et accès aux produits pharmaceutiques

<i>Cristina Possas</i>	37
------------------------------	----

Chapitre 4. Conditions d'usage des licences obligatoires : l'action du gouvernement thaïlandais

<i>Gaëlle Krikorian</i>	51
-------------------------------	----

Chapitre 5. Procédure d'opposition (subsidio ao exame) aux demandes de brevets dans le domaine pharmaceutique : le cas du ténofovir <i>Wanise Borges Gouvea Barroso</i>	67
--	----

Chapitre 6. Apprentissage et usages des flexibilités du droit des brevets sur les médicaments au Brésil <i>Maurice Cassier, Marilena Corrêa</i>	77
--	----

Partie III : Génériques et compétences nationales

Chapitre 7. Politiques industrielles et technologiques de santé au Brésil et production et approvisionnement en antirétroviraux génériques après 2005 <i>Lia Hasenclever, Julia Paranhos, Helena Klein, Benjamin Coriat</i>	93
--	----

Chapitre 8. Institutional and procedural challenges to generic production in India: Antiretrovirals in focus <i>Cassandra Sweet, Keshab Das</i>	109
--	-----

Chapitre 9. Structure du marché des tests de monitoring du VIH/sida et implications sur les réponses nationales dans les PED : l'expérience brésilienne de construction des réseaux nationaux de laboratoires <i>Cristina d'Almeida, Benjamin Coriat</i>	125
---	-----

Chapitre 10. Compétences et défis pour une offre plus ample des antirétroviraux au Brésil <i>Adelaïde Antunes, Andressa Gusmão, Flavia Mendes, Fernando Tibau, Paola Galera, Rodrigo Cartaxo</i>	141
---	-----

Partie IV : Diversité des modèles de politiques publiques et d'approvisionnement en antirétroviraux

Chapitre 11. Soutenabilité de la politique brésilienne d'accès universel et gratuit aux médicaments antirétroviraux : conquêtes et défis <i>Cristina Possas, Rogério Scapini, Mariângela Simão</i>	159
---	-----

Chapitre 12. Les modèles locaux brésiliens de contrôle de l'épidémie de VIH/sida <i>Guillaume Le Loup, Andreia Pereira de Assis, Maria Helena Costa Couto, Jean-Claude Thoenig, Sonia Fleury, Kenneth Camargo, Bernard Larouzé</i>	177
--	-----

Chapitre 13. La coopération entre le programme sida brésilien et la Banque mondiale : leçons d'un partenariat durable pour les pays du Sud <i>Guillaume Le Loup, Andreia Pereira de Assis, Maria Helena Costa Couto, Jean-Claude Thoenig, Sonia Fleury, Kenneth Camargo, Bernard Larouzé</i>	193
Chapitre 14. Déterminants socio-politiques de l'accès aux antirétroviraux en Afrique : une approche comparée de l'action publique contre le sida <i>Fred Eboko</i>	207
Chapitre 15. Modalités et modèles d'acquisition des antirétroviraux en Afrique sub-saharienne : implications sur la disponibilité locale en médicaments <i>Mamadou Camara, Cristina d'Almeida, Benjamin Coriat.....</i>	225
Partie V : L'accès aux antirétroviraux : l'expérience et le rôle de la société civile	
Chapitre 16. L'association AIDES : près d'un quart de siècle de combats <i>Bruno Spire</i>	245
Chapitre 17. Le modèle brésilien de lutte contre l'épidémie de sida : la participation de la société civile <i>Maria Andréa Loyola, Pedro Villela.....</i>	251
Liste des auteurs	269

Présentation de l'ouvrage

Cet ouvrage collectif a été rédigé à la suite du séminaire intitulé « L'accès aux antirétroviraux dans les pays du Sud, vingt ans après l'introduction du traitement antirétroviral », organisé en 2009 à Rio de Janeiro, dans le cadre de l'Année de la France au Brésil, par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (Anrs) et le département des maladies sexuellement transmissibles/sida et des hépatites virales du ministère brésilien de la Santé. Ce séminaire a permis d'approfondir, de façon innovatrice, un thème stratégique pour les pays en développement et émergeants et de renforcer, dans ce domaine, les réseaux de coopération scientifique et technologique.

L'ouvrage est composé de cinq parties et de 17 chapitres, avec une introduction qui situe la question de l'accès aux médicaments antirétroviraux dans les pays du Sud vingt ans après l'introduction du traitement connu sous le nom de thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART, Highly Active Antiretroviral Therapy, en anglais).

Les deux chapitres de la première partie traitent des prix des nouveaux médicaments antirétroviraux et de leur impact sur les coûts des nouvelles stratégies thérapeutiques. La structure du marché des médicaments et son évolution au Brésil est analysée dans le premier chapitre, alors que le second traite de la relation coût/efficacité de ces thérapies. Les deux textes portent sur l'expérience brésilienne, l'une des plus réussies parmi celles des pays du Sud.

La seconde partie, composée de quatre chapitres, expose comment améliorer les stratégies en cours pour augmenter l'accès aux antirétroviraux face aux règles imposées par l'accord ADPIC sur la propriété intellectuelle (TRIPs Agreement, en anglais – Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights). Le premier chapitre de cette partie traite des contradictions entre, d'une part, l'importance de l'innovation pour la dynamique de l'industrie pharmaceutique et, d'autre part, la question de l'accès aux produits résultant de cette innovation. Dans les chapitres suivants, sont analysées les stratégies adoptées par la Thaïlande et le Brésil, à la recherche des meilleures pratiques pour appliquer les accords ADPIC, sans ignorer la question de l'accès aux antirétroviraux.

Dans la troisième partie, également composée de quatre chapitres, les défis liés à la production de médicaments génériques sont discutés et les compétences technico-scientifiques nécessaires à leur production évaluées. Une analyse du marché des tests biologiques de suivi des personnes infectées par le VIH est également présentée. Les expériences de l'Inde et du Brésil pour la production d'antirétroviraux sont exposées dans les deux premiers chapitres, ce qui permet de comparer les actions menées par ces deux pays. Les deux chapitres suivants constituent des contributions originales à l'analyse du marché des tests de suivi et des compétences disponibles dans les universités et les institutions de recherche brésiliennes pour le développement et la production d'antirétroviraux.

La quatrième partie est constituée de cinq chapitres dans lesquels les auteurs discutent la diversité des modèles adoptés par les pays du Sud pour la fourniture des antirétroviraux et, d'autre part, pour affronter l'épidémie. Le premier d'entre eux traite de la « soutenabilité » de la politique brésilienne d'accès universel et gratuit aux antirétroviraux, dans le contexte d'une augmentation rapide des coûts du traitement

pour le ministère de la Santé. Dans les trois chapitres suivants, les politiques publiques face à l'épidémie de VIH/sida au Brésil et en Afrique sont analysées. Le dernier chapitre traite des modèles d'acquisition des médicaments et de leur impact sur la disponibilité des antirétroviraux dans plusieurs pays africains.

La dernière partie de cet ouvrage, composée de deux chapitres, montre le rôle de la société civile au travers de la description de l'expérience des organisations non gouvernementales d'obédience nationale – en France comme au Brésil – et internationales.

Nous remercions vivement l'équipe du département des maladies sexuellement transmissibles/sida et hépatites virales du ministère brésilien de la Santé et les services de l'Ambassade de France pour leur participation précieuse à l'organisation de ce séminaire, en particulier Bruna Fanis, Andrea Salomão, Flavia Moreno, Marina Felli et Carmen Balduino.

Les éditeurs

Rio de Janeiro, septembre 2012

Introduction : propriété intellectuelle et accès aux traitements antirétroviraux dans les pays du Sud

À l'entrée de la décennie 2010, où en est-on ?

Benjamin CORIAT¹, Fabienne ORSI²

Le présent ouvrage, fruit de nombreuses années de collaborations entre équipes brésiliennes et françaises, conduites sous l'égide de l'Anrs et du département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales du ministère brésilien de la Santé propose, sur l'état actuel de la lutte contre le sida, des éclairages multiples, novateurs et, dans la plupart des cas, nourris de données originales obtenues de première main par les chercheurs qui ont contribué à l'écriture de ses chapitres.

Nous laissons aux lecteurs le plaisir de les découvrir et d'alimenter ainsi leur propre réflexion. Comme chacun le vérifiera, ces textes marquent une étape clé de la collaboration franco-brésilienne. Mais ils vont aussi bien au-delà, en contribuant de manière décisive à éclairer la période nouvelle dans laquelle nous sommes entrés. C'est sur cet aspect des choses que cette introduction entend apporter sa propre pierre à l'édifice commun. Car, à l'entrée dans cette nouvelle décennie du xxi^e siècle, force est de constater que le cadre de la lutte contre le sida s'est singulièrement compliqué.

Pour de multiples raisons (qui seront exposées et détaillées dans le cours même de ce texte, comme dans plusieurs des chapitres qui composent ce livre), il est clair en effet que la lutte contre la pandémie est entrée dans une nouvelle phase. Qu'il s'agisse des financements internationaux, du coût des traitements ou du cadre légal et réglementaire qui régit l'offre de génériques – trois questions majeures sur lesquelles nous avons choisi de focaliser cette introduction –, les évolutions récentes sont concordantes pour dessiner un contexte nouveau, inédit et, à bien des égards, bien moins favorable que celui qui avait marqué le début de la décennie 2000.

Nous nous proposons donc, ici, de préciser ce point, en indiquant les changements marquants intervenus au cours des toutes dernières années³.

¹ Centre d'économie de Paris Nord, unité mixte de recherche CNRS 7234/université Paris 13, Villetteuse, France.

² Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM), unité mixte de recherche Inserm 912/IRD/université d'Aix Marseille – Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte-d'Azur, Marseille, France.

³ En ce sens, ce chapitre introductif prolonge et actualise un exercice de même nature, qui avait été effectué pour une précédente publication d'un ouvrage de synthèse de l'Anrs. Cf Coriat, 2008, Introduction générale de l'ouvrage [1].

Financement : l'essoufflement de l'aide publique

Le trait marquant de l'évolution récente est constitué par le fait que le financement public (notamment sous la forme de l'aide publique multilatérale), après une période de forte croissance, a sérieusement marqué le pas.

Le début des années 2000 s'était illustré par la mise en place d'institutions nouvelles (le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et la malaria, plus tard l'Unitaid) construites sur la base multilatérale, qui avaient puissamment contribué à solvabiliser les programmes d'accès aux traitements dans les pays du Sud. Au total, on est ainsi passé, pour ce qui concerne les financements alloués à la lutte contre les trois pandémies (sida, malaria et tuberculose), de 200 millions d'euros/an en 1999, à sept milliards d'euros en 2008 et à plus de dix milliards en 2010. La montée en puissance des financements publics multilatéraux, joints à ceux de l'aide publique bilatérale (cas du Pepfar), a ainsi permis le lancement de politiques de *Scaling up* dans nombre de pays (y compris en Afrique sub-saharienne, là où l'épidémie frappe le plus durement). C'est ainsi que, fin 2010, plus de cinq millions de personnes étaient sous traitement dans les pays du Sud.

Cette période de montée des financements publics et de ce qu'ils rendaient possible en termes d'accès de patients nouveaux aux traitements antirétroviraux, semble aujourd'hui avoir atteint ses limites.

Un signe annonciateur des difficultés nouvelles avait été constitué par le fait que, pour la première fois de son histoire, le Fonds mondial, en 2009 et 2010, avait dû renoncer à financer des projets acceptés par ses instances⁴. Faute de ressources, des projets prioritaires n'ont pu être mis en place et ce pour un montant avoisinant les quatre milliards de dollars^{5,6}.

Ces faits alarmants ont été confirmés les mois qui suivirent, lorsque le Fonds mondial entra dans la campagne pour son propre refinancement pour la période 2011-2013. Il mena campagne sur trois montants, qui correspondaient à trois scénarios⁷.

Le scénario 1 (considéré aussi comme le scénario « minimal ») était conçu pour permettre le prolongement du financement des programmes en cours. De nouveaux programmes étaient certes possibles, mais ils ne pouvaient être acceptés et financés qu'à un rythme significativement inférieur à celui adopté au cours des années précédentes. Dans le cadre de ce scénario, le financement de programmes à hauts volumes basés sur des traitements novateurs, logiquement attendus compte tenu de l'évolution de la pandémie⁸, était, sauf

⁴ Concernant les procédures d'appel d'offres et de sélection des projets par le Fonds mondial, voir également l'introduction générale déjà citée ci-dessus [1].

⁵ Global Fund against AIDS, Tuberculosis & Malaria (GFATM). Report of the Executive Director. Twentieth Board Meeting, Addis Ababa, Ethiopia. Disponible sur le site du Fonds mondial, à l'adresse www.theglobalfund.org.

⁶ Voir sur ce point les remarques formulées par Médecins sans frontières : <http://www.msfaccess.org/resources/key-publications/>

⁷ Concernant le bilan du Fonds mondial au moment du lancement de la campagne 2010 et sur cette campagne elle-même, voir l'éditorial publié par *The Lancet* « The Global Fund : replenishment and redefinition », 2010 [2].

⁸ Sur ce sujet, voir plus loin le paragraphe « Évolution et coût des traitements » de cette introduction, où le besoin de programmes novateurs est expliqué.

circonstances exceptionnelles, exclu. En bref, on peut dire que ce scénario introduisait une compétition entre demandeurs avec beaucoup d'appelés et très peu d'élus. Le montant des ressources pour ce scénario minimal était fixé à 13 milliards d'US\$ pour la période 2011-2013.

Le scénario 2 (que l'on peut qualifier « d'intermédiaire ») était construit pour permettre non seulement la continuité des financements pour les programmes existants, mais également pour assurer le lancement de nouveaux programmes à un rythme comparable à celui adopté au cours de la fin de la décennie 2000. La trajectoire engagée était ainsi préservée. Le montant des ressources pour ce scénario de préservation des acquis était fixé à 17 milliards d'US\$.

Le scénario 3 (dit de « progrès ») était bâti pour permettre, au-delà du refinancement des programmes existants, une accélération dans le *Scaling up*, afin de se rapprocher des objectifs du Millénium en matière de santé publique. Le montant des ressources fixé pour ce scénario était de 20 milliards de dollars.

Pendant la campagne conduite par le Fonds pour assurer son refinancement, ces scénarios (y compris le plus « favorable », le scénario 3), furent quelquefois critiqués pour leur manque d'ambition par nombre d'acteurs de terrain et d'ONG. L'argument des critiques consistait à rappeler que si l'objectif était bien de se mettre à la hauteur de la pandémie pour lever les ressources nécessaires à la mise sous traitement de tous ceux qui en ont besoin, les besoins devaient être sérieusement revus à la hausse. C'est ainsi que Jeffrey Sachs (pour ne reprendre ici que l'une des contributions à la discussion qui furent à l'époque proposées et débattues) évalua, dans une Tribune du *Guardian*, que les besoins véritables du Fonds mondial devaient être estimés en fait à quelques 12 milliards par an, soit 36 milliards pour la période 2011-2013. Sachs précisait sur ce point : *"The total, \$12 billion per year for an expanded Global Fund, might seem unrealistically... But total annual funding of \$12 billion is really very modest, representing around 0,033 % (three cents per \$100) of the donor countries' GNP. This is a tiny sum, which could be easily mobilised if donor countries were serious"*⁹.

Les résultats de la campagne furent extrêmement décevants. Le Fonds ne mobilisa que 11,7 milliards de dollars, loin en dessous du scénario « minimal », celui qui lui permet uniquement de poursuivre les actions engagées et de ne disposer de ressources fraîches que pour un nombre très limité d'actions nouvelles.

Il faut ajouter à cela que les ressources mobilisées apparaissent d'autant plus insuffisantes que, comme l'ont noté nombreux observateurs, ces scénarios étaient construits sur des hypothèses de prix correspondant à des régimes thérapeutiques a minima : n'incluant pas (ou exceptionnellement) les nouvelles molécules recommandées ou en passe de l'être, compte tenu de l'évolution de la pandémie et de la recherche clinique¹⁰.

Certes, aux ressources du Fonds, il faut ajouter celles du Pepfar, de la Banque mondiale ou de donateurs privés, mais le Fonds mondial constitue l'institution de référence en matière de financements. Construit sur une base multilatérale, avec des procédures d'appel d'offres transparentes, il constitue l'étalon

⁹ Jeffrey Sachs, article du *Guardian*, paru le 25 mars 2010.

¹⁰ Sur ce point, voir en particulier la « Lettre » adressée par Médecins sans frontières à Michel Kazatchkine, président du Fonds mondial, disponible sur leur site : www.msfaccess.org/.

permettant d'évaluer l'engagement de la communauté internationale dans la lutte contre les trois principales pandémies qui ravagent le monde. Le retrait de la capacité d'action du Fonds, qui, en pratique, s'accompagne d'une plus grande prégnance relative de mécanismes construits sur de l'aide bilatérale attribuée de manière discrétionnaire (comme c'est le cas de l'aide accordée par les États-Unis dans le cadre du Pepfar) ou des aides privées, accordées en dehors de tout contrôle et suivant des logiques de « charité » qui datent d'un autre âge, est une bien mauvaise nouvelle, annonciatrice, à n'en pas douter, de temps très difficiles. L'explosion de la crise financière de 2007-2009, la montée de l'endettement et des déficits publics qui en sont une conséquence directe sont donc passés par là. Les masses financières gigantesques (mobilisées sur la base d'emprunts publics) engouffrées pour sauver les banques et les institutions financières et/ou relancer les économies brisées par la crise des institutions financières ont donc déjà une première conséquence. La santé publique mondiale, et la lutte contre le sida, dès 2010, subissent un contrecoup majeur des errances et des travers de la finance.

Dans ce contexte, et ce sera notre dernier mot sur ce point, on ne peut que souhaiter que les campagnes engagées pour parvenir à une taxation des flux financiers internationaux finissent par aboutir. Seul un tel type de taxation peut permettre, de façon pérenne, de mobiliser des sommes à la hauteur des enjeux¹¹.

Évolution et coût des traitements

Une telle évolution des leviers sur lesquels s'appuyer pour assurer le financement de la lutte contre la pandémie est d'autant plus souhaitable que, alors que les financements s'essoufflent ou régressent, le coût des médicaments et des traitements connaît une brutale évolution à la hausse.

Tout ici vient de ce qui s'affirme de plus en plus lourdement désormais : les conséquences sur le prix des médicaments de l'entrée en pleine application des accords ADPIC¹². Comme on le sait, le 1^{er} janvier 2005 était la date limite accordée aux pays du Sud pour se conformer aux restrictions multiples imposées par ces accords¹³.

Les effets essentiels de cette entrée dans la nouvelle phase d'application des accords de l'Organisation mondiale du commerce se traduisent par le fait que ne peuvent plus être produits sous forme de génériques les médicaments les plus récents, ceux qui ne l'avaient pas été avant 2005 (ou, pour lesquels, des investissements significatifs n'avaient pas encore été engagés par leurs fabricants). En pratique, il s'agit de la quasi-totalité des médicaments dits de

¹¹ Sous le nom de « Taxe Robin des Bois », une campagne internationale est en cours, pour exiger la taxation des flux financiers et allouer les sommes collectées à des objectifs de santé publique. Des informations, sans cesse actualisées sur cette action, sont disponibles à l'adresse www.taxerobindestbois.org.

¹² TRIPs en anglais.

¹³ En fait, deux dates limites d'incorporation des restrictions des accords ADPIC dans les lois nationales avaient été fixées. Le 1^{er} janvier 2005 pour les pays intermédiaires (qui de fait rassemblent tous les pays disposant d'une industrie pharmaceutique capable de produire des génériques) et le 1^{er} janvier 2016 pour les pays les moins avancés (PMA), dépourvus de toute capacité technologique en matière de médicaments. Sur le détail des accords ADPIC en matière de médicaments, voir Coriat et coll., 2006 [3].

seconde ligne¹⁴. Or la consommation de ceux-ci, déjà fort significative, ne peut que croître et croître fortement avec le temps. On considère en effet que chaque année, 10 % d'une cohorte de patients en traitements de première ligne doit passer à des médicaments de seconde ligne¹⁵. Si l'on précise que le coût d'acquisition de la seconde ligne en 2009 est de 7 à 12 fois celui de la première ligne (en fonction des pays destinataires et des combinaisons thérapeutiques administrées aux patients), on comprendra que l'impact sur l'après 2005 se présente donc comme très lourd de conséquences¹⁶. Si rien ne change, les hausses de prix des traitements auxquelles on assiste signifient tout simplement que les équilibres financiers (souvent très fragiles), permettant l'accès aux soins dans les pays en développement, voleront en éclat. La *figure 1* donne une représentation des écarts de prix qui séparent le coût des traitements de première et de seconde lignes. Dans certains cas, le prix des traitements peut être multiplié jusqu'à 17 pour certains pays « intermédiaires », qui ne peuvent avoir accès aux génériques, les médicaments concernés étant depuis 2005 couverts par des brevets.

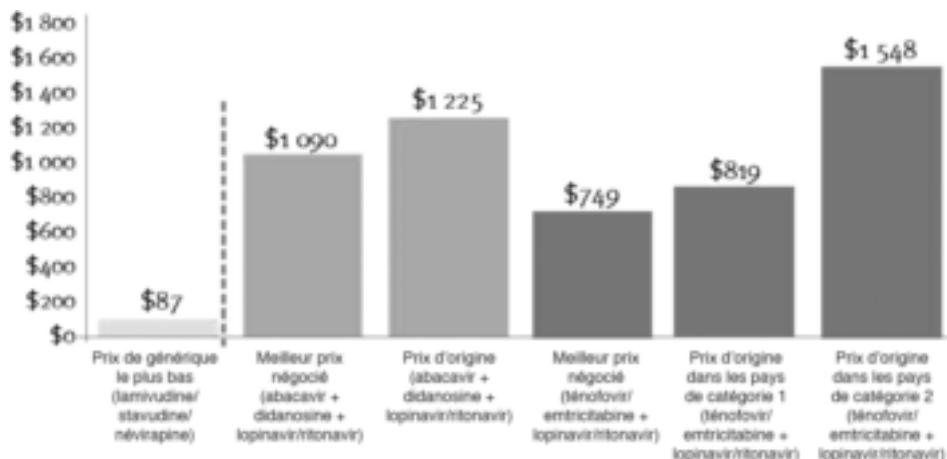


Figure 1

Impact du passage aux traitements de seconde ligne sur le prix des traitements antirétroviraux

CF : correspond au prix négocié par la fondation Clinton ; la catégorie 1 correspond aux pays à bas niveau de revenus et la catégorie 2 aux pays à niveau de revenus intermédiaire.

Source : http://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_assets/HIV_AIDS/Docs/AIDS_report_UTW11_ENG_2008.pdf

La situation est d'autant plus préoccupante que ne sont pas seulement concernés les traitements de seconde ligne au sens strict. En effet, d'ores et déjà et même pour « les pays à ressources limitées », les recommandations thérapeutiques de l'OMS incluent certains des « nouveaux » antirétroviraux, dont la production et

¹⁴ Les traitements de 1^{re} ligne sont ceux recommandés en première intention pour des patients naïfs. Cependant en cas d'échec thérapeutique ou de mutations du virus (ce qui advient régulièrement après quelques années de traitement de première ligne), de nouvelles molécules doivent être prescrites. On parle alors de traitements de seconde ligne, voire, si nécessaire, de troisième ligne.

¹⁵ Estimation fournie par la Fondation Clinton.

¹⁶ Les arguments présentés dans ce chapitre visent à actualiser les analyses déjà présentées dans Orsi et coll., 2007 [4].

la vente sont donc frappées par les restrictions nées de la pleine application des accords ADPIC.

C'est ainsi que dans la période récente, l'OMS a, à deux reprises, modifié ses recommandations de traitement pour « les pays à ressources limitées » (en 2006 et en 2009), afin de tenir compte de l'expérience acquise en matière de tolérance et de toxicité des antirétroviraux de 1^{re} génération distribués aujourd'hui massivement, ainsi que des apports que constituent les nouveaux médicaments (et les nouvelles combinaisons thérapeutiques qu'ils rendent possibles). Les nouvelles recommandations de l'OMS incluent désormais nombre de médicaments nouveaux, dont aucun, sauf circonstances exceptionnelles, ne peut être produit sous forme de génériques. Tel est en particulier le cas du ténofovir, du lopinavir/ritonavir en première ligne et d'un tout nouveau médicament, le raltegravir, en seconde ligne. Selon l'OMS, en 2008, les pays à bas niveau de revenus payaient 94 US\$/personne/an pour une ancienne première ligne alors que ce prix s'élevait à 610 US\$ pour une nouvelle première ligne¹⁷. Ces prix et ces coûts supplémentaires pour les programmes de lutte contre le sida n'incluent pas les toutes dernières recommandations de 2009, qui vont encore contribuer à les pousser à la hausse¹⁸.

Cette tendance ne peut que s'amplifier avec le temps. Des données pour 2011 mettent ainsi en évidence qu'en l'absence de compétition entre les fabricants de génériques permettant de faire baisser les prix, les traitements de troisième ligne ne pourront être disponibles pour les pays les plus pauvres eux-mêmes (ceux de l'Afrique sub-saharienne) que pour un montant s'élevant à un minimum de 2 766 US\$ par patient/an. Une somme évidemment inaccessible pour les programmes sida de ces pays. Dans le cas des pays intermédiaires, le coût des traitements de troisième ligne sont bien plus élevés. Au Brésil, par exemple, le coût du seul raltegravir (ce nouveau médicament de plus en plus fréquemment utilisé) s'élève à 5 870 US\$ par personne/an et celui du darunavir boosté par du ritonavir, dépasse 6 000 US\$ par personne/an¹⁹.

Il est à prévoir, en effet, qu'à l'avenir, les bonnes pratiques thérapeutiques incluront toujours davantage d'antirétroviraux de nouvelle génération, et ce même en première intention, pour les patients naïfs. Le résultat est que le cadre qui avait permis l'accès en masse aux traitements à des coûts très abaissés (autour de cinq millions de patients au début 2010) est en train de rapidement se déliter.

L'importance croissante de la mise en place de réseaux d'outils de suivi biologique des patients²⁰ ne peut que renforcer cette évolution à la hausse du coût des traitements, du fait que ce n'est plus seulement le coût des antirétroviraux qui va alourdir les budgets. En effet, le bon suivi des patients (permettant de détecter à temps les situations d'échec thérapeutique, que celles-ci soient ou

¹⁷ WHO. Global Price Reporting Mechanism <http://www.who.int/hiv/amds/gprm/en/index.html>.

¹⁸ Rappelons que les nouvelles recommandations de l'OMS préconisent, depuis 2009, la mise sous antirétroviraux, non plus à partir du seuil de 200 mais de 350 cc/mm³ pour les CD4. Ce changement de préconisations, justifié par les avancées de la recherche, se traduit par le fait que cinq millions de patients supplémentaires sont, compte tenu de ce seuil, éligibles pour des traitements antirétroviraux (cf WHO/UNAIDS. AIDS Outlook, 2009 : http://data.unaids.org/pub/Report/2008/JC1648_aids_outlook_en.pdf).

¹⁹ Données extraites du rapport de Médecins sans frontières 2011 : "Untangling the Web of ARV Price Reductions", disponible à l'adresse utw.msfaccess.org.

²⁰ Dans les limites de cette introduction, nous nous contenterons ici de quelques indications sur ce sujet capital pour l'avenir de la lutte contre le sida. Un exposé plus précis et argumenté est proposé dans Coriat et coll., 2011 [5].

non liées à une mutation du virus) exige des examens réguliers de leur état immunologique et virologique. Dans les pays du Nord, cela est déjà une règle d'or. Périodiquement (tous les six mois), les patients sont soumis à des tests visant à mesurer la charge virale. Or, le coût d'acquisition de ces outils, celui de l'application des tests et celui, enfin, de la formation des personnels à même d'appliquer les tests et de les interpréter ou d'assurer la gestion et la maintenance des équipements constituent une charge supplémentaire considérable. Et, d'autant plus importante que, dans la plupart des pays du Sud, ces équipements (et les personnels capables de les utiliser) font cruellement défaut.

Il faut encore préciser qu'à la différence du marché des antirétroviraux, relativement transparent et sur lequel une certaine concurrence peut se manifester, le marché des tests et des outils de suivis biologiques est un marché opaque, très oligopolistique. Cette opacité ne peut que renforcer le coût d'acquisition de ces outils de suivi et d'installation des réseaux de laboratoires capables de les utiliser. Inévitablement, de tels réseaux devront être mis en place dans les pays du Sud. De récentes recommandations de l'OMS commencent d'ailleurs à préconiser leur introduction dans les pays du Sud.

Pour toutes ces raisons, on le voit, si rien n'est fait, l'avenir de la lutte contre le sida risque de se trouver saisi dans une terrible tenaille : baisse relative des financements d'un côté, montée du coût des traitements de l'autre. Une évolution qui menace gravement l'avenir de la lutte contre la pandémie.

Propriété intellectuelle : le “Medicines Patent Pool” d'Unitaid et les nouvelles stratégies des grandes compagnies pharmaceutiques

Dans le contexte que nous venons de préciser, il est clair qu'aucune issue ne peut être trouvée si des solutions audacieuses et novatrices ne sont pas favorisées, notamment en ce qui concerne l'évolution du prix des médicaments. Cette question reste fondamentalement déterminée par celle de l'évolution du cadre légal et réglementaire qui régit la propriété intellectuelle sur les médicaments et des marges d'initiatives que ce cadre laisse ouvertes aux pays du Sud, notamment en ce qui concerne l'offre de génériques.

Les nouvelles qui viennent de ce front sont pour le moins mitigées.

Il faut d'abord saluer le fait que, pour la première fois, des pays qui sont des acteurs majeurs de la lutte contre le sida (en l'occurrence la Thaïlande et le Brésil) ont eu recours à la flexibilité que constitue l'émission de licences obligatoires. De telles licences émises sur l'éfavirenz par la Thaïlande (2006) et la combinaison lopinavir/ritonavir par la Thaïlande (2007) puis le Brésil (2007) ont permis à ces pays de s'alimenter en ces antirétroviraux essentiels à des prix nettement abaissés²¹.

Mais le bilan qui peut être tiré de ces politiques est mitigé²². D'abord, parce que la procédure d'émission des licences obligatoires est lourde et complexe à

²¹ En ce qui concerne le ténofovir, le Brésil a eu recours, en 2006, à une procédure d'opposition à l'examen du brevet qui a abouti à la non-concession du brevet en 2009, permettant la production du médicament à bas prix dans le pays.

²² Pour une présentation circonstanciée de l'émission des licences obligatoires par le Brésil et la Thaïlande et un bilan de ces initiatives, cf. Almeida et coll., 2008 [6].

manier. De plus, se déroulant dans un contexte qui ne peut que susciter de très fortes tensions entre les pays qui procèdent à l'émission de telles licences et les gouvernements des pays hôtes des compagnies pharmaceutiques qui détiennent les brevets sur les médicaments concernés, ces procédures sont politiquement très coûteuses. Clairement, elles ne peuvent être constamment répétées, alors même que l'évolution de la pandémie exige sans cesse l'inclusion de molécules nouvelles dans les régimes thérapeutiques. Pour toutes ces raisons, l'émission de licences obligatoires ne peut constituer une solution que si le régime d'émission de ces licences est amendé pour être adapté au cas des pandémies, qui, comme le sida, concernent des maladies chroniques et qui nécessitent des traitements en évolution continue²³. Nous reviendrons sur ce point crucial dans la dernière partie de cette introduction.

Devant les difficultés à procéder par licences obligatoires, une option consistait à rechercher les opportunités ouvertes par la procédure de licences volontaires. De ce point de vue, un espoir est né avec le lancement par Unitaid du Medicines Patent Pool. La vocation de cette initiative est de négocier avec les grandes firmes pharmaceutiques détentrices de brevets des accords de cessions de licences qui, recédés ensuite aux fabricants de génériques, doivent permettre à ceux-ci (contre paiement de redevances aux détenteurs de brevets), d'alimenter les pays du Sud en génériques de qualité à prix abaissés²⁴. Après des débuts difficiles, le Medicines Patent Pool a récemment annoncé un premier accord d'ensemble avec la firme Gilead. Même si cet accord présente pour certains pays bénéficiaires virtuels un intérêt certain, il signifie clairement que les solutions apportées par ce mécanisme seront, au mieux, limitées.

En effet, les termes de cet accord, salué pourtant comme historique par nombre de commentateurs et observateurs, apparaissent comme très ambivalents²⁵.

Si l'on va à l'essentiel, on retiendra que l'accord porte sur trois molécules de base. La première est celle qui est à la base du ténofovir, un médicament aujourd'hui souvent prescrit en première comme en seconde ligne, mais il faut aussi noter que, au cours des dernières années, ce médicament produit par un nombre croissant de génériqueurs a connu une très forte baisse de prix²⁶. Les deux autres (l'elvitégravir et le cobicistat) sont des médicaments en cours d'enregistrement à la Food and Drugs Administration. L'accord inclut aussi le Quad (une combinaison à dose fixe associant ténofovir, cobicistat, elvitégravir et emtricitabine), ainsi que toute combinaison à doses fixes incluant deux ou plusieurs des molécules précitées. La bonne nouvelle est que l'on peut ainsi imaginer que les pays du Sud concernés par cet accord et nommément désignés pourront

²³ Dans cet esprit, a été lancé dans *The Lancet*, un "Call for action", signé par un ensemble de chercheurs scientifiques impliqués dans les recherches sur le sida (cf. Orsi F. et coll., 2010 [7]).

²⁴ On trouvera sur son site l'historique de la constitution du Medicines Patent Pool, ainsi que tous les documents de base régissant son activité (cf www.medicinespatentpool.org).

²⁵ On trouvera le texte de l'accord sur le site du Medicines Patent Pool, ainsi qu'un ensemble de communiqués de presse y afférant : www.medicinespatentpool.org.

Par ailleurs, une discussion sur sa portée et sa signification s'est développée sur le site ip-health. Des points de vue très différents sur l'intérêt que présente cet accord s'y affirment (cf. www.iphealth.com).

²⁶ Au cours du temps, le prix du ténofovir proposé, avec l'entrée et la multiplication des fabricants de génériques, est ainsi passé de 195 US\$ par personne/an (prix d'offre initial en 1997 en l'absence de génériqueurs) à 76 US\$ en 2011, avec cinq firmes présentes sur le marché. Chiffre extraits du rapport 2011 de Médecins sans frontières, déjà cité.

ainsi disposer du ténofovir et de molécules nouvelles à prix abaissés. La mauvaise nouvelle est que cet accord exclut tous les pays à revenus intermédiaires, ainsi que nombre de pays classés comme à bas ou moyens revenus et, en particulier, pratiquement tous les pays d'Amérique latine, ainsi que nombre de pays asiatiques²⁷.

Ajoutons qu'une autre disposition de l'accord stipule que les principes actifs pour les antirétroviraux concernés devront être acquis, soit auprès de Gilead elle-même, soit auprès des firmes indiennes agréées par Gilead. De même, pour les médicaments génériques, seuls des fabricants indiens sont autorisés à bénéficier des licences cédées au Patent Pool, ce qui revient à exclure de l'accord les Chinois, comme tous ceux qui procéderaient à partir des pays à bas revenus, dispensés de l'application de l'accord ADPIC jusqu'à 2016. Sans nous appesantir sur leur signification, notons que ces dispositions sont à l'évidence de grande importance et ne peuvent que fortement restreindre l'offre de génériques fabriqués sous les licences volontaires de Gilead.

Une série de négociations est en cours entre le Medicines Patent Pool et d'autres compagnies pharmaceutiques. Il faut donc en attendre la fin pour y voir plus clair. Mais, s'il devait se confirmer que la série d'accords en cours de négociation avec le Medicines Patent Pool devait se conclure par l'éviction de tous les pays à revenus intermédiaires (tels la Thaïlande, le Brésil ou l'Afrique du Sud, pays qui sont aussi ceux dans lesquels les programmes de lutte les plus massifs sont engagés), il y aurait lieu de s'interroger sur le bénéfice réel tiré de ce mécanisme, du point de vue de la lutte globale contre la pandémie.

Et ce d'autant, qu'alors que se mènent ces négociations, nombre de compagnies pharmaceutiques viennent d'annoncer qu'elles mettaient fin à leurs programmes de « prix préférentiels » pour les pays intermédiaires, une initiative qui avait été négociée dans le cadre du programme Access, signé sous l'auspice des Nations unies²⁸.

C'est ainsi le cas de Merck, qui a mis fin aux prix préférentiels dont bénéficiaient tous les pays classés par elle comme pays à bas et à moyens revenus. Cette décision est d'autant plus préoccupante que, dans le cas de Merck, les écarts de prix entre les offres à prix préférentiels et les prix de cession aux pays développés étaient spécialement élevés. De même, Tibotec/Johnson & Johnson vient d'exclure de sa liste tous les pays à revenus intermédiaires de tous ses antirétroviraux. Sont concernés non seulement la navirapine (un médicament clé de la seconde ligne), mais aussi les médicaments plus récents, tels que le duranavir ou l'étravirine qui viennent récemment d'être introduits comme options dans certains régimes thérapeutiques recommandés par l'OMS. Enfin, pour citer un dernier exemple, le consortium ViiV Healthcare vient de préciser que, contrairement à certaines de ses annonces antérieures, sont exclus du bénéfice de ses

²⁷ La liste des pays inclus est annexée au texte de l'accord publié sur le site du Medicines Patent Pool.

²⁸ Rappelons ici que, dans le cadre du programme Access, les grandes compagnies pharmaceutiques s'engageaient à proposer aux pays du Sud des séries de médicaments à « prix préférentiels ». Deux séries de prix différents étaient proposés pour les pays « intermédiaires » d'un côté, les pays à faibles ressources de l'autre. La limite de cet accord est que chaque compagnie pharmaceutique est libre de fixer de manière discrétionnaire la liste des médicaments concernés, le prix offert, ainsi que les pays bénéficiaires. Pour une présentation de cet accord et de ses limites, cf. Chauveau et coll., 2008 [8], ainsi que Coriat, 2008 [9].

offres à prix préférentiels ceux de ses médicaments inclus dans des programmes entièrement financés par le Fonds mondial ou le Pepfar. Cette exclusion vaut pour tous les pays à revenus moyens²⁹.

Pour ces pays (et nombre de pays classés de niveau bas ou moyen qui ensemble, répétons-le, regroupent l'essentiel des patients mis sous traitement), la consolidation de cet état de fait, si elle devait intervenir, signifierait un considérable aggravement de leur situation. Exclus des accords Medicines Patent Pool/pharmas, ces pays et leurs patients sont aussi proscrits des listes de prix préférentiels. Les voici donc condamnés à acquérir les médicaments au prix fort, ce qui permet aux compagnies pharmaceutiques, outre leurs propres profits, de distribuer à leurs actionnaires les dividendes parmi les plus élevées. Un prix est-il besoin de le dire, hors de portée des budgets des programmes sida de ces pays.

Une telle situation de double exclusion des pays intermédiaires³⁰ et de leurs patients (des accords de licences volontaires négociés par le Medicines Patent Pool et des bénéficiaires des prix préférentiels établis discrétionnairement par les compagnies pharmaceutiques) se traduirait ainsi par une situation inédite aux conséquences explosives. En effet, elle signifierait qu'en pratique, l'aide publique mondiale à la lutte mondiale contre le sida (dispensée par le Fonds mondial, ou le Pepfar) serait, pour l'essentiel, détournée au profit des laboratoires pharmaceutiques, lesquels, via les nouveaux prix imposés, seraient les récipiendaires ultimes de cette aide. Resitués dans ce contexte, les bénéfices engrangés par les pays à bas revenus (obtenus dans le cadre des accords de cessions de licences volontaires négociés par le Medicines Patent Pool), dans lesquels, le plus souvent, les compagnies pharmaceutiques n'ont pas déposé de brevets sur leurs médicaments, contrebalaient-ils les effets négatifs que nous venons de rappeler ? La question, pour le moins, vaut d'être posée.

Comment faire face ?

Compte tenu des évolutions que nous venons de décrire, si l'on veut redonner une chance de succès aux programmes de lutte contre le sida engagés dans les pays du Sud, il ne fait guère de doute que de nouvelles initiatives doivent être prises.

Certes, il faut laisser du temps au Medicines Patent Pool et aux procédures de cession de licences volontaires que celui-ci vient d'initier avec l'accord conclu avec Gilead. Mais il clair, y compris pour favoriser l'aboutissement d'accords de cessions de licences volontaires permettant des progrès significatifs, que, plus que jamais, le recours aux licences obligatoires apparaît essentiel.

Encore faut-il que cette procédure soit actualisée, en tirant les leçons des expériences passées. Au point où nous en sommes, l'intérêt bien compris de la lutte contre l'épidémie exige que le dossier des « flexibilités » incluses dans les accords ADPIC soit ré-ouvert, afin que celles-ci soient précisées et surtout élargies, de façon à les mettre en conformité avec les exigences nouvelles.

²⁹ Ces différentes annonces des compagnies pharmaceutiques sont récapitulées et leur signification commentée dans le rapport 2011 de Médecins sans frontières, cité plus avant.

³⁰ La notion de « pays intermédiaire » (nous emploierons aussi l'expression de pays à revenus moyens) vise les pays dits « à revenus intermédiaires », une catégorie forgée à partir d'indicateurs macro-économiques, pour distinguer ces pays des pays dits « développés » et des pays « à bas revenus ».

Notons que par le passé, au moins à deux occasions, il a fallu procéder à de telles reprises et précisions des ADPIC³¹ et que, donc, en principe, rien ne s'oppose à une nouvelle initiative sur ce point.

À défaut et a minima, afin de créer les conditions pour un approvisionnement à peu près sécurisé et dans l'esprit de la nouvelle déclaration de l'OMS (2008), qui entend favoriser l'accès aux traitements en stimulant à la fois l'innovation et la production de génériques, on pourrait imaginer un processus construit sur les principes suivants.

D'abord l'OMS pourrait régulièrement introduire les nouveaux antirétroviraux mis en circulation dans sa liste des « médicaments essentiels », qui viendraient ainsi compléter, au fur et à mesure de leur mise sur le marché, ceux qui y figurent déjà. Sur cette base et afin de donner toute sa fluidité au processus, le conseil des ADPIC de l'OMC pourrait procéder à une déclaration rendant licite pour les pays du Sud engagés dans la lutte contre la pandémie, l'émission de licences obligatoires valables pour les ensembles d'antirétroviraux inclus dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS, licences qui pourraient être prises pour plusieurs années et sans spécification des quantités ou des formulations visées. Une telle flexibilité permettrait aux pays du Sud de disposer d'un outil juridique adapté au type d'épidémie que constitue le sida³². Seraient ainsi reconstituées pour les nouveaux antirétroviraux des conditions minimales de concurrence entre fabricants de génériques et entre eux et les firmes princeps, qui seules sont à même d'ouvrir aux pays du Sud une marge de choix en matière d'approvisionnement et, par la même, d'assurer une régulation des prix³³.

Ce n'est aussi qu'à cette condition, pensons-nous, que l'approvisionnement en médicaments à des prix soutenables pourra être assuré, à un moment où le nombre des patients placés sous antirétroviraux de nouvelle génération augmente fortement et où les financements pour la lutte contre la maladie apparaissent plus contraints encore que par le passé.

³¹ La première fois, à l'occasion de la déclaration du conseil des ADPIC en 2001, dite « Déclaration de Doha » et qui a abouti à poser des principes très clairs ; la seconde fois, en 2003, avec l'accord visant à préciser les conditions dans lesquelles les pays du Sud dépourvus de ressources peuvent recourir à des importations de médicaments sous licence obligatoire. Ces dispositions sont présentées en détail dans Coriat et coll., 2006 [3].

³² Une importante précision ici s'impose. Pour novatrice qu'elle apparaisse au premier abord, la procédure que nous préconisons n'en dispose pas moins pour autant d'antécédents. Le premier est fourni par la loi de protection intellectuelle indienne de 2005 (Amended Intellectual Property Law). Celle-ci prévoit que les médicaments déjà produits par les firmes indiennes avant 2005 et qui, après cette date (avec l'ouverture de la boîte mail prévue dans le cadre des accords ADPIC), se verrait attribuer des brevets, continuerait néanmoins à être produits en génériques. Dans ce cas, une redevance serait alors versée aux firmes détentrices de brevets. Comme on le voit, c'est une sorte de licence obligatoire générale et promulguée par anticipation, qui a ainsi été instaurée par la loi indienne de 2005. Le mécanisme que nous préconisons est très proche de celui mis en place par cette loi, mécanisme, qui, notons-le, n'a pas fait l'objet de contestation auprès du conseil des ADPIC. Le second précédent est constitué par le cas de l'Équateur, qui, courant 2010, a émis par anticipation une licence obligatoire portant sur plusieurs dizaines de médicaments en une seule licence.

³³ Si les compagnies pharmaceutiques renoncent au bras de fer qu'elles viennent d'engager, en excluant les pays intermédiaires de leurs listes de prix préférentiels, l'évolution que nous proposons pourrait être doublée d'un accord Access renouvelé et mieux pensé pour ce qui concerne, plus spécifiquement, les nouveaux antirétroviraux (post-2005), qu'ils soient utilisés en première ou seconde ligne. Dans ce nouvel accord, les firmes s'engageraient à livrer en priorité les pays du Sud aux prix préférentiels annoncés, en échange de quoi, des procédures d'enregistrement accélérées pourraient être mises en place dans les pays du Sud concernés.

Références bibliographiques

1. Coriat B. *The Political Economy of HIV/AIDS in Developing Countries, TRIPs, Public Health Systems and Free Access*. Edward Elgar Publishing Ltd, Cheltenham, United Kingdom, 2008.
2. Editorial. The Global Fund : replenishment and redefinition in 2010. *The Lancet* 2010 ; 375/9718 : 865.
3. Coriat B, Orsi F, d'Almeida C. TRIPs and the International Public Health Controversies : Issues and Challenges. *Industrial and Corporate Change* 2006 ; 15 : 1033-62.
4. Orsi F, D'Almeida C, Hasenclever L, et al. TRIPs post-2005 and access to new anti-retroviral treatments in southern countries : issues and challenges. *AIDS* 2007 October 1, Volume 21, Issue 15, 1997-2003.
5. Coriat B, d'Almeida C, Rouzioux C. L'accès à la charge virale dans les pays à ressources limitées. Etats des lieux et orientations pour l'action. *Transcriptases* 2011 ; 144 : 86-90.
6. d'Almeida C, Hasenclever L, Krikorian G, Orsi F, Sweet C, Coriat B. New Antiretroviral treatments and Post-2005 TRIPs constraints. First Moves towards IP Flexibilization in Developing Countries. In : Coriat B, Ed, *The Political Economy of HIV/AIDS in developing countries : from emerging to strategic markets*. Edward Elgar Publishing Ltd, Cheltenham, United Kingdom, 2008.
7. Orsi F, Carrieri P, Coriat B, Delaporte E, Moatti JP, Spire B, Taverne B, Barré-Sinoussi F. Call for action to secure universal access to ART in developing countries, *The Lancet* 2010 ; 375(9727) : 1693-94.
8. Chauveau J, Meiners CM, Luchini S, Moatti JP. Evolution of prices and quantities for ARV drugs in African countries : from emerging to strategic markets. In : Coriat B, Ed, *The political Economy of HIV/AIDS in Developing Countries : TRIPs, Public Health Systems and Free Access*. Edward Elgar Publishing Ltd, Cheltenham, United Kingdom, 2008, pp 78-100.
9. Coriat B. A new stage in the fight against the HIV/AIDS pandemic. An economic perspective. In : Coriat B, Ed, *The Political Economy of HIV/AIDS in developing countries : from emerging to strategic markets*. Edward Elgar Publishing Ltd, Cheltenham, United Kingdom, 2008.

Partie I

**Nouvelles molécules,
nouvelles stratégies
thérapeutiques : quels prix,
quels coûts ?**

Chapitre 1

Structure de marché et évolution des prix des traitements antirétroviraux au Brésil

Constance MEINERS¹, Camelia PROTOPOPESCU², Julien CHAUVEAU³,
Jean-Paul MOATTI²

Résumé

Le Brésil a été le premier pays en développement à instituer l'accès universel et gratuit aux médicaments antirétroviraux pour les personnes vivant avec le VIH/sida. En juin 2009, son programme assurait une couverture de presque 190 000 patients. Depuis quelques années, l'augmentation du poids budgétaire des médicaments sous brevet menace le maintien à long terme de cette politique. Ce chapitre présente une analyse statistique de l'évolution des prix des médicaments antirétroviraux sur le marché brésilien, sur la base des achats effectués par le ministère de la Santé entre 1998 et 2006. Bien que l'on ait observé une chute significative de la moyenne des prix par dose journalière entre 1998 et 2002, on a constaté depuis une reprise de la hausse des prix. Parmi les principaux facteurs qui lui sont associés figurent l'intégration de nouveaux médicaments et l'existence d'une protection par des brevets. En cela, les brevets pharmaceutiques continuent de représenter l'un des principaux obstacles à l'accès aux traitements antirétroviraux.

Mots-clés : VIH/sida, médicaments antirétroviraux, brevets, marché pharmaceutique, Brésil

À la fin de l'année 2009, 33,3 millions de personnes vivaient avec le VIH/sida dans le monde. Bien qu'alarmante, l'augmentation de sa prévalence masque deux progrès importants de la lutte contre l'épidémie : la baisse continue de l'incidence de la maladie depuis 1996 et la réduction de la mortalité qui lui est liée⁴. Ces progrès, il convient de le noter, sont le fruit des efforts de prévention et de l'augmentation de la couverture du traitement antirétroviral dans les pays en développement (PED) [1]. Les dix dernières années ont été marquées par une mobilisation de ressources importantes et par un activisme social sans

¹ Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil.

² Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM), unité mixte de recherche Inserm 912/IRD/université d'Aix Marseille – Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte-d'Azur, Marseille, France.

³ Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM). Centre d'économie de l'université Paris-Nord, unité mixte de recherche CNRS 7234/université Paris XIII, Villetaneuse, France.

⁴ Pour 2009, l'estimation est de 2,6 millions de cas de nouvelles infections et 1,8 millions de décès.

précédent, dont l'objectif est d'augmenter l'accès aux thérapies antirétrovirales hautement actives dans ces pays [2]. Selon le rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de décembre 2009, plus de cinq millions de personnes vivant avec le sida étaient sous traitement antirétroviral. Cependant, près des deux tiers des personnes vivant avec le VIH/sida ayant besoin de traitement n'y ont pas accès⁵ [3]. Parmi les innombrables barrières à surmonter, le prix des antirétroviraux reste l'une des plus significatives, notamment pour l'accès aux médicaments les plus récents, qui allient une plus grande efficacité à de moindres toxicités et qui sont généralement protégés par des brevets.

Le Brésil a été le premier pays en développement à fournir les médicaments antirétroviraux de manière universelle et gratuite aux personnes vivant avec le VIH/sida. Le succès de son programme a contribué à faire de la politique brésilienne d'accès aux traitements antirétroviraux une référence pour d'autres pays atteints par l'épidémie [4, 5]. Au fur et à mesure que la couverture de ce programme s'étend et avec son arrivée à maturité, le nombre de patients sous thérapie de sauvetage augmente. Par ailleurs, conformément au processus d'actualisation des recommandations brésiliennes, de nouvelles technologies y sont progressivement incorporées. Le poids des médicaments sous brevets pèse donc de plus en plus sur le budget [6], amenant des préoccupations quant au maintien d'une telle politique sur le long terme. Ce chapitre présente une analyse statistique de l'évolution des prix des médicaments antirétroviraux sur le marché brésilien entre 1998 et 2006. Cette analyse consiste à examiner, parmi d'autres facteurs déterminants des prix, le rôle joué par les brevets pharmaceutiques. Afin de replacer cette analyse dans son contexte, nous ferons d'abord une brève présentation de la structure du marché des antirétroviraux et des stratégies d'accès au traitement contre le VIH/sida au Brésil. Nous aborderons ensuite les méthodes, les résultats et la discussion de l'analyse de l'évolution des prix sur le marché brésilien. Dans la conclusion, nous ferons un résumé des principales contributions de cette analyse quant à ses implications pour assurer la continuité de l'accès aux traitements antirétroviraux.

Le marché des médicaments antirétroviraux

Selon les données mises à disposition par l'Intercontinental Marketing Services-Health, les ventes de médicaments sur le marché pharmaceutique mondial ont atteint 773,1 milliards de US\$ en 2008. Ce volume a plus que doublé en moins de dix ans, avec un taux de croissance moyenne annuelle proche de 8 % [7]. En termes régionaux, l'Amérique du Nord, l'Europe et le Japon réunis représentent plus de 80 % du marché mondial. Le marché latino-américain, représentant un peu plus de 6 % des transactions mondiales et, au sein duquel, le Mexique et le Brésil font figure de marchés émergents, s'est accru de 12,6 % par rapport à 2007 [8]. Au-delà des disparités géographiques, on peut affirmer que le marché pharmaceutique présente des caractéristiques d'oligopole. À elles seules, dix sociétés sont à l'origine de 43 % du total des ventes. La concentration de ces sociétés contrôlant la production et la distribution des médicaments est favorisée par l'existence de barrières à l'entrée pour les concurrents. Ces barrières sont caractérisées par : des activités intensives et spécialisées dans le domaine de

⁵ La couverture atteinte en décembre 2009 a été de 36 %.

la recherche et du développement ; l'existence d'économies d'échelle et d'envergure ; des investissements considérables, en argent et en temps, dans le processus d'ajustement et d'accès au marché ; et la protection accordée par les droits de propriété intellectuelle, plus spécifiquement en termes de brevets et de marques [10-12].

Les antirétroviraux ont représenté, en 2008, près de 1,7 % du marché pharmaceutique mondial, soit plus de 12,2 milliards de US\$. En 2008, ils ont occupé le 12^e rang des ventes de médicaments et se sont classés au 3^e rang en termes de croissance par rapport à 2007 [13]. En se basant sur la liste des médicaments enregistrés à la Foods and Drug Administration (FDA) américaine, on constate que 27 antirétroviraux⁶ et cinq combinaisons à doses fixes ont été lancés entre 1997 et 2007 [14]. Neuf entreprises pharmaceutiques sont des fabricants de produits de marque [9, 14], dont cinq figurent parmi les dix entreprises leaders sur le marché mondial [9]⁷. En ce qui concerne la production d'antirétroviraux génériques, 14 fabricants ont été identifiés à partir des données de la FDA et du projet de pré-qualification de l'OMS⁸, dont neuf d'origine indienne, qui produisent 16 antirétroviraux et 12 combinaisons à doses fixes [15, 16]. Il convient de noter que la production et/ou la commercialisation de génériques sont restreintes aux pays où la demande de brevet n'a pas été déposée ou, encore, pour un brevet accordé, lorsqu'il a fait l'objet de licence obligatoire ou volontaire⁹.

Six classes d'antirétroviraux sont commercialisées actuellement : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de la protéase (IP), les inhibiteurs de fusion (IF), les inhibiteurs d'entrée (IE), les inhibiteurs d'intégrase (II).

Le traitement de l'infection par le VIH préconisé par les autorités de santé consiste en une combinaison de trois antirétroviraux appartenant en général à deux classes distinctes. Selon les standards de résistance virale au traitement, l'usage de certaines classes est réservé pour les schémas de sauvetage¹⁰. En outre, la toxicité des médicaments ou encore les co-morbidités, comme, par exemple, les co-infections par la tuberculose ou les hépatites virales, contribuent également à restreindre l'usage de certains antirétroviraux. Ces facteurs limitent les possibilités de substitution entre ceux qui sont disponibles, ce qui renforce la nature d'oligopole de cette industrie.

⁶ Dont deux ont été retirés du marché.

⁷ Pfizer (1^o), GlaxoSmithKline (2^o), Hoffman-La Roche (6^o), Merck Sharp & Dome (8^o), Abbott Laboratories (9^o), Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Tibotec Therapeutics et Boehringer Ingelheim. Agouron Pharmaceuticals a été acheté par Warner-Lambert en 1999, laquelle a fusionné avec Pfizer en 2000.

⁸ Strides Arcolab, Matrix Laboratories, Cipla, Hetero Drugs, Aurobindo Pharma, Emcure Pharmaceuticals, Macleods Pharmaceuticals, Alkem Laboratories, Ranbaxy Laboratories (Inde), Barr Pharmaceuticals du groupe Teva (EUA/Israël), Combino Pharm (Espagne), Huahai (Chine), Aspen Pharmacare (Afrique du Sud) et Pharmacare Limited (Thaïlande).

⁹ En terme général, la licence obligatoire est l'exploitation du brevet par décision de l'organisme de l'état qui l'a délivré pour des motifs d'intérêt public, d'urgence nationale ou d'abus de pouvoir, entre autres, dans le but de permettre que des tiers entrent sur le marché, tout en réservant au titulaire le droit de toucher des royalties. La licence volontaire est la négociation directe entre le titulaire et le(s) laboratoire(s) intéressé(s) sur la cession des droits du brevet sur un marché spécifique.

¹⁰ Comme c'est le cas des classes inhibiteurs de fusion, inhibiteurs d'entrée et inhibiteurs d'intégrase au Brésil et aussi de la classe inhibiteurs de la protéase dans les recommandations de l'OMS.

Un marché fortement concentré sur un nombre réduit de produits et les limites imposées à la concurrence des fabricants de génériques entraînent la pratique de prix élevés et l'obtention de bénéfices parfois extrêmement importants par les sociétés fournissant les antirétroviraux princeps. De ce fait, dans les pays où les ressources consacrées à la santé publique sont limitées, l'accès au traitement, ainsi que sa poursuite tout au long de la vie des patients, sont constamment menacés. Un mécanisme de différenciation de prix, consistant à pratiquer des prix réduits par les laboratoires pharmaceutiques dans les pays moins développés, sur la base d'indicateurs comme le niveau de revenu par tête et le taux de prévalence du VIH au sein de la population¹¹, peut contribuer à faciliter l'accès aux antirétroviraux [17]. Toutefois, en présence de brevets, ce mécanisme se révèle très fragile, étant donné qu'il s'agit d'une initiative essentiellement unilatérale, dépendant de la bonne volonté des entreprises pharmaceutiques et assujettie aux risques d'importation parallèle et de révision des prix à la baisse imposée par l'autorité régulatrice du marché¹². Étant données ces considérations, il est important de bien examiner le modèle développé par le gouvernement brésilien pour assurer une large couverture des antirétroviraux, afin de mieux comprendre les défis les plus récents auxquels est confrontée la continuité de sa politique.

L'accès au traitement contre le VIH/sida au Brésil

L'accès universel et gratuit aux médicaments antirétroviraux a été légalement institué au Brésil en 1996 [18]¹³. Depuis lors, le ministère de la Santé brésilien, par l'intermédiaire du département des maladies sexuellement transmissibles/sida et hépatites virales, édite et met à jour périodiquement des recommandations thérapeutiques pour les enfants, pour les adolescents, pour les adultes et pour les femmes enceintes infectés par le VIH, ainsi que pour la prévention de la transmission mère-enfant. Selon les sources officielles, près de 190 000 patients ont accès aux antirétroviraux à travers le système unifié de santé¹⁴. Vingt antirétroviraux et une combinaison à doses fixes sont distribués actuellement, appartenant à cinq classes thérapeutiques. La liste de ces médicaments, référencés par nom et par leur date de début de distribution, est donnée dans le *tableau 1*.

La garantie de l'accès aux antirétroviraux se fonde sur une série de stratégies mises en œuvre par l'État brésilien, dans l'objectif de réduire le coût du traitement sans en compromettre sa qualité. En premier lieu, il s'agit de la centralisation du processus d'achat par le ministère de la Santé brésilien [6], lui permettant de mieux organiser l'achat d'intrants et, en même temps, lui conférant un pouvoir de négociation plus important avec les fournisseurs. Un autre aspect fondamental réside dans le recours aux capacités industrielles brésiliennes pour la

¹¹ Pour de plus amples informations sur les prix différenciés, voir : Danzon PM and Towse A. Differential pricing for pharmaceuticals : reconciling access, R&D and patents. *International Journal of Health Care Finance and Economics* 2003 3 : 183-205.

¹² Il s'agit de stratégies d'ajustement du marché pharmaceutique, utilisant comme référence le prix pratiqué sur d'autres marchés ou permettant l'importation du médicament depuis un autre marché où les prix sont inférieurs, lesquelles, à leur tour, mettent en danger la pratique de prix différenciés.

¹³ La distribution gratuite d'antirétroviraux dans le pays a commencé dès 1991, lors de l'apparition de la zidovudine sur le marché brésilien.

¹⁴ Données du département des maladies sexuellement transmissibles/sida pour juin 2009.

production de huit médicaments « génériques »¹⁵ et une combinaison à doses fixes, non soumis à la protection par les brevets¹⁶ et dont les principes actifs sont importés de Chine et d'Inde [6, 19, 20]. Il faut également souligner le rôle du mécanisme de la licence obligatoire dans les négociations avec les firmes princeps, sous forme de menace ou de recours effectif, en conformité avec l'accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle relatifs au commerce de 1994. En mai 2007, le Brésil a décrété une licence obligatoire sur les brevets protégeant l'efavirenz [21], dont la production locale¹⁷ a commencé en 2009. Enfin, il convient de mentionner l'examen des demandes de brevets pharmaceutiques, par le biais de l'accord tacite préalable de l'Agence nationale pour la surveillance sanitaire (Anvisa), à partir de 1999¹⁸ [22, 23].

Tableau 1
Médicaments antirétroviraux distribués par le système unifié de santé

Médicament (sigle)	Début de la distribution	Médicament (sigle)	Début de la distribution
1. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)		3. Inhibiteurs de la protéase (IP)	
Zidovudine (AZT)*	1991	Saquinavir (SQV)*	1996
Didanosine (ddl)*	1993	Ritonavir (RTV)*	1996
Lamivudine (3TC)*	1996	Indinavir (IDV)*	1997
Stavudine (d4T)*	1997	Amprénavir (APV)	2001
AZT + 3TC [CDF]*	1998	Lopinavir/RTV (LPV/r)	2002
Abacavir (ABC)	2001	Atazanavir (ATV)	2004
Ténofovir (TDF)	2003	Fosamprénavir (FPV)	2005
Didanosine EC (ddl EC)	2004	Darunavir (DRV)	2008
2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		4. Inhibiteurs de fusion (IF)	
Névirapine (NVP)*	1998	Enfuvirtide (T-20)	2005
Efavirenz (EFV)‡*	1999	5. Inhibiteurs d'intégrase	
Etravirine (ETR)	2010	Raltegravir (RAL)	2009

CDF : combinaison à doses fixes.

* Médicaments produits localement.

‡ Médicament sous licence obligatoire depuis 2007.

Source : logistique de médicaments et intrants stratégiques, département de MST, sida et hépatites virales, secrétariat à la surveillance de la santé, ministère de la Santé.

¹⁵ Ces médicaments possèdent le même principe actif que le médicament princeps, mais sont classés comme « produits similaires », car ils n'ont pas été soumis aux tests de bio-équivalence, comme c'est le cas des médicaments génériques. Nous utilisons le terme « génériques » pour raisons de simplicité.

¹⁶ Il convient de noter que la protection par brevet n'a été étendue aux produits et aux procédés pharmaceutiques qu'à partir de la Loi n° 9.279, du 14 mai 1996.

¹⁷ De manière exclusive.

¹⁸ Même si récemment cette mesure a été plus limitée.

Au cours de la période la plus récente, l'augmentation significative du budget du ministère de la Santé brésilien destiné à l'achat de médicaments antirétroviraux a commencé à susciter certaines préoccupations quant au maintien sur le long terme de la politique brésilienne d'accès universel à ces traitements [24]. D'un montant initial correspondant à environ 312 millions de US\$ en 1998, le budget approuvé pour 2009 a atteint près de 543 millions de US\$¹⁹. Cette augmentation est due, d'une part, à l'expansion continue du programme et, d'autre part, à l'augmentation de la durée de vie des patients, amenant, en conséquence, à l'introduction de médicaments plus puissants pour faire face aux problèmes relatifs à la toxicité et au développement de résistances au traitement [25]. Selon les sources officielles, le nombre de patients sous antirétroviraux a presque quadruplé entre 1998 et 2009²⁰. De même, il convient de noter que les achats de produits brevetés représentent environ 80 % des dépenses relatives à ces médicaments ces dernières années [6, 26, 27]. Dans ce contexte et pour enrichir le débat sur l'impact des prix des médicaments pour le maintien sur le long terme de la politique d'accès aux traitements antirétroviraux, nous proposons de faire l'analyse empirique des déterminants et de l'évolution de leurs prix sur le marché brésilien, afin d'évaluer quelles ont été les tendances les plus récentes.

Analyse de l'évolution des prix des médicaments antirétroviraux au Brésil

Le programme Anrs/ETAPSUD « Évaluation économique de l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays en développement » a été lancé en 2001 par l'Anrs. Il a pour objectif d'étudier les modes de financement et de fonctionnement des programmes de lutte contre le VIH/sida dans les PED, afin d'améliorer l'accès au traitement des patients éligibles, ainsi que d'évaluer l'impact du VIH/sida sur le développement de ces pays et d'étudier de quelle manière l'accès au traitement peut minimiser cet impact. L'étude de l'évolution des prix des médicaments antirétroviraux²¹ dans le cadre du programme ETAPSUD s'est appuyée sur l'analyse quantitative et qualitative des déterminants et des variations des prix, avec comme objectif d'orienter les processus d'achats d'antirétroviraux, de contribuer à leur expansion et d'améliorer l'accès aux traitements dans les PED. Cette analyse a porté sur les données fournies par 14 pays : le Brésil et 13 pays africains²². Le recueil des données a été réalisé « *in situ* » auprès des autorités responsables des achats d'antirétroviraux. Les résultats se référant à la période comprise entre 1998 et 2002 ont été publiés par Luchini et coll., en 2003 [17]. L'analyse présentée dans ce chapitre est axée sur le contexte et les prix des médicaments antirétroviraux pratiqués sur le marché brésilien entre 1998 et 2006.

¹⁹ Valeurs communiquées par le secteur de logistique de médicaments et intrants stratégiques, département de maladies sexuellement transmissibles/sida et hépatites virales, secrétariat à la surveillance de la santé, ministère de la Santé.

²⁰ Voir note précédente.

²¹ Cette étude a été confiée à l'unité de recherche Inserm 379, actuellement unité mixte de recherche 912 (Inserm/IRD/universités Aix-Marseille), intitulée SE4S « Sciences économiques et sociales, systèmes de santé, sociétés », Marseille.

²² Bénin, Botswana, Burkina Faso, Burundi, Cameroun, République du Congo, Côte d'Ivoire, Gabon, Malawi, Mali, Nigeria, Kenya et Togo.

Données et méthodes

Les données utilisées pour cette analyse incluent l'ensemble des transactions de médicaments antirétroviraux réalisées par le ministère de la Santé brésilien au cours de la période allant de 1998 à 2006. Ces données ont été fournies à l'équipe du programme Anrs/ETAPSUD par le département MST/sida et hépatites virales. Les prix enregistrés en US\$ ont été convertis à partir de la valeur en monnaie nationale, en utilisant la moyenne géométrique des taux de change pour l'année de transaction de référence²³. De manière à permettre la comparaison entre les différents antirétroviraux, le prix annuel de chacun d'entre eux a été ramené à un prix par dose journalière²⁴, en utilisant les valeurs des recommandations thérapeutiques éditées par le Brésil pour les patients adultes de plus de 60 kilos. Les 17 médicaments inclus dans l'analyse sont : zidovudine, didanosine, lamivudine, zalcitabine²⁵, stavudine, abacavir, ténofovir et didanosine entérique, de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ; névirapine et éfavirenz, de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ; saquinavir, indinavir, nelfinavir²⁶, amprénavir, lopinavir et atazanavir, de la classe des inhibiteurs de la protéase²⁷ ; enfuvirtide, de la classe des inhibiteurs de fusion. Les données sur la situation du brevet de chaque antirétroviral ont été obtenues en consultant les représentants de l'Institut national de la propriété industrielle (Inpi), de l'Anvisa et de l'Institut de technologie en produits pharmaceutiques (Farmanguinhos), laboratoire pharmaceutique fédéral public lié à la Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz) du ministère de la Santé brésilien.

L'analyse statistique se divise en deux parties. La partie descriptive est fondée sur l'étude de l'évolution de la moyenne pondérée par les quantités de doses journalières d'antirétroviraux achetées²⁸, des prix des doses journalières par classe thérapeutique et par an. L'analyse descriptive est complétée par une régression linéaire multiple, qui vise à déterminer l'impact des caractéristiques des médicaments et du contexte de l'achat, en tant que facteurs déterminants des prix durant la période étudiée. Le modèle économétrique utilisé s'inspire du modèle estimé par Luchini et coll., 2003 [17] et utilise la méthode des moindres carrés ordinaires. La variable dépendante de ce modèle est le logarithme naturel des prix par dose journalière (logPDD)²⁹. Les variables

²³ La moyenne géométrique annuelle a été obtenue à partir des taux du dollar américain publiés dans le site de la Banque centrale (disponible sur : <http://www.bcb.gov.br>).

²⁴ Le prix de la dose journalière payé par unité du médicament (comprimé, capsule ou injection) multiplié par le nombre d'unités nécessaires pour composer la dose journalière recommandée par le ministère de la Santé brésilien.

²⁵ Arrêté par le ministère de la Santé en 2001.

²⁶ Arrêté par le ministère de la Santé en 2007.

²⁷ Le ritonavir a été exclu de l'analyse, car il est utilisé, depuis 2000, pour potentialiser l'action d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la protéase et son dosage journalier peut varier selon le médicament en question. Pour les médicaments de la classe des inhibiteurs de la protéase dont l'usage est recommandé en même temps que le ritonavir, le calcul du prix par dose journalière tient compte du prix total du médicament potentialisé.

²⁸ La moyenne pondérée du prix par dose journalière des antirétroviraux pour chaque année a été obtenue en divisant la somme du produit de la quantité et du prix de chaque transaction par le total des quantités de doses journalières achetées au cours de la même année.

²⁹ Pour satisfaire aux hypothèses du modèle de régression linéaire multiple, une transformation logarithmique a été utilisée pour rapprocher la distribution de la variable dépendante prix par dose journalière d'une distribution normale.

explicatives retenues sont : l'année de transaction, le volume d'achat, la classe thérapeutique, la situation du brevet, l'ancienneté de l'antirétroviral et l'usage thérapeutique recommandé³⁰.

La significativité statistique de chaque variable a été examinée à l'aide du test de Student. Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels SPSS (version 17.0) et Stata Intercooled (version 10).

La variable « année de transaction » compare les changements des prix sur la période allant de 1999 à 2006, en prenant pour référence l'année 2008. L'inclusion de variables indicatrices pour chaque année permet d'ajuster l'effet des autres variables insérées dans le modèle pour l'effet de l'année au cours de laquelle a eu lieu la transaction. Le « volume d'achat » se réfère à la quantité de doses journalières achetées lors de chaque transaction. D'après la théorie économique, toutes choses étant égales par ailleurs, des volumes d'achats plus importants auront en général un effet à la baisse sur les prix. La transformation par le logarithme naturel des variables prix et volume d'achat a l'avantage de permettre d'interpréter le coefficient associé en termes d'élasticité du prix par rapport au volume d'achat³¹. En ce qui concerne la « classe thérapeutique », la classe de référence est celle des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse à laquelle sont comparées les classes des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, inhibiteurs de la protéase et inhibiteurs de fusion³². Quant à la « situation relative au brevet », les médicaments exempts de protection par brevet dans le cadre de cette analyse sont zidovudine, didanosine, didanosine entérique, lamivudine, stavudine, névirapine, saquinavir, indinavir, les autres étant protégés par des demandes de brevets en cours d'examen ou par des brevets concédés sur leur principe actif.

La variable « ancienneté de l'antirétroviral » a été déterminée à partir du nombre d'années écoulées depuis l'introduction du médicament princeps sur le marché mondial, en prenant le marché des États-Unis pour référence [14]. Selon la littérature consacrée [28], le prix d'un nouveau médicament a tendance à être le plus élevé au cours de l'année qui suit son lancement. Ce prix diminue au fil du temps, cette réduction devenant plus importante à partir de la cinquième année de commercialisation, au fur et à mesure que des produits concurrents arrivent sur le marché. Ainsi, la variable « ancienneté » a été recodée en séparant les médicaments de moins de cinq ans de ceux de cinq ans ou plus. La variable « recommandation thérapeutique » se fonde sur les recommandations brésiliennes et prend en considération le fait que le médicament figure ou non comme option préférentielle pour le début du traitement (c'est-à-dire de première ligne) lors de l'année de la transaction.

³⁰ Le modèle peut être décrit comme : $\text{Log PDD}_i = \beta_0 + \sum_{j=1999:2006} \beta_j Y_{ji} + \beta_1 \text{LogQDD}_i + \beta_2 \text{NNRTI}_i + \beta_3 \text{PI}_i + \beta_4 \text{FI}_i + \beta_5 \text{P}_i + \beta_6 \text{A}_i + \beta_7 \text{T}_i + u_i$; où les β représentent les coefficients devant être estimés, β_0 étant la constante, Y la variable année, NNRTI, PI et FI les classes thérapeutiques, P la variable brevet, A l'ancienneté du médicament, T l'usage préférentiel au traitement de première ligne et u le terme résiduel, contenant les erreurs d'estimation et les variables non incluses dans le modèle. À l'exception de LogQDD, qui est une variable continue, toutes les autres variables explicatives sont des variables binaires.

³¹ L'élasticité (η) du prix par rapport au volume de la demande est donnée par : $\eta = (q/p)(\Delta p / \Delta q)$ et se réfère à la manière selon laquelle le prix d'un bien répond aux variations de la quantité demandée. Si $\eta > |1|$, le prix est élastique, car $\Delta p > \Delta q$. En contrepartie, si $\eta < |1|$, le prix est inélastique, car $\Delta p < \Delta q$. Ainsi, plus η est proche de zéro, plus le prix est inélastique par rapport au volume d'achat.

³² Jusqu'à la fin de 2006, seules quatre classes thérapeutiques étaient disponibles sur le marché brésilien.

Résultats

Après avoir éliminé de l'analyse les achats relatifs aux médicaments pédiatriques, ceux à dosage spécifique pour adultes pesant moins de 60 kilos, ainsi que le ritonavir, les combinaisons à doses fixes et les médicaments issus de dons, les résultats de l'analyse ont été obtenus à partir des 371 transactions restantes. Sur la période étudiée, le prix moyen par dose journalière, pondéré par les quantités, a atteint son niveau le plus bas en 2003 (2,14 US\$), enregistrant une chute de 62 % par rapport à 1998, particulièrement marquée entre 2000³³ et 2002. Depuis 2003 et jusqu'à la fin de la période étudiée, le prix par dose journalière a augmenté de près de 27 %, la hausse la plus importante ayant eu lieu entre 2004 et 2005. La *figure 1* ci-dessous présente l'évolution du prix par dose journalière moyen par classe thérapeutique entre 1998 et 2006³⁴. Cette figure confirme une tendance générale à la baisse des prix jusqu'en 2003, année à partir de laquelle ceux-ci commencent à augmenter. Il convient de remarquer que les points d'infexion observés sur les courbes sont fortement liés à l'impact de l'incorporation de nouveaux médicaments par le système unifié de santé, comme c'est le cas pour l'efavirenz, de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, en 1999, du ténofovir, de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, en 2003 et de l'atazanavir de la classe des inhibiteurs de la protéase, en 2004. Enfin, alors que les prix moyens pondérés des classes des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ont tendu à se rapprocher vers la fin de la période, pour la classe des inhibiteurs de la protéase, malgré une chute du prix par dose journalière de l'ordre de 50 %, les prix sont restés presque deux fois plus élevés en moyenne que ceux des deux premières classes.

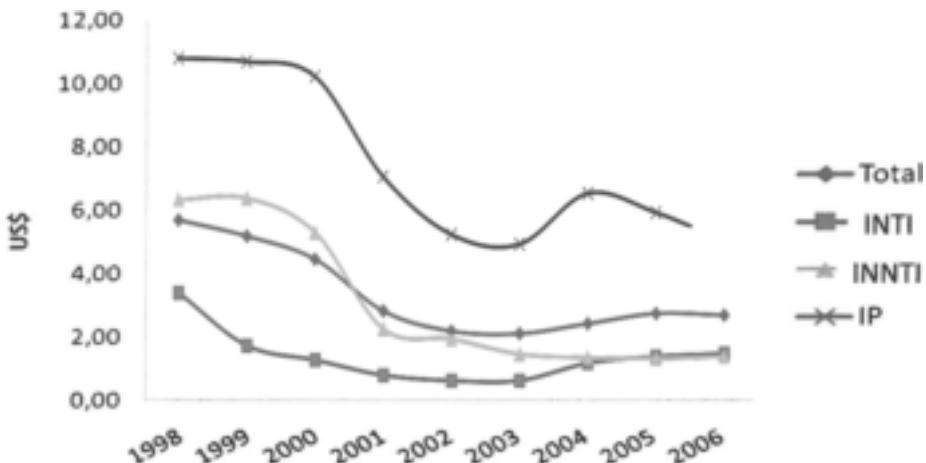


Figure 1
Évolution du prix par dose journalière, par classe thérapeutique (1998-2006)

³³ Il convient de noter qu'en 2000, la trithérapie composée de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou un inhibiteur de la protéase est devenue le traitement de référence au Brésil. Jusqu'à cette année, la bithérapie, composée de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse était encore recommandée.

³⁴ Comme l'enfuvirtide n'a été introduit qu'en 2005, la classe des inhibiteurs de fusion a été exclue à cause de la brièveté de la période d'observation. Le prix par dose journalière moyen pondéré de l'enfuvirtide a été de 45,80 et 44,43 US\$ pour 2005 et 2006 respectivement.

Le *tableau 2* ci-après, présente les résultats du modèle de régression linéaire multiple pour le logPDD. À l'exception de la variable « recommandation thérapeutique », toutes les variables explicatives introduites dans le modèle économétrique sont statistiquement significatives³⁵. Cette analyse met en évidence l'effet de chaque variable explicative sur le logPDD, ajusté par l'effet conjoint des autres variables introduites dans le modèle. En prenant pour référence l'année 1998, toutes choses étant égales par ailleurs, la régression linéaire multiple

Tableau 2
Régression linéaire multiple du log PDD (prix par dose journalière)
des antirétroviraux (ARV) achetés par le Brésil : 1998-2006 (N = 371)

Variable log PDD	Coefficient	Écart type	Valeur t	Valeur p
Constante	2,621	0,374	7,009	< 0,001
Année de transaction (réf. 1998)				
1999	– 0,400	0,140	– 2,855	0,005
2000	– 0,457	0,139	– 3,286	0,001
2001	– 0,963	0,138	– 7,002	< 0,001
2002	– 1,222	0,132	– 9,222	< 0,001
2003	– 1,216	0,136	– 8,941	< 0,001
2004	– 1,255	0,134	– 9,378	< 0,001
2005	– 1,113	0,127	– 8,757	< 0,001
2006	– 0,998	0,148	– 6,728	< 0,001
Volume d'achat (log QDD)	– 0,097	0,026	– 3,770	< 0,001
Classe thérapeutique (réf. INTI)				
INNTI	0,177	0,088	2,000	0,046
IP	1,200	0,076	15,737	< 0,001
IF	2,596	0,313	8,293	< 0,001
Situation/brevet (réf. ARV sans brevet)				
ARV en attente de brevet ou brevet concédé	0,873	0,084	10,430	< 0,001
Ancienneté de l'ARV (réf. < 5 années)				
5 ans ou plus	– ,429	0,088	– 4,871	< 0,001
Recommandation thérapeutique (réf. autre usage)				
ARV préférentiel en début de traitement	– 0,091	0,059	– 1,536	0,125

R2 ajusté : 0,80

QDD : quantités de doses journalières

³⁵ La p-valeur pour cette variable est assez proche de la limite du niveau de significativité de 5 %.

indique une baisse continue des prix jusqu'à l'année 2002, puis de moindre ampleur à la fin de la période. Concernant la classe thérapeutique, le prix moyen d'un médicament de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse est supérieur de 17 % par rapport à celui de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Comparé à la classe des inhibiteurs de la protéase, le prix moyen d'un médicament de la classe des inhibiteurs de fusion est jusqu'à 3,6 fois supérieur. Comme attendu, il existe une corrélation négative entre le volume d'achat et le prix, mais l'élasticité du prix par rapport à la quantité est proche de zéro. Ainsi, une augmentation de 1 % de la quantité demandée contribue à une réduction de seulement 0,10 % des prix.

Les variables ayant l'impact le plus important sur les prix des antirétroviraux sont la situation relative du brevet et l'ancienneté du médicament. Si l'on compare les antirétroviraux selon la présence ou non d'une protection par un brevet, les médicaments brevetés sont en moyenne 87 % plus chers ($p < 0,001$). Les médicaments ayant moins de cinq ans sont en moyenne 43 % plus chers que les médicaments plus anciens ($p < 0,001$). Enfin, le fait qu'un antirétroviral figure parmi les médicaments recommandés pour le traitement initial n'a pas d'impact statistiquement significatif sur le prix ($p = 0,125$).

Discussion

Quand on examine la tendance de l'évolution des prix moyens pondérés par les quantités, l'année 2003 représente un point d'infexion après la baisse qui était observée depuis 1998. Si l'on considère les résultats du modèle économétrique, cette chute se poursuit jusqu'en 2002. (Il n'y a pas de différence significative entre les coefficients estimés de 2003 à 2005). En 2006, on constate une légère tendance à la remontée des prix. Selon le test d'égalité des coefficients estimés ($p = 0,063$), les données suggèrent que la période d'importante baisse des prix observée jusqu'en 2002 est révolue. Néanmoins, on est bien loin de pouvoir affirmer, sur la base de cette seule analyse, qu'il y a une tendance à la hausse des prix.

Il convient de souligner le rôle qu'a joué la concurrence des antirétroviraux produits localement sur la baisse des prix au cours de la première partie de la période couverte par notre étude, baisse qui a contribué à l'expansion de la couverture des traitements, non seulement au Brésil, mais également dans d'autres pays en développement [29]. Toutefois, dans la période la plus récente, on observe également une augmentation des prix de ces produits sur le marché interne, augmentation concomitante à celle de la valeur du real brésilien par rapport à la monnaie américaine : cette tendance peut être principalement observée pour le prix par dose journalière de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (*figure 1*). L'augmentation générale des prix au cours des dernières années reflète principalement l'addition croissante de nouveaux médicaments, plus efficaces et protégés par des brevets, qui se substituent aux médicaments plus anciens, dont les profils de toxicité sont moins bons. Ces médicaments pèsent de plus en plus lourd dans les achats du ministère de la Santé brésilien, du fait du processus de révision et de mise à jour des recommandations thérapeutiques, qui donnent la priorité à la qualité du traitement par rapport à son coût.

En cela, dans un contexte dynamique de perfectionnement technologique, où apparaissent de nouvelles options de traitement qui, à leur tour, alimentent le processus de mise à jour des recommandations thérapeutiques en vigueur, le défi est donc de concilier couverture et qualité. Dans le cas des nouveaux médicaments, l'absence de concurrence générique, du fait de l'existence de droits de propriété intellectuelle, se traduit par un impact majeur sur les prix, cet impact étant d'autant plus significatif que les médicaments sont récents. En cela, l'intensification de la protection par les brevets a tendance à exacerber la problématique de l'accès aux antirétroviraux, risquant de compromettre leur continuité et pouvant mettre en péril, dans un futur proche, la qualité des traitements offerts par le système universel de santé.

Pouvoir surmonter ce défi devient urgent, aussi bien pour le Brésil que pour les pays en développement où non seulement les ressources financières sont limitées, mais, également, où le nombre de personnes vivant avec le VIH/sida en attente de traitement est considérable. Parmi les mesures envisageables pour contenir les dépenses, un grand nombre d'entre elles sont déjà mises en pratique par le gouvernement brésilien : la production locale de médicaments non assujettis à la protection par les brevets, le recours à la licence obligatoire et un substantiel pouvoir de négociation pour obtenir des prix plus favorables lors de l'achat de médicaments princeps. Malheureusement, les flexibilités prévues par l'accord TRIPs, dont la licence obligatoire, ont une portée qui reste limitée, notamment dans le renouveau du contexte international où les droits de propriété intellectuelle sur les principes actifs, les produits finis et les processus pharmaco-chimiques, entre autres, se sont étendus à la Chine et à l'Inde, respectivement en 2002 et 2005. En outre, il convient de souligner le caractère temporaire de la solution de l'usage d'une licence obligatoire.

Étant donné les nouvelles contraintes qui pèsent sur la lutte pour l'accès aux antirétroviraux dans les pays en développement, il est nécessaire de renforcer le soutien de l'opinion publique mondiale, afin de limiter le renforcement du régime des droits de la propriété intellectuelle, voire même de faire pression, aussi bien au niveau national qu'international, en faveur d'une révision plus équilibrée de ce régime. En outre, comme le montre l'expérience brésilienne, il est nécessaire de continuer les investissements dans les capacités de production locale, aussi bien par la négociation de licences volontaires que par les incitations à la recherche et développement, ainsi qu'en se donnant les moyens d'assurer la formation de personnels plus qualifiés. Il s'agira également de stimuler la distribution rationnelle de médicaments antirétroviraux, en tenant compte du rapport coût-efficacité à long terme, et de renforcer le système d'examen des demandes de brevets, surtout, le mécanisme d'opposition.

Conclusion

Depuis le lancement de son programme d'accès au traitement, le gouvernement brésilien est parvenu à limiter l'impact préjudiciable des prix des antirétroviraux sur les objectifs d'expansion de sa politique de couverture universelle et gratuite pour les personnes vivant avec le VIH/sida. Il faut reconnaître que le Brésil a bénéficié d'un scénario national et international favorable. L'exploitation des capacités industrielles nationales, alliée à la disponibilité des sources alternatives de matières premières en provenance de Chine et d'Inde, a permis la production

locale de médicaments antirétroviraux moins chers que ceux offerts par les entreprises pharmaceutiques multinationales. D'autre part, la reconnaissance que la politique brésilienne a rencontrée dans l'opinion publique mondiale a conféré au pays une position privilégiée lors du processus de négociation avec les laboratoires. En retour, la baisse substantielle des prix des antirétroviraux observée au début de cette décennie a bénéficié à d'autres pays en développement, notamment en soulignant l'importance du rôle des médicaments génériques.

L'analyse des prix des antirétroviraux sur le marché brésilien montre que leur évolution, dont la tendance à la baisse avait déjà ralenti le rythme, a commencé récemment à montrer les signes d'une hausse. Le durcissement du régime de propriété intellectuelle constraint de plus en plus à recourir aux médicaments génériques. Malgré l'existence de flexibilités dans l'accord TRIPs et le choix qu'ont les détenteurs de droits de faire des concessions aux pays ayant moins de ressources, de telles solutions gardent un caractère temporaire. Récemment, les recommandations thérapeutiques de l'OMS ont été révisées, ce qui s'est traduit non seulement par l'augmentation du nombre de patients éligibles pour le traitement³⁶, mais également par l'introduction de médicaments plus récents et plus efficaces qui, dans certains pays en développement, sont brevetés. Ainsi, l'impact de la protection par les brevets sur le prix des médicaments continue de représenter une barrière majeure à l'accès aux traitements antirétroviraux dans ces pays. Les initiatives à envisager doivent viser à renforcer les systèmes juridiques et de production nationale, ainsi qu'à former une alliance stratégique entre pays en développement, afin de limiter l'expansion des droits de propriété intellectuelle et de promouvoir un meilleur équilibre entre les intérêts économiques et sociaux.

Références bibliographiques

1. UNAIDS. *UNAIDS report on the global aids epidemic 2010c*. UNAIDS, Genève, 2010.
2. OMS, UNAIDS, UNICEF. *Towards universal access : scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector : progress report 2008*. WHO Press, Genève, 2008.
3. OMS, UNAIDS, UNICEF. *Towards universal access : scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector : progress report 2010*. WHO Press, Genève, 2010.
4. Teixeira PR, Vitoria MA and Barcarolo J. The Brazilian experience in providing universal access to antiretroviral therapy. In : Moatti JP, Coriat B, Souteyrand Y, *et al.*, Eds, *Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries. Issues and challenges*. Anrs, Paris, 2003, 69-88.
5. Okie S. Fighting HIV : lessons from Brazil. *New England Journal of Medicine* 2006 ; 354(19) : 1977-81.

³⁶ Du fait de l'augmentation du seuil du taux de CD4 à partir duquel le traitement doit être commencé.

6. Greco DB, Simão M. Brazilian policy of universal access to AIDS treatment : sustainability, challenges and perspectives. *AIDS* 2007 ; 21 (suppl 4) : S37-45.
7. IMS-Health. *Global pharmaceutical sales, 2001-2008*. IMS Health market prognosis, March 2009, 2009. Accès le : 08/05/2009, disponible sur : www.imshealth.com.
8. IMS-Health. *Total unaudited and audited global pharmaceutical market by region*. IMS Health market prognosis, March 2009. 2009. Accès le : 08/05/2009, disponible sur : www.imshealth.com.
9. IMS-Health. *Top 15 global corporations. 2009*. Accès le : 08/05/2009, disponible sur : www.imshealth.com.
10. Viscusi WK, Vernon JM, Harrington JF. Patents and pharmaceuticals. *Economics of regulation and antitrust*. The MIT Press, Cambridge, 2000, 799-833.
11. Henderson R, Cockburn I. Scale, scope, and spillovers : the determinants of research productivity in drug discovery. *The RAND Journal of Economics* 1996 ; 27(1) : 32-59.
12. Scherer F. The pharmaceutical industry. In : Culyer A, Newhouse J, Eds, *Handbook of Health Economics*. Elsevier Science, Amsterdam, 2000, 1298-336.
13. IMS-Health. *Top 15 global therapeutic classes. 2009*. Accès le : 08/05/2009, disponible sur : www.imshealth.com.
14. FDA. *Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection. 2010*. Accès le : 19/01/2010, disponible sur : <http://www.fda.gov>.
15. FDA. *FDA antiretrovirals approved and tentatively approved in association with the President's Emergency Plan expedited review process. 2010*. Accès le : 18/01/2010, disponible sur : www.fda.gov.
16. OMS. *WHO list of prequalified medicinal products. 2010*. Accès le : 18/01/2010, disponible sur : www.who.int.
17. Luchini S, Cisse B, Duran S, et al. Decrease in prices of antiretroviral drugs for developed countries : from political "philanthropy" to regulated markets ? In : Moatti JP, Coriat B, Souteyrand Y, et al., Eds, *Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries : issues and challenges*. Anrs, Paris, 2003, 169-211.
18. Brasil, *Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos a portadores do HIV e doentes de AIDS*. Diário Oficial da União, 1996.
19. Cassier M, Correa M. Propriedade intelectual e saúde pública : a cópia de medicamentos contra HIV/Aids realizada por laboratórios farmacêuticos brasileiros públicos e privados. *Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde* 2007 ; 1 : 83-91.
20. Orsi F, Hasenclever L, Fialho B, et al. Intellectual property rights, anti-AIDS policy and generic drugs : lessons from the Brazilian public health program. In : Moatti JP, Coriat B, Souteyrand Y, et al., Eds, *Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries. Issues and challenges*. Anrs, Paris, 2003.
21. Brasil, *Decreto nº 6.108, de 4 de maio de 2007. Concede licenciamento compulsório, por interesse público, de patentes referentes ao Efavirenz, para fins de uso público não-comercial*. Diário Oficial da União, 2007.
22. Brasil, *Medida Provisória nº 2.006, de 14 de dezembro de 1999. Altera e acresce dispositivos à Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, e dá outras providências*. Diário Oficial da União, 1999.

23. Brasil, *Lei nº 10.196, de 14 de fevereiro de 2001. Altera e acresce dispositivos à Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, e dá outras providências*. Diário Oficial da União, 2001.
24. Grangeiro A, Teixeira LB, Bastos FI, et al. Sustentabilidade da política de acesso a medicamentos anti-retrovirais no Brasil. *Revista de Saude Publica* 2006 ; 40(S) : 60-9.
25. Meiners CMMA. Patentes farmacêuticas e saúde publica : desafios à política brasileira de acesso ao tratamento anti-retroviral. *Cadernos de Saúde Publica* 2008 ; 24(7) : 1467-78.
26. Nunn AS, Fonseca EM, Bastos FI, et al. Evolution of antiretroviral drug costs in Brazil in the context of free and universal access to AIDS treatment. *PLoS Medicine* 2007 ; 4 (11) : 1804-17.
27. Lago R, Costa NR. Antiretroviral manufacturers and the challenge of universal access to drugs through the Brazilian National STD/AIDS Program. *Cadernos de Saude Publica* 2009 ; 25 (10) : 2273-84.
28. Lu ZJ, Comanor WS. Strategic pricing of new pharmaceuticals. *The Review of Economics and Statistics* 1998 ; 80(1) : 108-18.
29. Coriat B, Orsi F, d'Almeida C. TRIPs and the international public health controversies : issues and challenges. *Industrial and Corporate Change* 2006 ; 15(6) : 1033-62.

Chapitre 2

Analyse coût-efficacité de stratégies thérapeutiques de première ligne : une étude, à partir de l'expérience brésilienne de traitements antirétroviraux

Sandrine LOUBIÈRE¹, Julien CHAUVEAU¹, David ZOMBRE¹, Emily CATAPANO Ruiz²

Résumé

L'objectif de cette étude est d'estimer le rapport coût-efficacité de deux schémas de première ligne (zidovudine + lamivudine + éfavirenz versus zidovudine + lamivudine + lopinavir/ritonavir) chez des patients VIH-positifs et pris en charge dans le cadre du programme national de lutte contre les maladies sexuellement transmissibles et le sida au Brésil. Les données concernent une cohorte rétrospective d'adultes séro-positifs et suivis au centre de référence et de traitement de São Paulo entre 1988 et 2008. La durée de suivi avant le changement de traitement de première ligne a été évaluée dans chaque groupe. Les résultats montrent un avantage clinique et économique de la stratégie éfavirenz sur la stratégie lopinavir/ritonavir. Seule une réduction du prix du lopinavir/ritonavir avait un impact sur la dominance stricte de l'éfavirenz. Les résultats de cette analyse économique couplés à des études menées à plus long terme sont nécessaires et participeront à la définition des recommandations de politiques publiques en matière de traitement du VIH/sida au Brésil, mais également dans les pays en développement.

Mots-clés : VIH/sida, traitement hautement actif, coût-efficacité, Brésil, lopinavir/ritonavir, éfavirenz

Le premier cas de sida a été enregistré au Brésil en 1982 et, tandis que de nombreux pays luttaient pour freiner la propagation du VIH et pour offrir un accès aux soins pour les personnes atteintes du VIH/sida, la réponse du Brésil a été considérée comme une réussite [1]. Dès la seconde moitié des années 1990, celui-ci devient le premier pays à ressources limitées à proposer un accès gratuit et pour tous aux traitements antirétroviraux [2, 3]. En 1996, les thérapies hautement actives sont développées et viennent révolutionner le traitement du VIH.

¹ Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM), unité mixte de recherche Inserm 912/IRD/université d'Aix Marseille – Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte-d'Azur, Marseille, France.

² Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids (CRT-DST/AIDS), Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo/SP, Brasil.

Une fois encore, ces traitements sont mis à disposition gratuitement pour tous les patients. Depuis 1980, environ un demi-million de cas de sida a été signalé et, actuellement, un peu plus de 180 000 malades infectés par le VIH/sida ont reçu une multithérapie antirétrovirale au Brésil [4, 5].

Ce niveau de couverture thérapeutique est exceptionnel pour un pays à revenu intermédiaire comme le Brésil, et se rapproche plutôt de celui d'un pays industrialisé. Le Brésil a ainsi réussi à stabiliser la prévalence de la maladie à 0,6 %, dès 2000, et à réduire de 50 % le taux de mortalité lié au VIH/sida [5]. Cette expansion rapide de la couverture thérapeutique a été obtenue en partie grâce à l'industrie pharmaceutique brésilienne qui fabrique localement des antirétroviraux génériques que le gouvernement achète à des prix inférieurs aux prix des antirétroviraux sur le marché international [6]. Mais également, grâce à une pression sur les compagnies pharmaceutiques internationales pour baisser leurs prix. Un outil majeur dans ces négociations a été une clause dans l'accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle (accord ADPIC) de l'OMS, qui offre aux pays en développement la possibilité d'émettre des licences obligatoires pour les médicaments. Ces licences obligatoires permettent aux pays de « forcer » le brevet de ces médicaments pour permettre leur production ou leur importation générique. Fort de cet engagement, depuis 1996, le Brésil développe ses propres recommandations nationales pour le traitement et la prise en charge des patients atteints du VIH/sida [1].

L'expérience des programmes nationaux d'accès aux antirétroviraux dans les pays à faibles ressources, parmi lesquels le programme brésilien, a pris valeur d'exemple, souligne la nécessité de trouver un équilibre entre l'efficacité des programmes, l'extension de leur couverture à un nombre croissant de patients et la complexité des multithérapies actuelles nécessitant des 2^e et 3^e lignes thérapeutiques plus coûteuses [7, 8]. Un des défis majeurs à relever au cours des prochaines années sera la gestion des échecs thérapeutiques et du passage aux traitements antirétroviraux de 2^e ligne dans les pays à ressources limitées. La hausse préoccupante des dépenses associées à l'arrivée de ces traitements pour la plupart brevetés, conjuguée à un contexte de rareté des ressources, risque d'accentuer davantage les contraintes budgétaires déjà existantes et de contraindre fortement l'accès aux traitements efficaces du VIH/sida dans ces pays. Dans ce contexte, il apparaît prioritaire de définir des stratégies de première ligne qui seraient les plus coût-efficaces, afin d'offrir une réponse initiale adaptée à l'enjeu de la soutenabilité de l'accès universel au traitement dans les pays à ressources limitées.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité et le coût-efficacité de deux traitements de première ligne : initiation avec trithérapie incluant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse contre une trithérapie associant un inhibiteur de la protéase « boosté » au ritonavir et deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, avec une attention toute particulière portée au sous-cas de régimes incluant l'éfavirenz pour la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et le lopinavir/ritonavir pour la classe des inhibiteurs de la protéase. Nous avons choisi de comparer plus spécifiquement ces deux médicaments pour les raisons suivantes. Premièrement, les recommandations brésiliennes de 2008 pour le traitement antirétroviral chez les adultes reposent sur les deux schémas suivants : 1) l'association de 2 inhibiteurs nucléosidiques

de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, l'éfavirenz étant préféré à la névirapine ; 2) l'association de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur de la protéase boosté par ritonavir, le lopinavir/ritonavir et l'atazanavir étant tous deux recommandés.

Une étude menée par le service épidémiologique du centre de référence et de traitement de São Paulo montre qu'entre 2002 et 2005, les combinaisons (zidovudine + lamivudine) + éfavirenz et zidovudine + lamivudine + lopinavir/ritonavir étaient les deux schémas thérapeutiques les plus prescrits au centre. De plus, l'éfavirenz et le lopinavir/ritonavir ont tous deux donné lieu à la menace d'émission d'une licence obligatoire au Brésil. Si cette menace n'a pas abouti dans le cas du lopinavir/ritonavir (Kaletra®) pour donner lieu à un accord négocié avec Abbott, le Brésil a émis une licence obligatoire pour l'éfavirenz, produit par le laboratoire Merck en mai 2007, permettant au Brésil d'en importer des versions génériques ou d'avoir recours à sa propre industrie pharmaceutique pour en produire [9]. L'éfavirenz a été inclus en 1999 dans les recommandations brésiliennes de traitements de première ligne et le lopinavir/ritonavir en 2001. Secondelement, le lopinavir/ritonavir a un certain nombre d'avantages qui doivent être mentionnés ici : une conservation sans réfrigération, aucune restriction alimentaire, une résistance qui tend à se développer moins rapidement qu'avec l'éfavirenz [10]. En outre, le lopinavir/ritonavir est proposé aux pays en développement à des prix réduits, dans le cadre du programme national pour l'accès au traitement [11]. Troisièmement, des essais cliniques récents ont montré une meilleure réponse clinique sous éfavirenz, comparativement au lopinavir/ritonavir [12], avec une réponse immunologique identique, voire légèrement meilleure sous éfavirenz [10], même si une méta-analyse indique que la réponse virologique est similaire entre les deux stratégies et ne montre aucune différence significative en termes de mortalité ou d'évolution de la maladie entre éfavirenz et lopinavir/ritonavir [13]. Néanmoins, l'inconvénient majeur de l'éfavirenz est sa faible barrière génétique, qui favorise l'émergence rapide de résistances aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les résistances peuvent agir négativement sur la qualité de vie des patients séropositifs [14] et augmenter le coût global de leur prise en charge [15].

Le chapitre est organisé comme suit : après avoir présenté l'échantillon d'étude et les méthodes de collecte des données, les techniques économiques et statistiques utilisées seront décrites ; les résultats seront ensuite présentés et discutés dans la troisième et quatrième section ; dans la dernière section, nous discuterons des implications de nos conclusions pour les chercheurs et également pour les décideurs.

Méthodologie d'analyse

Définition de l'échantillon et critères d'inclusion

Le centre de référence et de traitement des maladies sexuellement transmissibles et du sida de São Paulo est un complexe sanitaire³ de la ville de São Paulo, qui constitue l'un des principaux centres de référence brésiliens pour la

³ Hôpital de jour, ainsi qu'un certain nombre de chambres disponibles pour les prises en charges de plusieurs nuits, médecine générale, médecine spécialisée, dont service de maladies infectieuses,

prise en charge des personnes atteintes du VIH. Créé en 1988, il prend en charge à la fois les nouveaux patients qui viennent consulter et ceux que lui envoient d'autres services ou hôpitaux de l'État de São Paulo. Il reçoit ainsi, quotidiennement, environ 200 patients infectés par le VIH/sida et réalise des travaux de recherches visant à développer ou à évaluer de nouvelles technologies pour la prévention et le traitement du sida au sein du système de santé public brésilien. Le centre est le siège du programme maladies sexuellement transmissibles/sida de l'État de São Paulo.

Les analyses présentées dans ce chapitre concernent uniquement les patients sous multithérapies antirétrovirales, dont le suivi principal est réalisé au centre. En 2007, la file active comprenait 4 750 patients. À chaque visite des patients en cours de suivi, le schéma thérapeutique antirétroviral prescrit a été systématiquement enregistré, ainsi qu'un ensemble de données sociodémographiques, cliniques et immunologiques. Le service d'épidémiologie du centre a développé un système informatique semi-automatisé, avec masque de saisie des informations consignées dans les dossiers médicaux des patients. Une équipe d'infirmières et de médecins du service épidémiologique est chargée de la saisie des entrées et du recueil des données. Depuis 2000, cette saisie est réalisée quotidiennement en routine pour les patients nouvellement enregistrés au centre de référence, ceux diagnostiqués séropositifs ou tuberculeux par le service biologique du centre, ceux qui viennent en consultation à l'hôpital de jour, ceux qui décèdent et pour les femmes enceintes. Par ailleurs, les données thérapeutiques, sociodémographiques, cliniques et immunologiques de l'ensemble des patients sont vérifiées et mises à jour lors d'une saisie rétrospective ayant lieu trois fois par an, à partir des dossiers médicaux archivés qui consignent l'historique détaillé et exhaustif du suivi des patients depuis leur premier contact avec le centre.

Pour être inclus dans notre analyse rétrospective « en intention de traiter », les patients devaient remplir les quatre critères suivants : 1) avoir reçu l'un des deux schémas de première ligne suivants : zidovudine + lamivudine + éfavirenz ou zidovudine + lamivudine + lopinavir/ritonavir ; 2) être âgés de 18 ans ou plus ; 3) avoir initié leur traitement au centre de São Paulo entre 2002 et 2005 ; 4) être naïfs au moment de l'initiation d'un des deux schémas de thérapies hautement actives retenus pour l'étude.

Choix du critère d'efficacité principal

Nous avons retenu comme critère la durée sous un même schéma thérapeutique jusqu'au changement de traitement. En l'absence de définition précise de première et seconde lignes au Brésil, les recommandations brésiliennes ne discriminant pas les schémas en termes de lignes thérapeutiques, nous avons considéré tout changement de molécule comme un changement de traitement (qu'il soit défini a priori, en raison d'un échec virologique ou d'une adaptation nécessitée par la survenue d'effets indésirables et/ou de toxicités).

La variable construite « durée sous un même traitement avant changement de traitement » a été calculée à partir de la date d'initiation du traitement hautement actif jusqu'à la date de survenue d'un changement de traitement. Pour ceux qui

consultations externes pour infections sexuellement transmissibles, centre de dépistage anonyme et gratuit, etc.

n'en ont pas changé sur la période d'observation égale à trois ans à partir de l'inclusion dans l'étude, les données ont été censurées à la date correspondant à l'événement suivant : date de la dernière visite ou date à laquelle le patient a été perdu de vue. Les stades cliniques de l'OMS ont été utilisés pour définir les stades de la maladie pour chaque patient.

Ressources consommées et valorisation

L'information sur la consommation de soins a été collectée à partir de la base de données du service de surveillance épidémiologique du centre de référence, ainsi que, ponctuellement, à partir des dossiers médicaux des patients. Les données sur les tests et sur les examens biologiques et cliniques, ainsi que sur le nombre et la durée des séjours hospitaliers, et le nombre de consultations médicales ont été recueillies. Les données sur la mesure du taux de CD4 et la charge virale, réalisées au cours de la période observée, ont été recueillies en faisant le rapprochement entre la base de données du service de surveillance épidémiologique du centre et la base nationale SISCEL (système de contrôle des examens de laboratoire).

Les données sur le coût unitaire pour une hospitalisation complète (séjour comprenant à la fois les frais d'hôtel et les frais généraux), ainsi que le coût unitaire pour une consultation médicale en ambulatoire et en service spécialisé, le coût des médicaments contre la tuberculose et le coût des tests de laboratoire et des examens biologiques et cliniques ont été calculés à partir des informations comptables du centre. Le coût des schémas thérapeutiques a été calculé en multipliant le coût unitaire d'une dose quotidienne pour chaque composante du traitement initial par le nombre de jours sous traitement. Les prix des médicaments antirétroviraux sont dérivés du programme national de lutte contre le VIH/sida. Les coûts ont été exprimés en réaux brésiliens 2008 et ont été convertis en dollars, en utilisant le taux de change moyen en vigueur en 2008 (1 US\$ = 1,833 réaux : source FMI, bases de données statistiques, 2008).

Analyses statistique et économique

La méthode de Kaplan-Meier et le test log-rank ont été utilisés pour construire et comparer la survie dans les deux groupes. Une procédure d'imputation multiple a été utilisée pour contrôler les données manquantes. Les analyses ont été ajustées sur un ensemble de variables : le sexe, l'âge, le taux de CD4 à l'initiation, et le stade sida à l'initiation. L'analyse de survie a été stratifiée sur le nombre initial de CD4 ($CD4 \leq 350 \text{ cc/mm}^3$, $CD4 > 350 \text{ cc/mm}^3$). De plus, une analyse de survie réalisée par le service d'épidémiologie du centre sur la période 1988-2005 montre que, depuis 2001, aucune association significative entre des facteurs sociodémographiques et cliniques et le choix d'initier le traitement avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou un inhibiteur de la protéase n'a été trouvée (résultats non publiés).

Nous avons développé un modèle de Cox pour déterminer les facteurs associés à la durée sous un même traitement avant changement de traitement, en contrôlant sur un ensemble de variables spécifiques. Nous avons extrapolé la durée de traitement avant échec au-delà de la période de suivi de trois ans, afin de calculer la durée médiane avant échec au traitement dans chaque groupe. L'extrapolation a été réalisée à partir d'une distribution paramétrique de la

variable « durée de traitement avant échec », dite distribution de Weibull. Les calculs ont été effectués avec les logiciels SPSS (version 15 ; SPSS système) et STATA (version 10 ; Intercooled Stata).

La moyenne et l'intervalle de confiance à 95 % (95 % IC) des variables de consommation de soins, ainsi que le coût total, ont été estimés par patient-année et comparés entre les deux groupes. L'évaluation économique a été menée du point de vue du système de santé. Le ratio coût-efficacité incrémental entre le schéma thérapeutique incluant l'éfavirenz et le schéma incluant le lopinavir/ritonavir sur les trois ans de suivi de la cohorte a été calculé. Le numérateur a été défini comme la différence de coût total par patient-année entre les deux groupes et le dénominateur comme la différence sur le critère d'efficacité retenu, c'est-à-dire la durée de traitement avant échec.

Une analyse de sensibilité a été conduite pour évaluer la variation des coûts-efficacités incrémentaux, en fonction des variations des paramètres clés de l'analyse. Nous avons varié la valeur de la variable durée de traitement avant échec à l'intérieur des intervalles de confiance. Les variations des valeurs des paramètres de coûts ont également été explorées. Les prix des traitements ont été également soumis à une analyse de sensibilité.

Résultats

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques à l'inclusion

Parmi les 18 561 patients VIH-positifs enregistrés dans la base de données du centre de référence et de traitement du VIH/sida de São Paulo, entre 1988 et 2005, 360 remplissaient les critères d'inclusion : 279 patients ont reçu zidovudine + lamivudine + éfavirenz en première intention de traiter (groupe éfavirenz) et 81 patients ont reçu zidovudine + lamivudine + lopinavir/ritonavir (groupe lopinavir/ritonavir). Deux patients dans le groupe éfavirenz ont été exclus de l'analyse, car ils présentaient des valeurs aberrantes pour les variables de consommation de soins.

Le *tableau 1* représente les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients au moment de l'initiation de leurs traitements. Plus de 75 % des patients sont des hommes. L'âge moyen à l'inclusion est de 36,5 ans. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant le niveau d'éducation, avec une majorité de patients ayant atteint le niveau secondaire (58 %). Plus de la moitié (80 %) des patients étaient diagnostiqués avec un stade sida à l'initiation de leur traitement.

La médiane de CD4 à l'initiation était de 288 cc/mm³, avec 29 % des patients ayant des taux de CD4 < 200 cc/mm³. La médiane de CD4 à l'initiation variait significativement entre les deux groupes (313 cc/mm³ dans le groupe éfavirenz, contre 204 cc/mm³ dans le groupe lopinavir/ritonavir ; p < 0,0001).

La durée sous un même traitement avant échec

Les proportions de patients en succès à 6, 12, 24 et 36 mois étaient respectivement de 94 %, 90 %, 81 % et 80 %. Le taux de mortalité sur une période de trois ans était inférieur à 6 %, sans différence significative entre les deux groupes. La moitié des décès est survenue dans les trois premiers mois suivant l'initiation.

Tableau 1
Caractéristiques sociodémographiques et cliniques (N = 358)

Variables	Totaux N=358	AZT + 3TC + EFV N=279	AZT + 3TC + LPV/r N=81	p
Sexe				
Femme	87 (24,3 %)	63 (22,7 %)	24 (29,6 %)	0,20
Homme	271 (75,7 %)	214 (77,3 %)	57 (70,4 %)	
Âge				
Moyenne (SD)	36,5 (8,5)	36,6 (8,4)	36,2 (8,9)	0,67
≤ 40 ans	262 (73,2 %)	203 (73,3 %)	59 (72,8 %)	0,94
> 40 ans	96 (26,8 %)	74 (26,7 %)	22 (27,2 %)	
Orientation sexuelle				
Hétérosexuels	143 (39,9 %)	102 (36,8 %)	41 (50,6 %)	0,08
Homo et bisexuels	170 (47,5 %)	139 (50,2 %)	31 (38,3 %)	
Non renseigné	45 (12,6 %)	36 (13,0 %)	9 (11,1 %)	
Race				
Blanc	244 (68,2 %)	184 (66,4 %)	60 (74,1 %)	0,19
Autres	114 (31,8 %)	93 (33,6 %)	21 (25,9 %)	
Niveau scolaire				
Primaire	152 (42,5 %)	114 (41,2 %)	38 (46,9 %)	0,36
Secondaire ou plus	206 (57,5 %)	163 (58,8 %)	43 (53,1 %)	
Stade sida à l'initiation				
Non	71 (19,8 %)	56 (20,2 %)	15 (18,5 %)	0,74
Oui	287 (80,2 %)	221 (79,8 %)	66 (81,5 %)	
CD4 à l'initiation				
Médiane (IIQ)	288 (185-388)	313 (209-416)	204 (130-280)	0,000
≤ 350 cc/mm ³	238 (66,5 %)	166 (59,9 %)	72 (88,9 %)	<0,0001
> 350 cc/mm ³	120 (33,5 %)	111 (40,1 %)	9 (11,1 %)	
Changement de traitement				
Oui	134 (37,4 %)	91 (32,9 %)	43 (53,1 %)	0,001
Non	224 (62,6 %)	186 (67,1 %)	38 (46,9 %)	

AZT + 3TC + EFV : zidovudine + lamivudine + éfavirenz.

AZT + 3TC + LPV/r : zidovudine + lamivudine + lopinavir/ritonavir.

SD : Écart-type.

Les échecs étaient, soit des changements de classes de médicaments (56 %), soit des changements au sein d'une même classe de médicament (43 %), soit une intensification du traitement par l'ajout d'une molécule (1 %). Le taux d'échec était significativement plus important dans le groupe lopinavir/ritonavir que dans le groupe éfavirenz (53 % contre 33 % ; p = 0,001). La survie médiane sur la période

d'observation était de 3,0 ans (IQR : 0,9-3,0) dans le groupe éfavirenz et de 2,0 ans (IQR : 0,2-3,0) dans le groupe lopinavir/ritonavir ; cette différence était statistiquement significative (test log-rank, $\chi^2 = 13,4$; $p < 0,0001$) (*figure 1*). La différence de durée de traitement avant échec entre les groupes éfavirenz et lopinavir/ritonavir était également significative dans la strate $CD4 \geq 350 \text{ cc/mm}^3$ (2,8, contre 1,6 ans ; $\chi^2 = 8,6$; $p < 0,0001$), mais non significative dans la strate $CD4 > 350 \text{ cc/mm}^3$. Le modèle de Cox a identifié deux facteurs associés à la « durée de traitement avant échec » : être traité par lopinavir/ritonavir multiplie par 1,7 le risque instantané de changer de traitement (HR : 1,7 ; IC 95 % : 1,3-2,4 ; $p = 0,004$) ; être âgé de plus de 40 ans multiplie par 1,5 ce risque (HR : 1,5 (1,1-2,0) ; $p = 0,04$) ; enfin, bien que n'étant pas significatif ($p > 0,05$), le fait d'initier le traitement au seuil de $CD4 \leq 350 \text{ cc/mm}^3$ multipliait ce risque par 1,4 (HR : 1,4 (1,0-2,0) ; $p = 0,08$) (*tableau 2*).

À partir de la distribution paramétrique de Weibull, la médiane de la durée sous un même traitement avant échec était atteinte à 20,2 et 17,7 ans dans le groupe éfavirenz, selon l'âge du patient à l'initiation (< 40 et ≥ 40 ans, respectivement), comparativement à 16,7 et 15,0 ans dans le groupe lopinavir/ritonavir, respectivement.

Les coûts

Le nombre moyen d'hospitalisations, le nombre de consultations et le nombre de tests par patient-année n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (résultats non présentés). En moyenne, dans chaque groupe, les patients avaient eu une consultation médicale par mois et une mesure des CD4 et de la charge virale tous les six mois. 14 % des patients ont été hospitalisés, avec, en moyenne, un séjour à l'hôpital par année de suivi. La moyenne des coûts de prise en charge (hors antirétroviraux) était de 465 US\$ par patient-année, coûts qui variaient entre 408 US\$ pour les patients sous éfavirenz à 648 US\$ par patient-année pour ceux sous lopinavir/ritonavir. Lorsque les coûts des antirétroviraux étaient pris en compte, la moyenne du coût total était sensiblement plus élevée dans le groupe lopinavir/ritonavir (2 184 US\$, contre 1 108 US\$ par patient-année, respectivement). Les coûts des antirétroviraux représentaient 79 % contre 82 % du coût total par patient au cours de la période de suivi, dans le groupe éfavirenz et lopinavir/ritonavir, respectivement. Les patients avec un taux de $CD4 \leq 350 \text{ cc/mm}^3$ à l'initiation avaient un coût total de prise en charge significativement plus élevé (1 486 US\$ par patient-année), comparés aux patients ayant initié le traitement avec des $CD4 > 350 \text{ cc/mm}^3$ (1 033 US\$ par patient-année) ($p < 0,01$).

Le ratio coût-efficacité

Le traitement de première ligne avec l'éfavirenz était associé à une meilleure durée de traitement avant échec et à un coût moindre comparé au traitement sous lopinavir/ritonavir (*tableau 3*). Traiter avec éfavirenz est donc une stratégie dominante, permettant une économie de coûts pour un gain de « survie », et cela quel que soit le taux de CD4.

L'analyse de sensibilité montrait des résultats toujours en faveur d'une dominance stricte du traitement de première ligne avec éfavirenz sur le traitement avec lopinavir/ritonavir. Dans un scénario où on faisait l'hypothèse d'une diminution du prix du lopinavir/ritonavir de 80 %, le traitement avec éfavirenz n'était plus une stratégie strictement dominante, le groupe lopinavir/ritonavir devenant même moins couteux, en prenant la borne haute basse (75 %) de l'intervalle interquartile pour la variable « durée de traitement avant échec ».

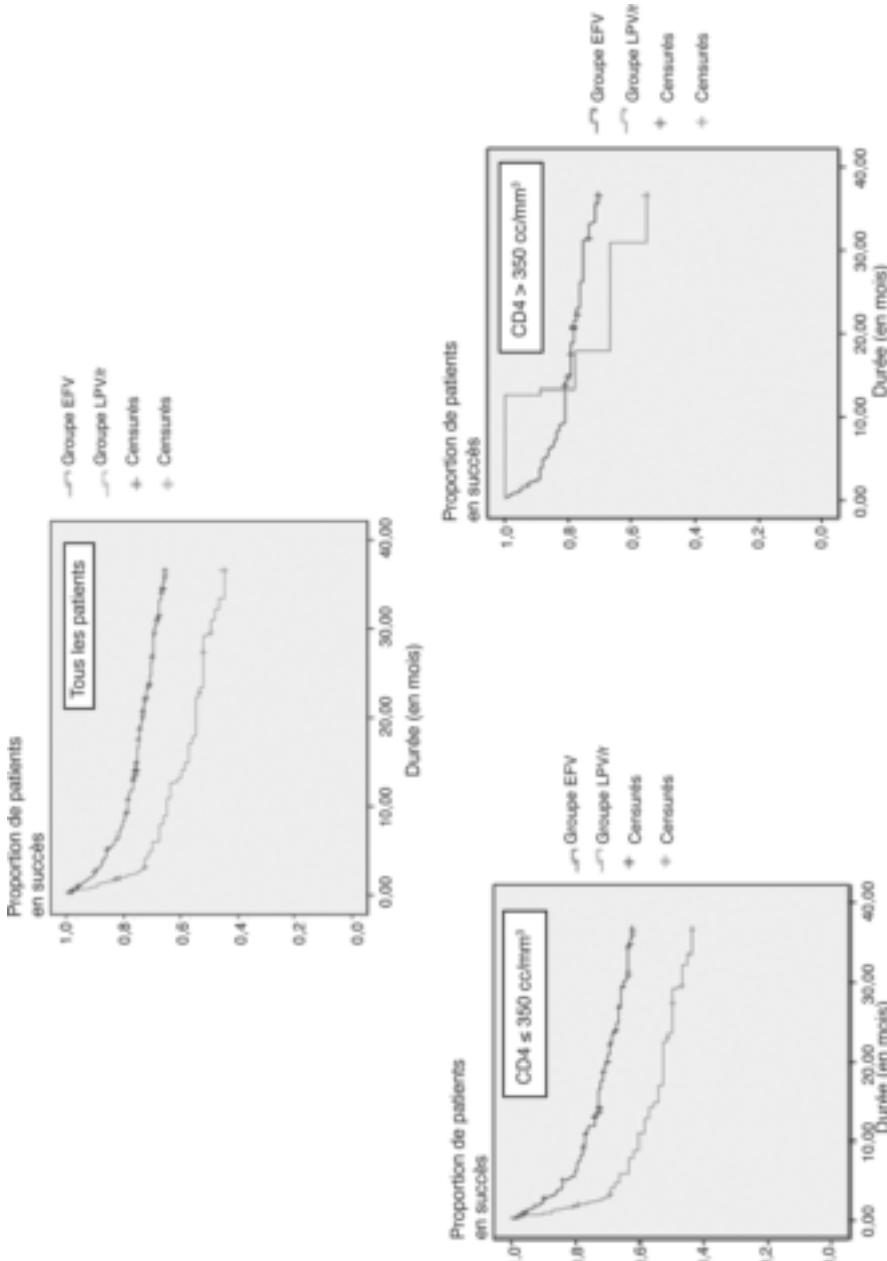


Figure 1
Kaplan-Meier de la moyenne de survie (durée avant changement de traitement)

Tableau 2
Modèle de Cox

Variables	Estimation de β	Écart-type β	Hazard ratio = $\exp(\beta)$	IC 95 %	<i>p</i>
Homme	0,27	0,25	1,3	(0,8-2,0)	0,28
Âge >40 ans	0,38	0,19	1,5	(1,1-2,0)	0,04
Niveau d'éducation primaire	- 0,06	0,19	0,9	(0,7-1,3)	0,72
Être de race blanche	0,18	0,20	1,2	(0,9-1,7)	0,35
Hétérosexuels	0,18	0,24	1,2	(0,8-1,8)	0,46
Épisode d'usage de drogue intraveineuse	0,05	0,25	1,1	(0,7-1,6)	0,84
Initier avec AZT+3TC+LPV/r	0,56	0,19	1,7	(1,3-2,4)	0,004
CD4 \leq 350 cc/mm ³ à l'initiation	0,35	0,20	1,4	(1,0-2,0)	0,08
Stade sida à l'initiation	0,06	0,21	1,1	(0,7-1,5)	0,77
Année de l'initiation					
2002	- 0,31	0,26	0,7	(0,5-1,1)	0,25
2003	- 0,07	0,22	0,9	(0,6-1,3)	0,74
2004	- 0,33	0,26	0,7	(0,5-1,1)	0,20

IC : intervalle de confiance.

AZT+3TC+LPV/r : zidovudine + lamivudine + lopinavir/ritonavir.

Discussion

Cette étude fournit une évaluation unique des résultats et des coûts d'un centre de traitement du VIH/sida au Brésil. Elle compare une cohorte de patients infectés par le VIH initiant un traitement avec éfavirenz avec une cohorte de patients en tous points similaires au premier groupe sur le plan des caractéristiques immunologiques, cliniques et sociodémographiques et recevant en première intention de traitement un régime avec un inhibiteur de la protéase boosté, à savoir lopinavir/ritonavir. De cette comparaison, il ressort : d'une part, une augmentation de la durée sous un même traitement avant échec dans le groupe éfavirenz, comparé au groupe lopinavir/ritonavir ; d'autre part, des coûts significativement différents pour les antirétroviraux entre les deux stratégies (4,27 US\$ contre 1,93 US\$ par jour pour le schéma associant le lopinavir/ritonavir et le schéma avec éfavirenz), sans différence significative pour les autres catégories de coûts. En conclusion, le traitement avec éfavirenz est une stratégie dominante.

En accord avec des essais cliniques [16-18] et des évaluations économiques menées dans les pays à ressources limitées et reposant soit sur des données d'observation [19, 20], soit sur des modèles de simulation [21-23], notre étude montre la corrélation entre la mesure des CD4 à l'initiation du traitement et la survenue d'un échec, le pourcentage d'échecs étant plus élevé chez les patients avec des valeurs de CD4 \leq 350 cc/mm³ à l'initiation. De la même manière, l'initiation d'une thérapie hautement active à plus de 40 ans était associée, dans

notre étude, à un risque plus élevé d'échecs au traitement. Ces deux résultats donnent à penser que le démarrage précoce d'un traitement hautement actif (et donc un recours plus précoce aux tests de dépistage de l'infection à VIH) est une condition importante pour une meilleure prise en charge du VIH/sida. Cela présente un intérêt particulier dans les pays à ressources limitées où l'incidence des manifestations opportunistes, y compris la tuberculose et les infections bactériennes, est sensiblement plus élevée que dans les pays à revenu élevé et pourrait être associée à des taux de mortalité plus élevés chez les patients initiant un traitement hautement actif. Inversement, initier une multithérapie au stade sida n'a pas d'influence significative sur le critère d'efficacité retenu. Ce résultat peut être dû à un biais de sélection lié au fait que, dans notre échantillon (plus de 80 %), la plupart des patients a initié le traitement au stade sida.

Tableau 3
Coût total par patient-année, médiane et intervalle interquartile (IIQ) de la survie avant changement de traitement (en années) et coût-efficacité de la stratégie éfavirenz, versus la stratégie lopinavir/ritonavir (en US\$ 2008)

	2 INTI + EFV	2 INTI + LPV/r
Tous les patients		
Coûts annuels (PPA)	804	1 724
Médiane de la survie (années, IIQ)	3,0 (0,9-3,0)	1,9 (0,2-3,0)
ICER (coût par année de vie gagnée)	Dominante	
Patients avec CD4 ≤ 350 cc/mm³ à l'initiation		
Coûts annuels (PPA)	786	1 694
Médiane de la survie (années, IIQ)	2,9 (0,7-3,0)	1,6 (0,2-3,0)
ICER (coût par année de vie gagnée)	Dominante	
Patients avec CD4 > 350 cc/mm³ à l'initiation		
Coûts annuels (PPA)	819	1 737
Médiane de la survie (années, IIQ)	3,0 (1,7-3,0)	3,0 (1,3-3,0)
ICER (coût par année de vie gagnée)	Dominante	

INTI + EFV : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse + éfavirenz.

INTI + LPV/r : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse + lopinavir/ritonavir.

ICER : ratio coût-efficacité incrémental.

La durée sous un même traitement avant échec plus élevée dans le groupe éfavirenz doit être mise en balance avec la forte proportion d'interruptions thérapeutiques dans ce même groupe. En effet, plus de 62 % des échecs de traitement dans le groupe éfavirenz consistait à changer de classes de médicaments pour passer d'un schéma 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse à un schéma 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur de la protéase boosté par le ritonavir. Dans le groupe lopinavir/ritonavir, moins de 45 % des patients en échec ont changé de classes thérapeutiques ($p < 0,0001$). Ces résultats confirment le risque plus élevé de résistance aux médicaments

antirétroviraux avec les régimes à base d'efavirenz [24-26]. La hausse attendue des coûts associée au passage à des traitements de seconde ligne souligne l'importance de rechercher la meilleure des stratégies de première ligne, tant sur le plan clinique que sur le plan économique, afin de contribuer à la définition de politiques de santé publique efficaces et viables sur le long terme [27].

Dans notre étude, avec le scénario optimiste d'une chute du prix du lopinavir/ritonavir de 80 %, c'est-à-dire 400 US\$ par an pour la combinaison zidovudine + lamivudine + lopinavir/ritonavir, l'initiation d'un traitement de première ligne avec lopinavir/ritonavir devenait coût-efficace. Si une telle diminution des prix des médicaments pouvait être atteinte, le traitement avec lopinavir/ritonavir pourrait être d'un bon rapport coût-efficacité au Brésil et, probablement, dans des contextes similaires, où cette option est aujourd'hui uniquement considérée comme un traitement de seconde ligne. Une telle baisse est-elle réaliste ? Depuis 2002, la proportion du budget du programme brésilien de lutte contre le VIH/sida consacrée à l'achat des antirétroviraux a connu une augmentation significative avec le recours à des antirétroviraux brevetés [3, 8, 11]. Dans la mesure où le brevet exerce une pression à la hausse sur les prix, il peut considérablement entraver l'acheminement des nouveaux antirétroviraux dans les pays à ressources limitées. Ainsi, de nouveaux médicaments ont tendance à être exclus des schémas de première ligne, voire même des schémas de seconde ligne, lorsque des options moins onéreuses existent et sont dans une certaine mesure efficaces [28]. Cependant, depuis 2010 et grâce à l'accord signé entre la Fondation Clinton et la compagnie pharmaceutique Matrix, une co-formulation générique atazanavir, ritonavir, associée à une combinaison à dose fixe de ténofovir + lamivudine est disponible à 425 US\$ par patient et par an. Ce nouveau traitement pourrait exercer une pression décisive sur les prix des médicaments, ce qui profiterait aux pays comme le Brésil [29, 30].

Il existe plusieurs limites à cette analyse. Une limite importante de notre étude et qui est partagée par l'ensemble des études de cohorte observationnelles est que l'impact des interventions sur la survie à long terme des patients n'a pu être évaluée [19, 31]. Une seconde limite, également partagée par les études observationnelles, est qu'on ne peut exclure la possibilité de biais de sélection à l'inclusion des patients dans les deux groupes. Cependant, de telles études offrent la possibilité d'évaluer les alternatives de traitement fondées sur la pratique réelle, et des méthodes statistiques ont été mises en œuvre pour limiter les biais potentiels. De même, il faut être prudent quant à la généralisation des résultats, car un seul centre au Brésil a été utilisé pour estimer l'efficacité et le coût des soins. Dans l'État de São Paulo, 75 000 malades atteints du VIH/sida étaient sous traitements hautement actifs en 2007, traitements fournis par le système public de santé, la grande majorité d'entre eux étant suivie dans plus de 170 services publics de santé. Le centre de São Paulo est un de ces services et suit actuellement environ 4 000 patients atteints du VIH/sida. Enfin, les coûts évalués incluent uniquement les coûts directs ; les coûts indirects n'ont pas été pris en compte, car de telles données sur la perte de productivité n'étaient pas disponibles.

Conclusions

Les conclusions de cette étude montrent que la stratégie de première ligne fondée sur les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, l'éfavirenz, dans le cas présent, est préférable, comparée aux stratégies initiant avec un inhibiteur de la protéase boosté par le ritonavir, au regard des résultats cliniques et en termes de rapport coût-efficacité, dans le contexte du centre de São Paulo, et probablement dans des contextes similaires au Brésil. Nos résultats montrent également qu'une multithérapie initiée précocement (c'est-à-dire lorsque le taux de CD4 est supérieur à 350 cc/mm³) a un effet positif sur la durée sous un même traitement de première ligne et sur les coûts de prise en charge.

Références bibliographiques

1. Ministry of Health. AIDS: the Brazilian experience. Brazil. 2001.
2. Okie S. Fighting HIV-lessons from Brazil. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1977-1981.
3. Greco DB, Simao M. Brazilian policy of universal access to AIDS treatment: sustainability challenges and perspectives. *Aids* 2007 ; 21 (suppl 4) : S37-45.
4. WHO, UNAIDS, UNICEF. *Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector-progress report*. Geneva, 2008.
5. UNAIDS. *Report on the global AIDS epidemic*. UNAIDS, Geneva, 2008.
6. Orsi F, Hasenclever L, Fialho B, Tigre P, Coriat B. Intellectual property rights, anti-AIDS policy and generic drugs: lessons from the Brazilian public health program. In : Moatti JP, Souteyrand Y, Barnett T, Dumoulin J, Flori YA, Eds, *Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries. Issues and challenges*. Anrs, Paris, 2003, 109-35.
7. Le Loup G, de Assis A, Costa-Couto M, Thoenig J, Fleury S, Camargo K, B L. The Brazilian experience of “scaling-up”: a public policy approach. In : Coriat B, Ed, *The Political Economy of HIV/AIDS in Developing Countries*. Edward Elgar, Cheltenham, 2008, 105-19.
8. Nunn AS, Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S, Salomon JA. Evolution of antiretroviral drug costs in Brazil in the context of free and universal access to AIDS treatment. *PLoS Med* 2007 ; 4 : e305.
9. D'Almeida C, Hasenclever L, Krikorian G, Orsi F, Sweet C, Coriat B. New antiretroviral treatments and post-2005 TRIPs constraints: first moves towards IP flexibilization in developing countries. In : Coriat B, Ed., *The political economy of HIV/AIDS in developing countries : TRIPs, public health systems and free access*. Edward Elgar Publishing, Northampton and Anrs, Paris, 2008, 25-50.

10. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, *et al.* Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2095-106.
11. Chauveau J, Meiners C, Luchini S, Moatti J. Evolution of prices and quantities of ARV drugs in African countries: from emerging to strategic markets. In : Coriat B, Ed, *The political economy of HIV/AIDS in developing countries : TRIPs, public health systems and free access*. Edward Elgar Publishing, Northampton and Anrs, Paris, 2008, 78-100.
12. Mugavero MJ, Pence BW, Whetten K, Leserman J, Swartz M, Stangl D, Thielman NM. Predictors of AIDS-related morbidity and mortality in a southern U.S. Cohort. *AIDS Patient Care STDS* 2007 ; 21 : 681-90.
13. Chou R, Fu R, Huffman LH, Korthuis PT. Initial highly-active antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: discrepancies between direct and indirect meta-analyses. *Lancet* 2006 ; 368 : 1503-15.
14. Schackman BR, Gebo KA, Walensky RP, Losina E, Muccio T, Sax PE, *et al.* The lifetime cost of current human immunodeficiency virus care in the United States. *Med Care* 2006 ; 44 : 990-7.
15. Carrieri P, Spire B, Duran S, Katlama C, Peyramond D, Francois C, *et al.* Health-related quality of life after 1 year of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 ; 32 : 38-47.
16. Badri M, Lawn SD, Wood R. Short-term risk of AIDS or death in people infected with HIV-1 before antiretroviral therapy in South Africa: a longitudinal study. *Lancet* 2006 ; 368 : 1254-59.
17. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *Aids* 2002 ; 16 : 201-7.
18. Dragsted UB, Mocroft A, Vella S, Viard JP, Hansen AB, Panos G, *et al.* Predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: a EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2004 ; 190 : 148-55.
19. Badri M, Cleary S, Maartens G, Pitt J, Bekker LG, Orrell C, Wood R. When to initiate highly active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa? A South African cost-effectiveness study. *Antivir Ther* 2006 ; 11 : 63-72.
20. Loubiere S, el Filal KM, Sodqi M, Loundou A, Luchini S, Cleary S, *et al.* When to initiate highly active antiretroviral therapy in low-resource settings: the Moroccan experience. *Antivir Ther* 2008 ; 13 : 241-51.
21. Freedberg KA, Kumarasamy N, Losina E, Cecelia AJ, Scott CA, Divi N, *et al.* Clinical impact and cost-effectiveness of antiretroviral therapy in India: starting criteria and second-line therapy. *Aids* 2007 ; 21 (suppl 4) : S117-128.
22. Goldie SJ, Yazdanpanah Y, Losina E, Weinstein MC, Anglaret X, Walensky RP, *et al.* Cost-effectiveness of HIV treatment in resource-poor settings – the case of Côte d'Ivoire. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1141-53.
23. Walensky RP, Wolf LL, Wood R, Fofana MO, Freedberg KA, Martinson NA, *et al.* When to start antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Ann Intern Med* 2009 ; 151 : 157-66.
24. Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis* 2008 ; 47 : 712-22.

25. Kouanfack C, Montavon C, Laurent C, Aghokeng A, Kenfack A, Bourgeois A, et al. Low levels of antiretroviral-resistant HIV infection in a routine clinic in Cameroon that uses the World Health Organization (WHO) public health approach to monitor anti-retroviral treatment and adequacy with the WHO recommendation for second-line treatment. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 1318-22.
26. Lima VD, Gill VS, Yip B, Hogg RS, Montaner JS, Harrigan PR. Increased resilience to the development of drug resistance with modern boosted protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2008 ; 198 : 51-58.
27. Wolf LL, Ricketts P, Freedberg KA, Williams-Roberts H, Hirschhorn LR, Allen-Ferdinand K, et al. The cost-effectiveness of antiretroviral therapy for treating HIV disease in the Caribbean. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 ; 46 : 463-71.
28. Meiners C. Patentes farmacêuticas e saúde pública: desafios à política brasileira de acesso ao tratamento anti-retroviral. *Cadernos de Saúde Pública* 2008 ; 24 : 1467-78.
29. Adlington R, Richens J, Shahmanesh M. First-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: time to reconsider? *J Infect Dis* 2009 ; 199 : 1407 ; author reply 1407-08.
30. Harrigan P, Lima V, Montaner J. Reconsidering first-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: the need for operational research. *J Infect Dis* 2009 ; 199 : 1407-08.
31. Paton NI, Chapman CA, Sangeetha S, Mandalia S, Bellamy R, Beck EJ. Cost and cost-effectiveness of antiretroviral therapy for HIV infection in Singapore. *Int J STD* 2006 ; 17 : 699-705.

Partie II

Propriété intellectuelle : les nouveaux enjeux

Chapitre 3

Propriété intellectuelle et sida dans les pays en développement : innovation, éthique et accès aux produits pharmaceutiques

Cristina Possas¹

Résumé

Dans ce chapitre, nous analysons les relations existant entre les systèmes d'innovation, la réglementation des activités de recherche et développement (R&D) dans le secteur pharmaceutique et la réglementation relative à la propriété intellectuelle dans les pays en développement. Nous discuterons l'impact du scénario dit post-ADPIC (post-TRIPs² en anglais) sur les fabricants locaux d'antirétroviraux génériques et sur l'accès des patients à ces médicaments. Nous analyserons comment les restrictions actuelles en matière de propriété intellectuelle ont entraîné une augmentation des prix et dressé, dans ces pays, de nouveaux obstacles à l'accès aux antirétroviraux, auxquels s'ajoutent leurs implications en termes d'éthique et de droits de l'homme. Nous discuterons les scénarios qu'il est possible d'envisager, en examinant les alternatives présentes sur la scène internationale, tels les nouveaux mécanismes de financement des activités de recherche et développement et des initiatives comme le « Patent Pool » de l'Unitaid ; en effet, celles-ci devraient permettre de minorer les conséquences des contraintes juridiques et des barrières commerciales limitant l'accès aux antirétroviraux.

Mots-clés : innovation, propriété intellectuelle, VIH/sida, médicaments antirétroviraux, pays en développement (PED)

Dans un contexte mondial caractérisé par un environnement hautement compétitif et par la crise économique récente, la mise en œuvre effective de systèmes d'innovation nationaux, les défis posés par la réglementation et par l'enregistrement de procédés et de produits et les politiques en matière de propriété intellectuelle, soulèvent la question cruciale du savoir-faire économique.

¹ Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas (Mestrado e Doutorado), Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil.

² TRIPs : Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, World Trade Organization - Organisation mondiale du commerce (OMC), 1995.

Dans ce nouvel environnement, les économies émergentes, telles celles de la Chine, de l'Inde, du Brésil et de la Russie, voient leurs capacités locales de formuler des politiques scientifiques, technologiques et industrielles renforcées et les résultats des activités qui leur sont associées protégés. Ces économies tentent actuellement de dépasser leurs contraintes locales concernant la régulation, par la mise en place de structures institutionnelles et réglementaires dans les domaines de l'éthique, de la biosécurité, des évaluations en matière de propriété intellectuelle et d'enregistrement des produits. De ce fait, ces deux dernières décennies, de nouvelles procédures institutionnelles et juridiques ont été instituées au sein des structures locales, reflétant, d'une part, les améliorations significatives des capacités des gouvernements et, d'autre part, les demandes extérieures croissantes de la part de nouveaux contacts commerciaux internationaux.

Toutefois, l'un des principaux défis auxquels ces pays et d'autres pays en développement (PED) doivent faire face actuellement est d'adapter la mise en œuvre de ces politiques aux conditions spécifiques de chaque secteur économique, étant donné les variations considérables des demandes de réglementation d'un secteur à l'autre et étant donné l'impact de leurs procédures.

Cela est particulièrement vrai pour les secteurs économiques liés à la qualité de vie et à la survie des populations, c'est-à-dire ceux des produits pharmaceutiques et de l'agriculture, pour lesquels, procédures et réglementations requièrent des stratégies spécifiques et bien élaborées de la part des gouvernements. En effet, parce qu'ils font appel à des concepts sociaux et éthiques, ces secteurs font l'objet, dans les pays industrialisés, d'un débat politique intense sur les droits de l'homme pour l'accès, d'une importance vitale, aux médicaments et aux aliments. Dans le secteur pharmaceutique, la pandémie de sida, qui affecte 33 millions de personnes dans le monde, a amplifié les contradictions, particulièrement depuis 2005, après la fin de la période de sauvegarde de dix ans liée à l'accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC-TRIPs en anglais), conduisant à augmenter les restrictions légales imposées aux fabricants de génériques d'antirétroviraux dans les pays en développement (PED). Ces restrictions ont contribué à l'augmentation considérable du coût du traitement par patient.

En conséquence, pour faire face à ces prix de plus en plus élevés, les PED sont devenus de plus en plus dépendants des licences obligatoires et des autres « flexibilités » de l'accord ADPIC qui sont souvent difficiles à mettre en pratique, en raison des pressions politiques et économiques. En outre, plusieurs de ces pays subissent des pressions internationales pour signer des accords de libre commerce (Free Trade Agreements – FTA) draconiens, ce qui limite certaines de ces « flexibilités ». Selon ce nouveau scénario, la juridiction internationale actuelle de la propriété intellectuelle constitue, de toute évidence, une impasse, ce qui incite les gouvernements et les organisations internationales à chercher des stratégies alternatives.

Nous ferons ici un bref récapitulatif des relations existant entre les systèmes d'innovation, la réglementation des activités de recherche et développement (R&D) dans le secteur pharmaceutique et la propriété intellectuelle, en discutant les conséquences, pour les fabricants de génériques, des restrictions actuelles dans la sphère légale de la propriété intellectuelle, qui ont entraîné une augmentation des prix et dressé de nouvelles barrières pour l'accès à ces médicaments

dans les pays en développement. Nous conclurons, enfin, en examinant les alternatives qui apparaissent sur la scène internationale.

Les systèmes d'innovation : des défis pour les économies émergentes

Plusieurs études de cas ont été publiées sur les systèmes d'innovation dans différents pays [1, 2]. Elles montrent que les relations entre la propriété intellectuelle et l'innovation sont complexes et devraient être abordées en tenant compte, dans chaque pays, des conditions locales spécifiques du secteur économique concerné. Une conclusion importante peut être tirée de ces études : la propriété intellectuelle n'est que l'un des éléments de la politique d'innovation et il n'existe aucune preuve, dans la plupart des secteurs économiques, permettant de la considérer comme seule responsable des innombrables contraintes à l'innovation.

Ces études montrent également, que les régimes de propriété intellectuelle stricts limitent le flux d'informations et retardent l'innovation dans des secteurs économiques spécifiques. En fait, dans la recherche médicale et, en particulier, dans le secteur pharmaceutique, certains auteurs [3, 4] ont donné des exemples de retards en matière d'innovation et de diminution du nombre de nouveaux médicaments approuvés, conséquences d'une protection rigide de la propriété intellectuelle et d'autres contraintes réglementaires.

Le Brésil, comme d'autres pays à économie émergente, fait des efforts significatifs pour stimuler la capacité locale de production et pour promouvoir l'innovation dans le secteur des produits pour la santé publique, tels que les antirétroviraux et les vaccins contre le VIH. Ces efforts ont entraîné un accroissement significatif des sources de financements destinées au développement de nouveaux médicaments préventifs et thérapeutiques. Ils ont également permis d'appuyer les centres de recherche de référence du pays, pour créer des conditions favorables au développement de nouveaux produits, en améliorant l'infrastructure clinique et l'infrastructure de laboratoire.

Ces initiatives ont été renforcées par la mise en place de normes reconnues internationalement et de critères pour la certification de laboratoires de recherche et de centres cliniques engagés dans la R&D. Ces pays organisent aussi des réseaux de recherche axés sur la découverte et l'innovation, en encourageant la coopération entre des groupes de pointe et des groupes en émergence et en soutenant leur participation à des études multicentriques internationales. Ils font également des investissements stratégiques dans l'infrastructure technologique et les ressources humaines spécialisées, dans le but de monter des plateformes technologiques pour le développement des produits pharmaceutiques et des vaccins recombinants.

En même temps, par le biais d'accords internationaux de transfert de technologies, ils veillent à ce que le développement et la production de ces produits s'effectuent dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF – GMP en anglais), conformément aux règles de biosécurité et à la certification des laboratoires concernés, et veillent également à la réalisation d'études cliniques qui soient conformes aux normes internationales...

Il s'agit là de défis qui impliquent que les gouvernements fédéraux mènent des négociations pour soutenir les conditions de ces transferts, en faisant usage de leur force politique et de leur pouvoir d'achat. Ces initiatives de transfert de technologies sont appuyées par des politiques gouvernementales industrielles et technologiques garantissant les ressources financières nécessaires, les nouvelles technologies requérant une longue période de développement et de production.

Un autre résultat important en matière d'innovation est l'existence de politiques locales et de mécanismes visant à promouvoir les partenariats publics-privés. Au Brésil, par exemple, les dispositions juridiques nécessaires existent déjà, telles que la loi récente sur l'innovation autorisant l'achat anticipé d'innovations technologiques et la législation régissant les partenariats publics/privés, qui restent cependant encore peu nombreuses. Il est indispensable que soit assurée la disponibilité de ressources pour soutenir l'innovation dans les PED, mais, surtout, que soit assuré un financement à long terme « soutenable » par le biais de la coordination inter-agences et avec la participation du secteur privé.

La réglementation de l'innovation

Le développement des innovations technologiques et biomédicales (médicaments, vaccins, kits de dépistage) incite les pays industrialisés comme les PED à établir des structures de réglementation en matière de bioéthique, de biosécurité, de propriété intellectuelle et d'enregistrement de produits, afin de protéger les consommateurs et les innovateurs en fournissant des évaluations de qualité. La mise en place de ces structures dans ces pays constitue un défi important, dans un environnement commercial global qui évolue rapidement et va certainement entraîner des changements drastiques dans les systèmes nationaux, en ce qui concerne la science, la technologie et les systèmes de santé.

L'enregistrement des antirétroviraux

Le long processus qui s'étend de la création d'un médicament antirétroviral dans un laboratoire jusqu'à ce que les patients y aient accès est complexe et difficile. Avant qu'un médicament soit disponible sur le marché, il doit passer par de nombreux contrôles, y compris l'enregistrement du produit, afin d'obtenir un aval de commercialisation auprès d'une autorité nationale de réglementation compétente, généralement le ministère de la Santé. Cette autorisation est l'une des conditions pour que le fabricant puisse vendre ou distribuer le médicament dans le pays. Le processus d'évaluation prend de 6 à 24 mois, selon les pays.

Normalement, l'organisme de réglementation du pays examine les données soumises par le fabricant sur l'efficacité et la sécurité du médicament. Pour qu'un antirétroviral générique soit approuvé (exigence qui vaut pour tous les génériques), le fabricant doit passer par plusieurs étapes d'évaluation. Il doit faire la preuve que le produit contient autant de substance active que l'original, qu'il ne contient pas des quantités inacceptables de quelque autre substance que ce soit, qu'il est absorbé et distribué dans l'organisme de la même manière que l'original (bio-équivalent), qu'il se conserve bien, qu'il a été produit dans un laboratoire respectant les bonnes pratiques de fabrication.

Pendant le processus d'évaluation, le fabricant peut éventuellement être amené à fournir des données supplémentaires ou des précisions sur le produit. Des organisations internationales telles que l'OMS peuvent également être sollicitées pour conduire des études complémentaires, afin de confirmer les conclusions des personnes chargées de l'évaluation. Un nombre croissant de pays effectue également un audit des bonnes pratiques de fabrication des sites de production importants et n'accepte aucun médicament ne répondant pas à cette exigence.

Considérant l'urgence que constitue la pandémie de VIH/sida et la nécessité d'enregistrer et de fournir les antirétroviraux génériques aux PED, tout en s'assurant de leur qualité, certains auteurs [5] ont suggéré que soient délivrées par les agences de réglementation locales des autorisations provisoires pour un produit préalablement approuvé par la Food and agriculture organization (FAO) et/ou pré-qualifié par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dont les procédures sont rigoureuses ; cela permettrait un accès rapide à ces médicaments dans les pays les plus affectés par la pandémie. Ces auteurs préconisent que l'usage des médicaments autorisés à titre provisoire soit limité dans le temps et réservé aux services publics de santé et aux organisations non gouvernementales (ONG) où l'utilisation du médicament pourrait être régulièrement supervisée et contrôlée. Selon ces auteurs, cette autorisation provisoire pourrait être confirmée quand l'organisme de réglementation du pays aurait terminé de manière satisfaisante sa propre évaluation et pourrait être annulée si cet organisme trouvait une raison quelconque de ne pas approuver le produit.

La propriété intellectuelle : licence obligatoire et autres « flexibilités » de l'ADPIC

Jusqu'au milieu des années 1990, les pays en développement les plus avancés n'ont fourni aucune protection aux produits pharmaceutiques et aux produits alimentaires. Cette absence de protection traduisait d'une part, une vision selon laquelle l'état des connaissances, à ce moment-là, n'était pas suffisant pour procéder à la protection de ces produits et d'autre part, elle reposait sur l'argument selon lequel les barrières que constituent les brevets affecteraient de manière négative l'intérêt public dans des secteurs sociaux critiques.

Résultat des pressions de l'industrie pharmaceutique et des pays développés : l'entrée en force de l'accord sur les ADPIC à l'Organisation mondiale du commerce, soumettant les produits vitaux aux règles du commerce, a changé complètement le scénario au plan mondial.

Les cas du Brésil et de la Thaïlande illustrent bien ces changements. Les deux pays ont fait usage des licences obligatoires et des autres « flexibilités » de l'ADPIC dans le but d'obtenir des réductions de prix significatives sur les antirétroviraux essentiels.

En Thaïlande, en 2006, les laboratoires Abbott, qui avaient réduit le prix du lopinavir/ritonavir (commercialisé sous le nom de Kaletra[®]) à 500 US\$ par patient et par an pour les pays africains pauvres, ont tenté d'imposer au gouvernement de ce pays d'accepter une offre à 2 967 US\$. Sous la pression des manifestations d'activistes, ils ont réduit le prix à 2 000 US\$ pour les pays à revenus moyens. Toutefois, le prix de revient de ce médicament n'étant que de 400 US\$, le gouvernement thaïlandais a décidé d'émettre une licence obligatoire. Les

laboratoires Abbott ont riposté en refusant de mettre de nouveaux médicaments à la disposition de la Thaïlande pendant la durée de validité de la licence obligatoire.

En 2007, Merck a réduit le prix des antirétroviraux en Thaïlande (le prix de l'éfavirenz a été ramené à 244 US\$ par patient et par an) après que le gouvernement eût décidé d'émettre une licence obligatoire pour importer un générique de l'Inde. Merck ayant refusé de proposer au Brésil un prix inférieur à 580 US\$, le gouvernement a également émis une licence obligatoire et a commencé à importer l'éfavirenz de l'Inde, tout en se donnant les moyens technologiques pour le produire ultérieurement. Le Brésil a ainsi réduit ses coûts d'environ 30 millions de US\$ par an et, dans le budget des antirétroviraux du ministère de la Santé, la part consacrée à l'éfavirenz est passée de 12 % à 4 %.

Au Brésil, en 2005, quatre antirétroviraux, l'éfavirenz (Merck, Sharp & Dohme), le nelfinavir (Roche), le lopinavir/ritonavir (Abbott) et le ténofovir (Gilead Sciences) ont représenté plus de 70 % du budget du ministère de la Santé consacré à ces médicaments (soit 15 médicaments différents). Comme nous l'avons déjà mentionné, le Brésil payait ces médicaments quatre fois plus cher que les prix concédés aux pays en développement. Avec l'aval du président brésilien et du ministre de la Santé, le département des maladies sexuellement transmissibles/sida et hépatites virales a commencé à consulter des juristes, les laboratoires publics et les entreprises pharmaceutiques nationales, pour déterminer les procédures à engager pour émettre les licences obligatoires de ces médicaments. Ces consultations ont été marquées par un débat politique intense, certains acteurs du processus politique soutenant que l'émission de licences obligatoires pour plusieurs médicaments en même temps serait une erreur, car les conséquences et les pressions politiques seraient trop difficiles à gérer. Mais le président décida d'appuyer la décision et un document juridique fut préparé par le ministère de la Santé, déclarant d'intérêt public le lopinavir/ritonavir du laboratoire Abbott.

À ce moment-là, au grand étonnement de tous, le ministre de la Santé, qui jusqu'alors avait soutenu le projet et prononcé un discours à l'OMS, à Genève, soutenant l'émission de licences obligatoires, renonça à signer la licence obligatoire relative au Kaletra®. Il insista pour reprendre des négociations, infructueuses, sur les licences volontaires de ce médicament, comme de deux autres médicaments, le ténofovir et l'éfavirenz, avec les laboratoires Gilead et Merck, respectivement, et, finalement, décida de signer, pour le Kaletra®, un accord commercial inacceptable, favorable à Abbott.

Soumis à une forte pression politique et internationale, le ministère de la Santé essaya de justifier cette décision de dernière minute, en invoquant le manque de capacité de production de l'industrie nationale. Cet argument contredisait les estimations favorables de ce même ministère fournies par son programme national de lutte contre les maladies sexuellement transmissibles/sida (devenu aujourd'hui le département des maladies sexuellement transmissibles/sida et hépatites virales) ; elles seront confirmées ensuite par celles effectuées par le programme de développement des Nations unies, la Fondation Clinton et le groupe de travail sur la propriété intellectuelle du réseau brésilien pour l'intégration des peuples (REBRIP/ABIA, sigles en anglais), qui ont attesté de la capacité de production des laboratoires publics brésiliens et des entreprises privées du

pays. Un débat public en est résulté, mais sans que, jusqu'à présent, la licence obligatoire du Kaletra® n'ait été émise.

Ainsi, le Brésil n'a pas choisi de suivre la voie du gouvernement thaï pour le Kaletra®, acceptant au contraire, de manière surprenante, un accord draconien avec Abbott portant préjudice aux intérêts nationaux.

En dépit de diverses menaces et de tentatives d'émission de licences obligatoires pour les antirétroviraux de la part de plusieurs ministres de la Santé au Brésil au cours de la dernière décennie, ce n'est que tardivement qu'une mesure juridique a enfin été couronnée de succès pour un antirétroviral, l'efavirenz du laboratoire Merck. Le président brésilien a émis, en mai 2007, la licence obligatoire permettant de produire dans le pays, à moindre coût, un générique de ce médicament. Selon les estimations du gouvernement, cette version générique pourrait représenter une économie de 240 millions d'US\$ jusqu'en 2012, année d'expiration du brevet de Merck. Des estimations récentes du gouvernement brésilien indiquent que les négociations sur le prix et la licence obligatoire de l'efavirenz ont déjà eu pour conséquence une économie significative d'environ 75 millions d'US\$ pour le pays.

Un mois avant, le ministre brésilien de la Santé avait signé un décret selon lequel l'efavirenz était un médicament « d'intérêt public » et déclarant que le pays en achèterait le générique à un fabricant établi en Inde, si Merck n'offrait pas un meilleur prix.

Le Brésil donna à Merck un délai de sept jours pour répondre, demandant à ce laboratoire de réduire le coût par dose de 1,57 US\$ à 0,65 centimes d'US\$. Devant le refus de Merck, la licence obligatoire fut enfin émise par le président. Les réactions des entreprises multinationales et du « Brazil-US Business Council » furent très fortes. En revanche, les organisations de patients vivant avec le VIH/sida, dans le monde entier, ont célébré la décision du président comme une victoire importante.

Dans un rapport publié après cette décision, Merck déclara que le Brésil « peut payer plus cher que les pays les plus pauvres ou que ceux qui sont frappés plus durement par la maladie ». Un vice-président de Merck déclara même que les économies émergentes, comme celle du Brésil, « devaient aider le monde développé à couvrir les coûts de production des nouveaux médicaments et à lancer les bases de l'innovation en matière de médicaments ».

En dépit de ces succès et de quelques progrès réalisés par le Brésil et la Thaïlande dans l'usage de la licence obligatoire et d'autres « flexibilités », il convient de relever que le processus politique en est complexe : ces gouvernements sont exposés à des représailles et à des pressions de la part des activistes, comme de la part des entreprises et des organisations du commerce international, ce qui rend extrêmement difficile la mise en pratique de cette « flexibilité ». D'autres alternatives institutionnelles et juridiques sont indispensables et devraient être soumises à discussion.

Alternatives : l'initiative “Patent Pool” de l'Unitaid et les autres actions incitatives en matière de R&D

Il existe une prise de conscience croissante, surtout dans les pays développés, de l'urgence de reformuler le système international sur les droits de propriété

intellectuelle et de rendre celui-ci plus souple, en créant de nouveaux mécanismes pour compenser les investissements faits par les entreprises et les gouvernements en matière de R&D et en réduisant le prix des produits d'importance vitale.

Certaines entreprises pharmaceutiques multinationales prétendent cependant qu'il n'est pas possible de changer la structure internationale du droit de la propriété intellectuelle car cela ébranlerait leurs investissements à long terme en R&D et, par conséquent, leur capacité d'innovation. Selon elles, les brevets sur les antirétroviraux sont justifiés par les coûts très élevés qu'implique l'introduction sur le marché de nouveaux médicaments. Toutefois, les économistes ont estimé que les entreprises multinationales financent seulement un tiers de la R&D biomédicale dans le monde. Aux États-Unis et dans de nombreux autres pays industrialisés, la recherche dans ce domaine est menée pour l'essentiel par des universités et des instituts publics fortement soutenus par les gouvernements. En outre, dans ces pays, les entreprises privées bénéficient souvent d'importantes incitations fiscales de la part de ces mêmes gouvernements pour soutenir les partenariats scientifiques publics/privés.

Nombreux sont les patients vivant avec le VIH/sida, qui sont reconnaissants envers ces entreprises multinationales pour les progrès réalisés dans les traitements antirétroviraux, qui ont amélioré leur qualité de vie. Mais il convient de souligner que les innovations les plus significatives dans ce domaine ne sont pas le fait de ces entreprises, mais des structures académiques, avec un financement public considérable.

Des mécanismes incitatifs ont été proposés tel le Fonds pour la recherche et le développement (R&D Fund) dans le cas de la licence obligatoire, avec un paiement direct au détenteur du brevet et un pourcentage au Fonds, ainsi qu'une participation du détenteur du brevet versée au Fonds [6, 7]. Au Brésil, la création de ce Fonds a été incluse, en 2005, dans un arrêté (portaria) proposé par le programme maladies sexuellement transmissibles, sida, arrêté que le ministre de la Santé ne signera finalement pas.

Un nouveau système de financement a été conçu pour soutenir l'innovation, qui est le Fonds pour l'innovation médicale, dans lequel le marché des produits est séparé de celui des innovations, ces produits pouvant ainsi être mis à la disposition du public au prix des génériques, les innovateurs bénéficiant, eux, d'un système à part [8].

Outre cela, des Patent Pools [6], structures à but non lucratif de gestion collective des droits de propriété intellectuelle, peuvent également être créés. Récemment, l'Unitaid a mis en œuvre cette initiative, pleine de promesses, dans l'objectif de faire baisser significativement les prix des antirétroviraux, de faciliter la production de formulations ayant fait leurs preuves (par exemple, combinaisons à dose fixe et formulations à usage pédiatrique), en facilitant, par le biais de licences volontaires, l'accès des pays en développement à la propriété intellectuelle pour ces produits.

Cette initiative devrait permettre d'ouvrir les marchés pharmaceutiques monopolistiques à la compétition sur les génériques, les détenteurs de brevet acceptant volontairement d'accorder les licences de leurs brevets par le biais du Patent Pool, encourageant ainsi la production locale.

Le Patent Pool est conçu comme une organisation indépendante de l'Unitaid et comme une initiative volontaire de quelques gouvernements et d'ONG, reposant sur l'idée selon laquelle il n'est pas possible d'anticiper le résultat final des accords de licence, ni la couverture géographique des différents pays en développement et émergents sans cette structure de gestion collective de la propriété intellectuelle. Afin d'éviter de payer des royalties pour des brevets douteux, prolongeant de manière artificielle la vie de brevets sur des produits pharmaceutiques, les accords de licence du Patent Pool stipuleront que les brevets qui ont été rejetés ou ne sont pas exploités ne donneront pas lieu au versement de royalties.

Étant donné qu'il ne sera sans doute pas possible pour l'Organisation mondiale de la santé d'abriter le Patent Pool de l'Unitaid, en raison des immunités dont bénéficie cette organisation et pour d'autres questions légales limitant la possibilité des détenteurs de brevets de protéger leurs droits en cas de litige, la création d'une nouvelle organisation indépendante est envisagée.

Certaines ONG et certains gouvernements, y compris celui du Brésil, avaient exprimé l'opinion que le nouvel environnement politique mondial créé par cette initiative, indépendante de l'OMS, pourrait rendre plus difficile la mise en œuvre complète des « flexibilités » de l'ADPIC. Mais pour l'Unitaid, cette action, volontaire, n'a aucun rapport, évidemment, avec le droit des pays de faire usage des « flexibilités » de l'ADPIC.

Récemment, de nouvelles stratégies et de nouvelles actions pour stimuler l'innovation et développer les applications commerciales de R&D, telles la création de réseaux de recherche et des initiatives favorisant le libre accès au savoir-faire, ont vu le jour. Elles offrent une alternative importante pour les pays émergents et en développement [9].

Accès aux antirétroviraux : éthique et droits de l'homme

Conséquence de la crise économique mondiale, le scénario le plus probable est celui d'une détérioration de l'accès aux antirétroviraux dans la majorité des PED, aux environs de 2015, et particulièrement dans les pays africains, scénario qui constitue le plus grand défi pour les organisations internationales et les gouvernements. Les restrictions de l'accès aux soins que subissent les populations les plus pauvres affectées par la pandémie suscitent, sur la scène internationale, un débat sur les questions éthiques et des droits de l'homme.

Il est vrai que, au cours des cinq dernières années, plusieurs initiatives internationales et locales ont permis, dans ces pays, de multiplier par dix le nombre de patients traités par des antirétroviraux [10] ; en effet, ceux-ci sont maintenant au nombre de quatre millions, grâce à la mise à disposition de médicaments à bas prix fabriqués en Inde et en Chine (ces pays étant les producteurs les plus importants de principes actifs et de médicaments génériques), favorisant en cela une compétition intense sur ce marché et permettant d'abaisser les prix.

Toutefois, depuis l'adhésion de ces pays à l'accord ADPIC, plusieurs de ces médicaments sont maintenant protégés par des brevets et les coûts par patient ont augmenté avec le changement rapide de l'environnement mondial.

Selon des rapports internationaux, la demande en antirétroviraux dans les PED augmente rapidement et seuls 42 % des 9,5 millions de personnes qui avaient besoin de ce traitement, en 2008, en ont bénéficié. En outre, plusieurs pays sont

passés du régime de première ligne à des régimes de seconde ligne à des prix plus élevés, les médicaments étant protégés par des brevets.

Enfin, avec la crise économique récente, on estime que les besoins mondiaux en termes de financement pour le VIH, qui étaient de 7,4 milliards d'US\$, en 2009, passeront à 19,3 milliards d'US\$, en 2015. L'Unitaid prévoyait, avant la crise, un bond du financement mondial de 20 millions d'US\$ par an jusqu'en 2015. Cette situation sera certainement encore aggravée par la récente réduction des budgets nationaux de la santé dans de nombreux pays et la diminution des contributions des bailleurs de fonds internationaux. Ce scénario aura certainement des répercussions dans les pays industrialisés, car la mise à disposition de médicaments à bas prix par les producteurs de génériques en Inde et en Chine constituait l'essentiel de la disponibilité des antirétroviraux dans le monde entier.

Le département des maladies sexuellement transmissibles/sida et hépatites virales du Brésil, conformément à la loi, assure, depuis 1996, l'accès aux soins et aux antirétroviraux de tous les patients vivant avec le VIH/sida pour lesquels ils sont indiqués. En seulement six ans, de 1996 à 2002, cette politique a eu pour résultat un déclin impressionnant de 70 % de la mortalité et de 80 % de la morbidité, entraînant à son tour un déclin de 70 % des hospitalisations, soit une économie de 2,2 milliards d'US\$ pour le pays.

Au cours de la dernière décennie, les efforts entrepris pour produire localement certains des antirétroviraux de première génération et pour importer des principes actifs de Chine et d'Inde ont permis au Brésil de négocier des réductions de prix avec les entreprises pharmaceutiques multinationales. En fait, dans certains pays en développement et pays émergents comme le Brésil, la possibilité d'introduire des génériques sur leur marché a été considérée comme une stratégie à adopter pour faire baisser les prix des antirétroviraux [11]. Cependant, il faut souligner que, malgré son succès, cette stratégie s'est heurtée à des obstacles significatifs après 2004, quand les prix ont à nouveau augmenté, à cause de la mise sur le marché de nouveaux médicaments, mais également à cause de la réduction de la concurrence et de l'élévation des prix des génériques.

En fait, la baisse accentuée du prix des antirétroviraux de première ligne sur le marché international et la stratégie de négociation des prix avec les entreprises pharmaceutiques multinationales adoptée par le département des maladies sexuellement transmissibles/sida et hépatites virales du ministère de la Santé ont contribué à une baisse de presque 40 % sur certains d'entre eux au Brésil au cours de la dernière décennie.

Toutefois, l'introduction sur le marché de la seconde génération et de la troisième génération d'antirétroviraux, de plus en plus chers et protégés par des brevets, a renversé cette tendance à la baisse et a montré les limites des stratégies de négociation des prix pratiquées par le gouvernement brésilien. En 2006, ce problème a été encore aggravé par l'accroissement de la demande d'antirétroviraux (180 000 patients en traitement, 20 000 nouveaux patients par an) et, tout particulièrement, par l'adhésion, en 2005, de l'Inde et de la Chine à l'accord ADPIC, qui a entraîné une augmentation des prix, auparavant réduits, des génériques, des matières premières et des principes actifs antirétroviraux importés par le Brésil.

Dans ce pays, un exemple parfait de l'impact du droit de la propriété intellectuelle sur les prix est illustré par la bataille juridique engagée au sujet du ténofovir, qui oppose le gouvernement brésilien et Gilead.

Sous la pression du ministère de la Santé et de représentants de la société civile, l’Institut national de la propriété industrielle (Inpi) a opposé un refus à la demande de brevet pour ce médicament, arguant qu’il ne constituait pas une invention. Cela a amené une réduction du prix du médicament d’un tiers, en 2009 et 2010.

Avec les stratégies mises en place et les intenses mobilisations politiques en faveur d’un accès universel aux antirétroviraux, le Brésil a réussi, entre 2003 et 2009, grâce à la licence obligatoire pour l’efavirenz, aux menaces de licences obligatoires pour d’autres médicaments et aux négociations des prix avec les entreprises, à réduire de 25 % le coût moyen par patient des antirétroviraux, en dépit d’un environnement hostile. Cependant, ces résultats ne justifient pas de maintenir en l’état la structure juridique actuelle.

Conclusions

Les brevets peuvent contribuer à la formation de monopoles responsables de la hausse des prix et peuvent aggraver les situations de secteurs de production déjà fortement concentrés, telle la branche des antirétroviraux dans le secteur pharmaceutique, affectant sévèrement les personnes qui vivent avec le VIH/sida dans le monde en développement. Dans cette branche, la tendance à instaurer des régimes de propriété intellectuelle plus rigides dans le scénario post-ADPIC, tendance renforcée par des accords de libre commerce passés au sein de l’Organisation mondiale du commerce (Free Trade Agreements), réduit la concurrence entre les producteurs d’antirétroviraux dans les PED, faisant monter en spirale les prix de ces médicaments. Ces pays sont ainsi devenus, après la période de sauvegarde de dix ans, de plus en plus dépendants des licences obligatoires et autres « flexibilités » de l’ADPIC, qui sont très difficiles à appliquer et les exposent à des représailles politiques et commerciales.

En outre, les accords de libre commerce ont imposé à ces pays des niveaux élevés de protection de la propriété intellectuelle encore plus restrictifs que ceux de l’ADPIC. Ils ont limité les possibilités d’exclure un brevet, en réduisant les motifs susceptibles de justifier l’émission d’une licence obligatoire et ils ne prévoient aucune disposition permettant au détenteur d’un brevet de porter plainte contre des importations parallèles.

Dans la plupart de ces accords, la durée de vie du brevet pour les produits chimiques et pharmaceutiques est prolongée d’au moins cinq ans, restreignant l’introduction de génériques en exigeant l’approbation préalable de leur commercialisation. Ces accords introduisent également une protection du brevet plus étendue dans le temps si le brevet expire dans un pays donné, lorsqu’existe, dans un autre pays, un brevet en cours de validité.

Ces contraintes sur la propriété intellectuelle ont conduit à une impasse au plan international, conséquence de l’accroissement de la demande en antirétroviraux et des coûts élevés de ces médicaments, liés aux barrières juridiques dressées contre les producteurs de génériques des pays en développement ; cette impasse est également liée à l’adhésion de l’Inde et de la Chine à l’accord ADPIC et à la diminution des ressources financières entraînée par la crise économique. La Chine a récemment modifié sa législation en matière de propriété intellectuelle pour se mettre en conformité avec l’accord ADPIC auquel elle a souscrit dès son entrée à l’Organisation mondiale du commerce, le 11 décembre 2001.

Ainsi, peut-on prédire un avenir sombre pour la production des antirétroviraux et pour le traitement du sida dans les pays en développement si la situation juridique actuelle dans le domaine de la propriété intellectuelle ne change pas ; cette situation est d'ailleurs susceptible de compromettre la « soutenabilité » du système international actuel des droits de propriété intellectuelle.

La structure légale de l'ADPIC a eu, sans aucun doute, un impact énorme sur la santé publique dans les PED. Elle a également eu des conséquences sur les résultats en matière de recherche et développement : des études montrent que, dans certains secteurs économiques, des droits de propriété intellectuelle stricts peuvent limiter le flux de l'information et donc ralentir la marche de l'innovation [12]. Cela s'avère particulièrement vrai dans le champ médical et dans celui des biotechnologies. Selon Palombi « Observer comment le système de brevet s'est récemment introduit dans un domaine jusqu'alors sacro-saint, la nature, ne fait que renforcer l'argumentation contre le maintien du système de brevet mondial. Cela a mené à une prolifération de brevets sur des milliers de matériaux biologiques qui ne sont et n'ont jamais représenté des inventions » [3]. Cela a également limité, dans le domaine des sciences médicales, le flux de l'information nécessaire au développement des produits pharmaceutiques essentiels.

Même si les effets néfastes du système de propriété intellectuelle actuel semblent évidents dans le secteur dont nous venons de parler, une question cruciale doit cependant être posée : puisque ce système, mal conçu, est toujours en vigueur et a sans aucun doute été renforcé au cours des deux dernières décennies, comment concevoir une solution alternative réaliste au régime international actuel de la propriété intellectuelle, qui puisse être considérée comme acceptable par les acteurs mondiaux ?

Certains auteurs [13, 14] considèrent que les possibilités offertes par l'ADPIC constituent déjà une solution importante que les PED devraient exploiter au maximum, en les prenant en compte lors de l'élaboration de leurs propres politiques, et cela renforcé par une coordination entre agences et en évitant les termes draconiens des accords de libre commerce. Toutefois, les licences obligatoires et autres « flexibilités » de l'ADPIC sont très difficiles à mettre en œuvre et exposent à de fortes pressions politiques et juridiques, car les PED se heurtent à plusieurs obstacles rendant difficiles le recours à ces sauvegardes.

Plusieurs solutions sont en train de voir le jour. Le Patent Pool, récemment proposée par l'Unitaid, et d'autres mécanismes innovants de financement en R&D sont, bien sûr, accueillis favorablement et peuvent représenter un progrès significatif pour les PED.

Dans une optique juridique internationale, il faut revoir d'urgence l'accord ADPIC, en prenant en compte les demandes croissantes liées à l'évolution de la pandémie de sida et les besoins plus amples de « flexibilités » pour les produits d'une importance vitale [15].

Les initiatives menées par les pays émergents pour intégrer à leurs lois nationales les « flexibilités » de l'ADPIC et pour réformer leurs politiques en matière de propriété intellectuelle sont une démarche positive, mais ne pourront certainement pas contribuer à augmenter l'accès aux génériques, puisque les contraintes juridiques internationales et les barrières commerciales demeurent inchangées.

Références bibliographiques

1. Odagiri H, Goto A, Sunami A, Nelson R. *Intellectual Property Rights, Development and Catch Up - An International Comparative Study*. Oxford University Press, Oxford, 2010.
2. Nelson R, Rosenberg N. Technical Innovation and National Systems. In : Nelson R, Ed, *National Innovation Systems: a Comparative Analysis*. Oxford University Press, Oxford, 2003t.
3. Palombi L. *The Search for Alternatives to Patent in the 21st Century*. Paper presented at the MINDS conference on Strategic Responses to Globalization. Rio de Janeiro, 2009.
4. Li JWH, Vederas C. Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an Endless Frontier? *Science* 2009 ; 325(5937) : 161-5.
5. Juneja S, Kumar A. Navigating the Regulatory Course Enroute to ARV Delivery, *AIDS Link* 2007, Issue 102, 1.
6. Love J. *Proposal for Patent Pool for Essential Medicines (PPEM)*. CPTECH, Addis Ababa, 2005.
7. Love J. *Measures to Enhance Access to Medical Technologies and New Methods of Stimulating Medical R & D*. Paper for the WIPO Open Forum on the draft Substantive Patent Law Treaty (SPLT), 2006.
8. Love J. Remuneration Guidelines for non-voluntary use of a patent on medical technologies, *WHO, Health Economics and Drugs, TCM Series n^o 18*, 2005.
9. Willbanks J. Another reason for opening access to research. *BMJ* 33, available at : www.bmjjournals.org/cgi/reprint/333/7582/1306, 2006.
10. World Health Organization (WHO), Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), United Nations Children's Fund (UNICEF). *Towards Universal Access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector*. Progress Report, WHO, Geneva, 2009.
11. Orsi F, Hasenclever L, Fialh B, Tigre P, Coriat B. *Intellectual Property Rights, Anti-AIDS Policy and Generic Drugs*. Anrs, Paris, 2003, 109-35.
12. Stiglitz J. *Towards a Pro-Development and Balanced Intellectual Property Regime*. Keynote address presented at the Ministerial Conference on Intellectual Property for Least Developed Countries. World Intellectual Property Organization (WIPO), Genève, 2004.
13. Reichman JH. *Intellectual Property in the Twenty-First Century: Will the Developing Countries Lead or Follow?* Paper presented in the Conference on Intellectual Property in International Perspective. University of Houston Law School, Santa Fe, 2009.
14. Correa CM. Designing Patent Policies suited to developing countries needs. *Economica* 2008 ; 10 : 82-105.
15. Coriat B, Orsi F. IPR, Innovation and Public Interest. Is the New IPR regime enforced worldwide by TRIPs sustainable? *Economica* 2008 ; 10 : 28-54.

Chapitre 4

Conditions d'usage des licences obligatoires : l'action du gouvernement thaïlandais

Gaëlle KRIKORIAN¹

Résumé

De fin 2006 à début 2008, le ministre de la Santé publique en Thaïlande a accordé sept licences obligatoires, afin de permettre l'accès des malades à des traitements génériques contre le sida, le cancer ou les accidents cardiovasculaires. En dépit des déclarations de l'Organisation mondiale du commerce (OMC), cette politique a entraîné une série de réactions hostiles de la part de l'industrie pharmaceutique et des pays riches. La replaçant dans son contexte historique et social, ce chapitre porte sur les conditions qui ont amené le ministre de la Santé à prendre cette décision. Il apparaît, notamment, que c'est la conjonction d'histoires récentes mais aussi anciennes (de plusieurs décennies), de même que l'action collective d'une variété d'acteurs qui ont permis ce développement. À partir de l'étude de ce cas, s'ouvre une réflexion plus générale sur la façon dont est gérée la propriété intellectuelle dans les pays en développement (PED).

Mots-clés : licence obligatoire, propriété intellectuelle, accès aux médicaments, Thaïlande, santé publique, Organisation mondiale du commerce (OMC), VIH/sida

Le 29 novembre 2006, le ministre de la Santé publique thaïlandais, Mongkol Na Songkhla, annonçait une décision que, jusqu'à présent, peu de ses homologues dans les pays en développement avaient prise : il levait la protection d'un brevet sur un médicament contre le sida, afin de permettre le recours à des génériques². Il faisait ainsi usage d'une disposition prévue par l'article 51 de la loi thaïlandaise sur les brevets, la licence obligatoire, également inscrite dans les textes internationaux de l'OMC. En dépit de sa légalité et de son apparente légitimité, cette décision devait susciter de virulentes critiques de la part de l'industrie pharmaceutique et des gouvernements des pays riches, les plus véhéments allant jusqu'à taxer la Thaïlande de pays « voleur ». En dépit de ces réactions, entre novembre 2006 et début 2008, Mongkol Na Songkhla décrétait sept licences

¹ Institut de recherche interdisciplinaire sur les enjeux sociaux (Sciences sociales, Politique, Santé), École des hautes études en sciences sociales/unité mixte de recherche CNRS 8156/Inserm 997/université Paris XIII, Paris, France.

² Obtenus par importation, à partir de fournisseurs indiens dans un premier temps, mais avec la perspective de recourir à la production locale à moyen terme.

obligatoires. La première portait sur l'efavirenz, antirétroviral utilisé en première ligne contre le VIH/sida, vendu sous le nom de marque de Stocrin® par Merck Sharp and Dohme (MSD). Les 24 et 25 janvier 2007, deux nouvelles licences s'appliquèrent : l'une à la combinaison antirétroviale lopinavir/ritonavir, utilisée en seconde ligne contre le VIH/sida et connue sous le nom de marque de Kaletra® d'Abbott ; l'autre au traitement cardiovasculaire, le clopidogrel, commercialisé sous le nom de marque de Plavix® par Sanofi-Aventis. Enfin, en janvier 2008, quatre nouvelles licences étaient accordées pour les anti-cancéreux suivants : le docetaxel (Taxotere®) de Sanofi Aventis, l'erlotinib (Tarceva®) de Roche, et le létrazole (Femara®) et l'imatinib (Glivec®) de Novartis.

La plupart des pays membres de l'OMC appliquent désormais les standards requis par l'organisation en matière de protection de la propriété intellectuelle. L'accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) impose notamment une protection de 20 ans sur les médicaments, qui interdit la production, l'importation ou la vente de versions génériques durant cette période. À partir du milieu des années 1990, des études ont commencé à mettre en évidence l'impact négatif que pouvait avoir ce renforcement des droits de propriété intellectuelle sur l'accès aux médicaments dans les pays pauvres [1-3]. La crainte de ces conséquences, portée par les mobilisations internationales pour l'accès aux médicaments contre le sida, a conduit à d'intenses débats au sein de l'OMC et à l'émergence d'un front d'opposition entre pays riches et pays en développement. En novembre 2001, ces tensions se sont provisoirement apaisées avec l'adoption de la déclaration de Doha sur l'accord ADPIC et la santé publique. Reconnaissant un légitime « droit des membres de l'OMC de protéger la santé publique et, en particulier, de promouvoir l'accès de tous aux médicaments », cette déclaration pose sans ambiguïté ce que l'accord ADPIC établissait en des termes légaux moins transparents, à savoir que : « Chaque membre a le droit d'accorder des licences obligatoires et la liberté de déterminer les motifs pour lesquels de telles licences sont accordées »³. L'adoption de ce texte a ainsi marqué une inflexion dans le cours des négociations internationales sur la propriété intellectuelle : pour la première fois depuis la ratification de l'accord ADPIC, le rapport de pouvoir entre pays riches et pays en développement ne débouchait pas sur un renforcement des droits de propriété intellectuelle. Au contraire, un consensus était arraché sur la nécessité d'assurer une application de ces droits qui n'entrave pas le droit à la santé et aux médicaments. Sans que cela représente une révolution de l'ordre en place, l'événement marquait un affaiblissement, au moins ponctuel, de la domination des intérêts des industriels du médicament. Et l'on pouvait imaginer que s'opère une certaine évolution, non seulement des représentations, mais aussi des pratiques des états.

Pourtant, depuis l'adoption de la déclaration de Doha, alors que le nombre de brevets déposés dans les pays en développement s'est nettement accru, les droits qu'ils confèrent ont été étendus, notamment à travers la signature d'accords bilatéraux de libre-échange. Les barrières potentielles à l'accès aux produits de santé se sont donc développées ; en revanche, le nombre de pays usant de licences obligatoires est resté faible. Si une poignée de pays pauvres a ponctuellement eu recours à ce droit pour bénéficier de génériques, ceux-ci se

³ OMC, 2001, §4, puis §5.b.

sont cependant généralement abstenus de donner la moindre publicité à leur action, par crainte de représailles. Ainsi, bien que l'OMC ait reconnu publiquement le droit des pays à utiliser cette disposition, se prononçant spécifiquement sur la question du médicament et, ce faisant, offrant un surcroît de légitimité à l'action des états dans ce champ, en pratique, un nombre très restreint d'entre eux en a tiré parti. Quoi que prévoit la loi, parce que les politiques nationales en matière de propriété intellectuelle sont « prises dans le contexte plus large de relations de pouvoir asymétriques entre les pays développés et les pays en développement et entre les producteurs et les consommateurs des fruits de la propriété intellectuelle » [4], la marge de manœuvre réelle et effective des pays pauvres reste, de fait, limitée.

C'est dans ce contexte tendu que se place la décision du ministre de la Santé thaïlandais de recourir aux licences obligatoires. Il peut sembler paradoxal que celle-ci ait été prise, alors que la Thaïlande était, depuis le coup d'État de l'automne 2006, dirigée par un gouvernement militaire et traversait une période d'instabilité que l'on pouvait penser peu propice à la prise en compte des besoins des malades. En outre, cette décision avait toutes les chances d'être interprétée par les États-Unis, avec lesquels la Thaïlande s'était engagé en 2004 dans la négociation d'un accord de libre-échange, comme un changement de cap regrettable de la part des autorités thaïlandaises⁴. Ce chapitre a pour objectif de présenter une série d'éléments permettant d'expliquer ces paradoxes et de comprendre le contexte politique qui a déterminé la décision du ministre de la Santé. Il vise également à contribuer à une réflexion plus générale sur la façon dont est gouvernée la propriété intellectuelle dans les PED. La protection de la propriété intellectuelle est une forme de gestion et de contrôle du savoir développée par les pays occidentaux et progressivement imposée au reste du monde, d'abord à travers la colonisation, puis dans le contexte de la globalisation économique néolibérale. Cependant, les politiques et les pratiques des états ne peuvent être considérées comme de simples mises en œuvre de dispositions légales. Agissant sous la double contrainte des règles internationales et de la pression des détenteurs de droits de propriété intellectuelle et des pays qui les soutiennent, chaque état doit notamment évaluer l'usage qu'il souhaite faire des flexibilités existantes pour répondre aux exigences locales auxquelles il est confronté⁵. Le recours aux licences obligatoires par la Thaïlande nous offre l'occasion d'analyser ce processus d'élaboration de politiques dans un moment critique, alors que les affrontements à l'OMC semblent apaisés, mais que l'application des législations sur les brevets commence à poser des limites concrètes à l'accès aux médicaments dans les pays. En d'autres termes, il nous donne à voir ce processus, alors que les PED sont pratiquement confrontés à un choix.

L'analyse présentée ici repose sur une série d'entretiens semi-directifs réalisés auprès de fonctionnaires du ministère de la Santé publique, du ministère du Commerce, du National Health Security Office, de firmes pharmaceutiques thaïlandaises, de multinationales pharmaceutiques, de membres d'ONG, de

⁴ Si les négociations étaient suspendues au moment des faits, elles étaient destinées à reprendre et devaient, selon toute vraisemblance, se solder par une limitation des possibilités d'utilisation des licences obligatoires et le renforcement des règles de protection de la propriété intellectuelle.

⁵ La question des contraintes et des problématiques spécifiques au développement d'une production pharmaceutique locale ne sont pas prises en compte ici, et cela parce que le recours à la fabrication locale n'a pas été posé comme condition préalable à l'usage des licences obligatoires par le gouvernement, qui comptait, au moins à court terme, sur l'importation à partir de firmes indiennes.

représentants d'ambassades (américaine, européenne, française, suisse), de journalistes et de membres du parlement thaïlandais. Elle s'appuie également sur des observations menées lors de réunions, manifestations, ou conférences. Le propos est organisé à partir de l'analyse de moments sélectionnés pour ce qu'ils révèlent des alliances, des tensions et subordinations entre les acteurs, permettant ainsi de décoder la complexité du jeu qui les lie. Comme le docteur Vichai Chokevivat, directeur du laboratoire pharmaceutique gouvernemental (Governmental Pharmaceutical Organization), le signifiait : comprendre le processus qui a conduit le ministre de la Santé à autoriser l'usage de licences obligatoires impose de prendre en compte l'histoire passée de plusieurs décennies⁶. Replacer cette décision historiquement est, en effet, ce qui peut nous permettre de comprendre comment Mongkol Na Songkhla a pu s'engager dans une voie que tant d'autres ministres de la Santé n'ont à ce jour pas osé adopter. Je m'attache ainsi à exposer les plis et replis d'histoires contemporaines à la décision du ministre, ou de celles, moins récentes, collectives ou individuelles, produites dans un contexte national/local ou écrites dans un cadre international qui ont contribué à tisser le contexte de sa production.

Les forces en présence

Pour saisir la logique de chacun des épisodes et la façon dont ils se répondent entre eux, un bref exposé des forces en présence s'impose. L'octroi de licences obligatoires peut en effet être vu comme le produit de l'interaction entre différentes forces à un moment particulier. Afin de faciliter la lecture des interactions, on peut poser que les agents se répartissent globalement selon trois ensembles distincts : le mouvement en faveur d'un renforcement des droits de propriété intellectuelle, le mouvement pour l'accès aux médicaments, et l'État thaïlandais. Il s'agit moins de groupes homogènes et formalisés que d'ensembles, aux contours flous, qui se côtoient, s'interpénètrent ou s'affrontent selon les cas, à l'abri des regards, dans les antichambres du pouvoir, ou lorsque les tensions sont portées dans l'espace public à la vue de tous.

Prenons d'abord l'État thaïlandais : cette désignation ne recouvre pas une entité homogène, mais englobe acteurs et institutions en position de représenter l'état, ou tenus de suivre ce qui est présenté comme la position du gouvernement à un moment donné. Il s'agit d'abord du Premier ministre Thaksin Shinawatra, élu en 2001, puis à nouveau en 2004, responsable de l'initiation de négociations en vue de la signature d'un accord de libre-échange avec les États-Unis en juin 2004. Constraint de démissionner suite au soulèvement d'une partie de la population, accusé de corruption, de malversations et d'abus de pouvoir, il a finalement fui la Thaïlande pour échapper à une condamnation à la prison. Après la période de troubles qui a vu son départ du gouvernement, en septembre 2006, un gouvernement militaire organisait un coup d'état et prenait le pouvoir ; et c'est ce nouveau gouvernement qui a assuré la direction du pays lorsque les licences obligatoires ont été accordées. Mais l'État thaïlandais est également représenté par différents ministères, chacun poursuivant ses objectifs, avec ses motivations propres et une culture politique et institutionnelle spécifique. Le ministère de la Santé publique, s'il n'est pas un ministère puissant au sein du gouvernement,

⁶ Communication personnelle, 4 septembre 2007.

occupe naturellement ici une place centrale. Son ministre est, d'après la loi thaïlandaise, l'un des officiels en position de pouvoir décréter des licences obligatoires. D'autres acteurs dépendants ou liés au ministère de la Santé interviennent également dans l'histoire à laquelle nous nous intéressons : le National Health Security Office, l'institution chargée de la mise en œuvre de la couverture médicale universelle adoptée avec le National Security Act en 2001, mais aussi la Governmental Pharmaceutical Organization, fabriquant de médicaments génériques, engagé dans la production d'antirétroviraux contre le sida depuis la fin des années 1990. Autour de l'émission de licences obligatoires, se sont également trouvés impliqués le ministère du Commerce et son département sur la propriété intellectuelle, en charge de la délivrance de brevets, qui, de par ses attributions, entretient des relations fréquentes avec l'industrie. Cela explique qu'il ait souvent témoigné d'une plus grande proximité avec le discours porté par les firmes qu'avec celui des défenseurs de l'accès aux médicaments. Enfin, l'Etat thaïlandais est aussi représenté dans de nombreuses situations et notamment dans ses relations diplomatiques avec d'autres pays, par le ministère des Affaires étrangères, dont les fonctionnaires se sont trouvés très rapidement, après l'octroi de licences obligatoires, confrontés aux réactions hostiles venant de l'étranger, notamment par l'intermédiaire des ambassades.

S'opposant au gouvernement thaïlandais, le second ensemble d'acteurs est conduit par les multinationales pharmaceutiques. Il s'agit des firmes directement concernées par les licences obligatoires, mais également de l'industrie pharmaceutique propriétaire de droits de propriété intellectuelle en général, soucieuse de ne pas voir se développer des pratiques qu'elle juge contraire à ses intérêts. Certaines firmes se sont impliquées individuellement, prenant position par la voix de leurs représentants, dans les médias ou durant des conférences ou réunions avec des officiels thaïlandais. Leur voix s'est également fait entendre via différentes associations : la Fédération internationale de l'industrie du médicament, l'Association américaine de l'industrie pharmaceutique, ou l'Association thaïlandaise de l'industrie pharmaceutique. Localement, la chambre de commerce américaine à Bangkok a soutenu, par une communication agressive, les intérêts de ses membres, invoquant notamment la menace du retrait d'investissements étrangers en Thaïlande.

Mais la défense des positions des firmes est également endossée par un certain nombre de gouvernements ou de leurs représentants qui se sont mobilisés contre l'action du gouvernement thaïlandais. Le département du commerce américain, qui promeut et protège les intérêts des firmes pharmaceutiques implantées aux Etats-Unis et, par extension, ceux de l'industrie pharmaceutique exportatrice de propriété intellectuelle en général, a sans doute mené l'action la plus spectaculaire et la plus médiatisée. Mais, lorsque la Thaïlande a décrété ses licences obligatoires, plusieurs autres gouvernements de pays occidentaux se sont fait entendre, notamment par le biais de leurs ambassades (États-Unis, France, Suisse) ou de leurs représentations locales (Commission européenne) en contacts réguliers avec les firmes pharmaceutiques, et sont intervenus de façon plus ou moins formelle auprès des officiels thaïlandais. La Commission européenne est également intervenue par l'intermédiaire du commissaire au commerce, Peter Madelson, qui écrivait au ministre du Commerce thaïlandais Krirk-krai Jirapaet le 10 juillet 2007 pour lui faire part de son « inquiétude » et encourageait le gouvernement Thaïlandais à trouver une solution en accord avec l'industrie. De son côté, le 20 juillet 2007, l'ambassadeur américain, Ralph Boyce,

écrivait au Premier ministre Surayud Chulanont, craignant de voir la Thaïlande accorder de nouvelles licences obligatoires.

Ces deux interventions offrent un aperçu de la façon dont les pressions se sont exercées sur le gouvernement thaïlandais. Les États-Unis comme la Commission européenne, en tant que membre de l'OMC, ont approuvé la déclaration de Doha et, donc, formellement reconnu le droit des pays à utiliser les licences obligatoires pour permettre l'accès aux médicaments. Ni l'un ni l'autre ne rejette publiquement la possibilité de recourir à cette disposition ; c'est la crainte d'une utilisation systématique qu'ils invoquent et, dans une certaine mesure, l'interprétation de la loi thaïlandaise qui est mise en doute dans un premier temps. La proximité temporelle des deux courriers laisse entendre une action coordonnée des pays. Le fait que la lettre de l'ambassadeur Boyle ait été adressée au Premier ministre témoigne de la multiplicité des niveaux auprès desquels les critiques (ou menaces) ont cherché à se faire entendre, n'hésitant pas à solliciter les plus hauts échelons de la hiérarchie gouvernementale. Elle indique, par ailleurs, une communication rapprochée entre l'industrie et l'administration américaine. La lettre du commissaire Mandelson, pour sa part, révèle les tensions internes aux institutions européennes, opposant, à l'époque, le Parlement à la Commission sur la question de l'accord ADPIC et l'accès aux médicaments⁷ [5]. Ici s'illustre l'absence d'homogénéité au sein d'entités représentant un même état ou une fédération d'états, mais souvent traversées de divergences d'opinion significatives.

À côté des pressions ou des mesures de rétorsion directes pratiquées par les firmes ou les gouvernements, les oppositions aux licences obligatoires se sont également manifestées de façon plus indirecte par le biais des médias. Cela a mis en évidence des soutiens aux positions de l'industrie moins attendues que d'autres. Ainsi, tandis que le président de la filiale thaïlandaise de Novartis expliquait que ce n'était « pas le moment d'imposer des licences obligatoires [sur le Glivec] »⁸, le docteur Saengsuree Joota, président de la Société thaïlandaise d'hématologie, déclarait : « le gouvernement devrait réfléchir soigneusement avant d'octroyer des licences obligatoires pour outrepasser les brevets sur des anticancéreux, parce qu'une telle action pourrait avoir des effets négatifs à long terme (...) Délivrer des licences obligatoires pour le Glivec pourrait avoir des conséquences néfastes pour les quelques 900 patients atteints de leucémie qui ont déjà accès à l'imatinib, une version générique de l'anticancéreux, par le biais d'un programme philanthropique »⁹. On imagine qu'un certain nombre de médecins parmi les 113 travaillant dans les 34 centres qui bénéficient de ce programme philanthropique a pu exprimer des opinions similaires, par crainte de mesures de rétorsion.

Enfin, le dernier groupe d'acteurs impliqué est constitué d'une variété d'ONG et des alliés qu'ils ont pu mobiliser. De nombreux groupes distincts se sont en

⁷ Cette lettre est en opposition nette avec la résolution du Parlement européen, adoptée deux jours plus tard, le 12 juillet 2007, demandant au Conseil européen de soutenir les PED faisant usage des flexibilités prévues par l'accord sur les ADPIC [5]. La résolution est accessible sur : <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2007-0353+0+DOC+XML+V0//FR>

⁸ Sarnsamak P. (2007, July 21), "Novartis pleads for cancer drug ; The maker of a leukaemia and intestinal-cancer drug is lobbying the government not to impose compulsory licensing", The Nation. Accessible sur : http://nationmultimedia.com/2007/07/21/national/national_30041806.php.

⁹ Treerutkuarkul A., Govt urged to reconsider CL policy. Glivec "doesn't need" compulsory licence. Bangkok Post, 2007, July 21.

effet ralliés pour former une coalition, plus ou moins formelle, impliquée dans les événements qui ont conduit à l'octroi de licences obligatoires. En premier lieu, se trouvent les groupes thaïlandais mobilisés contre le sida, tels que la AIDS Fondation et le réseau thaïlandais de personnes vivant avec le sida. Fruit de mobilisations plus anciennes sur la propriété intellectuelle, d'autres groupes et alliances, moins directement focalisés sur les questions de santé, ont revendiqué et soutenu l'usage des licences obligatoires. Il s'agit notamment de FTA Watch, une entité qui regroupe onze réseaux mobilisés contre la signature de l'accord de libre-échange avec les États-Unis (des syndicalistes, des étudiants, des agriculteurs, etc.), mais également d'ONG telles que BioThai, dédiée à la biodiversité et la protection des ressources naturelles et des savoirs traditionnels des communautés locales. L'action des ONG locales s'est construite dans le cadre d'une collaboration avec le milieu universitaire thaïlandais. Un groupe d'universitaires dédié à la santé publique et aux médicaments, le Drug Study Group formé dans les années 1970 soutient en effet les revendications des ONG pour l'accès aux génériques contre le sida et a contribué à les étayer d'arguments sanitaires comme juridiques. Un réseau local hétérogène d'individus et d'organisations engagés pour l'accès aux médicaments et impliqués sur les questions de propriété intellectuelle s'est ainsi progressivement développé en Thaïlande, à partir de la fin des années 1980¹⁰. Son efficacité réside dans sa capacité à appréhender des questions techniques et juridiques, avec un niveau d'expertise qui s'est souvent montré supérieur à celui de ses interlocuteurs institutionnels. Pour soutenir l'utilisation de génériques, les ONG ont fait appel à différents types de stratégies : rencontres avec les institutions, manifestations, pétitions, campagnes médiatiques, recours en justice dans certains cas. Elles ont su mobiliser des militants aux quatre coins du pays, devenus vecteurs de diffusion de leurs messages et agents mobilisables lors de manifestations. Ces groupes locaux ont trouvé le soutien d'ONG internationales comme Médecins sans frontière, Oxfam ou Knowledge Ecology International (anciennement CPTech). Les positions prises par la société civile thaïlandaise ont ainsi été reprises et soutenues par un nombre important d'ONG et de groupes activistes étrangers en Inde, en France, au Brésil, aux États-Unis, etc. Une large coalition internationale informelle, constituée autour de la question de l'accès aux traitements contre le sida, et mobilisée quelques années auparavant contre l'OMC, s'est ainsi réactivée, affichant sa solidarité avec les malades thaïlandais et la décision du ministre thaïlandais.

Ainsi, l'action des ONG en Thaïlande s'appuie d'une part sur l'existence d'une large coalition nationale informelle qui dispose de connections internationales solides et, d'autre part, sur une forte dynamique d'appropriation et d'utilisation du savoir et de l'expertise. Le plaidoyer des ONG pour l'octroi de licences obligatoires, inscrit dans une longue trajectoire de mobilisation pour l'accès aux médicaments, est l'un des éléments qui explique que la Thaïlande se soit engagée dans l'utilisation de ces dispositions, à un moment où le pays était dirigé par un gouvernement militaire, une période souvent jugée peu propice à l'influence des ONG.

¹⁰ Il est à noter que les représentants de l'industrie locale privée thaïlandaise étaient quasiment totalement absents des réseaux mobilisés sur la question de la propriété intellectuelle et de l'accès aux médicaments au moment où le travail de terrain qui a conduit à la rédaction de cet article s'est déroulé.

Des histoires qui s'entremêlent

L'histoire d'un conflit durable

L'histoire des conflits à propos de la propriété intellectuelle entre la Thaïlande et les États-Unis remonte au moins aux années 1980. La question est au cœur de tensions marquées par un usage répété de menaces de sanctions économiques contre la Thaïlande à travers l'usage de la disposition 301 de la loi américaine sur le commerce. En 1989, la Thaïlande est placée sur la Priority Watch List ; elle passe sur la Priority Foreign Country List en 1991¹¹ [6, 7]. Ces pressions entraînent un amendement de la loi thaïlandaise sur les brevets en 1992, destiné à instaurer des niveaux de protection plus restrictifs (parfois même plus restrictifs que ceux actuellement requis par l'OMC, alors que cette institution n'existe pas encore). À la suite de nouvelles pressions, la loi est à nouveau révisée en 1998.

Lorsque les tensions ne s'exercent pas par le biais du gouvernement américain, l'offensive est menée directement par les firmes. À la fin des années 1990, les patients thaïlandais séropositifs financent eux-mêmes leur traitement ; le prix d'une trithérapie est à l'époque quasiment équivalent à celui pratiqué dans les pays occidentaux, c'est à dire aux alentours de 10 000 US\$ par patient et par an. Il reste donc hors de portée de la majorité d'entre eux. Cette situation conduit le producteur gouvernemental, Governmental Pharmaceutical Organization, à envisager la production locale de plusieurs antirétroviraux, dont la didanosine. La firme pharmaceutique Bristol-Myers-Squibb (BMS) intervient alors, revendiquant des droits exclusifs, au motif qu'elle détient un brevet sur une version améliorée du produit. Governmental Pharmaceutical Organization espère pouvoir commercialiser une version du médicament élaboré, selon un procédé de fabrication mis au point par ses chimistes, ce qui permettrait une réduction du prix de 40 %. BMS dépose une plainte, en dépit de la légalité de sa proposition, et le gouvernement renonce à produire le traitement. Face à cette situation, certaines ONG demandent à celui-ci d'avoir recours aux flexibilités autorisées par l'accord ADPIC. En 1997, Governmental Pharmaceutical Organization soumet une requête de licence obligatoire à l'office des brevets [8]. En 1998, des ONG soutenues par le Drug Study Group lancent une campagne nationale. Durant deux jours, les 22 et 23 décembre 1999, une centaine de personnes atteintes par le VIH membres des groupes de lutte contre le sida, ainsi que de nombreux activistes établissent un sit-in devant le ministère de la Santé publique. Ils revendiquent l'utilisation des licences obligatoires afin d'autoriser Governmental Pharmaceutical Organization à produire des comprimés de didanosine [9]. Le représentant de l'OMS en Thaïlande à l'époque, le docteur EB Doberstyn, déclare : « Nous reconnaissons que les licences obligatoires sont l'une des voies possibles pour régler le problème »¹². Dès février 1999, dans son rapport annuel au département du commerce, le syndicat américain de l'industrie pharmaceutique demande que la Thaïlande soit inscrite sur la Priority Watch List. Cette requête

¹¹ Selon le programme Generalized System of Preferences (GSP), les États-Unis lèvent alors les réductions de taxes sur les importations de 19 produits d'exportation thaïlandais. En 1993, la Thaïlande est retirée de la Priority Foreign Country List et retourne sur la Priority Watch List, signe d'une amélioration de la situation du point de vue américain. Voir [6, 7].

¹² Bhatiasevi, Aphaluck. Local production to benefit HIV patients', Bangkok Post, 2000, January, 16http://lists.essential.org/pipermail/ip-health/2000-January/000047.html. [traduction réalisée par l'auteure de ce chapitre].

ne sera pas satisfaite, mais, en dépit du fait que la Thaïlande ait une fois de plus modifié sa législation sur les brevets pour répondre aux attentes américaines, elle reste sur la Watch List. Par ailleurs, le gouvernement essaie des menaces de sanctions douanières sur les exportations thaïlandaises, notamment de bois et de bijoux [10], ce qui réduit à néant toute velléité d'utiliser les licences obligatoires. En janvier 2000, les ONG thaïlandaises écrivent au président américain Bill Clinton et le 18 janvier, environ 200 personnes organisent une manifestation devant l'ambassade des États-Unis. Dans sa réponse, le président américain reconnaît implicitement la possibilité de l'utilisation des licences obligatoires selon l'accord ADPIC, mais le gouvernement thaïlandais reste prudent et continue de refuser de les utiliser. Il demande à sa Governmental Pharmaceutical Organization de se limiter à une production de didanosine en poudre, non protégée par le brevet de Bristol-Myers-Squibb (BMS) et, en mars 2000, celle-ci en annonce la production. De leur côté, les ONG de santé et de lutte contre le sida optent pour un changement de stratégie et attaquent BMS et le département de la propriété intellectuelle en justice. À l'issue de ces deux procès, BMS décide de renoncer à son brevet.

Cette série de conflits a favorisé l'acquisition progressive d'une forte expertise en matière de propriété intellectuelle et d'accès aux médicaments au sein de la société civile thaïlandaise. De façon concomitante, une importante collaboration s'est développée entre les ONG et le milieu universitaire qui, de son côté, est en contact avec un certain nombre de fonctionnaires au sein des institutions gouvernementales. En un sens, les offensives des détenteurs des droits de propriété et du gouvernement américain qui les soutenait ont favorisé l'émergence d'une résistance informée et organisée.

Janvier 2006, une mobilisation massive

Alors que se tient le 6^e round de négociation de l'accord de libre-échange entre la Thaïlande et les États-Unis, près de 10 000 personnes manifestent dans les rues de Chiang Mai. La mobilisation est massive et dépasse de loin les manifestations organisées jusqu'alors contre l'accord. Le chef de la délégation thaïlandaise, Nit Phibunsongkhram, qui reconnaît avoir dû échapper aux manifestants qui assiègent l'hôtel dans lequel se déroulent les pourparlers en disparaissant par une porte dérobée, démissionne quelques semaines plus tard. Au sein de cette mobilisation, qui rassemble agriculteurs, étudiants, syndicats et, même, certains banquiers, les groupes dédiés à la santé jouent un rôle clef. Durant le défilé du 11 janvier 2006, plus d'un tiers des manifestants est en effet issu de groupes de personnes de différentes régions du pays vivant avec le VIH. Cela atteste de l'important travail d'information et d'éducation mené depuis le début des négociations par les ONG. La mise en commun de ressources, d'expertise, de capacités de communication et de moyens financiers a permis de former les militants chargés de diffuser l'information et le savoir, notamment au sein des réseaux de sujets atteints. Un nombre croissant de personnes s'est ainsi familiarisé aux notions juridiques de la propriété intellectuelle et à la question de leur impact sur l'accès aux médicaments. Les ONG ont organisé ateliers, conférences de presse, manifestations ; elles ont produit de la documentation, des tracts, des brochures, des vidéos dénonçant l'impact négatif à attendre de l'accroissement de la protection de la propriété intellectuelle que risquait

d'imposer cet accord [11]¹³. Alors que se tient le sixième round, elles enjoignent le gouvernement de refuser les demandes américaines en matière de propriété intellectuelle et, notamment, les limitations à l'usage des licences obligatoires. Le niveau de détail des documents produits témoigne du degré d'expertise acquis dans ces réseaux et du travail de pédagogie et de communication mené dans la société thaïlandaise. Un autocollant largement diffusé par les réseaux militants proclame "Right to CL = Right to live"¹⁴. Le slogan qui, dans d'autres contextes et d'autres pays, paraîtrait totalement abscons est, dans le contexte thaïlandais, un message de mobilisation. La dynamique d'éducation et d'appropriation du savoir à l'œuvre est confirmée par une analyse de la presse thaïlandaise. Pour lutter contre l'accord de libre-échange, les ONG mobilisées sur la lutte contre le sida ont mis à contribution les relations qu'elles avaient développées avec les médias depuis les débuts de la lutte contre l'épidémie. S'appuyant sur les liens tissés, la crédibilité acquise, leurs porte-paroles et leurs experts mènent, auprès des journalistes, un travail d'information et d'éducation sur la propriété intellectuelle, les accords de libre-échange ou les licences obligatoires, de la même façon qu'ils l'avaient auparavant fait sur le sida, les modes de contamination, l'action des antirétroviraux, etc. C'est en partie ce qui explique l'écho jusque-là inégalé lors des précédents rounds que les manifestations contre l'accord de libre-échange ont trouvé dans les journaux en ce début d'année 2006.

Le parcours d'un homme

La décision d'émettre des licences obligatoires en Thaïlande se situe à la conjonction de deux histoires : une succession de conflits sur la propriété intellectuelle, qui a marqué le pays et une partie de ses citoyens, d'une part, et la trajectoire individuelle de Mongkol Na Songkhla, nommé ministre de la Santé en octobre 2006, d'autre part. Le docteur Mongkol a fait ses études à l'université Mahidol de Bangkok. Dans les années 1970, il a pris part aux mobilisations étudiantes pour la démocratie et rejoint la Société des médecins ruraux. En 1976, alors qu'il avait exercé une grande partie de sa carrière dans les provinces rurales thaïlandaises, il est nommé « Outstanding Rural Doctor ». Au fil des années, il a occupé d'importantes positions dans différentes institutions sanitaires et a, notamment, été directeur de l'hôpital Phimai, directeur général du département des services médicaux, puis secrétaire permanent de la Santé publique. Lorsqu'il est nommé ministre, il prend comme conseillers certains de ses anciens collègues de l'université Mahidol, qui s'étaient engagés comme lui dans les provinces rurales. Certains sont devenus des experts en matière de propriété intellectuelle, engagés dans les débats nationaux et internationaux durant la précédente décennie. Le secrétaire général du National Health Security Office, le docteur Sanguan Nittayarumpon, qui s'était également impliqué dans les mobilisations étudiantes des années 1970 et avait servi dans les réseaux de médecins ruraux, est celui qui tire la sonnette d'alarme, en 2006, sur l'impact que l'achat de traitements contre le sida de seconde ligne va avoir sur le budget national de la santé.

¹³ C'est notamment ce que laissait entendre la proposition de chapitre sur la propriété intellectuelle soumise par l'équipe américaine lors des négociations. Voir [11].

¹⁴ "Right to Compulsory Licensing = Right to live."

C'est dans ce contexte que le docteur Mongkol demande à ses services de rassembler l'ensemble des faits et des données nécessaires pour lui permettre de statuer sur la question des licences obligatoires. Un mois plus tard, il prend sa décision. L'analyse du contexte historique et biographique de la décision du docteur Mongkol nous indique qu'elle ne peut être considérée que comme la décision courageuse d'un homme pour mettre en œuvre une politique au service des pauvres et des malades. Si la prise en compte d'éléments de la trajectoire personnelle du ministre peut paraître triviale, la comparaison avec la situation d'autres pays leur donne toute leur importance (et souligne le rôle « performatif » que la micro-histoire joue sur l'histoire nationale). Dans de nombreux pays, l'option des licences obligatoires est rejetée par craintes de représailles et par manque d'assurance vis-à-vis des questions juridiques que celle-ci soulève. En Thaïlande, la conjonction de l'accès à une expertise juridique et d'un climat de confiance, due au partage d'un certain nombre de valeurs et d'expériences du ministre avec ses proches collaborateurs, a certainement joué un rôle clef dans sa décision.

Septembre 2006 : un coup militaire

D'un point de vue politique, l'usage des licences obligatoires en Thaïlande intervient à un moment très particulier, alors que le pays est dirigé par un gouvernement militaire transitoire. Après la démission du Premier ministre Thaksin, en avril 2006, et suite à un coup d'état, mi-septembre, les militaires nomment un gouvernement provisoire. Ce contexte va, de fait, profiter à la décision du ministre de la Santé que la situation politique libère en effet d'un certain nombre de contraintes. Tout d'abord, le gouvernement étant par définition temporaire, Mongkol peut être plus facilement enclin à prendre des décisions politiquement dangereuses pour sa position, dans la mesure où il n'est pas sensé occuper ce poste pour bien longtemps. Cependant, il bénéficie également d'une plus grande autonomie que celle qu'il aurait eue au sein d'un gouvernement ordinaire. La vie politique thaïlandaise et la classe politique dans sa grande majorité sont en effet focalisées sur plusieurs problèmes d'envergure nationale : assurer la stabilité du pays, organiser un référendum sur la constitution, déterminer l'avenir de l'ancien parti au pouvoir, permettre le retour de la démocratie. Dans ce contexte, l'usage de licences obligatoires pour permettre l'accès à des médicaments génériques ne revêt pas, aux yeux de nombreux acteurs politiques, le caractère d'importance qu'elle aurait pu avoir autrement. Et, compte tenu de la situation, cette question apparaît plus facilement comme faisant partie du champ de compétence du ministre de la Santé. Celui-ci consulte le ministère du Commerce sur les aspects légaux de l'octroi de licences obligatoires et sur l'interprétation de la loi thaïlandaise ; cependant, il prend sa décision, sans passer en conseil des ministres ou solliciter l'opinion du Premier ministre (comme cela se serait sans doute produit dans un contexte ordinaire). Cela explique que des représentants d'autres ministères laisseront plus tard entendre que le docteur Mongkol les avait mis devant le fait accompli. On comprend mieux qu'aucun autre ministre n'ait pu contrecarrer son initiative.

Des réactions en chaîne

Les réactions à la décision du ministre de la Santé thaïlandais offrent un intéressant prisme d'analyse des alliances ou oppositions à l'œuvre autour des

questions de propriété intellectuelle et d'accès aux médicaments. Cet épisode donne à voir des réseaux en action, répondant à un motif plus complexe qu'il n'y paraît a priori, au niveau national comme international. Après l'annonce de la première licence par la Thaïlande, des acteurs impliqués pour le renforcement des standards de protection de la propriété intellectuelle prennent part à une série de réactions en chaîne à laquelle les médias donnent une importante visibilité. Ces derniers participent d'ailleurs, dans certains cas, aux représailles contre la Thaïlande, comme c'est le cas du *Wall Street Journal* qui publie une série d'éditoriaux et d'article incriminant la Thaïlande¹⁵. Début mars, les laboratoires Abbott décident de retirer sept demandes d'enregistrement de médicaments sur le marché thaïlandais. Le premier mai 2007, le département du commerce américain publie son rapport annuel 301, faisant passer la Thaïlande de la Watch List à la Priority Watch List. Si les officiels du département du commerce déclarent que ce changement de statut de la Thaïlande sur leur liste n'est pas une conséquence de l'octroi de licences obligatoire, le rapport précise pourtant : « En plus d'inquiétudes durables concernant une protection des droits de la propriété intellectuelle déficiente en Thaïlande, fin 2006 et début 2007, sont survenus de nouveaux signes d'un affaiblissement du respect des brevets, avec l'annonce par le gouvernement Thaï de licences obligatoires sur plusieurs produits brevetés. Si les États-Unis reconnaissent la capacité d'un pays à octroyer de telles licences en accord avec les règles de l'OMC, le manque de transparence du processus adopté par la Thaïlande est un sérieux problème. » [12]. De son côté, USA Innovation, un groupe se définissant comme une ONG, mais qui s'est révélé être lié à une firme chargée de relations publiques, dont le client le plus important était Abbott, lance une virulente campagne de communication contre la Thaïlande qu'il accusait d'être un pays « voleur de propriété intellectuelle », produisant des médicaments de mauvaise qualité, et dont le gouvernement de transition est comparé à la « dictature militaire » de Birmanie. Le groupe écrit également aux membres du Congrès et à la secrétaire d'État, Condoleezza Rice. Certains membres du Congrès se mobilisent. Le 20 mars, plusieurs sénateurs écrivent à la représentante du département du commerce, Susan Schwab, pour dénoncer l'action de la Thaïlande. En Europe, le commissaire européen au Commerce écrit à son homologue thaïlandais.

Une mécanique bien huilée de répression et d'intimidation s'enclenche ainsi. Un large panel, parmi les protagonistes mobilisés pour défendre l'intérêt de l'industrie, réagit, chacun mettant à profit les moyens d'actions à sa portée. Les réactions aux initiatives d'Abbott et de USA Innovation ont cependant des effets imprévus et paradoxaux. Au moins temporairement et même si un certain nombre d'acteurs, en leur for intérieur, soutiennent l'action de la firme pharmaceutique, la virulence de celle-ci et la condamnation morale qu'elle suscite dans l'opinion publique a eu pour effet de fissurer le front habituellement uni des défenseurs de la propriété intellectuelle. Abbott se trouve ainsi isolé, au moins en façade, d'un certain nombre de ses alliés théoriques craignant de se voir associés à la position extrémiste de la firme. Les détenteurs de positions « dures », telle la chambre américaine du Commerce à Bangkok (AmCham), bien qu'ils expliquent comprendre la colère d'Abbott, reconnaissent eux-mêmes¹⁶ que la firme a commis une erreur en

¹⁵ Voir, notamment, ceux publiés les 31 janvier, 9 et 10 février, 7, 13 et 14 mars, 23, 25 et 30 avril, et 7 mai 2007.

¹⁶ J. Benn, AmCham, personal communication, 5 September 2007.

retirant ses produits du marché. Parce que les États-Unis ne veulent pas être vus comme opposés par définition à l'usage des licences obligatoires (ce qui serait contraire à leur discours officiel), le département du Commerce n'a eu d'autre choix que de reconnaître le caractère légal de la décision thaïlandaise. De son côté l'ambassade des États-Unis à Bangkok ne soutient pas officiellement la position d'Abbott, pas plus que les autres firmes pharmaceutiques (comme Merck), qui, au contraire, tentent de paraître plus flexibles et conciliantes, insistant sur le fait qu'elles souhaitent maintenir un dialogue avec le gouvernement. Lorsque les licences obligatoires ont été déclarées, les ambassades et les délégations de pays abritant des firmes touchées par ces licences se sont consultées les unes avec les autres et ont échangé des informations sur ce qu'elles savaient des intentions du gouvernement. Mais l'action menée par Abbott, la campagne d'USA Innovation et l'internationalisation de la crise ont eu également pour effet de pousser chacun à reprendre une certaine distance et développer une ligne de communication individuelle. Aucun de ces pays ne souhaite être perçu comme tenant des positions extrémistes, reniant les engagements pris à Doha et réouvrant un conflit sur la question de la propriété intellectuelle et de l'accès aux médicaments.

À l'autre extrémité du spectre, les initiatives d'Abbott et d'USA Innovation, qui désignent la Thaïlande comme un « axe du mal de la propriété intellectuelle », auront pour conséquences de provoquer une réaction de fierté nationale et de renforcer la solidarité entre des institutions thaïlandaises dont les représentants sont choqués de la virulence des propos tenus à l'encontre de leur pays et particulièrement indignés des comparaisons avec le régime dictatorial de Birmanie. Les différents ministères impliqués, qui, chacun suivant sa logique institutionnelle et sous la pression extérieure pouvait favoriser d'importants clivages au sein du gouvernement thaïlandais, se retrouvent ainsi en position de devoir défendre ensemble une certaine « identité nationale » et, face à l'adversité, s'allier pour justifier le recours aux licences obligatoires.

Conclusion

La manière dont les tensions entre le gouvernement thaïlandais et les firmes pharmaceutiques (et leurs soutiens) se sont cristallisées et exprimées entre 2006 et 2008, souvent aux limites de la courtoisie diplomatique d'usage, témoigne de l'importance du conflit qui s'est joué. À la faveur d'un contexte historique (la proximité de la déclaration de Doha), social (l'existence d'une forte mobilisation internationale et d'un consensus moral sur la nécessité de donner accès aux médicaments), et épidémiologique (celui d'une épidémie toujours hors de contrôle), la confrontation entre l'industrie pharmaceutique et la Thaïlande s'est traduite pour de nombreux acteurs par une obligation à prendre parti. Nous avons vu comment les défenseurs des droits de propriété intellectuelle de l'industrie pharmaceutique s'étaient mobilisés. À l'opposé, aux États-Unis, des membres du Congrès ainsi que l'ancien Président Bill Clinton exprimèrent leur soutien à la Thaïlande. Des représentants d'autres pays, notamment la France, le Royaume Uni, l'Inde, le Brésil, etc., en firent de même. Ainsi, les tensions autour de l'usage des licences obligatoires par la Thaïlande traduit plus qu'un simple conflit entre la Thaïlande et les États-Unis. Elles illustrent une confrontation internationale entre deux fronts mobilisés et constitués de nouveau à la faveur de cet événement. Cet épisode paroxystique de confrontation révèle en effet une

discorde sous-jacente d'ampleur internationale entre un courant, qui souhaite une application inflexible des droits de propriété intellectuelle et une augmentation progressive des standards, et son mouvement opposé, qui vise à restreindre l'impact négatif de ces protections sur la vie et l'existence des individus, au moins dans les pays en développement. Cette confrontation a entraîné le déplacement, certes restreint et temporaire mais cependant indéniable, de l'équilibre des pouvoirs entre ces forces. Dans le cadre d'un jeu de tension permanent, le curseur s'est légèrement déplacé.

Provoqué par les ONG thaïlandaises et leurs alliés, les premiers débats sur une utilisation concrète des licences obligatoires ont vu le jour dans le pays à la fin des années 1990. L'usage effectif de cette disposition légale n'a pourtant pas eu lieu avant la fin de l'année 2006. Comme Judith Butler le remarque "Conditions are not the causes, conditions do not 'act' in the way that individual agents do, but no agent acts without them"¹⁷. En dépit d'un contexte politique tendu qui pouvait sembler défavorable, la conjonction d'histoires récentes et plus anciennes et l'action collective de différents acteurs ont finalement permis la mise en place de conditions permettant au ministre de décréter des licences obligatoires. Cependant, l'expérience thaïlandaise, par la diversité et la spécificité des facteurs sociaux, politiques, économiques, épidémiologiques qui ont conduit à l'utilisation des licences obligatoires, pointe les difficultés que pose la réplication dans d'autres pays de ces conditions. Du point de vue de la façon dont la propriété intellectuelle est gérée, l'usage des flexibilités permises par l'accord ADPIC par les pays en développement apparaît dans toute sa complexité.

Signé fin 1994, l'accord ADPIC représentait la conclusion d'un consensus qui offrait, en échange d'un certain niveau de protection, des flexibilités pour pondérer et limiter ces protections si nécessaires, afin de permettre un équilibre juste entre droits et devoirs. Les tentatives pour en faire usage, comme celle de la Thaïlande, laissent penser que, outre les restrictions inhérentes à ces flexibilités, d'importantes limitations politiques se posent. Se pose la question sur la capacité de l'accord ADPIC, au delà de la protection de la propriété intellectuelle qu'il impose, à offrir à l'ensemble des pays signataires les moyens de tenir compte des besoins nationaux d'ordre social comme la santé publique. C'est ainsi que l'histoire locale de l'usage des licences obligatoires en Thaïlande, ré-ouvrant un débat épique sur l'inadéquation des règles de l'OMC à la réalité des pays en développement, pourrait rencontrer celle plus globale des négociations internationales entre pays riches et pays pauvres.

¹⁷ Butler JP, *Precarious life : The powers of mourning and violence*. New York, 2004, Verso, p. 9.

Références bibliographiques

1. Subramanian A. Putting some numbers on the TRIPs pharmaceutical debate. *International Journal of Technology Management* 1995 ; 10 (2/3) : 252-68.
2. Remiche B, Desterbecq C. Les brevets pharmaceutiques dans les accords du GATT : l'enjeu ? *Revue internationale de droit économique* 1996 ; (1) : 7-68.
3. Velásquez G, Boulet P. *Globalization and access to drugs : perspectives on the WTO/TRIPs Agreement*. WHO, Health Economics and Drugs, EDM Series, Geneva, 1999, No. 7 (Revised).
4. Sell S. TRIPs-plus Free Trade Agreements and access to medicines. *Liverpool Law Review* 2007 ; 28(1) : 41-75, p. 17. Traduction réalisée par l'auteure de ce chapitre.
5. Cronin D. (2007, September 5), "EU split arises over Thai effort to obtain cheaper patented drugs", Intellectual property Watch, <http://www.ip-watch.org/weblog/index.php?p=732&res=1024&print=0>.
6. Sallstrom LR. US withdrawal of Thailand's GSP benefits : Real or imagined ? *TDRI Quarterly Review* 1994 ; 9(3) : 15-22.
<http://www.tdri.or.th/library/quarterly/text/gsp.htm> ; United States Trade Representative. (1996), "1996 National trade estimate–Thailand", http://www.ustr.gov/Document_Library/Reports_Publications/1996/1996_National_Trade_Estimate/1996_National_Trade_Estimate-Thail.html
7. Markandya S. *Timeline of trade disputes involving Thailand and access to medicines*. Consumer Project on Technology, 2001, from : <http://www.cptech.org/ip/health/c/thailand/thailand.html>.
8. Guennif S, M'Fuka C. Impact of intellectual property rights on Aids public health policy in Thailand. In : JP Moatti, B Coriat, Y Souteyrand, T Barnett, J Dumoulin, YA Flori, Eds, *Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries : Issues and challenges*. Anrs, Paris, 2003, p. 137-149, p. 144.
9. Limpananont J. Impact of US-Thailand FTA on access to medicines in Thailand. In : C Chanyapate Bamford, A Bamford, Eds, *Free Trade Agreement : Impact in Thailand*. FTA Watch, Bangkok, Thailand, 2005, p. 59-74, p. 61.
10. Boseley S. *Battling pharma giants over AIDS drugs*. Indian Express Newspapers, 1999, November 29 <http://www.indianexpress.com/res/web/ple/ie/daily/19991129/ige29091.html>.
11. Krikorian G, Szymkowiak D. Intellectual property rights in the making : The evolution of intellectual property provisions in US free trade agreements and access to medicine. *Journal of World Intellectual property* 2007 ; 10(5) : 388-418.
12. USTR. *Special 301 Report*. 2007, p. 27, http://www.ustr.gov/assets/Document_Library/Reports_Publications/2007/2007_Special_301_Review/asset_upload_file_230_11122.pdf, accessed 25 March 2008.

Chapitre 5

Procédure d'opposition (subsidio ao exame¹) aux demandes de brevets dans le domaine pharmaceutique : le cas du ténofovir

Wanise Borges Gouvea BARROSO²

Résumé

À partir de 1996, la loi sur la propriété industrielle brésilienne a permis la concession de brevets dans le domaine pharmaceutique. La présentation d'oppositions (*subsidios ao exame*), également utilisée dans d'autres domaines technologiques, est devenue une stratégie susceptible d'être adoptée pour des produits importants pour la santé publique. Selon cette procédure, des tiers peuvent présenter un argumentaire et des documents, de façon à aider l'examinateur durant l'examen de la demande de brevet, afin d'éviter que des brevets ne soient indument concédés. Ces documents doivent présenter des évidences selon lesquelles les critères requis de brevetabilité ne sont pas satisfais dans la demande de brevet. Ce chapitre décrit les bases des oppositions présentées pour le ténofovir, médicament antirétroviral inclus dans le consensus thérapeutique brésilien et largement utilisé pour le traitement du VIH/sida. Au contraire de la prise de licence obligatoire qui est décrétée après la délivrance du brevet et qui, ainsi, représente la suspension d'un droit de propriété intellectuelle acquis en vue de l'intérêt public, la procédure d'opposition peut être engagée pendant l'examen de la demande de brevet, générant beaucoup moins de dommages techniques et politiques pour le gouvernement.

Mots-clés : brevet, ténofovir, opposition, médicament

L'étude présentée dans ce chapitre a débuté en 2004, à la suite d'un stage effectué en France, financé conjointement par le programme national maladies sexuellement transmissibles/sida du ministère de la Santé brésilien et par l'Ambassade de France/ministère français des Affaires étrangères³.

¹ L'article 31 de la loi sur la propriété industrielle brésilienne utilise l'expression « *subsidio ao exame* », alors que dans d'autres pays, les lois sur la propriété intellectuelle utilisent le terme « *oposição* » pour faire référence à des procédures semblables. Dans ce chapitre, le terme « *opposition* » et l'expression « *subdisios a exame* » seront considérés comme synonymes.

² Farmanguinhos, Fondação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

³ Ce stage a été supervisé par le Professeur Luc Quoniam de l'université de Toulon et du Var, France.

Avec la promulgation de la loi sur la propriété industrielle n° 9.279/96 du 14 mai 1996 [1], le Brésil s'est aligné sur les obligations minimales en ce domaine, définies dans les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC⁴), ce qui a eu des conséquences immédiates, notamment dans le domaine pharmaceutique. Les produits chimiques et pharmaceutiques, comme les produits agrochimiques et alimentaires, ont alors commencé à être brevetés, la durée de protection des inventions est passée à 20 ans et les brevets de type « pipeline » ont permis de protéger des inventions qui, dans le pays, étaient déjà dans le domaine public. Ces modifications ont surtout favorisé les intérêts des propriétaires de produits et de procédés pharmaceutiques, au détriment de l'accès aux connaissances et aux produits.

En 1999, le ministère de la Santé a manifesté son mécontentement auprès des laboratoires pharmaceutiques quant aux prix des médicaments brevetés, en les menaçant de recourir à la licence obligatoire [2]. La même année, étant donné le coût élevé des antirétroviraux commercialisés au Brésil, Farmanguinhos⁵, qui disposait de spécialistes hautement qualifiés, a commencé à produire ceux des antirétroviraux qui, dans le pays, étaient tombés dans le domaine public. Toutefois, d'autres, comme le Kaletra®, le nelfinavir et l'éfavirenz, étaient encore protégés par des brevets. Bermudez [3] a rapporté qu'en 2001 et 2003, les prix du lopinavir/ritonavir, du nelfinavir et de l'éfavirenz (tous protégés par le système pipeline) avaient fait l'objet de négociations des prix entre le ministère de la Santé et les sociétés détentrices des brevets, étant donné l'impact important de l'usage de ces médicaments, (environ 60 %) dans le budget du ministère de la Santé consacré aux antirétroviraux. Comme l'a montré Rodrigues [2], le Brésil demeurerait l'otage des politiques de prix et de distribution des laboratoires détenteurs de brevets. En 2001, 2003 et 2005, le gouvernement n'a appliqué le mécanisme de licence obligatoire à aucun médicament, mais a menacé de le faire lors des négociations sur le prix des antirétroviraux menées avec les entreprises pharmaceutiques détentrices des brevets. La première licence obligatoire n'a été délivrée qu'en 2007, pour l'éfavirenz.

Nous connaissons l'importance de la protection par brevet d'une invention, mais la mise en œuvre de toutes les dispositions légales en matière de brevet exige une haute qualification et entraîne des coûts très élevés. Il s'agit, en effet, d'un système très bureaucratique, qui requiert une formation et des compétences techniques, mais également une connaissance approfondie des législations nationales et des accords internationaux sur la propriété intellectuelle, ainsi que la maîtrise de plusieurs langues, celle des outils utilisés pour trouver les informations nécessaires (principalement brevets et articles scientifiques), et un niveau de spécialisation élevé en matière de technologies nouvelles. La connaissance du système brésilien des brevets est donc indispensable pour, d'une part, protéger et gérer correctement les innovations développées dans le pays et, d'autre part, connaître et utiliser les flexibilités prévues par la loi. Parmi ces flexibilités figurent, outre la licence obligatoire déjà mentionnée, l'opposition à la demande de brevet présentée à l'Institut national de la propriété industrielle (Inpi) brésilien lors de l'examen de la demande, et les actions en nullité administratives et judiciaires après la délivrance du brevet.

⁴ TRIPs Agreement en anglais.

⁵ Institut de technologie pharmaceutique, unité de la Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz) productrice de médicaments.

La procédure d'opposition doit être utilisée pour empêcher que soit brevetée une technologie, qui : 1) est déjà dans le domaine public ; 2) ne répond pas aux critères de brevetabilité ; 3) n'est pas décrite avec suffisamment de précision ; 4) ne constitue pas une invention et/ou se situe hors du champ de la brevetabilité. Cette flexibilité doit être déclenchée avant toute autre, lorsque l'objectif est la commercialisation et/ou la production d'un produit déterminé, pour lequel une demande de brevet a été déposée. En effet, la licence obligatoire entraîne d'importantes conséquences techniques et politiques dommageables pour les gouvernements et les membres des commissions responsables de la procédure.

En outre, le temps nécessaire pour mener à son terme une procédure d'opposition est plus court : la *figure 1* montre que le temps pour parvenir au terme de l'analyse de la demande de brevet concernant le ténofovir, avec une procédure d'opposition, a été de quatre ans versus six ans pour la délivrance de la licence obligatoire concernant l'éfavirenz.



Figure 1
Étapes et durée des procédures d'opposition à l'examen (cas du ténofovir) et de licence obligatoire (cas de l'éfavirenz)

Pourquoi étudier le cas du ténofovir ?

Parmi les antirétroviraux, nous avons choisi d'étudier le cas du Viread®, dont le principe actif, le fumarate de ténofovir disoproxil, connu sous le nom de ténofovir, appartient à la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Le ténofovir était initialement réservé aux patients présentant une

résistance aux inhibiteurs nucléosidiques utilisés dans les associations d'antirétroviraux de première ligne. Au cours du deuxième semestre de 2003, le ministère de la Santé a inclus le Viread® dans le traitement du sida au Brésil, celui-ci devenant le 15^e antirétroviral disponible dans ce pays. Il est prescrit à la dose de un comprimé de 300 mg par jour. En 2004, 1 989 510 comprimés de ce médicament ont été achetés par le ministère de la Santé, au prix de 7,68 US\$ le comprimé (R\$ 23,04). Cette année-là, le ministère de la Santé a donc dépensé pour l'achat du Viread® 15,25 millions d'US\$ (R\$ 45,8 millions) et la prévision de dépense pour 2005 était estimée à 23 millions d'US\$ (R\$ 69,2 millions). Pour limiter les dépenses liées à l'acquisition de cet antirétroviral, il avait été décidé qu'il ne devait pas faire partie du traitement initial du VIH/sida et qu'avant de le prescrire, il fallait vérifier par génotypage que le patient ne présentait pas de résistance à ce médicament.

Comme l'expliquait en 2004 Eloan Pinheiro, « *Il est absurde que le Brésil continue à payer 7 US\$ pour un comprimé de ténofovir, qui est une molécule très ancienne. Rien ne justifie que le Brésil paie encore la recherche et le développement d'une molécule inventée aux États-Unis en 1985 et qui a été améliorée sous la forme d'un sel pour une seconde utilisation contre le sida* » [4]. La directrice du programme national maladies sexuellement transmissibles/sida, Mariângela Simão, affirmait, après le rejet de la demande de brevet : « *La réduction du coût du ténofovir permet d'augmenter le nombre de patients auxquels il est prescrit et, ainsi, le ténofovir devient un médicament de choix de première ligne* » ; « *ce médicament* », ajoutait-elle, « *présente des avantages importants du fait de son efficacité thérapeutique, de son administration en une prise quotidienne et de ses effets secondaires réduits* » [5].

Historique de la procédure d'opposition à la demande de brevet

La loi sur la propriété industrielle (LPI 9.279/96), a été rédigée de façon à satisfaire aux standards minimaux de l'accord ADPIC, tout en incluant des dispositions visant à minimiser les contraintes imposées par cet accord. Parmi ces dispositions, figure l'opposition à la demande de brevet prévue à l'article 31, qui peut être soumise jusqu'à la fin de l'examen. Ce dispositif ne peut être considéré comme nouveau, puisque le code de la propriété industrielle 5772 – CPI, 1971 [6], valide jusqu'en 1996, prévoyait à l'article 19 que les oppositions de tiers aux demandes de brevets pouvaient être déposées dans les quatre vingt-dix jours suivant la publication de la demande d'examen dans la *Revista de Propriedade Industrial*.

Le remplacement de l'ancienne procédure d'opposition formelle par une nouvelle procédure, permettant de formuler des observations à tout moment au cours de l'examen de la demande de brevet, a été proposé lors de l'examen du projet à l'origine de l'actuelle loi sur la propriété industrielle par le congrès national. Le projet du traité d'harmonisation des lois sur les brevets de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle, qui circulait à l'époque, préconisait l'absence de toute procédure d'opposition antérieure à la concession du brevet, ce qui représentait une façon d'accélérer l'examen des demandes de brevet et leur délivrance. Ainsi, les étapes d'opposition formelle de tiers et le recours contre la délivrance de brevet n'ont plus été inclus dans la nouvelle loi. Toutefois, la

possibilité en a été maintenue pour des tiers de présenter des informations qui puissent servir à l'examen de la demande de brevet, mais aussi à l'examen du recours éventuel contre le rejet.

L'idée était que ces observations aient le même effet qu'une dénonciation et que les documents présentés soient pris en considération de la même manière que s'ils avaient été trouvés par l'examinateur lui-même. Ainsi, ces documents doivent-ils entrer dans le « flux » normal de l'examen, donnant ainsi à des tiers l'opportunité de présenter des informations pertinentes, sans que cela affecte la progression de la procédure du fait de délais pour la soumission des contestations et pour que le déposant, en réponse, puisse réagir en conséquence. Il a été jugé plus approprié de maintenir jusqu'à la fin de l'examen la possibilité de présentation des observations, afin d'éviter que l'examinateur ne soit enclin à attendre la fin de ce délai pour ne commencer l'examen qu'à ce moment-là.

Il s'en est ensuivi que, la procédure antérieure d'opposition formelle à la demande de brevet et le délai qu'elle impliquait n'ayant pas été inclus dans la loi de propriété industrielle, la durée de la procédure de délivrance d'un brevet a été réduite puisque n'existaient plus : 1) le délai de 90 jours à compter de la publication du dépôt de la demande de brevet, délai au cours duquel des tiers pouvaient présenter une opposition ; 2) la propre publication du dépôt de demande de brevet à la *Revista de Propriedade Industrial*, puisque cette publication n'était plus nécessaire pour marquer le début du délai au cours duquel l'opposition pouvait être introduite ; 3) la publication du dépôt de l'opposition à la demande de brevet pour que le « déposant » puisse se manifester à l'avance sur les termes de l'opposition, avant que l'examinateur ne commence l'examen de la demande.

Pour ces raisons, une réduction de la durée de la procédure d'entre trois et six mois a été obtenue pour les demandes de brevet faisant l'objet d'oppositions. Dans le même ordre d'idée, le laps de temps entre l'approbation et l'émission du brevet était raccourci, puisqu'il n'était plus possible à des tiers d'engager un recours contre l'approbation de la demande de brevet. Face à cette nouvelle démarche de procédure d'opposition, la nullité administrative après délivrance du brevet a été maintenue, devenant la seule possibilité de contestation formelle entre le déposant et la partie adverse (tiers intéressé).

Des concepts pertinents pour la présentation d'opposition à l'examen d'un brevet

La discussion des concepts concernant les conditions requises de brevetabilité, d'indépendance des brevets et d'insuffisance de description est d'une pertinence extrême lorsque l'on envisage de présenter des oppositions.

En ce qui concerne la « brevetabilité », l'invention doit satisfaire aux critères suivants :

- nouveauté : l'invention est considérée comme « nouvelle » si elle n'est pas comprise dans l'état de la technique⁶ ;

⁶ Article 11 de la loi sur la propriété industrielle 9.279/96 : L'invention et le modèle d'utilité sont considérés comme nouveaux lorsqu'ils ne sont pas inclus dans l'état de la technique. Cet état comprend tout ce qui a été rendu accessible au public avant la date du dépôt de la demande de brevet, par une description écrite ou orale, par un usage ou par quelqu'autre moyen, au Brésil ou à l'étranger, sous réserve des articles 12, 16 et 17.

- activité inventive : l'invention est considérée comme dotée d'une activité inventive si elle n'est pas considérée comme évidente par un spécialiste du domaine ;
- application industrielle : l'invention est considérée comme susceptible d'application industrielle si elle peut être utilisée ou produite dans n'importe quel type d'industrie.

Comme prévu par la loi sur la propriété industrielle 9.279/96, s'agissant d'une invention dans le domaine pharmaceutique, un brevet peut être concédé à un produit, à une formulation ou à un procédé. Toutefois, de nombreux déposants de demandes de brevet revendiquent également que puissent être pris en compte l'usage du médicament, ainsi que la méthode thérapeutique ou la seconde indication thérapeutique.

Il appartient à chaque pays de définir les critères de « brevetabilité ». Il peut s'agir de critères larges, qui peuvent conduire à la délivrance d'un plus grand nombre de brevets, ou de critères plus limités selon lesquels le brevet sera concédé seulement pour certaines inventions, mais ne le sera pas pour des modifications évidentes de produits connus ou pour des phénomènes naturels. Ainsi, l'adoption de critères d'analyse différents pourra amener certains pays à concéder plus de brevets que d'autres.

Soulignons également que les brevets ne sont valables que sur le territoire du pays dans lequel ils ont été concédés : le fait qu'un brevet soit délivré dans un pays donné ne signifie pas qu'il sera accordé automatiquement dans un autre pays. C'est ce que l'on appelle le principe de « l'indépendance des brevets » [7]. La délivrance d'un brevet est une décision nationale reposant sur des critères nationaux qui, au minimum, doivent tenir compte des critères définis dans l'accord ADPIC [8].

L'insuffisance de description de l'invention est un autre problème qui se pose fréquemment lors de l'examen des demandes de brevet. Selon l'article 24 de la loi sur la propriété industrielle, « Le rapport devra décrire l'objet de manière claire et suffisante, afin de permettre sa réalisation par un spécialiste du domaine et indiquer, le cas échéant, la meilleure forme de réalisation ». De nombreuses demandes de brevets ne satisfont pas à ce critère.

Le cas du ténofovir, un exemple de procédure d'opposition

Afin d'illustrer en quoi consiste une procédure d'opposition à l'examen d'une demande de brevet, nous présentons ci-après une brève discussion autour du « cas du ténofovir ». La demande de brevet était formulée comme dans l'encart ci-contre.

Demande de brevet : PI9811045-4

Date de dépôt : 23/07/1998

Priorité unioniste : Pays	Numéro	Date
États-Unis	08/900,752	25/07/1997
États-Unis	60/053,777	25/07/1997

Déposant : Gilead Sciences, Inc.

Inventeurs : John D. Munger Jr/John C. Rohloff/Lisa M. Schultze

Titre : Composition d'analogues nucléotidiques et procédé de synthèse

Résumé : La présente invention fournit une composition de bis(POC)PMPA et d'acide fumarique (1:1). La composition est utile comme intermédiaire pour la préparation de composés antiviraux, ou est utile pour l'administration à des patients comme traitement antiviral ou en prophylaxie. La composition est particulièrement utile lorsqu'elle est administrée par voie orale. L'invention porte également sur des procédés pour obtenir le PMPA et les intermédiaires de synthèse du PMPA. Les modalités comprennent le lithium t-butoxyde, 9-(2-hydroxypropyl) adénine et le phosphonate p-tolène sulfonyl-méthoxy-diéthyl dans un solvant organique tel que le diméthylformamide. La réaction résulte en des préparations de diéthyle de PMPA contenant un profil du sous-produit amélioré par rapport au diéthyl PMPA obtenu par les méthodes précédentes.

PCT : Pays : États-Unis Numéro : US9815254 Date : 23/07/1998

Date de publication : 04/02/1999

Publication Inpi : *Revista de Propriedade Industrial RPI* n° 1546 date RPI : 22/08/2000
Décision 1.3

Cette demande de brevet est passée par les étapes suivantes :

- Gilead a requis le 5/9/2000 l'examen de la demande de brevet PI9811045-4 à l'Inpi.
- Présentation au cours de cet examen de trois observations :
 - le 6/12/2005, requête présentée par l'Institut de technologie pharmaceutique, Farmanguinhos (n° 20050141995) ;
 - le 1^{er}/12/2006, requête présentée par l'Association brésilienne interdisciplinaire du sida (ABIA) et autres (n° 20060179654) ;
 - le 2/01/2007, requête présentée par la Fondation Oswaldo Cruz – Fiocruz (n° 20070000016).

Dans ces trois observations, un argumentaire et des documents ont été présentés, montrant que la substance concernée par la demande de brevet PI9811045-4 était dépourvue d'activité inventive, puisque le composé fumarate de bis (POC)PMPA, comme son mode de production et sa formulation, ne présentaient pas « d'élément technique nouveau ». Sur cette base, le rejet de cette demande de brevet a été sollicité.

- Le 8/5/2008, publication du rapport scientifique (décision 7.1) concernant la demande de brevet dans le n° 1944 de la *Revista de Propriedade Industrial*, faisant

valoir que la demande PI9811045-4 n'était pas éligible à la protection par brevet, car elle ne satisfaisait pas aux critères formulés dans les articles 8, 10 (VIII), 13, 24 et 25 de la loi 9.279/96. Ce rapport a été signé par un groupe d'examineurs de l'Inpi composé de Luiz Eduardo Kaecher, Romi Lamb Machado et Liane Elizabeth Caldeira Lage, qui ont contesté non seulement la forme des revendications, mais aussi les caractéristiques physico-chimiques des produits et des procédés objets de la demande. Gilead, le déposant, a eu jusqu'au 7 juillet 2008 pour présenter ses observations en réponse à l'expertise technique de l'Inpi.

- Le 26/8/2008, dans la *Revista de Propriedade Industrial* n° 1964, publication par l'Inpi du rejet de la demande de brevet du ténofovir, celui-ci ne satisfaisant pas aux critères mentionnés dans les articles 8 et 13 de la loi sur la propriété industrielle 9.279/96. La société Gilead disposait de 60 jours pour faire appel. Pour les observateurs du processus, il y avait peu de chances que la décision soit remise en cause. Même avec la possibilité d'un recours, la décision a apporté une perspective nouvelle à la négociation des prix du ténofovir par le Brésil, puisque le contrat entre le ministère de la Santé et la société Gilead était proche de son terme. À propos de cette négociation, Reinaldo Guimarães déclarait : « *Certainement, il était possible de demander un prix bien inférieur à celui qui était pratiqué* » [9].
- Le 3/3/2009, dépôt par Gilead d'un recours contre le rejet de la demande
- Le 30/6/2009, publication du maintien du rejet par l'Inpi.

Conclusions

L'exemplarité du « cas ténofovir »

Les oppositions à la demande de brevet PI 9811045-4 ont été d'une grande importance pour le Brésil. En effet, le refus de cette demande a mis la technologie du ténofovir dans le domaine public, ce qui a permis que le médicament puisse être produit et vendu par tout laboratoire brésilien intéressé, puisqu'il n'y avait plus aucun obstacle juridique à sa production locale et à sa commercialisation.

Cette initiative constitue un exemple qui doit être suivi par le gouvernement fédéral, par l'entremise du ministère de la Santé, mais aussi par tout laboratoire national intéressé par la production et/ou la commercialisation d'un produit dont la protection sur le territoire national est demandée. Il s'agit d'une procédure très utilisée par les entreprises pharmaceutiques et qui doit également être considérée comme un instrument important pour les laboratoires officiels présents sur le même marché, qui veulent faire pression sur la concurrence pour provoquer une réduction des prix.

L'introduction d'oppositions accompagnées d'observations a permis d'éviter d'épuisantes négociations entre le ministère de la Santé et le laboratoire pharmaceutique qui avait déposé la demande de brevet du ténofovir, évitant, au cas où le brevet aurait été accordé, d'avoir à recourir à la licence obligatoire.

Il est donc très important pour le gouvernement d'adopter une stratégie de suivi des demandes de brevet dont l'objet est d'importance pour le pays, avec, pour conséquence, la possibilité de présenter des oppositions, de façon à éviter que des produits pharmaceutiques ne soient indûment brevetés dans le pays.

Notre étude montre l'importance d'un travail pluridisciplinaire en réseau pour la rédaction d'observations fondées sur des arguments solides, ce qui implique la

participation d'experts dans les domaines, notamment, de la propriété intellectuelle, des sciences de l'information, de la synthèse organique, de la formulation des médicaments, du droit et de la santé publique.

Nous avons vérifié que pour d'autres médicaments, principalement des antirétroviraux, des oppositions pourraient être présentées auprès de l'Inpi, car les demandes de brevet les concernant ne satisfont pas aux critères de « brevetabilité ».

L'accès au ténofovir

Avec la réduction du coût du ténofovir, pour le ministère de la Santé brésilien, ce médicament est devenu un antirétroviral de première ligne auquel un plus grand nombre de patients porteurs du VIH ont eu accès. La baisse du prix a également permis que ce médicament soit utilisé comme première option dans le traitement de l'hépatite B. La prévision pour 2009 était que, au cours de la première année, le ténofovir serait prescrit à 2 500 personnes [10].

Les patients des pays en développement devraient avoir également un meilleur accès aux traitements contre la maladie, car les autorités indiennes ont également rejeté la demande de brevet du ténofovir. L'office des brevets de New Delhi a confirmé la demande de Cipla, un fabricant indien de médicaments génériques, de rejeter la protection intellectuelle concernant le ténofovir, l'un des antirétroviraux les plus utilisés contre le sida [11].

La Cipla est une entreprise indienne qui produit le générique du ténofovir, auprès de laquelle le Brésil pourra acheter ce médicament, après certification par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Discussions sur l'utilisation de la législation concernant la propriété industrielle au Brésil

Après la présentation des observations concernant la demande de brevet du ténofovir, l'Inpi a commencé un cycle de discussions sur les recommandations concernant l'examen des demandes de brevet dans le domaine de l'industrie pharmaceutique et des biotechnologies. Parmi les principaux sujets de discussion figuraient les polymorphes, la seconde indication thérapeutique, les brevets de sélection, les sels de substances déjà connues et les innovations mineures.

Les résolutions suivantes ont été publiées :

- *Résolution 132 de l'Inpi du 17.11.2006* Cette résolution définit les critères pour l'examen prioritaire des demandes de brevet. Son article 3 établit que « Seront examinées en priorité, de façon automatique, les demandes de brevet dont l'objet est considéré, par acte du pouvoir exécutif fédéral, comme urgence nationale ou comme menaçant l'intérêt public. »
- *Résolution 191 de l'Inpi du 10.10.2008* Pour éviter l'interprétation que le gouvernement émettrait une nouvelle licence obligatoire, une nouvelle résolution (191) a été substituée à la résolution 132. L'article 4 établit que « seront examinées en priorité, à la requête du ministère de la Santé, les demandes de brevet relatives à des médicaments qui sont acquis de façon régulière par le système unifié de santé. »

En résumé, cette étude sur les observations formulées lors de l'examen des demandes de brevets pharmaceutiques a montré l'intérêt de ce dispositif, qui a plusieurs impacts : au niveau industriel, en permettant à toute entreprise intéressée de développer un produit et de le produire ; sur le prix du médicament

et, par conséquent, sur l'accès aux traitements ; et aussi sur la réglementation de la propriété intellectuelle, en donnant matière à un débat sur les recommandations visant à améliorer la qualité de l'examen des brevets dans le pays.

Références bibliographiques

1. Lei da Propriedade Industrial no. 9.279. *Regula Direitos e Obrigações Relativos à Propriedade Industrial*. 14 mai 1996.
2. Rodrigues, William CV, Soler O. Licença compulsória do efavirenz no Brasil em 2007 : contextualização. *Rev Panam Salud Publica* 2009 ; 26, 6 : 553-9.
3. Bermudez, JAZ, Oliveira MA, Chaves, GC. O Acordo TRIPs da OMC e os desafios para a saúde pública. In : JAZ Bermudez, MA Oliveira, A Esher, Eds, *Acceso a medicamentos : derecho fundamental, papel del Estado*. ENSP/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2004, pp. 69-89.
4. Genebra, AM. *Brasileira defende a quebra de patentes para baratear remédios, como já ocorre nos EUA*. Valor Econômico, 22/11/2004. Disponible sur le site : http://www.portalmedico.org.br/clipping/mostra_clipping.asp?id=19769, consulté le 23 février 2010.
5. News med br. *HIV : tenofovir, distribuído gratuitamente para 11 mil pessoas, fica 51 % mais barato*. 2007. Disponible sur le site : <http://www.news.med.br/p/hiv++tenofovir++distribuido+gratuit-1288.html>, consulté le 25 février 2010
6. Brésil. *Établir le nouveau code de la propriété industrielle, et d'autres questions*. Code de la propriété industrielle n° 5.772, 21 décembre 1971.
7. Convention de l'union de Paris. Décret n° 75.572 du 8 avril 1975. *La protection de la propriété industrielle*. Révision, Stockholm, 1967.
8. ADPIC. Décret n° 1.355, le 30 dez. 1994. *Promulgation de l'acte final reprenant les résultats de l'Uruguay Round des négociations commerciales multilatérales du GATT*, 2004.
9. Consulta Remédios. *INPI nega patente para anti-retroviral Tenofovir*. 2008 ? Disponible sur le site : <http://www.consultaremedios.com.br/noticia.php?id=1127>, consulté le 25 février 2010.
10. Confiantes no Futuro. *Tenofovir – Droga para Aids vai tratar hepatite B. Ministério afirma que acordo entre farmacêuticas atrasou ampliação dos usos aprovados do medicamento*. 2009. Disponible sur le site : <http://confiantes-no-futuro.blogspot.com/2009/10/tenofovir-droga-para-aids-vai-tratar.html>, consulté le 25 février 2010.
11. Agência AIDS. *Índia derruba patente do tenofovir, destaca Valor Econômico*. Disponible sur le site : http://www.hiv.org.br/internas_materia.asp?cod_secao=acontece&cod_materia=2648, consulté le 25 février 2010.

Chapitre 6

Apprentissage et usages des flexibilités du droit des brevets sur les médicaments au Brésil

Maurice CASSIER¹, Marilena CORRÉA²

Résumé

La mise en œuvre de la nouvelle loi sur les brevets de 1996 qui instaure des brevets de produits pharmaceutiques au Brésil est intervenue dans le contexte de la politique de lutte contre l'épidémie de sida. Si bien que les auteurs de cette biopolitique³ de l'accès aux traitements, ministère de la Santé, associations de patients, ONG internationales, laboratoires de génériques, s'engagèrent pour l'invention et l'usage de flexibilités du droit des brevets afin de défendre l'intérêt public et l'intérêt des patients. Nous étudions dans cet article les flexibilités et les régulations utilisées au Brésil : intervention de l'agence du médicament dans l'attribution des brevets pharmaceutiques, obtention du droit de faire le *reverse engineering* de médicaments brevetés (production de génériques), décision de licence obligatoire, utilisation du droit d'opposition, interventions des associations de patients et du laboratoire fédéral dans le champ des brevets, propriété publique des inventions, invention en dehors du cadre du brevet.

Mots-clés : brevets, médicaments, flexibilités, oppositions, licence obligatoire, société civile

Le Brésil, au temps de l'épidémie de sida et de l'arrivée des trithérapies, est le lieu d'une tension particulière entre propriété intellectuelle et santé publique. Alors que le Parlement adopte dès 1996, de manière anticipée, les brevets de médicaments pour se conformer aux accords ADPIC (aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce) de l'Organisation mondiale du commerce (OMC), l'état instaure une politique volontaire d'accès universel aux traitements du VIH/sida, inscrite dans une loi promulguée en novembre 1996 par

¹ Centre de recherche médecine, sciences, santé et société (CERMES), Villejuif, France.

² Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

³ La notion de «biopolitique» proposée par Michel Foucault, 1978-1979, recouvre les interventions des états ou des acteurs de la société civile dans le champ de la santé, de l'hygiène, de la natalité, de la longévité, etc., dans le but de gérer, de maintenir et de protéger les populations [1]. Nous pensons que la politique d'accès universel aux traitements du VIH/sida mise en place par le gouvernement du Brésil et défendue par les associations de patients participe d'une telle politique.

le Président de la République, José Sarney⁴. L'année 1996 voit se croiser deux lois singulièrement contraires, puisque la nouvelle loi des brevets⁵ établit une propriété exclusive sur les produits thérapeutiques, tandis que la loi Sarney en fait des produits d'intérêt public pour répondre à l'épidémie de VIH/sida. Ce conflit se prolonge sur le terrain de la copie et de la production locale des médicaments génériques. Le programme de copie des antirétroviraux sous l'impulsion du ministère de la Santé, en 1997, se heurte bientôt au nouveau régime de brevetabilité qui couvre les dernières générations d'antirétroviraux. Au début des années 2000, le laboratoire fédéral entreprend le *reverse engineering* d'antirétroviraux brevetés, en premier lieu l'efavirenz, tandis que Merck fait valoir son titre de propriété, pour tenter de bloquer les travaux des chimistes. Cette situation, très contradictoire entre les brevets de produits pharmaceutiques et la loi d'accès universel aux traitements du VIH/sida, entre le régime de libre copie des premiers antirétroviraux et les droits exclusifs qui couvrent les nouveaux antirétroviraux, entre les listes de médicaments essentiels de la RENAME (Relation nationale des médicaments essentiels) et les monopoles de fourniture des médicaments, engendre une montée des tensions et des luttes sur et dans le droit des brevets, pour faire la part du feu entre l'intérêt des produits brevetés et l'intérêt de la santé publique.

La première hypothèse que nous formulons est celle d'une fabrication du droit des brevets de médicaments au Brésil, dans le contexte de luttes et de régulations publiques et citoyennes, pour faire valoir l'intérêt public face au droit de propriété. La première régulation que nous étudierons intervient au cours du processus même d'attribution du droit de propriété, lors de l'examen et de la délivrance des brevets pharmaceutiques. En 1999, le ministre de la Santé, José Serra, décide de conférer à l'Agence nationale de veille sanitaire (Anvisa), qu'il vient juste d'installer, un droit de décision dans l'attribution des brevets pharmaceutiques : « La délivrance de brevets sur des produits ou des procédés pharmaceutiques doit dépendre du consentement préalable de l'Anvisa » (article 229-C de la loi 9279/96). L'intervention de deux institutions, l'Institut de propriété industrielle et l'Agence de sécurité sanitaire, dans la procédure d'examen et de délivrance des brevets pharmaceutiques suscite une forte opposition des conseils en propriété industrielle et de l'industrie pharmaceutique internationale, qui dénoncent le mélange des genres, la santé publique et la propriété des inventions. La seconde régulation du droit de propriété intervient au terme d'un procès qui oppose les laboratoires Merck au laboratoire fédéral de Farman-guinhos, au sujet du *reverse engineering* d'un médicament breveté, l'efavirenz. En décembre 2006, la Cour fédérale de Rio de Janeiro décide d'autoriser le *reverse engineering* des médicaments brevetés, afin de ne pas retarder l'arrivée des médicaments génériques auprès des malades. La troisième régulation concerne l'utilisation des licences obligatoires pour raison d'intérêt public. En mai 2007, le président du Brésil signe un décret qui autorise une licence obligatoire, « dans l'intérêt public et à des fins non commerciales », pour importer et produire l'efavirenz. C'était la première fois, au Brésil, qu'une licence obligatoire concerne un médicament. Il importe de comprendre les conditions de possibilités de cette licence obligatoire dans un pays aussi stratégique que le Brésil pour l'économie pharmaceutique et la politique de santé publique vis-à-vis de l'épidémie

⁴ Décret 9.313 du 13 novembre 1996.

⁵ Loi brésilienne de propriété industrielle – LPI – 9.279/96.

de sida. La quatrième source de régulation du droit des brevets est celle des oppositions juridiques que des tiers peuvent faire valoir devant l'Inpi du Brésil. En 2006, plusieurs oppositions sont déposées contre des brevets sur le ténofovir et le Kaletra® (lopinavir/ritonavir), par le laboratoire fédéral de Farmanguinhos et par un consortium de six associations actives dans le champ du VIH/sida et des droits des patients. Ces oppositions auront un effet majeur puisque l'Inpi rejette le brevet de Gilead sur le ténofovir, qui tombe ainsi dans le domaine public. La cinquième piste expérimentée par les laboratoires pharmaceutiques publics consiste à prendre des brevets pour en contrôler l'exploitation. Le laboratoire fédéral de Farmanguinhos a ainsi déposé plusieurs brevets sur de nouveaux antirétroviraux depuis le début des années 2000, dans l'objectif d'en organiser le développement, en coopération avec l'université et des laboratoires privés de génériques, et d'en maîtriser les prix. La sixième nouveauté consiste à gérer les inventions pharmaceutiques en dehors du cadre du brevet, dans des consortiums qui visent à garantir l'accessibilité des innovations médicales et des traitements. Il s'agit en premier lieu, à partir de 2002, de la participation du laboratoire Farmanguinhos au consortium international FACT (Fixed-Dose Artesunate Combination Therapy), pour inventer de nouvelles combinaisons de molécules contre la malaria. Il s'agit, plus récemment, depuis 2007, du consortium monté entre cinq laboratoires brésiliens, publics et privés, pour assurer le développement de la technologie et le lancement de la production industrielle de l'éfavirenz au Brésil.

La seconde hypothèse que nous proposons tient à l'élargissement du cercle des intervenants dans le champ de la propriété intellectuelle. Tandis que le droit d'opposition est traditionnellement utilisé par les industriels pour limiter l'étendue du domaine réservé de leurs concurrents, le droit d'opposition dans le champ du médicament est employé par des associations de malades ou le laboratoire du ministère de la Santé pour augmenter l'accessibilité aux traitements et satisfaire la politique de santé de l'État. Nous avons vu que l'évaluation des demandes de brevets de médicaments n'était pas seulement le fait des examinateurs de l'Institut de la propriété industrielle, mais relevait aussi des compétences de l'agence du médicament. Les campagnes publiques pour les licences obligatoires ont, quant à elles, mobilisé un large spectre d'intervenants, depuis les associations de malades et les ONG internationales, des juristes universitaires ou praticiens, les laboratoires fabricants de génériques, le ministère de la Santé. Ces épreuves de force donnent lieu à des alliances originales entre l'état, les ONG et les « génériseurs ». Ces divers intervenants, ONG et ministère de la Santé, ont progressivement développé une contre-expertise sur le terrain du droit des brevets. Le cas échéant, elles ont recruté des juristes spécialisés. Les expertises juridiques circulent entre ces différents acteurs, entre les experts du laboratoire fédéral et les associations brésiliennes, ou encore entre les ONG à l'échelle internationale, pour se coordonner face aux oppositions.

L'approche sociologique utilisée dans ce chapitre participe d'une sociologie du droit [2], soucieuse de saisir la mise en mouvement de la règle de droit par les acteurs, le cas échéant lors de luttes sociales et de conflits juridiques, et de ses effets sociaux. La notion de « fabrication du droit » que nous employons dans ce chapitre suppose de s'intéresser : aux acteurs qui mobilisent telle ou telle règle de droit (par exemple les ONG et les associations de malades, qui ont milité pour l'utilisation des dispositions de licence obligatoire inscrites dans le droit des brevets du Brésil) ; aux experts et aux institutions susceptibles d'appliquer, d'utiliser, de contrôler l'usage de la règle de droit (offices de brevets,

ingénieurs en brevet, avocats, juges) ; aux processus concrets de mise en forme des titres de droit (les ingénieurs qui écrivent les brevets ou les examinateurs qui les évaluent) ; aux procédures de régulation et de jugement (procédures d'opposition aux brevets qui font intervenir des tiers dans la délivrance des brevets). L'approche sociologique s'intéresse au travail quotidien de la fabrication des brevets à l'Inpi et à l'Anvisa, au travail parlementaire lors de la réforme de la loi ou, encore, aux épreuves de forces juridiques (procès ou oppositions aux brevets) qui sont susceptibles de déplacer la règle de droit (le jugement du procès Merck/Farmanguinhos intervenu en 2006 qui a autorisé le *reverse engineering* de médicaments brevetés au nom de l'intérêt public).

L'intervention de l'Agence du médicament dans la fabrication et l'attribution des brevets (consentement préalable)

En 1999, alors que l'on créait l'Agence nationale de veille sanitaire, le ministre de la Santé, José Serra, décida de soumettre la délivrance des brevets pharmaceutiques au consentement préalable de l'Anvisa. Cette disposition temporaire fut inscrite dans la loi de propriété intellectuelle en 2001. L'attribution des brevets pharmaceutiques implique, donc, la double autorité de l'Institut national de la propriété industrielle et de l'Agence nationale de veille sanitaire, cette dernière détenant un droit de veto dans le processus de délivrance des brevets. L'autorité de l'Anvisa sur le processus d'attribution des brevets pharmaceutiques est justifiée par la mission particulière qui lui est confiée de protéger et promouvoir la santé publique et de veiller à l'intérêt des patients : « Étant donné que la mission de l'Anvisa est de protéger et de promouvoir la santé de la population, en assurant la sécurité sanitaire des produits et des services de santé et de participer à la construction de leur accès, l'Agence, depuis sa création, a considéré comme importante sa participation dans le procès d'évaluation des brevets de médicaments et des procédés pharmaceutiques. La préoccupation qui la guide est l'impact des droits de propriété intellectuelle sur le prix des médicaments et, comme conséquence, sur leur accessibilité pour la population »⁶. En conférant une autorité particulière à l'Agence du médicament dans le processus d'attribution des brevets de médicaments, l'État brésilien change la nature de la propriété industrielle, qui doit composer avec l'intérêt de la santé publique. Le responsable de la propriété intellectuelle de l'Anvisa insiste sur la « fonction sociale » de la propriété⁷ dont il est fondé de limiter les abus, dès lors que celle-ci pourrait nuire à l'intérêt des malades et des populations. Les juristes des associations de malades et des ONG impliquées dans les discussions de la propriété intellectuelle au Brésil voient dans le consentement préalable « une mesure pour protéger les patients, en empêchant la délivrance de brevets de médicaments indus » [3]. Cette disposition fait l'objet de fortes controverses [3-9] et de procès intentés par des laboratoires internationaux qui se sont vus refuser par l'Anvisa des brevets majeurs, à l'exemple du brevet sur le Taxotère® d'Aventis, tandis que l'Inpi les avait acceptés. En 2004, Aventis a engagé des poursuites contre l'Anvisa, en dénonçant l'abus de pouvoir de l'Agence du médicament sur le terrain de l'attribution des brevets et en demandant la restriction de son autorité

⁶ www.anvisa.gov.br/rel/proprie_intelectual.htm, cité par Guimaraes, 2008.

⁷ La théorie de la fonction sociale de la propriété est inscrite dans la constitution brésilienne de 1988. Cf. [4].

aux questions sanitaires⁸. Pour Aventis, l'examen et l'attribution des brevets doivent relever uniquement de l'Inpi.

Cette régulation spéciale des brevets pharmaceutiques supposait la mise en place d'un dispositif concret d'examen des demandes de brevets au sein même de l'Agence nationale de veille sanitaire. La Coordination de propriété intellectuelle (COOPI), localisée à Rio de Janeiro, à proximité de l'Inpi, pour faciliter les échanges entre les deux institutions, fut placée sous l'autorité d'un directeur de l'Anvisa, Luis Carlos Lima. En 2001, l'Anvisa a recruté 16 professionnels (chimistes, pharmaciens, biologistes) qui ont suivi une formation en propriété intellectuelle. Il a été décidé de constituer quatre équipes, chacune d'elles étant encadrée par quatre examinateurs qui avaient travaillé pendant deux années au sein de l'Inpi [7]. La COOPI dispose également d'un groupe d'appui technique, formé de quatre ingénieurs chimistes, d'un médecin et d'un avocat, qui supervise et discute chaque dossier. Eduardo Guimaraes a suivi le travail des examinateurs de la COOPI, qui est tout à fait similaire au travail des examinateurs des offices de brevets (recherches des antériorités et évaluation des demandes sous l'angle des critères de brevetabilité traditionnels, à savoir nouveauté, activité inventive et application industrielle). Il semble que les examinateurs de l'Anvisa disposent d'un temps d'examen par dossier supérieur à celui de leurs collègues de l'Inpi, bien que l'Anvisa doive rendre son avis dans un délai de 120 jours⁹. Il faut ici rappeler que les examinateurs de l'Anvisa interviennent en aval des examinateurs de l'Inpi et qu'ils disposent du rapport d'examen de leurs collègues de l'Inpi. Lors d'une audience publique à la Chambre en novembre 2009, le président de l'Inpi a vivement dénoncé la confusion des responsabilités et la duplication des tâches entre les deux agences : « lorsque nous envoyons un brevet pour analyse à l'Anvisa, c'est parce que l'Inpi a déjà accepté ce brevet. Et lorsqu'ils refusent de le délivrer, nous avons des rapports d'examen différents » (l'Anvisa et l'Inpi en désaccord sur un projet de loi qui modifie la loi des brevets, Chambre des députés, novembre 2009). Le président de l'Inpi met également en doute l'expertise de la COOPI de l'Anvisa : « notre groupe d'examen est plus important et mieux préparé que le groupe de l'Anvisa, qui compte seulement 18 chercheurs ».

En même temps que l'Anvisa recrutait et formait ses examinateurs, pour partie issus de l'Inpi, elle devait inventer ses propres guidelines et procédures d'examen. La loi de 2001, qui établit le consentement préalable, est en effet très lapidaire : elle consacre le consentement préalable de l'Anvisa, mais ne dit rien ni de son organisation ni de son contenu. Pour évaluer les brevets, la COOPI mobilise les critères de brevetabilité traditionnels et se base sur le texte de la loi des brevets. Elle souligne la nature technique et juridique de son travail d'examen, au rebours des accusations « d'idéologie » dont elle fait parfois l'objet¹⁰. En se rattachant à la loi des brevets du Brésil et aux accords TRIPs de l'OMC, la COOPI ancre son travail dans le droit national et international. En même temps, et c'est en cela que la COOPI ré-invente le droit des brevets, elle interprète les critères de brevetabilité des médicaments en fonction de sa mission, à savoir la protection des patients et des populations. D'où la production

⁸ Jugement du tribunal fédéral de Rio de Janeiro, 15 juillet 2008.

⁹ Visite de la COOPI que nous avons effectuée en mars 2006 ; entretiens avec Luis Carlos Lima et les avocats du groupe technique d'appui.

¹⁰ Audience publique, Chambre des députés, novembre 2009.

d'un corpus propre d'interprétations et de guidelines qui ont été partiellement divulgués par des articles des avocats et du responsable de la COOPI, ou encore lors des débats ou audiences publiques à la Chambre des députés¹¹. Les deux règles élaborées et appliquées par la COOPI qui ont été particulièrement débattues concernent la non-brevetabilité des polymorphes et du second usage thérapeutique des molécules [3, 7, 9]. L'apport de la COOPI de l'Anvisa est ici manifeste, dès lors qu'elle produit un nouveau corpus d'interprétation des règles de brevetabilité et qu'elle relève les standards d'acceptation des brevets de médicaments pour préserver l'intérêt de la santé publique et l'étendue du domaine public des inventions pharmaceutiques. La COOPI est un banc de tests pour faire jouer les flexibilités des brevets de médicaments.

Obtenir le droit de faire le *reverse engineering* des médicaments sous brevet : le procès Merck/Farmanguinhos (2004-2006)

Alors que les négociations engagées avec Merck pour obtenir une licence volontaire afin de fabriquer l'éfavirenz au Brésil étaient au point mort, le laboratoire fédéral de Farmanguinhos lance un appel d'offres international en septembre 2004, pour acquérir des matières premières pour reproduire plusieurs antirétroviraux brevetés, dont l'éfavirenz. L'achat de matières premières de médicaments brevetés est justifié par l'acquisition des informations technologiques nécessaires à l'enregistrement de médicaments génériques auprès de l'Anvisa. Merck conteste aussitôt la validité de l'appel d'offres : étant le seul propriétaire de l'éfavirenz, il ne peut y avoir d'appel d'offres sur la molécule. Farmanguinhos suspend un temps le cours de l'appel d'offres et se tourne vers Merck pour acquérir les 200 kg de matières premières nécessaires pour fabriquer les lots industriels demandés par l'Anvisa. Merck se montre très réservé sur l'utilisation qui sera faite de ces matières premières. Simultanément, les négociations en vue d'une licence volontaire reprennent entre Merck et Farmanguinhos : une équipe de Merck visite les installations industrielles de Farmanguinhos le 14 octobre 2004. Au final, les deux transactions échouent : les deux parties sont en désaccord sur le prix des matières premières, Farmanguinhos se fondant sur le prix de l'éfavirenz générique, Merck se référant au prix du principe actif breveté. Constatant l'impasse, Farmanguinhos relance l'appel d'offres et Merck dépose en justice une demande d'annulation. La perspective de la licence volontaire disparaît et celle de la licence obligatoire se précise.

Le juge de la Cour fédérale de Rio de Janeiro suit, dans un premier temps, la revendication de Merck et ordonne la suspension de l'importation. Il justifie sa décision par le fait que les opérations de *reverse engineering*, en vue de l'enregistrement du médicament générique s'inscrivent dans une certaine durée – jusqu'à l'extinction du brevet en 2012 – et qu'elles ne répondent pas à une nécessité immédiate. Farmanguinhos fait appel et le juge inverse son jugement, en août 2005¹². Il suit l'argument de Farmanguinhos, qui fait valoir l'intérêt de santé

¹¹ La question de la divulgation incomplète des guidelines de la COOPI de l'Anvisa a fait l'objet de discussions [3, 7]. On peut y voir l'effet de la prudence de l'Anvisa qui ne tenait pas à rigidifier ses divergences avec les guidelines de l'Inpi, ou encore le fait que la COOPI était en train d'élaborer et d'expérimenter ces guidelines.

¹² Décision du 17 août 2005, Tribunal fédéral régional de Rio de Janeiro.

publique et la nécessité de faire le *reverse-engineering* de la molécule : « Le retard du développement des recherches sus-mentionnées provoquera le retard de l'acquisition de la technologie et de la fabrication des médicaments génériques ». Le juge déclare que « ... le retard ou l'interdiction de la production portera préjudice à la santé publique, à cause du manque des médicaments génériques sur le marché »¹³. Le revirement du jugement intervient sur la question de l'intérêt de la santé publique et de l'urgence qu'il y a à acquérir la technologie pour y répondre. Ce n'est plus la durée des droits du breveté qui est prioritaire, mais celle du développement de médicaments génériques pour l'intérêt de la santé de la population. Cette hiérarchie des intérêts est explicitée dans le jugement du 6 octobre 2005 : « À partir de la confrontation des intérêts dans cette affaire, il faut mettre l'accent sur l'idée que l'intérêt économique de Merck, le détenteur du brevet de l'éfavirenz, ne résiste pas devant l'intérêt conjoint de la protection de l'ordre économique et de la santé publique » (Tribunal fédéral, 6 octobre 2005). La protection de l'ordre économique se réfère ici à l'intérêt de l'économie publique de la R&D pharmaceutique entreprise à la Fiocruz, qui pâtrirait de tout retard dans l'acquisition de la technologie pharmaceutique. Cette décision inscrit l'exemption Bolar en matière de brevets dans le champ juridique brésilien. En décembre 2006, lorsque le Tribunal régional fédéral confirma son jugement, le directeur général de Farmanguinhos encouragea le gouvernement à décider d'une licence obligatoire sur l'éfavirenz [10].

L'utilisation de la licence obligatoire : travail de laboratoire, travail juridique et débat public (2000-2007)

Plusieurs publications ont souligné l'enjeu stratégique de l'utilisation d'une licence obligatoire au Brésil [11, 12], ou encore l'importance de la mobilisation du ministère de la Santé et des ONG dans le processus de décision [3, 13]. Nos travaux explorent les différentes arènes qui sont intervenues dans le processus de fabrication de cette licence obligatoire, à savoir les laboratoires industriels qui ont acquis les savoirs nécessaires à la duplication de l'éfavirenz, la scène judiciaire avec le procès qui a opposé Farmanguinhos au propriétaire du brevet (cf. paragraphe ci-dessus), les associations de malades et les ONG dans leur processus d'acquisition d'une contre-expertise juridique sur le terrain de la propriété industrielle. La mise en œuvre de cette disposition du droit de la propriété industrielle est ici saisie comme le produit de la mise en mouvement des acteurs industriels, associatifs, ministériels, universitaires, qui participent à la nouvelle gouvernance pharmaceutique [13-15]. Le droit est ici le produit de l'engagement de multiples forces sociales. En même temps, cette disposition de licence obligatoire construit la nouvelle économie pharmaceutique brésilienne, ainsi que de nouvelles alliances entre l'état, la société civile et le monde industriel. Le droit informe ici l'économie et les rapports sociaux. Nos enquêtes, réalisées entre 2002 et 2009, ont permis de suivre la mobilisation des laboratoires pharmaceutiques publics et privés dans la préparation de cette licence obligatoire. Cette décision intervient au terme de multiples investissements de recherche réalisés souvent à la demande expresse du ministère de la Santé, y compris auprès des laboratoires privés [10]. En retour, le fait de posséder la technologie a pesé dans la décision de prendre ou non une licence obligatoire. Une note du ministère de la Santé

¹³ Décision du 6 octobre 2005, Tribunal régional fédéral de la 2^e région.

de 2004 dresse ainsi le tableau des capacités technologiques des laboratoires nationaux en mesure de produire le principe actif et le médicament de l'efavirenz. On vérifie ainsi que trois laboratoires publics et un laboratoire privé sont capables de produire le médicament, tandis que trois laboratoires privés sont en mesure de produire le principe actif au Brésil. La capacité technologique des laboratoires brésiliens fait, du reste, l'objet de controverses au Brésil. L'Association brésilienne interdisciplinaire du sida (ABIA), association de malades, fait appel à deux chimistes de renommée internationale pour visiter quatre laboratoires brésiliens, deux du secteur public et deux du secteur privé, et produire une expertise qui sera diffusée en anglais [16].

La mise en œuvre de la licence obligatoire, une fois décidée en 2007, donnera lieu à un appel d'offres pour sélectionner les laboratoires susceptibles de produire le principe actif. Neuf laboratoires privés y répondront, ce qui atteste à la fois de l'antériorité du travail de laboratoire sur la décision juridique et politique et de la distribution du savoir au sein de plusieurs laboratoires.

Nous étudions également la licence obligatoire de l'efavirenz comme cadre d'élaboration d'une nouvelle économie pharmaceutique caractérisée par la constitution de consortiums publics/privés pour développer la technologie et produire le médicament, par l'apprentissage des laboratoires pharmaceutiques brésiliens sur le terrain de la certification des médicaments génériques, attestés par des tests de bio-équivalence, par la mise en œuvre des contrats de service qui reconfigurent le marché des matières premières pharmaceutiques, en le soustrayant de la régulation des marchés publics soumise à l'offre du moins disant au détriment des normes de qualité. Le ministère de la Santé a mis en place, en 2007, un comité technique de suivi de la licence obligatoire de l'efavirenz, qui témoigne de la forte implication de ce ministère à un haut niveau de représentation et d'une forte imbrication entre politique, science et industrie.

L'utilisation de la procédure d'opposition juridique aux brevets : expertise juridique et mobilisation sociale (2006-)

À partir de 2006, les acteurs brésiliens, laboratoires de génériques et associations de malades, utilisent un nouveau moyen de régulation juridique dans le champ des brevets, à savoir les procédures d'opposition (subsidio ao exame). En 2006, quatre oppositions ont été formulées auprès de l'Inpi pour des demandes de brevets portant sur deux antirétroviraux, le Kaletra® et le ténofovir. Ces oppositions ont été déposées par le laboratoire public Farmanguinhos¹⁴, d'un côté, et par l'association de malades ABIA, d'un autre côté. Ces quatre oppositions introduisent plusieurs nouveautés dans le domaine de la propriété intellectuelle au Brésil : premièrement, les opposants utilisent la procédure d'opposition pour rehausser les critères de brevetabilité et rejeter des brevets qui leur paraissent manquer de nouveauté ou d'inventivité [17]. Il est va ainsi des mémoires d'opposition déposés par Farmanguinhos à l'encontre du Kaletra® et du ténofovir. En second lieu, les opposants introduisent des critères de justice et de santé publique pour contester la légitimité des brevets de médicaments. L'opposition déposée par ABIA élabore une riche construction juridique pour faire

¹⁴ Ce fut le travail de Wanise Barroso, responsable de la propriété intellectuelle de l'Institut Farmanguinhos.

valoir l'intérêt public et l'intérêt des patients¹⁵. Troisièmement, le dépôt de ces oppositions marque l'élargissement du cercle des intervenants dans le domaine de la propriété intellectuelle. D'ordinaire, ce sont les grandes entreprises industrielles, à l'instar de l'entreprise brésilienne du pétrole, Petrobras, qui déposent des dizaines d'oppositions pour contrecarrer les revendications de leurs concurrents. Dans le cas qui nous concerne, c'est un laboratoire public, qui appartient au ministère de la Santé, et une association de malades qui utilisent les flexibilités de la loi sur les brevets pour réduire la part des droits exclusifs sur les médicaments, dès lors qu'ils ne seraient pas justifiés par des critères d'invention suffisamment stricts, et pour faire valoir des raisons de justice et de santé publique. En juin 2009, l'Institut brésilien de la propriété industrielle décidait de refuser la demande de brevet de la société Gilead sur le ténofovir. Cette décision, qui intervient en contre-coup des procédures d'opposition, aboutit à faire tomber le ténofovir dans le domaine public brésilien. Deux partenariats industriels ont été récemment conclus pour développer un ténofovir brésilien.

Les ONG, le VIH/sida et la propriété intellectuelle (2001-)

Le tournant des années 2000 est marqué par l'entrée des associations de patients atteints par le VIH/sida dans le champ de la propriété intellectuelle des médicaments [3, 18]. Deux événements interviennent dans ce déplacement des interventions des associations de malades au Brésil vers le champ des brevets : les campagnes publiques associées au procès de Prétoria, qui oppose le gouvernement sud-africain à un cartel de laboratoires pharmaceutiques ; la plainte déposée à l'OMC par les États-Unis à l'encontre d'une disposition de la loi brésilienne des brevets sur les licences obligatoires [18-20]. Les ONG brésiliennes affiliées au Réseau brésilien d'intégration des peuples (REBRIP) constituent un groupe de travail sur la propriété intellectuelle [18]. Médecins sans frontières Brésil joue un rôle important dans l'acculturation des associations de patients à la propriété intellectuelle. Cet apprentissage prend forme dans le cadre de forums et de campagnes pour les licences obligatoires, entre 2001 et 2007, puis lors du premier dépôt d'une opposition devant l'Inpi du Brésil en 2006. Cette opposition contre le brevet de Gilead marque une évolution importante des ONG sida : elle est rédigée par des juristes recrutés par les associations qui ont élaboré un argument juridique sophistiqué, qui mobilise le droit à la santé de la constitution brésilienne, une loi sur la participation des tiers intéressés aux processus administratifs, la loi Sarney sur la distribution gratuite des antirétroviraux, ainsi qu'une argumentation technique sur la brevetabilité de la molécule en question. On peut mesurer le chemin parcouru par l'association ABIA depuis 2000 : avant 2000, ses publications ne contiennent pas de références sur les brevets ; aujourd'hui, ses juristes publient des articles sur l'intervention de la société civile dans le champ de la propriété intellectuelle [21]. En novembre 2008, ABIA organise un séminaire international à Rio de Janeiro sur l'art et la manière de construire des oppositions aux brevets. Elle invite une ONG indienne, Initiative for Medicines Access and Knowledge (I-MAK), qui expose sa méthodologie [22]. Les ONG brésiliennes participent aujourd'hui à des luttes globalisées sur les brevets de médicaments et l'accès aux traitements. En juin 2008, ABIA dépose une opposition devant l'office des brevets indien, en collaboration avec une ONG indienne

¹⁵ Mémoire d'opposition déposé par ABIA sur le brevet sur le ténofovir, 2006.

[23]. En 2006, Médecins sans frontières avait fait circuler l'argument de l'opposition de Farmanguinhos auprès des ONG indiennes.

Le rôle du laboratoire fédéral dans la régulation de la propriété intellectuelle : prendre des brevets et s'opposer aux brevets dans l'intérêt public, distribuer des technologies

Alors qu'il s'engage dans une politique de copie des antirétroviraux, le laboratoire fédéral met en place une cellule chargée de la propriété intellectuelle et des transferts de technologie. Il recrute deux examinatrices en brevets expérimentées, ainsi qu'une jeune chimiste qui se forme à la propriété intellectuelle au cours des négociations et des conflits avec les laboratoires internationaux. Farmanguinhos décide de déposer plusieurs brevets sur de nouveaux antirétroviraux, qui sont le résultat des recherches locales, conduites en partenariat avec des chimistes de l'université¹⁶. En déposant ces brevets, Farmanguinhos entend garder le contrôle de l'exploitation de ces inventions, pour contrôler les prix et l'accessibilité des médicaments. La cellule de propriété intellectuelle de Farmanguinhos exerce une veille sur les brevets pharmaceutiques internationaux, à la fois pour alimenter les bibliographies des chimistes qui font le *reverse engineering* des antirétroviraux et, le cas échéant, pour s'opposer à des brevets. Wanise Barroso entend utiliser le système de veille technologique qu'elle a mis sur pied pour le mettre au service de l'accès universel aux médicaments. Enfin, le laboratoire fédéral joue un rôle particulier pour la redistribution des technologies qu'il a développées, en les mettant à disposition des laboratoires privés qui sont intéressés par la production des principes actifs des médicaments. Farmanguinhos a, par ailleurs, participé au consortium FACT entre 2002 et 2004, pour développer de nouvelles combinaisons de molécules qui ont été délibérément placées dans le domaine public.

Innover en dehors du cadre du brevet : le consortium FACT

Depuis 2002, le laboratoire fédéral de Farmanguinhos, à Rio de Janeiro, participe à un consortium international initié par Médecins sans frontières et Drugs for Neglected Diseases Initiative, pour développer de nouvelles combinaisons de molécules contre la malaria. L'originalité du consortium tient au fait que l'innovation pharmaceutique est partagée entre des sites et des laboratoires du Nord – la combinaison artésunate/amodiaquine sera développée par l'université de Bordeaux associée à Sanofi Aventis et à une start up – et des sites et des laboratoires du Sud – la combinaison artésunate/méfloquine sera développée par le laboratoire fédéral brésilien de Farmanguinhos. Outre le partage de la R&D pharmaceutique entre le Nord et le Sud et les transferts de bonnes pratiques de laboratoire, l'objectif du consortium était de développer des médicaments accessibles pour les pays à moyen et à bas revenus. La Drugs for Neglected Diseases Initiative a imposé à ses différents partenaires une politique de non-brevetage des nouvelles combinaisons de molécules, qui a été acceptée par Sanofi Aventis, comme par l'Institut fédéral Farmanguinhos. Le nouveau médicament développé par le laboratoire fédéral de Farmanguinhos fait l'objet

¹⁶ Proteases inhibitors and their pharmaceutical use : WO 0242412. 2001 and WO 2006/086865.

d'un transfert de technologie vers le laboratoire de génériques Cipla pour être produit en Inde à l'échelle industrielle. Cette économie de technologie pharmaceutique non brevetée s'accompagne d'un transfert de technologie Sud-Sud, d'un génériqueur brésilien vers un génériqueur indien.

Conclusion

La mise en œuvre de la nouvelle loi sur les brevets de 1996, qui instaure des brevets de produits pharmaceutiques au Brésil, est intervenue dans le contexte de la politique de lutte contre l'épidémie de sida entreprise par le gouvernement. La politique d'accès universel aux traitements du VIH/sida, les listes de médicaments essentiels de la Relation nationale des médicaments essentiels (Rename), la politique de copie des antirétroviraux par des laboratoires locaux introduisirent des contradictions majeures, avec l'instauration de monopoles sur les médicaments. Si bien que les auteurs de cette biopolitique de l'accès aux traitements, ministère de la Santé, associations de patients, ONG internationales, laboratoires de génériques, s'engagèrent pour l'invention et l'usage des flexibilités du droit des brevets de médicaments. Les moyens de régulation créés et utilisés sont de plus en plus variés au cours du temps : consentement préalable de l'Agence de veille sanitaire, droit d'exemption de recherche et de duplication pour effectuer l'enregistrement des médicaments génériques, licence obligatoire, oppositions devant l'office des brevets, plainte devant le ministère public pour obtenir une licence obligatoire, propriété publique des inventions, etc. Ce processus de fabrication du droit des brevets de médicaments est marqué par un phénomène de démocratisation. De nouveaux acteurs investissent ce champ juridique spécialisé, en apprennent les règles et les procédures et interviennent pour en modifier les standards. Le programme sida du ministère de la Santé, l'Agence nationale de veille sanitaire, les associations de patients vivant avec le VIH et le laboratoire fédéral de Farmanguinhos jouent un rôle essentiel dans ce processus démocratique. Le dépôt d'oppositions aux brevets auprès de l'Inpi du Brésil à partir de 2006 montre l'acculturation juridique du laboratoire fédéral et des associations de patients qui recrutent des juristes, qui pratiquent une véritable contre-expertise dans le champ de la propriété intellectuelle. Cette régulation juridique dans laquelle les organisations de la société civile interviennent activement depuis le début des années 2000 revêt un caractère mondialisé. On observe une circulation internationale des expertises entre ONG brésiliennes et indiennes. Ces réseaux sont le lieu d'une forte créativité pour concevoir de nouveaux systèmes d'innovation pharmaceutique – Médecins sans frontières initiateur de FACT – et de nouveaux mécanismes pour rendre les médicaments accessibles, à l'instar de licences obligatoires automatiques, de brevets publics, de communautés de brevets.

Références bibliographiques

1. Foucault M. *Naissance de la biopolitique*. Cours au Collège de France (1978-1979). Le Seuil, Paris, 2004.
2. Cassier M. Brevets et sociologie du droit. *Sciences Sociales et Santé* 2008 ; 26 (4) : 75-9.
3. Chaves G, Viera M, Reis R. Access to medicines and intellectual property in Brazil : reflections and strategies of civil society. *Sur.Revista Internacional de Direitos Humanos* vol. 5, n° 8, june 2008.
4. Basso M. Intervention of health authorities in patent examination : the Brazilian practice of the prior consent. *Int J Intellectual Property Management* 2006 ; 1(1/2) : 54-74.
5. Rodrigues and Murphy. Brazil Prior Consent Law : a dialogue between Brazil and the United States over where the TRIPs Agreement Currently Sets the Balance between the Protection of Pharmaceutical Patents and Access to Medicines. *Albany Law Journal of Science & Technology* 2006 : 423.
6. Correa Carlos. *Guidelines for the examination of pharmaceutical patents : developing a public health perspective*. ICTSD, WHO, UNCTAD, 2007.
7. Guimaraes E. *Le droit à la santé et la propriété intellectuelle des médicaments au Brésil : l'examen préalable à l'Agence nationale de veille sanitaire*. Mémoire de Mestrado, Institut de médecine sociale, UERJ, 2008.
8. Flynn M, De Oliviera E A. *Regulatory Capitalism in Emerging Markets : an Institutional Analysis of Brazil's Health Surveillance Agency (Anvisa)*. American Sociological Association, august 8-11, San Francisco, 1-20, 2009.
9. Shelden K. *The Political Contradictions of Incremental Innovation in Late Development : Lessons from Pharmaceutical Patent Examination In Brazil*. 2009, 1-29.
10. Cassier M, Correa M. Scaling up and reverse engineering : Acquisition of industrial knowledge by copying drugs in Brazil. In : *The Political Economy of HIV/AIDS in Developing Countries*, B Coriat, Ed. Edward Elgar Publishing, London, 2008, 130-49.
11. Flynn M. *Brazil's Use of Compulsory Licenses for AIDS medicines*. American Sociological Association, August 1-4, 2007, 1-20.
12. D'Almeida C, Hasenclever L, Krikorian, Orsi F, Sweet C, Coriat B. New antiretroviral treatments and post-2005 TRIPs constraints : first moves towards IP flexibilization in developing countries. In : *The Political Economy of HIV/AIDS in Developing Countries*, B Coriat, Ed. Edward Elgar Publishing, London, 2008, 25-51.
13. Possas C. Compulsory Licensing in the real world : the case of ARV drugs in Brazil. In : *The Political Economy of HIV/AIDS in Developing Countries*, B Coriat, Ed. Edward Elgar Publishing, London, 2008, 150-66.
14. Biehl J. Accès au traitement du sida, marchés des médicaments et citoyenneté dans le Brésil d'aujourd'hui. *Sciences Sociales et santé* 2009 ; 3 (27): 13-46.
15. Loyola MA. Sida, santé publique et politique du médicament au Brésil : autonomie ou dépendance. *Sciences Sociales et santé* 2009 ; 3 (27) : 47-75.
16. Antunes O, Fortunak JM. *ARV Production in Brazil : an Evaluation*. Report for the Brazilian Interdisciplinary Aids Association (ABIA) and MSF Brazil, 2006, 8 p.
17. Barroso W. *Le cas du ténofovir*. Communication au 5ème congrès VIH/sida de Casablanca, mars 2010.

18. Villela Pedro. *Activistes du VIH/SIDA et l'économie politique du médicament*. Mémoire de master, EHESS, Paris, 2009.
19. Shanker D. *Brazil, Pharmaceutical Industry and WTO*. University of Wollongong, New South Wales, Australia, 2009.
20. Varella M, *La propriété intellectuelle des produits pharmaceutiques au Brésil*. Rapport, 2002, 66 p.
21. ABIA. *IPR and Access to ARV Medicines. Civil Society Resistance in the Global South*. 2009, 135 p.
22. Tahir Amin. Making the patent system more democratic : The role or Public Participation, Rio de Janeiro, *Examination of Pharmaceutical Patents : Arguing from a Pro-Public Health Perspective*, Associacao Brasileira Interdisciplinar de AIDS (ABIA). Rio de Janeiro, 18 November, 2008.
23. The Asia Pacific Network of People living with HIV/AIDS. *The roles and experiences of PLHIV networks in securing access to generic ARV medicines in Asia*. Rapport, 2009.

Partie III

Génériques et compétences nationales

Chapitre 7

Politiques industrielles et technologiques de santé au Brésil et production et approvisionnement en antirétroviraux génériques après 2005

Lia HASENCLEVER¹, Julia PARANHOS¹, Helena KLEIN¹, Benjamin CORIAT²

Résumé

Notre objectif est d'analyser les propositions de politiques industrielles et technologiques menées entre 2003 et 2008 au Brésil et leurs aspects institutionnels, et de voir si elles permettent de poursuivre la politique d'approvisionnement en antirétroviraux génériques, afin d'assurer la soutenabilité économique du département de maladies sexuellement transmissibles/sida et hépatites virales. Ces politiques permettront-elles de répondre aux changements apportés au régime de propriété intellectuelle et aux autres changements dans le secteur pharmaceutique, sans affecter l'approvisionnement de ce département en antirétroviraux génériques ? Nous considérerons les différentes visions des acteurs et des institutions qui interviennent dans ce domaine et les principaux problèmes et défis qu'ils rencontrent dans le nouveau cadre politique institutionnel. Nous considérerons également les solutions intermédiaires en cours d'adoption, alors que la politique demeure davantage au niveau de la rhétorique que de son exécution réelle. Enfin, nous suggérerons les changements nécessaires pour augmenter l'efficacité de l'offre locale d'antirétroviraux, parmi lesquels, en particulier, le renforcement de l'industrie pharmaco-chimique nationale.

Mots-clés : politiques industrielles et technologiques, marchés publics des antirétroviraux, département de maladies sexuellement transmissibles/sida et hépatites virales, politiques de santé, Brésil

La politique brésilienne de lutte contre le sida (syndrome d'immunodéficience acquise), mise en œuvre par le Programme national de contrôle des maladies sexuellement transmissibles et du sida³, créé en 1986 et devenu, en 2010, le département de maladies sexuellement transmissibles/sida et hépatites virales, est considérée comme un succès. En 1996, la loi 9.313 a été promulguée, garantissant

¹ Instituto Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

² Centre d'économie de l'université Paris Nord, unité mixte de recherche CNRS 7234/université Paris XIII, Villetaneuse, France.

³ Appelé Programme dans la suite de ce chapitre.

la distribution gratuite de médicaments aux personnes infectées par le VIH (virus d'immunodéficience acquise) et aux malades du sida.

Les politiques industrielles et technologiques influent sur la conception d'une politique de santé, surtout lorsqu'il s'agit d'assurer l'approvisionnement en médicaments dont traite ce chapitre. En ce qui concerne les antirétroviraux⁴, avant même la création du cadre juridique qui a instauré le droit d'accès universel au traitement, la production locale a débuté en 1992, à l'initiative d'une compagnie privée, Microbiológica, et du principal laboratoire public brésilien, Farman-guinhos⁵. Plus tard, avec l'universalisation du traitement, d'autres laboratoires publics ont commencé à participer à l'approvisionnement en médicaments, à partir de l'achat de principes actifs nationaux ou importés surtout de l'Inde et de la Chine. Depuis lors, un modèle d'approvisionnement prévaut, basé sur les achats publics de principes actifs réalisés par les laboratoires publics, au travers d'appels d'offres dans lesquels aucune distinction n'est faite entre les entreprises nationales ou étrangères.

Ces règles sont en conformité avec celles préconisées par l'Organisation mondiale du commerce et avec la loi brésilienne des marchés publics (loi 8.666/93). Dans ce modèle, l'important est l'obtention du prix le plus bas possible. Orsi et ses collaborateurs [1] mettent en garde contre le risque que constitue l'abandon de la concurrence par les entreprises nationales et le changement du modèle d'offre des antirétroviraux. Selon ces auteurs, la réduction de la concurrence interne pourrait menacer les excellents résultats obtenus avec le modèle d'approvisionnement adopté jusqu'à maintenant, modèle qui a permis de réduire le prix des médicaments de première ligne dans la première moitié de la décennie 2000. La réduction du nombre d'entreprises en concurrence a fini par entraîner une hausse des prix des antirétroviraux qui, au Brésil, est intervenue ces dernières années [2, 3]. Le présent chapitre est consacré à la discussion de cette question. En 2005, l'accord TRIPs⁶ est entré en vigueur dans son intégralité, y compris dans les pays en développement (PED) ayant initialement choisi de bénéficier de la période de transition qui leur avait été accordée, comme ce fut le cas de l'Inde, l'un des principaux fournisseurs de principes actifs pour les laboratoires publics brésiliens. Le Brésil n'a pas bénéficié de cette période de transition et, dès 1996, a adapté sa législation au TRIPs. De plus, le pays a adopté le pipeline, mécanisme permettant l'octroi rétroactif de brevets concédés dans d'autres pays et dont les objets n'avaient pas encore été commercialisés [4]. La concurrence entre les fournisseurs internationaux d'antirétroviraux génériques a également été réduite, la date limite à laquelle il leur est possible de fournir ces antirétroviraux ayant été reportée à la fin de la validité de leurs brevets, sauf octroi de licences volontaires ou application de la sauvegarde de licences obligatoires prévue dans l'accord TRIPs. En conséquence, ce qui était inévitable, le prix des médicaments payés par le Programme a augmenté à partir de 2004 [5].

L'objectif de ce chapitre est d'étudier les propositions de politique industrielle mises en œuvre au Brésil entre 2003-2008 et leurs aspects institutionnels, et d'examiner si elles permettent ou non de poursuivre la politique d'approvisionnement en antirétroviraux génériques pour assurer la soutenabilité économique du Programme face aux nouvelles restrictions qui sont apparues après 2005.

⁴ Médicaments antirétroviraux.

⁵ Laboratoire pharmaceutique public lié à la Fondation Oswaldo Cruz.

⁶ En français, aspects des droits de propriété intellectuelle liés au commerce (ADPIC).

Dans la première partie de ce chapitre, nous discuterons le contexte dans lequel s'inscrit ce changement et ses conséquences pour ce programme en ce qui concerne l'approvisionnement en antirétroviraux génériques. Nous nous intéresserons aux différentes institutions et aux cadres juridiques intervenant dans ce processus, ainsi qu'aux principaux problèmes et défis qui découlent d'une série d'événements internes et externes au contexte national. Parmi ceux-ci nous distinguerons : le nouveau régime de propriété intellectuelle, le modèle d'approvisionnement par le biais des achats publics, les conditions de concurrence de l'offre locale et de l'approvisionnement national et international en antirétroviraux, les aspects réglementaires d'enregistrement et de bonnes pratiques de fabrication, et les investissements en recherche et développement (R&D). Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous examinerons ce qui s'est passé dans le cadre de la politique technologique et industrielle brésilienne de santé et les solutions intermédiaires en cours. Enfin, nous discuterons, en conclusion, les changements importants et nécessaires qui devraient être introduits pour que la politique proposée devienne plus efficace, notamment en stimulant la production nationale d'antirétroviraux génériques.

Contexte de l'évolution post-2005

Avec la fin de la période de transition accordée aux PED pour adopter les restrictions de l'accord TRIPs, l'année 2005 marque le début d'une nouvelle période en ce qui concerne l'offre de médicaments génériques à prix réduit pour l'approvisionnement des programmes de lutte contre le sida. Cette nouvelle période est encore plus difficile que la précédente, car ces restrictions vont affecter tout particulièrement l'offre des antirétroviraux dits de nouvelle génération (ou des principes actifs qui les composent)⁷, puisque la plupart d'entre eux sont encore protégés par des brevets. La réduction de l'offre potentielle et réelle de ces médicaments constitue la conséquence la plus évidente de l'application de l'accord TRIPs.

La période postérieure à 2005 est marquée par l'échec, aussi bien du modèle d'approvisionnement basé sur les achats de principes actifs et d'antirétroviraux au plus bas prix offert, conformément à la loi des marchés publics, que du modèle d'offre de ces médicaments sous la forme de génériques. Les deux modèles, d'approvisionnement et d'offre des antirétroviraux, sont en cours d'adaptation afin d'apporter des solutions novatrices permettant de répondre, au moins partiellement, aux nouvelles restrictions. Cependant, comme nous le montrerons, de nombreuses incertitudes persistent, ce qui complique la création d'un nouveau pacte de soutenabilité économique pour assurer l'approvisionnement du programme en antirétroviraux.

Un premier aspect qui mérite attention est la réduction de la concurrence réelle et potentielle entre les producteurs d'antirétroviraux, nationaux aussi bien qu'internationaux, situation en partie héritée de la période précédente et liée à la réduction de la concurrence nationale, renforcée à partir de 2005 par la

⁷ Les médicaments de la nouvelle génération sont indiqués chez des patients présentant des résistances aux antirétroviraux de première génération. Certains médicaments réservés auparavant à la seconde ligne sont maintenant prescrits en première ligne. Une caractéristique importante des antirétroviraux de nouvelle génération est le fait qu'ils sont protégés par des brevets, tandis que les antirétroviraux de première ligne, plus anciens, ne bénéficient pas de cette protection au Brésil.

réduction de la concurrence internationale. Cette situation affecte l'adéquation du modèle d'approvisionnement en antirétroviraux par le biais des achats publics, parce que la loi qui régit ces achats (loi 8.666/93) présuppose, pour fonctionner de façon idéale, l'existence d'une concurrence.

L'approvisionnement exclusif en matières premières provenant de l'Inde et de la Chine, du fait du modèle d'approvisionnement basé sur les achats au plus bas prix offert (obtenu au travers des appels d'offres pour les achats publics) et la production exclusive d'antirétroviraux par des laboratoires publics (grâce à l'établissement d'accords⁸ entre ces laboratoires et le gouvernement), ont conduit à la disparition de certains des concurrents privés locaux qui en produisaient auparavant (comme, par exemple, les laboratoires Microbiológica et Labogen). En outre, les concurrents potentiels qui, au début du Programme, avaient prévu d'investir au Brésil (comme c'était le cas de Rambaxy), ont décidé de continuer à importer ces produits. Enfin, l'apparition d'un nouvel acteur dans le processus d'achat de médicaments et de principes actifs, le *broker*, représentant les producteurs indiens et chinois, a accéléré encore plus la réduction de la concurrence dans les appels d'offres, car il sert d'intermédiaire à plusieurs producteurs regroupés pour assurer l'approvisionnement en gros.

En conséquence, faute de pouvoir proposer ces produits à des prix inférieurs à ceux de leurs concurrents chinois et indiens, les entreprises nationales productrices de principes actifs n'ont pas répondu aux appels d'offres lancés par les laboratoires publics, pour l'achat de matières premières pour la production d'antirétroviraux. L'ouverture des frontières, pratiquée systématiquement dans les années 1990 au Brésil, a énormément affecté l'industrie pharmaco-chimique nationale, en excluant du marché un grand nombre de sociétés et en affaiblissant la capacité d'offres. Les quelques entreprises qui ont poursuivi cette activité n'ont pas réussi à gagner les appels d'offres dans la décennie suivante, en grande partie selon les producteurs locaux, à cause de déséquilibres importants résultant de l'absence d'isonomie⁹ fiscale. La législation nationale privilégie l'importation, en exonérant les importateurs du paiement de la taxe industrielle et des taxes sociales (PIS et Cofins). En outre, c'est seulement en 2009 que le gouvernement a créé l'isonomie sanitaire par la résolution du conseil, RDC 57, de l'Agence nationale de vigilance sanitaire (Anvisa). Cette résolution a étendu l'obligation de l'enregistrement aux intrants pharmaceutiques actifs importés¹⁰.

Un second aspect méritant une attention particulière est le fait que la législation des marchés publics ne requiert pas la pré-qualification des fournisseurs, ce qui peut augmenter le coût final de production et de gestion des achats, en raison

⁸ L'approvisionnement en antirétroviraux est, pour l'essentiel, destiné au système unifié de santé. Il est assuré par des laboratoires publics, au moyen d'accords entre le ministère de la Santé et ces laboratoires ou d'une négociation directe avec les propriétaires de nouveaux produits dont les brevets étaient encore en vigueur. Entre 2000 et 2008, 48,4 % des achats publics de médicaments ont été faits au moyen d'accords et 41,4 % par achats directs [3].

⁹ L'isonomie est le fait d'être soumis aux mêmes « lois ». Dans le cas présent, les importateurs étant exonérés du paiement de la taxe industrielle et des taxes sociales que doivent payer les producteurs locaux, ces derniers sont désavantagés, du fait de cette absence d'isonomie fiscale.

¹⁰ Même si l'isonomie tributaire et l'isonomie sanitaire étaient déjà prévues, en termes généraux, par la loi 8666/93, dans son art. 42, § 4, c'est seulement en 2008, avec la publication de l'arrêté interministériel 128, en particulier dans son article 5, en ce qui concerne les aspects fiscaux, et en 2009, par la RDC 57, en ce qui concerne les aspects sanitaires, que des normes ont été fixées pour son application dans les appels d'offres internationaux pour l'acquisition de nouveaux médicaments.

de la non-conformité des produits aux normes minimales de qualité. L'achat de matières premières à bas prix et sans critères techniques de pré-qualification ne permet pas de les « tracer » et finit par rendre nécessaire la purification de la matière première importée pour la production de médicaments, ce qui augmente le coût final à cause des retards de livraison et du retraitement des substances, même si le principe actif a été acheté au plus bas prix. L'alternative serait de renvoyer la matière première au producteur, ce qui augmenterait également les frais de gestion des achats. Cette première question amène un autre problème auquel se heurtent les laboratoires publics brésiliens et d'autres laboratoires qui importent aussi les matières premières : celui de rompre la barrière technique pour l'enregistrement de médicaments génériques, en raison de la non-traçabilité des fournisseurs, ce qui fait que tous les antirétroviraux produits par les laboratoires publics au Brésil sont enregistrés comme similaires. La première et seule exception a été l'éfavirenz, produit par Farmanguinhos et dont l'enregistrement a été obtenu en décembre 2008. La solution adoptée dans ce cas sera discutée de façon plus approfondie plus loin dans ce chapitre.

Toutefois, l'Anvisa, qui réglemente l'enregistrement au moyen de la RDC 134/03, a fixé à 2009 la date limite au-delà de laquelle des tests de biodisponibilité et de bioéquivalence avec les produits de référence doivent être présentés, à l'occasion du renouvellement de leur enregistrement, pour tous les médicaments similaires appartenant à la classe des antirétroviraux. Cette exigence représente un défi pour les laboratoires publics brésiliens, à cause des coûts supplémentaires qu'elle impose à la commercialisation de leurs produits et de la nécessité d'avoir des fournisseurs de matières premières certifiées, fournisseurs dont la traçabilité soit assurée.

Un troisième aspect à souligner est l'absence d'investissements importants en R&D. L'une des causes en est la petite taille des entreprises nationales : le secteur industriel brésilien comprend 65,2 % d'entreprises ayant de 10 à 29 employés et seulement 1,7 % d'entreprises ayant plus de 500 employés. Le secteur pharmaceutique, également composé d'un grand nombre de petites entreprises, suit le modèle de l'industrie brésilienne [4]. Par ailleurs, l'investissement dans le domaine de la recherche dans les laboratoires publics n'est pas suffisant pour que soient réunies les conditions permettant de reproduire ou même d'améliorer les produits brevetés, ne serait-ce qu'à l'échelle du laboratoire ; les rares investissements réalisés ne concilient pas les objectifs de santé et de développement industriel.

Dans cet ordre d'idée, Gadelha [6] montre comment les politiques de santé et de développement industriel se sont établies au Brésil selon des logiques différentes et sont restées pendant très longtemps totalement dissociées. De façon complémentaire, Guimarães [7] affirme qu'il est nécessaire d'articuler l'agenda de recherche en santé avec celui des politiques publiques dans le domaine de la santé. Cet auteur suggère que le ministère de la Santé joue un rôle de leader pour assurer l'articulation entre ces deux agendas, avec la possibilité de créer un organisme d'appui à la recherche dans des domaines spécifiques correspondant aux besoins de la population brésilienne. Cette option devrait être soutenue par d'importantes subventions du gouvernement, puisque les entreprises privées locales n'investissent pas de façon substantielle dans la R&D. Selon les données de la troisième édition de l'enquête d'innovation technologique – PINTEC III [8], l'investissement des entreprises pharmaceutiques privées en R&D, entre 2003

et 2005, n'a représenté que 1,27 % de leur chiffre d'affaires net, en prenant en compte les activités internes (0,72 %) et externes (0,55 %) aux entreprises. De cette façon et associé au fait que la production de nouveaux antirétroviraux exige l'apprentissage de savoir-faire relatifs aux nouvelles molécules encore sous brevet, on a constaté un affaiblissement de la capacité d'appliquer effectivement la licence obligatoire qui exige, au préalable, l'existence d'une qualification industrielle et technologique.

En ce qui concerne ce manque de coordination en matière d'investissements en R&D, l'attention doit être attirée par le fait que les brevets ne sont pas encore utilisés comme instruments d'orientation de la politique industrielle et technologique. Leur suivi pourrait accélérer énormément le processus de production de versions génériques des antirétroviraux, en contribuant non seulement à la réduction des prix, mais aussi à l'augmentation de la crédibilité de la capacité industrielle et technologique du pays, constituant ainsi un élément favorable lors des négociations du prix des produits brevetés. Un exemple de ce manque de coordination en matière d'investissement a été le refus de la demande de brevet et sa confirmation ultérieure, respectivement en août 2008 et juin 2009, qui ont entraîné la non-concession du brevet sur le ténofovir, fondée sur l'absence d'activité inventive. Bien que l'on observe une mobilisation du ministère de la Santé et des laboratoires officiels pour la production locale de ce médicament, la version générique du ténofovir pourrait déjà être sur le marché depuis 2009. Outre le suivi des brevets dont la date d'expiration est proche, le contrôle de la conformité à l'exigence légale de production locale dans les trois ans suivant la concession du brevet, prévue dans la législation brésilienne pour des produits pour lesquels il existe une demande sur le marché local, pourrait être utilisé comme un outil d'orientation des politiques industrielles et technologiques.

Le quatrième et dernier aspect est le problème de la gestion des laboratoires publics. Ceux-ci ont été modernisés et ont acquis des capacités techniques plus appropriées, mais cette évolution n'a pas été accompagnée d'une amélioration parallèle en matière de gestion de la production et de gestion commerciale. L'ancienne Centrale de médicaments, supprimée en 1990, était responsable non seulement de l'enregistrement des laboratoires publics, mais aussi des investissements en R&D, comme de la procédure d'achat des matières premières et des médicaments, jouant ainsi un rôle de coordination important dans les laboratoires publics. Cette structure de coordination n'a pas été remplacée, en dépit de la création, en 2005, par le ministère de la Santé, par l'arrêté 843/05 MS, du Réseau brésilien de production publique de médicaments, dont les activités n'ont pas encore eu d'effet. Bien au contraire, les anciennes méthodes de gestion ont été maintenues, face à des changements majeurs dans la politique de santé et dans les méthodes d'achat, au préjudice flagrant des résultats obtenus [9-11].

Dans la troisième partie de ce chapitre, nous examinerons dans quelle mesure les politiques industrielles et technologiques pour le secteur de la santé sont en mesure de répondre aux défis que nous venons d'énoncer.

Les politiques industrielles et technologiques du Brésil (2003-2008)

L'investiture du président Lula, en 2003, a entraîné la définition d'un nouvel agenda de développement économique et social. Pour le créer et le rendre effectif, il aurait fallu que les différents acteurs impliqués partagent les mêmes idées quant à la voie à suivre en ce qui concerne les transformations que la société devait entreprendre pour une meilleure redistribution de la richesse. Parmi les différentes dimensions des politiques publiques concernant la réduction des effets des inégalités de revenus et l'inclusion sociale, proposées par le nouvel agenda, nous privilierons la dimension « santé ».

Cette nouvelle voie a impliqué l'adoption d'une nouvelle politique industrielle et technologique d'un caractère très hétérodoxe, tournée vers le secteur des produits pharmaceutiques et, ensuite, vers les autres industries qui fournissent des produits pour la santé. Cependant, le pouvoir et l'influence des secteurs les plus conservateurs de la société, qui entravent l'accomplissement des changements nécessaires à la mise en œuvre de cette politique, ont été maintenus.

Ces difficultés sont la conséquence de points de vue différents quant à la voie à suivre pour le processus d'inclusion sociale de la population dans le champ de la santé. Selon Erber [12], dans la lutte pour l'hégémonie entre les intérêts divergents sur la meilleure voie à suivre, il y a des points de convergence entre les deux courants que l'auteur qualifie respectivement, d'« institutionnaliste restreint » et de « néo-développementiste ». Les points de convergence possibles entre ces deux courants sont la perception du fait que les pauvres sont les plus atteints pendant les périodes de forte inflation et de la nécessité d'augmenter la capacité de production et la productivité systémique grâce aux améliorations apportées à l'infrastructure, y compris dans le domaine de la santé. Toutefois, même si ces deux groupes cohabitent dans l'espace politique brésilien, le premier groupe, qui met l'accent sur la stabilité des prix, les intérêts élevés et la flexibilité du taux de change, a été, pour l'auteur, dominant dans la période 2003-2008, rendant difficile les transformations nécessaires à la réalisation du nouvel agenda de développement économique et social. En résumé, malgré l'existence d'une proposition de politique industrielle et technologique très avancée pour changer profondément le secteur de la santé, il n'y a pas de consensus entre les acteurs impliqués dans son exécution. Nous décrirons maintenant les principales politiques et les difficultés rencontrées pour les mettre en œuvre.

Programmes visant à stimuler les politiques industrielle, technologique, de commerce extérieur et de développement productif dans le domaine de la santé

La nouvelle politique industrielle et technologique dans le domaine de la santé figure dans les documents gouvernementaux suivants : programme visant à accélérer la croissance (PAC) de la santé, politique industrielle, technologique et du commerce extérieur (PITCE) et politique de développement productif (PDP). Le PAC de la santé se compose des sept axes principaux d'activité du ministère de la Santé. L'axe 3, qui bénéficie d'un budget de deux milliards de réais, concerne l'amélioration et le renforcement du complexe industriel de santé

(CIS)¹¹, dans l'objectif de réduire le déficit croissant de la balance commerciale brésilienne dans tous les secteurs liés à la santé. L'objectif de cette ligne d'action est de permettre la conciliation des objectifs du système unifié de santé avec la nécessaire transformation de la structure de production du pays, en la rendant compatible avec un nouveau modèle de consommation en matière de santé et avec des normes technologiques nouvelles, adaptées aux besoins [13].

La PITCE de 2003 et la PDP de 2008 se démarquent des politiques industrielles antérieures par leur ciblage sur l'innovation, à partir d'une vision systémique du processus. Dans ces deux documents, les secteurs des produits pharmaceutiques et des médicaments sont considérés comme prioritaires pour le développement productif du pays. Ce choix a ensuite été atténué en faveur de politiques horizontales pour l'ensemble du complexe industriel de santé (CIS), telles que la réduction des prix des médicaments pour les rendre plus accessibles à la population, la recherche d'une nouvelle alliance entre les capitaux publics et privés, grâce à des partenariats public-privé, la réduction, pour les produits et les technologies, de la dépendance externe liée à leur importation, l'accent mis sur l'importance de l'organisation des activités d'innovation dans le secteur public et des mesures incitatives pour le secteur privé.

Les principales similitudes et différences entre la PITCE et la PDP sont les suivantes : 1) maintien de la priorité donnée au secteur (produits pharmaceutiques) et élargissement de sa compétence à tout le CIS ; 2) augmentation également du nombre de ministères et d'organismes impliqués ; 3) dans le cas du CIS, les responsables de la gestion sont le ministère de la Santé et un comité exécutif composé du ministère de la Santé, du ministère de la Science et de la Technologie et de la Banque nationale de développement économique et social (BNDES).

Notre vision est en accord avec celle de Gadelha [6], qui montre qu'il y a peu d'interactions entre les politiques de santé et les politiques de développement de la production et que, même dans le cas des évaluations technologiques en santé, on ne peut pas dire que l'introduction de variables économiques ait pour objectif d'établir une relation entre ces politiques. Cet auteur montre que la PITCE traduit un changement positif, dans le sens de l'intégration des « segments-clés du CIS », dans l'agenda de la politique industrielle du gouvernement. Il montre également que la politique de développement productif (PDP), en s'inscrivant dans la continuité de la PITCE, va dans le sens d'une articulation entre les politiques de santé et les politiques industrielles, en intégrant la dimension du CIS et en lui consacrant un programme stratégique exclusif. En ce qui concerne la mise en œuvre de ces politiques dans le cadre de la PITCE, l'action de la BNDES a été, avec son élargissement et son expansion au sein de la PDP, l'une des plus conséquentes et la plus valorisée par les entreprises privées, dans le sens d'une consolidation du CIS. En 2004, le programme de soutien pour le développement de la chaîne pharmaceutique de production¹² a été créé avec pour objectifs, la modernisation, la restructuration et l'expansion de la capacité de

¹¹ Le complexe industriel de santé (CIS) est constitué de tous les biens et services qui sont produits et vendus dans le domaine de la santé. Les industries chimiques, biotechnologiques, mécaniques et électroniques, ainsi que les services de diagnostic et de traitement (dont les hôpitaux) font partie du CIS, parce qu'ils produisent des biens, fournissent des services et font (ou feront) l'objet de politiques industrielles, technologiques, de commerce extérieur et de développement concernant la santé.

¹² Et, en 2007, le programme d'appui au développement du CIS.

production, outre l'alignement des entreprises sur les aspects réglementaires. En mai 2007, l'évaluation de ce programme de soutien a conduit à la conclusion que sa première étape était terminée, avec un total de 47 opérations, soit une demande de financement de 935 millions de reais [14]. Ensuite, une seconde phase du programme a débuté, qui mettait l'accent sur l'innovation et les exportations, en plus de l'inclusion des laboratoires publics parmi les bénéficiaires potentiels du programme. Dans cette nouvelle phase, l'implication de la Banque nationale de développement économique et social visait à assurer une meilleure coordination entre la politique industrielle et la politique de santé, au moyen d'un rapprochement avec le ministère de la Santé. Un de ses autres objectifs est d'encourager les fusions et les acquisitions dans le secteur national, permettant ainsi la consolidation des entreprises nationales et leur plus grande compétitivité au niveau international.

Dans le cadre de la politique de développement productif (PDP), il faut souligner la création¹³ du groupe exécutif du complexe industriel de la santé (CIS), dans le but de promouvoir des mesures et des actions concrètes dans le cadre réglementaire brésilien pour ce qui concerne la stratégie de développement du gouvernement fédéral dans le domaine de la santé. Celui-ci a la compétence pour développer et mettre en œuvre de manière intégrée le cadre réglementaire nécessaire à la mise en œuvre des stratégies et des directives prévues dans la PDP et le PAC de la santé, en encourageant la coordination des organismes impliqués, afin de créer des conditions favorables à l'instauration d'un environnement économique et institutionnel propice au développement du CIS.

Le nouveau cadre légal et institutionnel brésilien pour le CIS, quoique très élaboré et détaillé dans les documents gouvernementaux, est encore loin d'être consolidé, reflétant les intérêts antagonistes entre les deux groupes et leurs visions différentes du développement économique et social au travers de la santé. Selon l'une de ces visions, il suffirait de construire les institutions pour que les défaillances du marché soient corrigées, tandis que, selon l'autre, des transformations profondes en faveur de la santé seraient nécessaires. Ces divergences donnent lieu à des initiatives et des solutions conçues pour contourner l'absence de changements institutionnels capables de résoudre les impasses dans la production et l'approvisionnement en antirétroviraux.

Les initiatives et les solutions intermédiaires

Parmi les initiatives les plus représentatives de la situation de conflit d'intérêts entre les acteurs figure l'avant-projet de loi sur les achats du gouvernement pour le CIS, dont le texte préliminaire a été préparé par le groupe exécutif du CIS, en mars 2009. Les aspects juridiques ont été analysés en juillet 2009 et la version finale destinée à être présentée au Parlement fédéral a été approuvée en août de la même année.

Cet avant-projet se propose d'établir les normes applicables aux appels d'offres et aux contrats de prestations de services et d'achats de produits nécessaires pour être en conformité avec l'article 196 de la Constitution fédérale, qui stipule que la santé est un droit universel et un devoir de l'État. En outre, l'avant-projet doit établir la définition du CIS et la liste de ses produits, en liant l'application

¹³ Depuis le décret du 12 mai 2008.

des termes de l'avant-projet de loi à une décision spécifique du ministère de la Santé.

Parmi les propositions de cet avant-projet figurent : la création des programmes d'évaluation de la conformité que doivent réaliser l'Anvisa et l'Institut national de la métrologie, de normalisation et de qualité industrielle ; l'institution du « régime spécial d'appels d'offres et de contrats destinés à l'acquisition de biens et services innovants », afin de permettre d'introduire des différences dans le processus d'acquisition des produits et des services d'intérêt stratégique pour le CIS et de stimuler l'innovation ; l'isonomie compétitive dans les appels d'offres internationaux ; l'inclusion du nouveau critère de dispense d'appel d'offres ; l'adoption d'une prime de résultats et la possibilité de ne pas limiter aux prix les critères utilisés lors des achats publics, mais d'introduire également des critères techniques.

S'il devient vraiment un projet de loi, cet avant-projet constituera une innovation institutionnelle très importante pour contourner les contraintes de la loi 8666 et faire en sorte que les solutions intermédiaires adoptées jusqu'ici ne soient plus considérées comme des motifs d'insécurité juridique.

Pendant que ce nouveau cadre réglementaire concernant les achats publics était en cours de discussion et d'examen, en plus de l'arrêté MS 978/08, plusieurs arrêtés ont été publiés par le ministère de la Santé, tels que l'arrêté MS 3.031/08, qui prévoit les critères que les laboratoires publics produisant des médicaments doivent prendre en considération dans leurs appels d'offres pour l'acquisition de matières premières, et l'arrêté MS 374/08 établissant, au sein du système unifié de santé, le programme national de promotion de la production publique et de l'innovation. Outre ces arrêtés du ministère de la Santé, l'arrêté interministériel¹⁴ 128/08 a été publié, qui établit les règles pour les marchés publics concernant l'acquisition par le système unifié de santé de médicaments et de produits pharmaceutiques.

Même si ces initiatives sont importantes et sont développées sous couvert de la loi, ces arrêtés ne sont pas respectés au bénéfice du complexe industriel de la santé (CIS), de la façon dont cela était prévu lors de leur création, ce qui illustre la divergence qui existe entre les agents qui sont concernés par l'utilisation de ces arrêtés et par le contrôle de leur application. Farmanguinhos a été le seul laboratoire public qui, jusqu'à présent, ait mis en œuvre, dans certains cas, les procédures prévues par ces arrêtés, au bénéfice du CIS. Aucun autre laboratoire ne les a utilisées pour subventionner ses opérations d'achats et favoriser ainsi le secteur industriel, conservant les procédures fondées sur le prix le plus bas comme seul critère de choix final des fournisseurs de produits ou prestataires de services pour la santé.

La stratégie utilisée par Farmanguinhos pour résoudre les problèmes de qualité des matières premières acquises par appel d'offres, conformément aux procédures légales, a été l'achat de « services de production de matières premières (principes actifs) » à la place de l'achat des matières premières proprement dites¹⁵. Par cet achat de services, il a été possible, pour l'acheteur, d'inspecter

¹⁴ Ministère du Développement, de l'Industrie et du Commerce extérieur, ministère de la Planification, du Budget et de Gestion.

¹⁵ Lors des premiers appels d'offres selon le modèle d'achat de services, les entreprises suivantes ont été lauréates : pour les services de production des médicaments : Blanver (São Paulo) – AZT +

les usines productrices des matières premières et de suivre tout le processus de production, évitant ainsi des problèmes ultérieurs de spécification. On espère ainsi encourager les fabricants de matières premières à avoir des sites de production au Brésil, car, dans le cas contraire, le coût du suivi du processus de fabrication serait trop élevé et ces usines ne pourraient donc pas être fournisseurs des laboratoires publics.

Un autre cas, illustrant l'utilisation de ce modèle par Farmanguinhos, est la production de l'éfavirenz, dont la licence obligatoire a été émise en 2007 [15]. L'acquisition du principe actif a été réalisée par l'intermédiaire d'un consortium de trois laboratoires privés nationaux pré-qualifiés, qui, même s'ils ont acquis les produits chimiques intermédiaires en Chine, ont réalisé au Brésil la dernière étape de la synthèse chimique, assurant ainsi la traçabilité et la qualité de ce principe actif. Il s'agissait d'un partenariat public-privé engagé avec Farmanguinhos, au moyen d'un contrat de prestation de services¹⁶. Ces stratégies ont permis la pré-qualification des entreprises en mesure de fournir la substance active, la mise en place du consortium et le partenariat avec le laboratoire public, par des contrats de prestations de services, constituant un modèle d'achat alternatif à celui qui est actuellement prévu par la loi des marchés publics. Ce nouveau modèle constitue une nouvelle stratégie qui permet l'achat de matières premières dont la qualité et la traçabilité sont conformes aux critères requis pour l'enregistrement des médicaments en tant que génériques, notamment l'interdiction de l'enregistrement, pour un même médicament, de plus de trois fournisseurs qualifiés.

Même si Farmanguinhos essaie de consolider le nouveau modèle d'achat, celui-ci demeure exposé à la menace de poursuites judiciaires basées sur l'illégalité supposée des contrats d'achats de services de production de matières premières et sur le non-respect de la loi des marchés publics actuellement en vigueur. Encore une fois, il appartient à la justice, en se basant sur l'interprétation de la loi, de décider si l'application des mesures proposées au bénéfice du CIS ne sera pas interrompue. Le décalage entre ces mesures et la législation sur les marchés publics, dont la discussion a progressé très lentement, rend les laboratoires peu disposés à prendre des initiatives comme celle de Farmanguinhos qui les rendraient vulnérables aux décisions judiciaires. Ainsi, les arrêtés sont des initiatives importantes, mais insuffisantes pour garantir la sécurité des contrats qui sont fondés sur les règles qu'ils fixent. Cette discussion illustre le fait qu'il n'y a pas toujours d'adéquation entre la politique proposée et sa mise en œuvre.

Bien que les arrêtés ne constituent pas une solution définitive pour les achats publics, il est important de souligner, parmi les arrêtés publiés, le rôle de l'arrêté MS 978/08. Celui-ci énumère les produits de haute valeur ajoutée et d'intérêt stratégique pour le ministère de la Santé qui doivent être fabriqués au Brésil dans le cadre de partenariats entre les laboratoires publics et les entreprises pharmaco-chimiques nationales et étrangères. L'on reconnaît ici, clairement, une facette de la vision « développementiste » du rapprochement entre les capitaux publics et privés (nationaux et étrangers), qualifiée d'alliance tripartite par Peter Evans [16].

lamivudine ; Cristália (Campinas) – AZT + lamivudine ; Mappel (Rio de Janeiro) – AZT, lamivudine et névirapine ; pour les services de production de principes actifs : Nortec (Rio de Janeiro) – AZT, et Globe (Campinas) – lamivudine.

¹⁶ Pour plus de détails sur ce point, voir [15].

Les principaux objectifs de ces partenariats sont le renforcement des laboratoires publics, l'amplification de leur rôle dans la régulation du marché, la stimulation de la production locale de produits coûteux et/ou ayant un fort impact sanitaire et social et l'appui au développement de la capacité de production de l'industrie pharmaco-chimique nationale, permettant la « verticalisation » de la production et aussi la mise à niveau technologique des laboratoires, grâce aux transferts de technologie.

Ces partenariats ont été coordonnés par le secrétariat à la Science, à la Technologie et aux Ressources stratégique du ministère de la Santé. À la fin de l'année 2009, neuf termes de compromis entre ce ministère et les laboratoires publics et privés ont été formalisés, avec l'objectif d'assurer l'achat public de 14 médicaments, y compris un antirétroviral (le ténofovir), à des prix déterminés et décroissants pendant la période de l'accord. Ces termes devront être revus tous les ans, les budgets publics étant élaborés sur une base annuelle. L'économie moyenne par an est estimée à environ 200 millions de reais.

Selon certains acteurs du processus¹⁷, l'arrêté 978 du ministère de la Santé est le meilleur programme des 20 dernières années pour les compagnies de la chaîne pharmaceutique de nature scientifique et technologique, constituant une excellente occasion de créer de nouveaux concurrents dans la chaîne pharmaceutique brésilienne, avec de nouveaux modèles d'organisation et des idées novatrices, et la possibilité réelle d'un développement totalement « verticalisé » au Brésil de tous les stades de la production, sans nécessité de transfert de technologie exogène.

Les principaux défis de ce nouveau cadre institutionnel sont les suivants : la nécessité d'une centralisation des achats, actuellement décentralisés entre les états et les municipalités, centralisation, qui doit être faite par le ministère de la Santé pour viabiliser l'ensemble du projet ; l'élaboration d'instruments juridiques pour mettre en application des partenariats établis dans le cadre d'accords entre les entreprises pharmaco-chimiques et les laboratoires publics ; le fait que la plupart des principes actifs choisis rapportent peu à l'industrie pharmaco-chimique, alors qu'ils rapportent beaucoup lorsqu'ils sont commercialisés sous la forme de médicaments ; la difficulté de mettre en œuvre certains partenariats entre les entreprises de la pharmaco-chimie et les laboratoires publics, en plus de la difficulté déjà mentionnée de la gestion de ces laboratoires. En d'autres termes, malgré la création d'une politique industrielle et technologique pour la santé, le nouveau cadre institutionnel rencontre des difficultés pour éliminer la plupart des défis que nous avons énoncés plus avant dans ce chapitre.

Considérations finales

Les limitations des producteurs brésiliens ne sont pas liées seulement aux effets du changement introduit par le régime de protection par brevet après 2005. Comme nous l'avons vu, le Brésil a adopté en 1996, par anticipation, le régime des brevets et a adopté également le mécanisme de pipeline (effet rétroactif de concession de brevets), réduisant ainsi l'espace de la concurrence pour les entreprises nationales, ce qui a porté préjudice au budget public. Les changements

¹⁷ Et, parmi eux, ABIFINA, l'association qui représente les entreprises du secteur de la pharmaco-chimie.

opérés dans la production et la commercialisation de médicaments génériques en Inde¹⁸ n'ont pas affecté l'approvisionnement du Brésil en antirétroviraux, la Chine étant un important fournisseur de produits intermédiaires pour l'industrie pharmaco-chimique brésilienne et la plupart des intermédiaires de base n'étant pas brevetés. Toutefois, la réduction de la concurrence internationale en matière de produits génériques, à partir de l'offre de l'Inde, a affecté le modèle d'approvisionnement des marchés publics locaux en ce qui concerne la possibilité de réduction du prix des antirétroviraux. D'autres facteurs, liés au contexte national et susceptibles d'entraver l'exécution d'une politique industrielle et technologique capable de renforcer l'industrie locale productrice de principes actifs, ont été répertoriés. Parmi ces facteurs, nous avons mis en évidence le cadre juridique des marchés publics (loi 8.666) et la dépendance qui en résulte pour les laboratoires publics importateurs de principes actifs, la réduction des concurrences locale et internationale entre les producteurs de génériques, les faibles investissements en R&D et l'incapacité qui en résulte de produire des médicaments constituant des alternatives aux nouveaux antirétroviraux lancés par les sociétés multinationales et, enfin, le manque de préparation des laboratoires publics en matière de gestion.

La principale limitation de l'offre d'antirétroviraux génériques à partir de 2005 est liée au fait que l'industrie pharmaco-chimique brésilienne, pour de multiples raisons, n'a pas participé de manière significative à l'émergence de l'industrie nationale des médicaments génériques. Ainsi, la production de génériques au Brésil à partir de principes actifs importés demeure fortement tributaire de ces importations. La cause la plus importante de l'exclusion de la pharmaco-chimie nationale du processus d'acquisition a été la concurrence déloyale entre les produits nationaux et importés, en raison du manque d'isonomies tributaire et sanitaire. Un changement récent, destiné à corriger cette situation, a été l'approbation par l'Anvisa de la résolution RDC 57/09 du conseil, qui exige l'enregistrement des principes actifs importés, ce qui marque le début de l'isonomie sanitaire entre les fournisseurs nationaux et étrangers. Des mesures visant à stimuler la production nationale grâce à des partenariats public-privé ont également été prises, comme nous l'avons exposé.

Dans ce chapitre, nous avons examiné les principales difficultés face à l'application des politiques industrielles et technologiques formulées entre 2003 et 2008, les illustrant par l'analyse de l'approvisionnement en antirétroviraux. La conception des politiques s'est traduite par des lois et des règlements, mais aussi en termes d'expérience acquise par les acteurs intervenant dans la mise en œuvre du CIS. Il n'y a pas toujours eu une adéquation parfaite entre les règles formelles et celles qui ont été effectivement mises en œuvre, ce qui reflète un conflit d'intérêts flagrant entre les acteurs participant au processus et a ralenti la réalisation de la politique proposée.

Nous pouvons conclure à l'existence d'une fragilité des politiques industrielles et technologiques qui, en résumé, se traduit par l'incapacité de promouvoir une pharmaco-chimie nationale pour accroître la concurrence et maintenir des prix bas. Une politique d'état cohérente qui privilégie rapidement et de manière efficace la pharmaco-chimie nationale est plus que jamais nécessaire. D'autres

¹⁸ Lorsqu'il a été interdit à ce pays de fournir les principes actifs pour la production brésilienne de médicaments antirétroviraux, dont les brevets ont été accordés après cette date.

mesures de politique industrielle et technologique allant dans ce sens sont attendues. C'est seulement à ce prix que l'industrie nationale pourra investir tout son potentiel dans l'offre de médicaments pour appuyer la politique de santé publique du pays.

Références bibliographiques

1. Orsi F, Hasenklever L, Fialho BC, Tigre P, Coriat B. Intellectual Property Rights, Anti-Aids Policy and Generic Drugs. Lessons from the Brazilian Public Health Program. In : Moatti JP, Coriat B, Souteyrand Y, Barnett T, Dumoulin J, Flori YA, Eds, *Economics of Aids and Access to HIV/AIDS Care in Developing Countries. Issues and Challenges*. Anrs, Paris, 2003, 109-35.
2. Nunn AS, Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S, Salomon JA. Evolution of Antiretroviral Drug Costs in Brazil in the Context of Free and Universal Access to AIDS Treatment. *PLoS Med* 2007 ; 4 (11) : e305.
3. Lopes R, Hasenklever L. *Sustentabilidade do Programa Brasileiro de DST/Aids : Análise da Capacidade de Oferta e Preços dos Medicamentos Antirretrovirais. Anais do XIII Seminário Latino-Iberoamericano de Gestión Tecnológica*. Ediciones Tecnológica de Bolívar, Cartagena de Índias, 2009.
4. Hasenklever L, Lopes R, Chaves GC, et al. O instituto de patentes *pipeline* e o acesso a medicamentos : aspectos econômicos e jurídicos deletérios à economia da saúde. *Revista de Direito Sanitário* 2010 ; 11 (2) : 164-88.
5. Lopes, R. *Sustentabilidade do Programa Nacional de DST/Aids : análise da capacidade de oferta e preços dos medicamentos antirretrovirais*. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro : IE/PPED/UFRJ, 2010.
6. Gadelha CAG. Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial. *Revista de Saúde Pública* 2006 ; 40 : 11-23.
7. Guimarães R. Pesquisa em saúde no Brasil : contexto e desafios. *Revista de Saúde Pública*, 40 (esp), 2006. Disponible sur <<http://www.scielo.br>>. Consulté le 15.07.2009.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa Industrial de Inovação Tecnológica 2005*. IBGE, Rio de Janeiro, 2007.
9. Hasenklever L, Fialho BC, Oliveira MA, et al. Diagnóstico e Papel dos Laboratórios Públicos na Capacitação Tecnológica e Atividades de P&D da Indústria Farmacêutica Brasileira. In : Buss PM, Ed, *Medicamentos no Brasil : Inovação e Acesso*. Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, 2008.
10. Oliveira AE, Labra ME, Bermudez J. A produção pública de medicamentos no Brasil : uma visão geral. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2006 ; 22 (11) : 2379-89.
11. Pinto Filho JT. *Cadeia Logística de medicamentos : integração da produção farmacêutica das Forças Armadas*. Monografia Escola de Guerra Naval, Mimeo, Rio de Janeiro, 2009.

12. Erber F. *As Convenções de Desenvolvimento do Governo Lula : Um ensaio de economia política*. Seminário IE/UFRJ, Mimeo, 2009.
13. Ministério da Saúde. *Mais saúde : direito de todos – 2008-2011*. Editora MS, Brasília, 2008.
14. Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social. *Notícias*. Disponible sur www.bnDES.gov.br. Consulté le 02.07.2007.
15. D'Almeida C, Hasenclever L, Krikorian, *et al*. New antiretroviral treatments and post-2005 TRIPs constraints : first moves towards IP flexibilization in developing countries. In : Coriat B, Ed, *The Political Economy of HIV/Aids in Developing Countries*. Edward Elgar Publishing, Inc, Northampton, 2008.
16. Evans P. *A Tríplice Aliança : as multinacionais, as estatais e o capital nacional no desenvolvimento dependente brasileiro*. Ed. Zahar, Rio de Janeiro, 1982.

Chapitre 8

Institutional and procedural challenges to generic production in India: Antiretrovirals in focus¹

Cassandra SWEET², Keshab DAS³

Summary

The Indian pharmaceutical industry has played a central role in providing generic antiretroviral medicine to national and global antiretroviral therapy programs over the last two decades. Indeed it is no exaggeration to say that the industry has become the primary supplier of medicines, and in particular, of antiretroviral medicines, to the developing world, through both international organizations and nation-level antiretroviral access programs. Given India's important role as a global supplier, this chapter reviews the legal and political situation in India with special attention to adaptations in regulatory procedure and trends in jurisprudence since India's adherence to the World Trade Organization (WTO) Trade-related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPs) agreement in 2005. The chapter comprises three sections. The first reviews the historic role of India as a supplier of antiretroviral medicines. The second outlines some of the key rulings in Indian courts as the interpretation of the new patent laws are tested. The third section presents an analysis of recent challenges to the Bolar exception in India. The aim of the chapter is to introduce the reader to some of the most crucial changes in Indian patent law and procedure which are likely to shape production of local antiretroviral medicine.

Key-words: Indian pharmaceutical industry, HIV/AIDS, antiretrovirals, intellectual property

The ability to transform HIV/AIDS from a veritable death sentence into a manageable, chronic disease is largely attributable to two major shifts over the last decade: first, the political will to confront the disease and, second, the technical ability to supply antiretroviral medicine. Recent gains in the expansion of access to antiretrovirals have been unprecedented. Antiretroviral access has expanded remarkably over the last decade: from the period 2003-2007 for example, the number of people in the developing world receiving antiretrovirals increased more than seven times [1]. By the end of 2008, more than four million people in low

¹ Thanks are due to Benjamin Coriat, Bernard Larouzé, Lia Hasenclever, Tara Nair and Madhu J for their helpful comments and interventions in preparing this chapter.

² Instituto de Ciencia Política, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile.

³ Gujarat Institute of Development Research, Gujarat, India.

and middle income countries were receiving antiretroviral therapy, up from nearly three million just the previous year. More than a quarter of a million of those receiving antiretrovirals were children [2]. These achievements, however, remain overshadowed by enormous challenges facing the global community. In 2007, 33 million people were living with HIV/AIDS, 2.7 million became infected with the virus and 2 million people died as a result of causes related to the virus. UNAIDS reports that only a third of those in developing countries needing antiretroviral therapy are receiving it [3].

For those who have begun treatment, major barriers remain for their continued access. In the developing world, where 95 per cent of the people with HIV/AIDS reside, issues regarding the supply of the first-line medicines have been largely hampered by accessibility and adaptability [4]. Although it is now widely accepted that antiretroviral therapy programs can be effectively managed in developing countries [5], putting an end to earlier debates about the dangers of antiretroviral access provoking resistances [6, 7], the rising costs of new first-line and second-line therapies are increasingly prohibitive [8]. The cost of new first-line and second-line antiretroviral regimens are approximately US\$ 610 and US\$ 1,660 on average per-person per year (respectively) compared to the old generation of first-line treatment US\$ 88 [9]. For those patients on antiretroviral, access to the second-line treatments will be critical if the gains of the first line-treatments are to be preserved.

The Indian pharmaceutical industry has played a central role in providing generic antiretroviral medicine as national and global antiretroviral programs have expanded their operations over the last decade. More than 80 per cent of global antiretroviral generics are sourced from Indian suppliers. In 2008, Indian paediatric antiretroviral and adult nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitory products represented 91 per cent and 89 per cent of global purchase volumes⁴ [10]. India's role as the so-called "pharmacy of the developing world"⁵ and as a key supplier of HIV/AIDS antiretrovirals⁶, stems from legal and industrial systems, which until 2005, did not recognize product patents. Since 2005, 70 per cent of antiretrovirals purchased by the UNICEF, IDA Foundation, the Global Fund, and the Clinton Foundation⁷ are being sourced from Indian producers [11]. In addition to supplying generics, India is also a major source of active

⁴ Waning *et al.* provide a fascinating survey of the depth India's global antiretroviral supply to the developing world, tracking over 17,600 purchases of antiretroviral tablets made by 115 low and middle income countries from 2003-2008. They show the dominance of the Indian generic products and their comparative price advantage over non-generic suppliers [10].

⁵ In addition, over 80 per cent of the stock comprising Médecins Sans Frontières (MSF), HIV/AIDS treatment programs are supplied by Indian firms. *Doctors Without Borders*, December 18, 2006.

http://www.doctorswithoutborders.org/news/access/novartis_qa.cfm. Accessed December 28, 2006.

⁶ Unni Karunakara, Medical Director of MSF's Campaign for Access to Essential Medicines, <http://www.accessmed-msf.org/>. Accessed February 7, 2007.

⁷ The Clinton Foundation HIV/AIDS Initiative (CHAI) supports national governments to expand high-quality care and treatment to people living with HIV/AIDS. CHAI offers reduced prices for antiretrovirals to members of its Procurement Consortium. CHAI has agreements with eight manufacturers of antiretroviral formulations, active pharmaceutical ingredients and/or pharmaceutical intermediates: Aurobindo Pharma, Cipla Ltd., Hetero Drugs, Macleods Pharmaceuticals, Matrix Laboratories, Ranbaxy Laboratories, Strides Arcolab and, Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. The antiretrovirals included in CHAI's pricing agreements are: abacavir, didanosine, efavirenz, emtricitabine, lamivudine, lopinavir/ritonavir, nevirapine, stavudine, tenofovir and zidovudine.

pharmaceutical ingredients – those bulk inputs which have been fundamental sources for the generic programs pursued in both Brazil and Thailand.

With India's harmonization of patent standards with those set by the WTO's Agreement on Trade-related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPs), its pharmaceutical firms will no longer be able to provide generic copies of antiretroviral medicines for which patent applications have been filed according to the new rules set in India's Patent Office. The end of this system will have vast implications for the access to medicine issues around the world, in particular for populations in the developing world, where over 90 per cent of purchases are made through out-of-pocket payments and medicines account for the second largest household expenditure [12].

With this backdrop, this chapter explores the post-2005 situation in India with special attention to adaptations in regulatory procedure and legal jurisprudence which could affect the production decisions of Indian generics pharmaceutical companies⁸. The chapter comprises three sections. The first reviews the historic role of India as a supplier of antiretroviral medicine. An analysis of the three areas of patent law currently tested in Indian courts is presented in the second section. The third and final section reviews debates regarding the implementation of the Bolar exception and so-called “patent linkage” in India. In conclusion, we reflect on how these changes may influence the strategies taken by the Indian pharmaceutical firms. The aim of this exercise is not to provide a complete picture of transformations in Indian law, but to focus on those which are most relevant to production by the local industry.

“The pharmacy of the developing world” in transformation

A contradiction confronts current efforts at dealing with the HIV/AIDS epidemic. Globally, whereas the political motivation to address the HIV/AIDS crisis has gained momentum⁹, the future source for procurement of affordable antiretrovirals, in particular, second-line treatments, appears increasingly dubious¹⁰. Much

⁸ The larger aim of the project, which will comprise a two year period, is to investigate how the production of antiretrovirals has changed since the implementation of TRIPs standards and to identify how it will affect access to antiretrovirals. This research project, directed by Dr. Keshab Das and linked in tandem with the grant application coordinated by Professor Benjamin Coriat of University Paris 13, “Production et approvisionnement en antirétroviraux génériques dans l'après-2005 : une analyse à partir des cas du Brésil et de l'Inde” proposes a three-fold but interrelated set of objectives – namely, legal, industrial and access – towards understanding the consequences of the product patent regime on production of first- and second-line antiretrovirals and their respective active principal ingredients by Indian generic firms. The proposed research will benefit from the larger research project directed by Professor Benjamin Coriat in collaboration with Dr. Lia Hasenclever of the Universidade Federal do Rio de Janeiro.

⁹ The scaling up of programs on a global level, from the Global Fund to UNITAIDS, has been compounded by increased focus on the issue at the national level. A recent paper, “Programme Implementation Guidelines for a Phased Scale up of Access to Antiretroviral Therapy for People Living with HIV/AIDS” from the National AIDS Control Organization (NACO) highlights the importance of both global initiatives promoting the use of antiretroviral treatment in addressing the HIV/AIDS epidemic, and the drop in prices for those treatments. See, NACO, http://www.nacoonline.org/guidelines/guideline_1.pdf

¹⁰ Current production of the first-line antiretrovirals are sufficient, but as the Director General of India's NACO, Dr. Quraishi, puts it, “the problem will come when we need second line drugs... I'm personally very worried about the second line drugs.” AIDSMAP, “India, China or Brazil, Who will produce the second line antiretrovirals?”, Reproduced from *Health and Development Networks SEA-AIDS Forum*

depends, at least in the short and medium term, on outcomes in the Indian patent system, where issues in the implementation of international patent laws are currently under debate. Throughout the 1990s, while other developing countries experienced a decline in their ability to produce the active pharmaceutical ingredients necessary for antiretroviral production, India's capacity expanded with growing demand¹¹ [13]. During the period 2000-2005, Indian generic competition was essential for reducing the first-line AIDS drug prices from approximately 12,000 dollars per year to 150 dollars per year. In addition to providing a source of competitive antiretrovirals prices, Indian firms' ability to innovate on molecules patented elsewhere resulted in a series of technical improvements to antiretroviral therapies. One such critical breakthrough ushered in by the Indian firms was the development of a "fixed-dose combination" drug compounding three antiretrovirals in a single dose¹². During the 1990s, Asian manufacturers, largely Indian and Chinese bulk producers, played a central role in the ability of national governments, such as Brazil and Thailand, to scale up programs for universal access [14-16]. India's role as a global supplier of low-cost medicines is rooted in the nation's early policies to foster national industrialization in the pharmaceutical sector. In 1970, the Indian Congress enacted a Patent Act which sought to address the low level of local pharmaceutical production. The 1970 Act provided for patents for pharmaceutical processes but eschewed the granting of monopoly ownership for pharmaceutical products¹³ [17]. This distinction opened the door for reverse engineering by Indian firms and harboured the growth of one of the world's largest generic drug industries¹⁴ [17, 18]. Despite the achievements of Indian firms during 1970-1995 in developing high skills of adaptation and growth, they face steep difficulties competing in innovation and remain a highly generic industry with comparatively meagre success in new molecule discovery¹⁵ [19].

During the Uruguay Rounds (1984-1996), which culminated in the formation of the World Trade Organization, India was an avid negotiator for the rights of its generics industry, negotiating a transition period for the implementation of the

coverage of the 7th International Conference on AIDS in Asia and the Pacific. July 12, 2005, www.aidsmap.com. Accessed February 10, 2007.

¹¹ Vijay Kumar Kaul shows that Indian exports of pharmaceutical chemicals have been steadily growing over the last decade. In contrast, while Brazil is heralded as a successful case in its ability to negotiate with multinationals for lower antiretroviral prices, its national pharmaceutical chemical base has witnessed a contraction in the already small number of companies producing antiretrovirals. Brazilian laboratory Labogen, for example, has discontinued production of antiretroviral active pharmaceutical ingredients and Cristália has reduced production to three (ritonavir, saquinavir, and saquinavir mesylate) [13].

¹² This was orchestrated by Cipla in the so called (D4T+3TC+NVP) combination.

¹³ It is important to note that process patents were granted for a period of five years from the date of the patent grant or alternatively, seven years from the filing date of a patent, whichever was earlier. Additionally, the 1970 Patent Act included multiple provisions for compulsory licensing of process patents. Three years after the sealing date of the patent, any party interested in working on the patented invention could apply for a compulsory license. Finally, the Patent Act included a clause for "licenses of right" enforceable three days after the sealing of the patent should the government believe that the invention was not available to the public at a "reasonable" price [17].

¹⁴ Indian generic medicines account for 22 per cent of generic medicines worldwide [18]. There is some disagreement about the actual source of Indian pharmaceutical development. A report from the Chemicals & Pharmaceuticals division of the Federation of Indian Chambers of Commerce and Industry (FICCI) concludes that the 1970 Indian Patent Act has been the "single most important factor pushing the growth and development of the domestic pharmaceutical industry" [17].

¹⁵ Srinivas outlines three core challenges for Indian firms in entering innovative areas: finance, experience and institutional environment [19].

new TRIPs standards which many developing countries hastily enacted [20]. Over the following decade, several stages marked the transformation of Indian law from a process to product patent regime¹⁶ [21, 22]. Two of the most significant legislative changes took place in the last year of the transition. On the eve of the TRIPs implementation deadline, the Indian Parliament enacted the Indian Patent Ordinance (codified on December 26, 2004). The Ordinance was widely viewed as multinational enterprise-friendly, with the patent process lessening requirements for patent applications and terminating a clause for procedures for contestation of applications during the pre-grant period. In terms of potential impact on pharmaceutical trade, the Ordinance constrained Paragraph 6, regulating export and provided for export only to those countries which had issued compulsory licenses. Finally, the Ordinance did not specify the procedure for issuing compulsory licenses.

The Ordinance provoked a great deal of concern among both the public health community and in intellectual rights law circles. In contrast, the final version of India's domestic application of Intellectual Property law, the Patents (Amendment) Act of 2005 (henceforth, "the 2005 Act") which was passed in March, provided for a comparatively flexible framework and addressed some of the core issues which had not been addressed in the Ordinance. The key change brought about by the 2005 Act was the extension of product patents in the area of pharmaceuticals and chemical inventions. The Act defined new invention and patentability on the basis of three attributes – a novelty standard, inventive step and industrial applicability [23]. The Act also expanded on the exception provided under Section 3 (d) of the Patents Act 1970 and provided that any discovery of a new form of a known substance is not patentable unless it results in the enhancement of the known efficacy of that substance (*Ibid.*). Section 3 (d) was introduced as a measure to prevent the ever greening of patents, this rather liberal – and vague according to legal experts – provision paved the way for a prolonged legal battle between Novartis and the Union of India, a case dealt with later in the chapter. Another significant change was the introduction of the post-grant opposition mechanism and revocation mechanism to complement the pre-grant mechanism that the 1970 Act was already endowed with. This again is considered as a strategic provision that can effectively discourage frivolous patent applications.

One of the most significant changes in the Act, and the most promising in terms of use of TRIPs flexibilities, is in the area of compulsory licensing. In pursuance of a TRIPs obligation, the 1999 amendment of the Patent Act provided for a "mail box", whereby patent applications during 1995-2005 were to be put away to be reviewed in 2005. The Act provided that generic companies which had made significant investment and were producing and marketing drugs covered by the mail box applications prior to January 1, 2005 would be granted automatic compulsory licenses subject to payment of a reasonable royalty. In this way the Act ensured that generic producers of such drugs continued their business even after the Act came into effect.

A number of scholars have attempted to understand how the Indian case reflects trends in the "harmonization" of international legal standards to a developing

¹⁶ Janice Mueller provides a thorough review of the key transformations in the three stages of the Indian patent system, arguing that the emerging system has taken on a "mosaic" nature, incorporating western standards and Indian norms [22].

country [24, 25] and what the quantitative effects of the TRIPs implementation in India might be [26-29]. Yet little consensus has emerged on how India's adoption of the patent regime has affected the supply of medicine in great part, because the implementation of the standards continues to be undergoing a process of definition¹⁷ [30].

One of the most important areas of flexibility and continued definition and re-definition which remained in place in the 2005 Act was a system of pre-grant and post-grant patent opposition channels¹⁸ [31]. Patent decisions in India are administered by the Patent Office, which has four branches, in Kolkata (head office), Chennai, Mumbai and New Delhi¹⁹. Patent applications in India may be routed through the national application system or, for foreign applicants, through the Patent Cooperation Treaty. In the year 2006-2007 for example, the conventional national applications accounted for 3,165, a 10 per cent increase over that of the previous year. The total applications through the Patent Cooperation Treaty route were 19,768, about 28 per cent higher than that of the previous year. In the specific category of medicines, the number of applicants for patents was 3,239, an increase of 46 per cent from that of the previous year. The number of patents registered was 787, an increase of 72 per cent over that of the preceding year. Based on these statistics, revealing the immediate post-implementation trends, a rise in the general patent applications is visible, and particularly so in the sphere of medicines. Importantly, in terms of patent oppositions during the same period, the Indian Patent Office recorded 44 pre-grant oppositions and 27 post-grant oppositions. Despite receiving a relatively low proportion of applications for which there are oppositions in process, almost all applications for antiretrovirals or cancer drugs face pre- or post-grant oppositions from national, or international groups.

Legal turf wars: Interpreting and applying the patent law in India

Over the past 5 years, a number of cases in Indian jurisprudence have begun to shape the legal interpretation of intellectual property standards with direct results for the amendment's implementation. In this section, three cases have been presented with discussions on their preliminary implications for the Indian generics industry. These include: 1) a case testing the infamous Section 3(d) clause setting a standard for levels of minimum innovation; 2) consideration of public interest; and 3) withdrawal of patent applications and the granting of voluntary licenses by multinational enterprises. The aim here is not to provide a complete review of trends in Indian patent jurisprudence, which is beyond the scope of this chapter, but to focus on some of the key, recent political and legal issues emerging for the production of some life-saving medicines. Many of these cases are

¹⁷ Oxford's Carolyn Deere-Birbeck has called this process the "Implementation Game" [30].

¹⁸ Discussion regarding "flexibilities" has garnered increasing attention in the legal and public health communities. One important contribution was a study published by the South Centre [31].

¹⁹ Prior to the 2005 Act, the period for consideration of patents was approximately 6 years but now the Patent Office has undergone a series of steps to modernize the process, and suggests that this average has been reduced to 3 years. As part of the modernization process, the patent office has begun to computerize its systems. All applications filed after January 1, 2005 have their information held electronically (with a classification of the application, name of application, country type, etc.) The ability to track patents and their stage in the application process is of paramount public interest.

still under consideration; for those in which judgements have been released, appeals may leave the door open for debate for years to come.

Testing the constitutional validity of Section 3(d): Novartis and Glivec

In 2006, the Patent Office in Chennai rejected the Swiss-based Novartis' patent application for the anti-cancer drug Glivec²⁰. The rejection of Novartis' application set into motion a series of rulings with implications reaching well beyond the question of the Glivec application. Novartis' response was not merely to appeal the rejection, but to question the constitutionality of Section 3(d). As briefly discussed earlier, Section 3(d) prohibits the granting of patents for what are considered negligible modification of existent drugs, defining such substances as a "mere discovery of a new form of a known substance which does not result in the enhancement of the known efficacy of that substance"²¹. This clause is considered critical in preventing firms from engaging in evergreening, or for firms' seeking extensions to monopoly rights for insignificant molecular adaptations. The Madras High Court rejected Novartis' claim, and found that Section 3(d) was constitutional²² [32].

Novartis, the Swiss pharmaceutical company, filed an application in 1998 claiming a patent over Glivec, a life-saving cancer drug to treat patients suffering from chronic myeloid leukemia. Glivec is the β crystalline form of imatinib mesylate. Imatinib, the free base molecule, was invented by Novartis in 1992 and the 1993 US patent for imatinib discloses imatinib mesylate (US Patent No. 5521184). Despite this, Novartis filed the patent application in India in 1998 and argued before the Patent Controller that they had invented two compounds – imatinib mesylate and its β crystalline form. Novartis had been granted patents on corresponding patent applications in over 40 countries including China and Russia. The Cancer Patient Aid Association filed a pre-grant opposition, claiming that Glivec could not be patented. The Association claimed the grounds of (1) prior publication in an earlier patent, (2) obviousness, (3) lack of enhancement of efficacy, and (4) incorrect claim of priority²³.

As India did not recognise product patents for pharmaceuticals at the time of this application, it was to be examined only after 2005. In the meantime, in 2003, Novartis obtained the exclusive marketing right for imatinib mesylate based on its patent application²⁴. Based on the exclusive marketing right, Novartis obtained orders from the Madras High Court to stop several generic pharmaceutical

²⁰ Sold in the United States under the commercial name Gleevec.

²¹ The Patents (Amendment) Act 2005, Office of the Controller General of Patents, Designs and Trademarks, Delhi, India.

²² It also held that it did not have "jurisdiction" for evaluation of TRIPs, which has been artfully challenged in Basheer, & Reddy [32]. For an excellent discussion on this case, see, Raju [33].

²³ See the group the Lawyer's Collective for a discussion of this case, <http://www.lawyerscollective.org/hiv-aids/activities/legal-services-access-to-medicines-patents>

²⁴ Before its harmonization with the full-fledged TRIPs patent regime in January 2005, India incorporated into its 1970 Patent Act a provision allowing for "exclusive marketing rights." The term referred to products which were granted provisional monopoly marketing rights for patented products, or products for which a patent application was pending, based on 3 criteria, including its patent status in other World Trade Organization countries. Rights were granted for a period of 5 years or until the rejection or grant of the patent. With the entry into the TRIPs system, the intermediate stage of the exclusive marketing right was abolished. For specificities on this system see the Indian Patent office, <http://www.patentoffice.nic.in/ipr/patent/emr.htm>. As accessed, November 2010.

companies from manufacturing generic versions of imatinib mesylate, while the Bombay High Court did deny the same. While generic versions were available at a cost of around Rs. 8 000 (US\$ 160) to Rs. 12 000 (US\$ 240) per month, Novartis sold its version at Rs. 120 000 (US\$ 2,400) per month. The court order resulted in the reduction of the supply of generic versions, and consequently impacted patients suffering from chronic myeloid leukemia.

In 2006 the Indian patent office rejected the application on the ground that the product claimed by Novartis lacked a sufficient level of novelty and failed to show an increased efficacy over the known substance²⁵. The base substance known at the time of application was not imatinib but imatinib mesylate; thus, Glivec being only a β crystalline form of imatinib mesylate was deemed to be only a new form of a known substance and not an enhancement of efficacy. Rejecting Novartis' argument that it was 30 per cent more bio available in rats, the controller held that there had been no enhancement of efficacy²⁶. With the rejection of patent the exclusive marketing right came to an end.

Subsequently, Novartis filed multiple challenges in the Madras High Court. It challenged not only the decision of the Patent Office rejecting its patent application, but also the Section 3(d) of the Patents Act – a crucial public health safeguard introduced in the law by Parliament to prevent evergreening. The company argued that the section 3(d) was vague and not compatible with the Constitution of India and was not compliant with the TRIPs Agreement. Its position was that since the free base of imatinib was never patented in India, there was no question of extending the life of the patent and thereby engaging in evergreening.

In 2007, the Madras High Court rejected Novartis' challenge to Section 3(d) and held that it had no jurisdiction to determine the issue of TRIPs compatibility. In determining the issue of constitutional validity, the court held that the word "efficacy" used in section 3(d) had a definite meaning in the pharmaceutical field.

The set of appeals filed by Novartis challenging the Chennai Patent Office's decision was transferred from the Madras High Court to the Intellectual Property Appellate Board (IPAB) which released its decision in June 2009. The IPAB too held that Novartis was not entitled to a patent on imatinib mesylate as its claimed product did not meet the requirement of increased therapeutic efficacy. He, however, reversed the findings of the Patent Controller on novelty and inventive step. It held that imatinib mesylate was novel and not obvious to a person skilled in the art. It also allowed Novartis to proceed with certain process claims.

Novartis approached the Supreme Court on August 28, 2009 arguing that the Intellectual Property Appellate Board had wrongly relied on the interpretation of Section 3(d) by the Madras High Court – that a patent applicant has to show an increase in therapeutic efficacy. In a statement justifying legal arguments, the company declared that "Section 3(d) of the Indian patent law will limit pharmaceutical research and development in India because it limits the ability to patent incremental innovation." The company contended that "Acknowledging

²⁵ It was noted by the Patent Controller that the 1993 patent claimed all salts related to the free base that was being patented. Since Glivec was a salt of that free base, and was obtained in the customary manner and was the form that the salt normally exists in, Glivec was a known salt and could not be patented. Since Glivec's salt form was the most thermodynamically stable and also the form that the salt normally assumes, it was obvious. In other words, the application only claims a new form of a known substance.

²⁶ <http://www.lawyerscollective.org/node/1042>

innovation by granting a patent is unrelated to the access to medicines issue. Improving access to medicines is a matter of making medicines available. Medicines can be made available through access safeguards in international agreements and, in the case of essential and life-saving medicines, special pricing arrangements in developing countries can, and must, be made²⁷."

What are the implications of Novartis' legal challenge of Section 3(d), a clause hailed as symbol of responsible use of public health safeguards? Any compromise with this section would eventually help pharmaceutical companies with deep pockets to patent incremental changes to the existing drugs. This would hamper competition in generic drugs which has been largely responsible for the reduction of drug prices and increased affordability and access. More specifically, access to recently developed second-line generic antiretroviral drugs by people living with HIV/AIDS all around the developing world would be seriously affected by any weakening of Section 3(d)²⁸. Mass scale treatment programmes for other diseases like tuberculosis too would also face rapid shortages of low-cost generic medicines.

Consideration of public interest: Roche and Tarceva

One of the fundamental characteristics of the Indian patent system is that while patents are valid for a period of 20 years, calculated from the date of filing/priority of the patent application (whichever is earlier), patents may be challenged through systems of pre-grant and post-grant opposition. Post-grant opposition was originally outlined in India's 1970 Patent's Act, in Section 25(2), and was brought forth in the 2005 Act. Procedures for post-grant opposition allow any interested party, be they representatives of civil society, or generic producing competitors, to challenge the validity of a patent as far as one year from the date of publication of the patent issuance²⁹.

The process of how post-grant oppositions are reviewed and what issues are taken into consideration during their review have been illustrated in a case which is currently ongoing between the Swiss-based Roche and local (Indian) producer Cipla³⁰. Roche introduced the drug "Erlontinib" under the trademark name of Tarceva in India in April 2006 and was granted patent rights in June 2007. Nearly six months following the patent's issuance, local generics producer Cipla launched a generic version called of Erlocip. In response, Roche challenged Cipla's right to generic production and requested an injunction which would prohibit its manufacture.

Cipla's response reflected the view of many local producers and public health groups in India; according to Indian jurisprudence there is no presumption of the validity of patents, given the multiple stages at which a patent application may face objection and review. Cipla suggested that examination and opposition at

²⁷ Novartis company release, http://www.novartis.com/downloads/about-novartis/Novartis_position-Glivec_Gleevec_patent_case_india.pdf, as accessed 26 September 2010.

²⁸ CARE, "The Novartis case and access to affordable drugs", http://www.care.org/newsroom/articles/2007/06/20070613_novartis.asp, as accessed 27 September 2010.

²⁹ Recent post-grant opposition decisions include: Novartis vs. Cipla (Dulera), Gendon vs. Cipla (Ipill), Roche vs. Cipla (Valcyte), Roche vs. Wockhardt (Pegasys).

³⁰ The case has now evolved into a full-blown series of suits against Indian producers, including locally based Matrix. See posts by Shamand Basheer, at Indian IP bloc, SPICY IP, for full legal coverage of this case.

India's patent office comprise a first stage of patent review: "The patent is subject to scrutiny at several higher levels, unlike the case of trademarks." In addition to its procedural arguments against the issuance of an injunction, Cipla argued that patent had been granted without proving sufficiently innovative under Section 3(d). Cipla pointed out that Erlontinib was merely a derivative from quinazolin compounds, which are widely known to inhibit growth and proliferation of mammalian cells³¹.

Thus far, the importance of this case has not been in the debates over the application of Section 3(d). In 2009, Delhi High Court Justice Ravindra Bhat dismissed the request by Roche for an injunction, on the grounds that the Cipla alternative was being offered at one third the price of the originator product. Prohibiting the product from entering the market, before a full evaluation of the patent's validity, would be in conflict with public interest. Bhat's order represented, for the first time in India, that public interest was brought into explicit consideration in the rejection or granting permission of an injunction. As a number of HIV/AIDS cases move forward, having established the "public interest" precedent is an important and positive development in the wake of the 2005 Act.

Defensive strategy: GlaxoSmithKline and abacavir

While a number of important cases are currently being fought out in Indian courts others are taking shape in the public ambit. One such interesting example has emerged through the multiple cases of multinational enterprises which have withdrawn patent applications, or issued voluntary licenses. Such is the case of GlaxoSmithKline which withdrew its application for abacavir sulfate in India in 2007³². The Indian Network of Positive People had filed an opposition against the GlaxoSmithKline's application, arguing that it did not meet innovative standards set out in Section 3(d). The Indian Network of Positive People noted that in an earlier published patent (1991, EP 0434450) the release of sulfuric acids make the addition of hemisulfate salt an obvious step and therefore the mere large scale manufacture of these combinations does not entail sufficient innovation. The Indian Network of Positive People was joined in its patent opposition by the local producer Cipla.

In response to the oppositions generated by the abacavir application, Glaxo-SmithKline withdrew its claim, citing its concern for the "public interest." A number of local groups questioned if the motivations of the company were less than altruistic and merely represented a calculated defensive strategy: "We wonder whether GSK is truly acting in the public interest or is avoiding the build up of case law by the patent office that could serve to hinder other similar applications/granted patents in India and other countries³³."

³¹ An important case on evergreening which is used as a reference in this case is the ruling of the Madras High Court in Novartis vs. Union of India, 2007 (4) MLJ 1153. Cipla also shows three European patents of similar compounds dating back to 1993.

³² Marketed as Ziagen, application n° 872/Cal/1998.

³³ I-MAK, "Initiative for Medicines, Access & Knowledge," <http://www.i-mak.org/i-mak-blog-updates/2007/12/9/gsk-withdraws-its-application-for-abacavir-in-india.html> (accessed June 1, 2008).

Withdrawal of a patent application in the face of public scrutiny or a potentially damaging case law is one approach multinationals appear to be adopting³⁴. Another strategy is that of issuing a voluntary license to a select number of generic companies, essentially granting them permission to produce the product and, thus, avoiding costly legal battles over patent rights. Gilead Sciences, the proprietor of the key antiretroviral tenofovir disoproxil fumarate, known by the brand name Viread, followed this route when it permitted 11 Indian generic manufacturers to produce the drug at a much lower price. Voluntary licensing, like the withdrawal of patent applications, does not present a sustainable solution for public health groups because it depends on the interests of private firms. What these double-pronged strategies reflect in India is how firms are adapting to local challenges; with some products not worth the legal investment and others used as tools to create alliances with local industry.

Ensuring generic market entry: Challenges to the Bolar exception

The intellectual property standards established under the TRIPs agreement mandated the introduction of patent ownership for pharmaceutical products for all World Trade Organization members³⁵. As discussed earlier, in a number of developing countries, India among them, pharmaceutical products were previously not considered patentable goods³⁶ [34]. Despite the push toward a universal, homogenous standard system of patenting processes, the TRIPs agreement did provide a number of flexibilities allowing for national governments to tailor international standards to local demands [35]. These flexibilities have been largely underutilized by developing countries, and have been the frequent target of bilateral trade agreements³⁷ [36-38].

One specific area of flexibility is the so-called Bolar exception. The Bolar exception stipulates that generic manufacturers have the right to manufacture a patented drug in limited quantities during a period in which patent rights are valid. The exception allows generic manufacturers to produce a patented drug with the intent of collecting data to submit to drug approval regulatory authorities. Regulatory systems in developed and developing countries alike may take as many as 1-5 years to grant approval for the entry of a pharmaceutical product into the market. In short, the Bolar exception allows generics firms to prepare products for market entry so that with the expiration of the patent period, generic alternatives are readily available³⁸. Without the Bolar exception, generic firms would have to wait until a patent period had fully expired before initiating regulatory

³⁴ In another case, GlaxoSmithKline withdrew its patent application in India for the antiretroviral combination known as Combivir. Facing a similar controversy in Thailand, GlaxoSmithKline adopted a similar strategy for abacavir.

³⁵ See Part II, Article 5 of the TRIPs Agreement (http://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/27-trips.pdf).

³⁶ Brazil, for example, was another country which did not consider pharmaceutical goods patentable due to public interest. A number of developed countries also shirked patent systems for pharmaceutical products; as late as 1976, Switzerland did not have pharmaceutical patents [34].

³⁷ A number of studies have identified a pattern in bilateral trade agreements between northern and southern partners, in which countries such as the United States make tighter patent restrictions a requirement of preferential trade status [36-38].

³⁸ The name Bolar exception is derived from US case law more than a quarter of a century ago through the case *Roche Products Inc. v. Bolar Pharm. Co. Inc.* 733 F: 2d 858 which ruled against

approval processes, thereby granting patent-holding firms a *de facto* extension of their product's market monopoly.

The rejection of Bolar rights is frequently referred to as “linkage” of the regulatory approval system with the patent granting processes, as restricting Bolar rights would mandate regulatory agencies to review only those market access applications which have patent rights. Linkage of patenting and regulation processes is currently opposed in a number of developing and developed countries, including the European Community and United States³⁹ [39].

In India, the 2005 Amendment included the Bolar exception⁴⁰ [23]. Generic firms in India may seek regulatory approval of drugs for which patents are valid; if firms go beyond the purview of activities related to seeking regulatory permission, and bring drugs to market without patent approval, they may be held legally responsible⁴¹. Yet, the ensured existence of the Bolar exception in India has been repeatedly challenged by political and legal pressures to link patent and product approval systems. In 2007, the Drug Controller General of India (the organization which regulates the market entry of pharmaceutical products) announced that he intended to reject applications for regulatory approval of patented generics from non-patented holders. Soon thereafter, facing an uproar in the public health community, this proposal was withdrawn. Nevertheless, in subsequent years, a number of legal suits levelled by the international pharmaceutical community have challenged the Bolar exception in India, arguing that the courts should restrict the ability of generics firms to seek regulatory approval for a product for which they do not enjoy patent ownership.

Two recent cases highlight the attempts of multinationals to challenge the Bolar exception in India. In January 2009, Bristol Myers Squibb filed a suit against local generics producer Hetero Drugs. He argued that Hetero should be prevented from manufacturing, selling, or offering to sell “Dasatinib”, used by patients with leukemia. Hetero had not yet been granted regulatory permission for the drug at the time of the suit, nor had it brought the product to market. The Delhi High Court granted a restraining order in favor of Bristol Myers Squibb, ruling that permissions to seek regulatory approval amounted to patent infringement. Yet, in another ruling, in August 2009, the Delhi High Court rejected a suit brought by Bayer Corporation against Cipla Ltd. and the Union of India, arguing that the Drug Controller General of India should consider the patent status for its cancer drug sorenfenib tosylate. After initially granting an injunction on production of Bayer's drug in October 2008, the Court's final dismissal of the case included the “vexatious and luxury litigation which should be discouraged” [40]⁴². Bayer

the right of generic producers. This ruling was overturned by the US Congress' enactment of the Hatch-Waxman Act, which established the right to pre-term patent production for generic firms.

³⁹ See, Section 271 (e) (1) of the Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act. For a discussion of recent rulings related to the Bolar exception in the United States, see MJ Adelman [39].

⁴⁰ As ensured in Section 107A of the Patents Act (2002 version). The 2005 Act updated and expanded Bolar exception rights to include the act of “importing.” According to Indian legal scholar Shamand Basheer, this will “no doubt aid the efforts of generic manufacturers, who are exploring all possible means to help mitigate the adverse consequences of a pharmaceutical patent regime” [23].

⁴¹ An example is the case of cancer drug Tarceva, in which Cipla was granted the approval to market, although the drug was patented by Swiss drug maker F Hoffmann-La Roche. Cipla went ahead with the production of Tarceva and a lawsuit proceeded.

⁴² The ruling can be found at “High Court of Delhi at New Delhi” LPA/443/2009, <http://lobis.nic.in/dhc/SMD/judgement/09-02-2010/SMD09022010LPA4432009.pdf>.

has now appealed the High Court's ruling and the case is currently before India's Supreme Court.

Legal attacks on the Bolar exception in India, and their continued evaluation in India's highest courts illustrate that nearly half a decade following the passage of the Patent Amendment, fundamental issues regarding the implementation of India's patent system are still under definition. The Drug Controller General of India is not qualified to evaluate the validity of patents granted, nor does it enjoy reliable data regarding which patents are granted [41]. In addition to these issues of institutional capacity, the policy implications of product-patent approval linkage would create a significant barrier to national and international access to generic drugs. The potential linkage of India's patent and regulatory approval systems would present a great challenge for local generic producers. A committee appointed by India's Ministry of Chemicals and Fertilizers (the Satwant Reddy Committee) was convened in 2007 to examine patent linkage and determined that it was not in India's interest, but the "implementation game" [30] regarding how national laws will apply international patent laws remains in full play.

Concluding observations

This chapter has reviewed the importance of Indian generic products for global antiretrovirals access, provided an overview of the major changes in Indian patent law through its 2005 Amendment, and introduced some of the most recent debates which will affect the implementation of patent law in India. The shape of institutions regulating the insertion of products in the Indian market, and the systems by which patents are granted, will have direct impact on the drugs which are brought to market by Indian firms and the strategies of these firms.

In the past, Indian firms have been at the front line, not only in providing cheap, quality medicine to global health and public national programs, but also in leading the way for a number of delivery system improvements and improved combination formulae, for which Indian firms have a history of developing. How Indian producers react to the legal challenges they are facing in Indian courts and in other courts abroad will have a significant impact on the types of drugs they choose to produce. The cost of litigation, for example, can serve as a barrier for generic firms hoping to access developing markets⁴³. Trends in the generic sector will likely lead toward local Indian firms adopting strategies for survival in the new competitive framework. We can expect for Indian firms to increasingly focus their resources on developing R&D for drugs intended for export where high-value revenue is anticipated. The battlefield of current litigation in India, much of it pending, will be critical in determining how the 2005 Act is interpreted and applied. The strategies of multinationals in relationship to their Indian competitors and the future of the Bolar exception will all be important issues in determining the future of low-cost antiretroviral medicine production in India.

⁴³ Managing director of Dr. Reddy's, Satish Reddy, reports that the firm spent 12 million US\$ on legal costs in 2005, equivalent to above 25 per cent of its R&D allocations. *The Economist*, "A survey of pharmaceuticals," p. 17.

Bibliography

1. WHO. *Towards Universal Access; Scaling up Priority HIV/AIDS Inverventions in the Health Sector*. Progress Report. WHO, UNAIDS, UNICEF, Geneva, 2008: http://www.who.int/hiv/pub/towards_universal_access_report_2008.pdf.
2. WHO UNAIDS UNICEF *Towards Universal Access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector*. World Health Organization, Geneva, 2009.
3. UNAIDS. Report on the Global Aids Epidemic: The Global HIV Challenge. 2008.
4. MSF. Untangling the web of antiretroviral price *reductions*. 2008: www.doctorswithoutborders.org/events/.../*2008*-aids.../*untangling*/
5. Peterson M, Boily MC, Bastos F. Assessing HIV resistance in developing countries: Brazil as a case study. *Revista Panamericana de Salud Pública* 19; 146-56, 2006.
6. Harries AD, Nyangulu DS, Hargreaves N, Kaluwana O, Salaniponi FM. Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. *Lancet* 358; 410-14, 2001.
7. Wadman M. Experts clas over impact of cheap AIDS drugs in Africa. *Nature* 410: 676-78, 2001.
8. Orsi F, Carrieri MP, Coriat B, Delaporte E, Moatti JP, Spire B, Tavern, B, Barré-Sinoussi F. Call for action to secure universal access to ART in developing countries. *The Lancet* 375: 1693-94, 2010.
9. WHO *Global Price Reporting Mechanism: Transaction prices for Antiretroviral Medicines and HIV Diagnostics from 2008 to October 2009*. World Health Organization, Geneva, November 2009: <http://www.who.int/hiv/amds/GPRMsummaryReportNov2009.pdf>
10. Wanng B, Diedrichsen E, Moon S. A lifeline to treatment: the role of Indian generic manufacturers in supplying antiretroviral medicines to developing countries. *Journal of the International AIDS Society* 13: 35, 2010.
11. MSF. *Examples of the importance of India as the "Pharmacy of the Developing World"*. 2007: http://www.msfaccess.org/fileadmin/user_upload/medinnov_accesspatents/Overview%20Jan%202007%20FINAL.pdf
12. Chan M, DR. Opening Remarks: Creating Synergies Between Intellectual Property Rights and Public Health. In Symposium, W.-W.-W. JT, Ed, *Access to medicines: pricing and procurement practices*. Geneva, 2010: http://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/techsymp_july10_e/techsymp_july10_e.htm#chan
13. Kaul VK. *Strategic Approach to Strengthening the International Competitiveness in Knowledge Based Industries: Indian Chemical Industry*. RIS Discussion Paper. 2004, 83.
14. Grace C. The Effect of Changing Intellectual Property on Pharmaceutical Industry Prospects in India and China: Considerations for Access to Medicines. In *DFID*. London, 2004: <http://www.dfid.gov.uk/pubs/files/indiachinadomproduce.pdf>.
15. Grace C. A Briefing Paper for DFID: Update on China and India and Access to Medicines. In *DFID Health Resource Centre*. London, 2005.
16. Possas de Albuquerque C. Emerging Issues: Pharmaceuticals and Patents. In *International Seminar on Contributions to the Development Agenda on Intellectual Property Rights*. INPI and United Nations University, Maastricht, Netherlands, 2005.

17. FICCI. *Intellectual Property Rights and Public Health*. Federation of Indian Chambers of Commerce and Industry, Chemicals & Pharmaceuticals Division, December, 2003.
18. Verma, I. Then and Now. *Nature* 436: 478-79, 2005.
19. Srinivas S. *Technological learning and the evolution of the Indian pharmaceutical and biopharmaceutical sectors*. Department of Urban Studies and Planning, Boston, MIT, 2004.
20. Jawara F, Kwa A. *Behind the Scenes at the WTO*. Zed Books, London, 2003.
21. Chaudhari S. *The WTO and India's Pharmaceutical Industry: Patent Protection, TRIPs and Developing Countries*. Oxford University Press, New Delhi, 2005.
22. Mueller J. The Tiger Awakens: The Turmulous Transformation of India's Patent System and the Rise of Indian Pharmaceutical Innovation. *University of Pittsburgh Law Review* 68, 2007.
23. Basheer S. India's Tryst with TRIPs: The Patents (Amendment) Act 2005. *Indian Journal of Law and Technology* 1, 2005.
24. Kapczynski A. Harmonization and its Discontents: A Case Study of TRIPs Implementation in India's Pharmaceutical Sector. *California Law Review* 97: 1571, 2009.
25. Basheer S. *India's New Patent Regime: Aiding "Access" or Abetting "Genericide"?* Available at SSRN: <http://ssrn.com/abstract=1014968>, January, 2007.
26. Chaudhuri S, Goldberg PK, Jia, P. *The Effects of Extending Intellectual Property Rights Protection to Developing Countries: A Case Study of the Indian Pharmaceutical Market*. Columbia University Discussion Paper Series, 0304, 2003.
27. Adams S. Globalization and income inequality: Implications for intellectual property rights. *Journal of Policy Modelling* 30: 725-35, 2008.
28. Fink C, Maskus K. *Intellectual Property and Development*. World Bank and Oxford University Press, Washington DC, 2005.
29. Fink C. *How Stronger Patent Protection in India Might Affect the Behavior of Trans-national Pharmaceutical Industries*. World Bank Policy Research Working Paper, 2352, 2000.
30. Deere C. *The Implementation Game: The TRIPs Agreement and the Global Politics of Intellectual Property Reform in Developing Countries*. Oxford University Press, Oxford, 2009.
31. Musungu SF, Oh C. *The Use of Flexibilities in TRIPs by Developing Countries: Can they Promote Access to Medicines?* The South Centre, Geneva, 2006.
32. Basheer S, Reddy P. Ducking' TRIPs in India: A Saga Involving Novartis and the Legality of Section 3(d). *National Law School of India Review* 20: 131-155, 2008.
33. Raju KD. *The Debacle of Novartis Patent Case in India: Strict Interpretation of Patentability Criteria Under Article 27 of the Trips Agreement*. Working paper, November, 2007.
34. Chang HJ. *Kicking Away the Ladder*. Anthem, London, 2002.
35. Grosse Ruse-Khan H. *Policy Space for Domestic Public Interest Measures Under TRIPs*. South Centre. Geneva, 2009.
36. Roffe P. Bilateral agreements and a TRIPs-plus world: the Chile-USA Free Trade Agreement, QIAP, 2004: <http://www.quno.org/geneva/pdf/economic/Issues/Bilateral-Agreements-and-TRIPs-plus-English.pdf>.
37. Rathod SK. Ever-greening: A status check in selected countries. *Journal of Generic Medicines* 7: 227-42, 2010.

38. Morin JF. Tripping up TRIPs Debates: IP and Health in Bilateral Agreements. *International Journal of Intellectual Property Management* 1: 37-53, 2006.
39. Adelman MJ. The Inadequacies of the Section 271 (e) (1) Jurisprudence of the United States Supreme Court. *MPI Studies on Intellectual Property, Competition and Tax Law* 6: 197-208, 2009.
40. Lawyer's Collective. *Delhi High Court Reject's Bayer's Plea for Patent Linkage. Patent Linkage Case*, Press Release, 2009.
41. Shrivastava B. Drug companies oppose bid to link marketing, patents. *The Wall Street Journal*. Mint, 2008: <http://www.livemint.com/2008/05/02224246/Drug-companies-oppose-bid-to-l.html>.

Chapitre 9

Structure du marché des tests de monitoring du VIH/sida et implications sur les réponses nationales dans les PED : l'expérience brésilienne de construction des réseaux nationaux de laboratoires

Cristina D'ALMEIDA¹, Benjamin CORIAT¹

Résumé

L'accès croissant aux traitements antirétroviraux de seconde génération sur le plan mondial rend encore plus évident le besoin d'un monitoring thérapeutique pour les patients du VIH/sida. Toutefois, les technologies de comptage des lymphocytes T CD4⁺/CD8⁺ et de mesure de la charge virale demeurent encore, pour l'essentiel, inaccessibles aux pays à ressources limitées. Cette situation est due à la nature d'oligopole et de cartel de ce marché particulier, ainsi qu'aux restrictions imposées par la propriété intellectuelle et la complexité technologique de ces tests. L'expérience brésilienne, en ce qui concerne l'acquisition et la distribution des tests de monitoring du VIH/sida, représente une source précieuse d'enseignement pour la mise sur pied de stratégies nationales effectives, pour faire face aux barrières de ce marché par le biais de l'établissement des réseaux nationaux de laboratoires.

Mots-clés : monitoring du VIH/sida, réseaux nationaux de laboratoires, centralisation, décentralisation, Brésil

Les tests utilisés pour le monitoring thérapeutique de patients atteints du VIH/sida (tests de comptage des lymphocytes T, CD4⁺/CD8⁺, tests de mesure de la charge virale et tests de génotypage) représentent des technologies essentielles pour le monitoring du VIH/sida [1]. Toutefois, étant donné le coût élevé de ces technologies, la majorité des pays en développement (PED) est dépourvue de programme adéquat de monitoring en laboratoire. Cette situation est due à la nature d'oligopole et de cartel de ce marché particulier, ainsi qu'aux énormes restrictions imposées par la propriété intellectuelle et à la complexité technologique de ces tests. Dans ce contexte, l'expérience brésilienne de l'accès universel aux tests

¹ Centre d'économie de l'université Paris Nord, unité mixte de recherche CNRS 7234/université Paris XIII, Villetaneuse, France.

de monitoring du VIH/sida reflète non seulement les caractéristiques de ce marché, mais aussi les difficultés auxquelles se heurtent les pays en développement pour assurer cet accès.

Le présent chapitre a pour but de décrire les stratégies nationales adoptées par le gouvernement brésilien pour constituer les réseaux de laboratoires à même d'assurer les suivis biologique et virologique des patients. Composé de deux parties, il présente d'abord une analyse du marché des tests de monitoring, dans laquelle sont détaillées les caractéristiques de ce marché et les principales technologies utilisées. Ensuite, l'expérience brésilienne pour l'accès universel aux technologies de monitoring est décrite, en retraçant les conditions de la mise en place et du déploiement des réseaux de laboratoires pour le suivi des patients. Une brève conclusion résume les principaux points acquis.

Tests de monitoring du VIH/sida : technologies et caractéristiques du marché

Parmi les intrants utilisés pour le combat contre le VIH/sida, les tests de monitoring sont ceux qui présentent la plus grande complémentarité institutionnelle et technologique avec les médicaments antirétroviraux. La prise en compte de cette complémentarité est d'autant plus cruciale que la diversité génétique du VIH, le nombre croissant de cas d'échec thérapeutique ou de résistance virale sont autant de facteurs qui contribuent, chacun pour son propre compte, à la demande croissante de tests de monitoring, jusque et y compris dans les pays à ressources limitées [2, 3]. Cependant, les prix pratiqués pour ces intrants se situent bien au-dessus des possibilités des budgets nationaux de ces pays, mettant ainsi en danger l'efficacité des traitements antirétroviraux utilisés et la soutenabilité des réponses nationales [4, 5].

Il existe trois catégories de tests de monitoring du VIH/sida sur le marché : les tests immunologiques (comptage des lymphocytes² CD4+/CD8+), les tests virologiques (mesure de la charge virale) et les tests génotypiques (génotypage du VIH)³. Le test de comptage des lymphocytes T CD4+/CD8+ est celui correspondant aux recommandations de l'OMS⁴, pour évaluer l'état du système immunitaire du patient. Les informations fournies par ces tests contribuent de manière cruciale à la prophylaxie des infections opportunistes, de même qu'à la définition du moment exact de l'introduction des thérapies antirétrovirales [6-11]. Les tests de mesure de la charge virale constituent la référence pour la quantification de virus dans des échantillons de sang total, au niveau global [12, 13]. Les équipements utilisés pour cette mesure sont robustes et conçus comme de véritables « boîtes noires », dans lesquelles se déroule l'étape d'extraction et d'isolement de l'ADN viral, suivie de l'étape d'amplification et de détection de l'acide nucléique.

² Ces cellules constituent un sous-type particulier de lymphocytes, dont le nombre est considérablement réduit pendant la reproduction du VIH chez le patient. Cette situation est due au fait que ces lymphocytes représentent la « porte d'entrée » du virus dans la cellule-hôte, constituant ainsi un indicateur important de l'état du système immunitaire du patient.

³ Étant donné qu'il s'agit d'une technologie visant essentiellement la détection de l'occurrence de la résistance virale chez les patients, le présent chapitre n'abordera pas les technologies de génotypage.

⁴ Voir *tableau 1*.

Tableau 1
Directives de l'OMS (2005) relatives à l'usage des tests de monitoring du VIH/sida

Patients atteints du VIH/sida	Comptage CD4⁺/CD8⁺	Mesure de la charge virale
Patients asymptomatiques	Tous les 3-4 mois	Tous les 3-4 mois
Patients atteints du sida	Patients « naïfs » : 2-8 semaines après le début du traitement antirétroviral Tous les 3-4 mois	Tous les 3-4 mois
Échec thérapeutique	2-8 semaines après le début du traitement antirétroviral	2-8 semaines après le début du traitement antirétroviral

Comparées aux tests immunologiques, les technologies de mesure de la charge virale sont beaucoup plus onéreuses, aussi bien en ce qui concerne l'équipement que pour ce qui est de la valeur unitaire des tests. La valeur des équipements pour le comptage des lymphocytes T CD4⁺/CD8⁺, oscille entre 20 et 35 000 US\$, alors que les équipements pour la mesure de la charge virale peuvent varier de 70 à 80 000 US\$, selon la technique adoptée [11]. Les coûts unitaires pour la réalisation du test varient également fortement, le coût unitaire pour le comptage immunologique se situant entre 5 et 10 US\$, alors que les tests virologiques sont commercialisés à un coût unitaire situé entre 15 et 20 US\$ [14]. Les principales causes de cette grande disparité entre les deux technologies sont, d'une part la complexité technologique des tests de mesure de la charge virale et d'autre part, le fort impact de la propriété intellectuelle. Un autre facteur important de l'impact sur les coûts de la technologie de mesure de la charge virale est relatif au fait que les trois technologies mentionnées sont peu à peu remplacées par la quantification par PCR⁵ en temps réel, étant donné les avantages que celle-ci offre quant à la précision et au suivi de la réaction.

Actuellement, le marché des tests de comptage des lymphocytes T CD4⁺/CD8⁺, est caractérisé par la présence de quatre sociétés dominantes : Becton Dickinson et Beckman Coulter (États-Unis), Partec (Allemagne) et Guava Technologies (États-Unis), qui possèdent un vaste portefeuille de brevets englobant tous les composants des tests (calibreurs, réactifs, softwares et produits consommables). À l'inverse de celles occupant le marché des tests moléculaires de mesure de la charge virale, ces entreprises utilisent la même technologie (immunofluorescence) pour le comptage des lymphocytes et suivent une politique de différenciation de produits basée sur la protection intellectuelle de procédés d'immunofluorescence dirigée (targeted).

En ce qui concerne les tests de mesure de la charge virale, quatre sociétés leaders dominent le marché : Roche (Suisse, avec 56 % du marché international), Siemens (États-Unis, 21 %), Abbott (États-Unis, 5 %) et BioMérieux (France, 18 %), Roche détenant ainsi à elle seule plus de la moitié du volume total des ventes. Cette situation est due au fait que la technologie de la réaction en chaîne par polymérase est la plus utilisée dans le monde et à la position stratégique adoptée par Roche en ce qui concerne la propriété intellectuelle des

⁵ Polymerase Chain Reaction (réaction en chaîne par polymérase).

procédés en temps réel, qui, en raison des avantages technologiques⁶ qu'ils présentent, sont appelés à s'imposer. La nature oligopolistique de ce marché et la multiplicité des composants constituant les tests (amorces, marqueurs, calibreurs, enzymes, colorants, instruments, softwares et produits consommables) contribuent à conférer à ce marché des traits spécifiques au sein d'une organisation industrielle plus complexe que celle des tests immunologiques. Les réseaux fermés qui caractérisent le marché des tests de charge virale contribuent fortement au maintien de barrières, rendant très difficile l'entrée de concurrents potentiels [15, 16].

De telles caractéristiques de marché constituent des obstacles majeurs à l'élargissement de l'accès des patients aux tests de laboratoire dans les pays à bas revenu et, tout particulièrement, sur le continent africain [17], où ils demeurent très peu présents.

Cette situation s'explique d'autant mieux que les initiatives internationales de financement n'ont pas, elles non plus, donné une importance suffisante au monitoring du VIH/sida. En fait, on observe en général que la priorité est accordée aux stratégies de prévention et de traitement [18]. Cette situation ne change que très lentement [19-22].

Dans ce contexte l'expérience brésilienne ne prend que plus d'importance.

L'expérience brésilienne pour l'acquisition, l'utilisation et la distribution de tests de monitoring du VIH/sida

Les tests de monitoring sont, depuis leur conception, partie intégrante du programme brésilien de lutte contre le VIH/sida. Ils sont distribués de manière centralisée depuis 1997, grâce à l'implantation des réseaux nationaux de laboratoires. En 2007, le pays assurait l'accès à ces tests à 352 000 patients⁷, ce chiffre englobant des patients asymptomatiques (environ 80 %), des femmes enceintes (près de 13 %), des nouveau-nés de mères séropositives et des patients ayant présenté un échec thérapeutique⁸. La *figure 1* présente l'usage des tests de comptage des lymphocytes T CD4⁺/CD8⁺ et de mesure de la charge virale par classe de patients. En 2008, le gouvernement brésilien a acquis 820 000 tests pour les CD4 et 820 000 pour la charge virale (près de 70 % de la demande nationale), lesquels représentent un marché considérable pour les entreprises multinationales de ce secteur. Les résultats des appels d'offres pour les achats effectués en 2008 figurent en détail sur le *tableau 2*.

⁶ Contrairement aux technologies standard de mesure de la charge virale citées antérieurement, la méthodologie de PCR en temps réel (réaction en chaîne par polymérase en temps réel) permet la détection de l'amplification d'une région déterminée du matériel génétique viral au cours des premières étapes de la réaction (phase exponentielle), rendant ainsi possible l'analyse de la réaction en temps réel. La technique traditionnelle de PCR, par exemple, ne permet la détection de l'amplification qu'en phase finale de la réaction (end point), ce qui peut engendrer des limitations.

⁷ Source : système de contrôle des examens de laboratoire du réseau national de comptage des lymphocytes Cd4+/Cd8+ et du réseau national pour la mesure de la charge virale (2007).

⁸ Source : base de données épidémiologiques du VIH/sida au Brésil (2007).

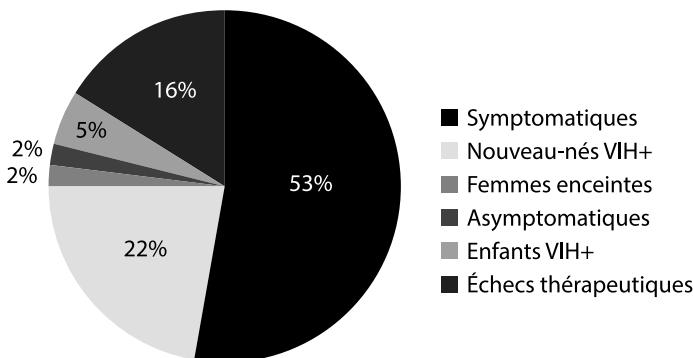


Figure 1
Répartition des tests de monitoring par catégorie de patients, en 2007
 Source : département de MST/sida et hépatites virales (2008)

Tableau 2
Résultat des appels d'offres réalisés par le département de MST/sida et hépatites virales pour l'acquisition des tests de monitoring du VIH/sida, en 2008

Test de monitoring	Demande annuelle	Fournisseur	Prix unitaire	Marque
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	720 000	Becton Dickinson	7,20 US\$	FacsCount [®]
CD4 ⁺ /CD45 ⁺	30 000	Becton Dickinson	16,00 US\$ FacsCalibur [®] (3 couleurs)	
Charge virale	720 000	Siemens	10,04 US\$	Versant [®] HIV-1 RNA 3.0 (technique branched DNA)
Génotypage	15 000	Siemens	122 US\$	Trugene [®]
Total	1 485 000			

Source : département de MST/sida et hépatites virales (2008).

Les stratégies d'acquisition des tests de monitoring du VIH/sida

Le gouvernement fédéral, représenté par le ministère de la Santé et par le département de MST/sida et hépatites virales, joue un rôle fondamental aux stades ex-ante et ex-post dans les processus d'acquisition. Ces institutions sont omniprésentes à toutes les phases, depuis le choix des technologies et la négociation des prix jusqu'à la réglementation sanitaire sur l'usage des tests.

Les acquisitions sont effectuées sur la base du critère du prix le plus bas, à partir de procédures « d'enchères ». Le calcul de la demande est fait sur la base des estimations des besoins annuels. Les équipements nécessaires à la réalisation des tests ne sont pas achetés par le gouvernement, mais négociés, par le biais d'une stratégie de commodat, dont le coût est inclus dans la valeur de vente des équipements respectifs, en considérant un délai de cinq ans pour leur dépréciation. Il est également important de rappeler que la transaction d'un système de diagnostic (comprenant les instruments d'analyse, l'équipement, les réactifs et

le software) va au-delà de la simple commercialisation de produits (kits), la négociation incluant toute une variété de services⁹ [23].

Il convient en effet de noter que le bien, objet de la commercialisation, revêt une double dimension : une dimension technique concernant l'acquisition des tests de monitoring, leur utilisation et les mises à jour relatives à la méthodologie appliquée (« produit en main ») et une dimension d'apprentissage/connaissances, par le biais de la formation offerte par le fournisseur aux laboratoires nationaux locaux (« know how en main »). Toutefois, les connaissances acquises par les laboratoires se limitent à l'usage de la technologie employée (par des mises à jour technologiques et par l'assistance technique) et ne représentent pas un développement effectif de la compétence technique nationale dans le cadre du développement technologique et des mécanismes de fabrication des tests de monitoring.

La complexité technologique de chaque technique de monitoring du VIH/sida, ainsi que les aspects de propriété intellectuelle qui s'y rattachent, comme les dimensions continentales du pays constituent d'importantes barrières à l'entrée d'autres concurrents sur le marché national. Tout d'abord, en raison de la sophistication technologique de ces tests (dimension technique), la commercialisation de ces produits ne peut être effectuée que par un nombre restreint d'entreprises qui en sont détentrices. En outre, les exigences relatives aux services à assurer (distribution, formation et assistance technique sur tout le réseau) requièrent de la part du fournisseur une infrastructure solide, qui, elle aussi, contribue à réduire le nombre de concurrents potentiels sur le marché national.

La mise en place des réseaux nationaux de laboratoires : alternance et combinaison de politiques de centralisation et de décentralisation

Au Brésil, la nécessité d'harmoniser les bonnes pratiques, les expériences et l'infrastructure des laboratoires nationaux qui effectuent les tests de monitoring, de même que l'absence d'un système national de monitoring du VIH/sida ont amené, en 1997, les autorités de santé publique à opter pour la mise en place de réseaux nationaux de laboratoires. Les spécificités inhérentes à chacune des technologies de monitoring du VIH/sida ont donné lieu à la création de deux réseaux distincts, qui englobent uniquement les laboratoires nationaux de référence : le réseau national de laboratoires pour le comptage des lymphocytes CD4+/CD8+ et le réseau national de laboratoires pour la mesure de la charge virale¹⁰ [24].

La mise en place de ces réseaux nationaux de laboratoires a été effectuée en trois étapes distinctes : une première étape de centralisation (entre 1997 et 2001),

⁹ Selon le procès-verbal des enchères d'acquisition des tests de monitoring publié par le ministère de la Santé, le fournisseur devra produire les éléments suivants : le kit de réactif ; les équipements et softwares nécessaires ; une ligne téléphonique exclusive (0-800) pour accéder gratuitement à l'assistance technique ; un service *in-loco* d'assistance technique et scientifique et d'entretien des équipements ; une formation technique pour la mise à exécution de la technologie ; un service de distribution des tests sur tout le territoire national ; une formation continue relative aux actualisations de la technique.

¹⁰ Dans le but de « monitorer » à l'échelle nationale la diversité du VIH, ainsi que le niveau de résistance virale, le ministère de la Santé a également créé le réseau national pour l'isolement du VIH, en 1999, et le réseau national de laboratoires de génotypage, en 2001. Cependant, ce chapitre met l'accent, exclusivement, sur le comptage des lymphocytes CD4+/CD8+ et sur la mesure de la charge virale.

à laquelle a succédé une période de décentralisation (entre 2001 et 2004) ; enfin, troisième étape, a été promue une deuxième période de centralisation, qui a commencé en 2004 et est toujours en cours.

1997-2001 : Le choix de la centralisation et ses impacts

Tout d'abord, a été établie la priorité de deux réseaux de monitoring, l'un destiné à l'exécution des tests immunologiques et l'autre à celle des tests virologiques¹¹. Le financement et la gestion de ces réseaux ont été fondés sur les principes régissant le système unique de santé, selon lesquels les coûts sont répartis entre le gouvernement fédéral de chaque état et les municipalités concernées [25]. L'implantation de cette première phase a également été favorisée par l'important accord d'emprunt concédé par la Banque mondiale, dont les fonds ont été gérés par le programme national des États-Unis pour le développement (PNUD).

En phase initiale de construction du réseau national de laboratoires pour le comptage des lymphocytes CD4⁺/CD8⁺, celui-ci était composé par 32 laboratoires, la majorité se trouvant au sein des universités fédérales et des états. Malgré la présence de quatre entreprises leaders sur le marché mondial des tests de CD4⁺/CD8⁺ (Becton Dickinson, Beckman & Coulter, Partec et Guava), la société américaine Becton Dickinson¹² est restée le seul fournisseur pour la région, malgré l'effort du gouvernement brésilien pour promouvoir des appels d'offres internationaux favorisant la participation de tous les concurrents de ce marché. Il convient ici de prendre en considération le fait que l'architecture du marché national (grande étendue territoriale), de même que les exigences relatives au processus d'acquisition, ont contribué à limiter le nombre de concurrents. Les tests étaient commercialisés au prix unitaire de 26,50 US\$. En 2001, le réseau national de laboratoires pour le comptage des lymphocytes CD4⁺/CD8⁺ s'est considérablement étendu, le nombre de laboratoires passant de 32 à 78¹³. L'expansion du marché national pour ces tests a également permis une réduction du prix de 40 %, par rapport au prix pratiqué en 1997. À cette date, deux tests ont été acquis en même temps, le FacsCountTM et le FacsCaliburTM, tous deux fournis par Becton Dickinson¹⁴. La décision de l'achat des deux tests a été motivée par les divers besoins et l'infrastructure des laboratoires constituant le réseau. À cette époque, les tests étaient commercialisés aux coûts unitaires de 14,73 et 15,73 US\$ respectivement.

Toujours en 1997, a commencé l'implantation du réseau national de laboratoires pour la mesure de la charge virale. Celui-ci a été déployé sur la base de 30 laboratoires de référence. Cependant, en raison des caractéristiques intrinsèques du VIH lui-même, la constitution de ce réseau s'est déroulée dans un contexte plus complexe, du point de vue institutionnel comme scientifique, en comparaison avec celui des tests immunologiques. Trois entreprises multinationales de diagnostic – Roche (détentrice de la technologie de réaction en chaîne par

¹¹ Le réseau national de génotypage a été établi ultérieurement, en 2001.

¹² Représentée par la société nationale Ambriex, au Brésil.

¹³ Voir figure 2, page 132, évolution des réseaux nationaux de laboratoires.

¹⁴ Le premier test, FacsCountTM, consiste en une technologie manuelle, utilisée pour une quantité plus réduite d'échantillons (près de 30/jour), donc plus adaptée à des laboratoires de moindre envergure. Le test FacsCaliburTM, quant à lui, représente une technologie automatisée, destinée à l'exécution d'un grand nombre d'échantillons (près de 150/jour), recommandée pour les laboratoires de moyenne et grande envergure.

polymérase-transcriptase inverse), Chiron¹⁵ (détentrice de la technologie de branched DNA) et Organon Teknika¹⁶ (détentrice de la technologie d'amplification des séquences de l'acide nucléique) – ont répondu à l'appel d'offres. Toutefois, seule Organon s'est montrée capable de répondre à toutes les exigences administratives et technologiques, ainsi qu'au critère de meilleur prix sur lequel était basé le processus d'appel d'offres. En fait, « l'objet » de l'appel d'offres consistait en un « bouquet » comprenant le système de mesure (équipements, instruments d'analyse et softwares) de la charge virale par la technique NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification), les réactifs, l'implantation de la technologie dans l'ensemble des 30 laboratoires composant le réseau, ainsi que l'assistance technique et scientifique permanente et la formation.

Au cours de cette première période de centralisation (1997-2001), le nombre de patients sous traitement antirétroviral a connu une croissance vertigineuse, passant de 48 600 patients en 1997 à 113 200 patients en 2001¹⁷. Au cours de ces quatre ans, le département de MST/sida et hépatites virales a fourni 687 250 tests de charge virale et a investi, de façon massive, en formation et pour assurer l'amélioration des laboratoires de référence [26]. Pendant cette même période, le nombre de laboratoires formant le réseau national de laboratoires pour la mesure de la charge virale a plus ou moins doublé, passant de 30 à 65 (*figure 2*). Pendant cette période, la société Organon est restée le seul fournisseur de tests de charge virale, commercialisés à une valeur unitaire de 56 US\$. Il convient également de rappeler que c'est à cette époque que fut mise

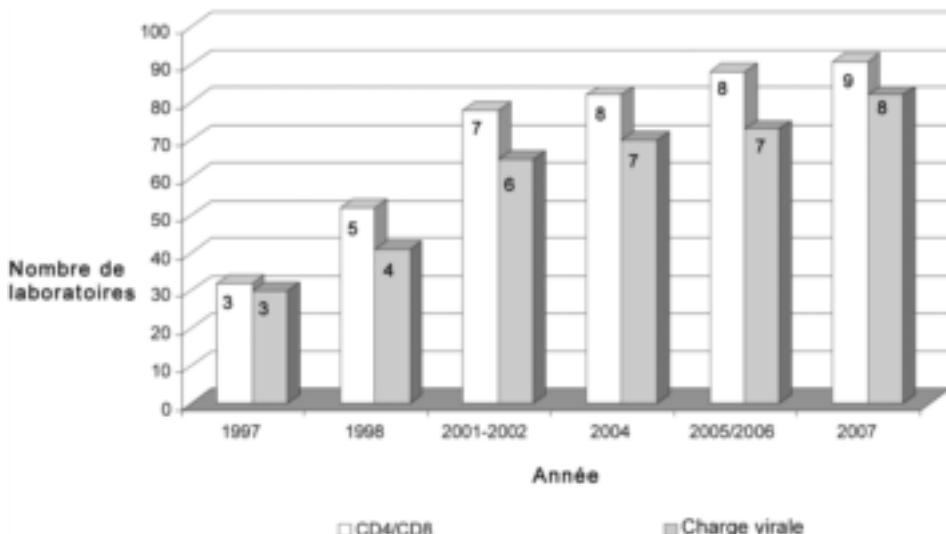


Figure 2
Évolution des réseaux nationaux de laboratoires
 Source : département de MST/SIDA et hépatites virales (2008)

¹⁵ La société Chiron était le représentant de la multinationale Bayer au Brésil.

¹⁶ Plus tard, achetée par la société française BioMérieux, en juin 2001 (Source : http://www.biomerieux.com/servlet/srt/bio/portail/dynPage?open=PRT_NWS_REL&doc=PRT_NWS_REL_G_PRS_RLS_13&crptprm=ZmlsdGVyPQ).

¹⁷ Présentation interne du département de MST/sida et hépatites virales (2009).

en place la modalité d'acquisition d'équipements (aussi bien pour les tests immunologiques que pour les tests virologiques) par le biais du commodat. Cette stratégie a été adoptée, dans le but de réduire les coûts fixes relatifs à la dépréciation de l'équipement (cinq ans environ) et à sa maintenance technique et aussi parce qu'elle permettait, en cas de besoin, l'introduction d'équipements plus modernes.

Au cours de la même année, le gouvernement brésilien décida de procéder à la décentralisation des processus d'acquisition, dans l'objectif de rompre le monopole des fournisseurs et d'obtenir une diminution significative du prix des tests de monitoring.

2001-2004 : la période de décentralisation

Cette période représente le jalon historique le plus important du processus de développement technologique et de renforcement institutionnel des réseaux nationaux de laboratoires. À cette occasion, un nouvel instrument institutionnel a été développé, la charte nationale de prix, qui visait à promouvoir l'homogénéité des procédés d'acquisition réalisés entre les différents laboratoires, tout en assurant la définition d'un prix plus abordable, en partant de la négociation centralisée au niveau fédéral, permettant de jouer sur des effets de volume dans la négociation des prix de cession avec les offreurs.

L'une des caractéristiques les plus marquantes de la période de décentralisation est la tentative d'une stratégie nationale visant à établir un équilibre entre les activités réalisées de manière centralisée, dans le cadre du département de MST/sida, telles que la planification de la demande, la définition de standards de qualité et de bonnes pratiques et la définition des budgets des états et municipalités, et les activités d'implantation et de gestion décentralisées, dans le cadre des états et municipalités [27]. Le renforcement institutionnel des réseaux a bénéficié également de l'appui financier de la Banque mondiale¹⁸, par le biais de l'accord d'emprunt sida II¹⁹. Il faut aussi mentionner la création du système national d'information pour la gestion des tests de T-CD4⁺/CD8⁺ et de charge virale à l'échelle nationale, qui a contribué de manière significative au développement des stratégies de coordination des réseaux. De même, ce système représente un indicateur de poids de l'efficacité du système unifié de santé²⁰ [28].

Le réseau national de laboratoires pour le comptage des lymphocytes CD4⁺/CD8⁺ a connu une faible expansion en termes de nombre de laboratoires (à peine quatre nouveaux laboratoires se sont joints au réseau) durant cette période et l'augmentation du nombre de tests acquis a été de 18 % (sur un total de près de 623 000 tests). Cependant, le réseau a connu un développement considérable en termes de sophistication des technologies. À partir de 2004, le

¹⁸ La Banque mondiale, en partenariat avec la Banque internationale pour la reconstruction et le développement, a investi 300 millions de US\$ dans le programme pour le sida au Brésil entre 1998 et 2003, par le biais de l'accord d'emprunt sida II. L'accord comportait trois axes principaux : prévention du sida et des MST (128 millions de US\$) ; diagnostic, traitement et assistance aux personnes vivant avec VIH/sida/MST (102 millions de US\$) ; renforcement institutionnel (70 millions de US\$).

¹⁹ L'axe de l'accord intitulé « Renforcement institutionnel » incluait, entre autres activités, le soutien financier concernant la mise en place des réseaux nationaux de laboratoires pour le monitorage du VIH/sida [28].

²⁰ Par exemple, en 2006, selon les données du système national d'information pour la gestion des tests, l'usage de tests de CD4⁺/CD8⁺ et de charge virale a correspondu, respectivement, à 82,9 % et 71,6 % de la demande nationale estimée.

département de MST/sida a formé tous les laboratoires nationaux pour l'utilisation du système FacsCalibur^{TM21} fourni par Becton Dickinson.

Cette époque a été une période de grands défis technologiques pour l'expansion du réseau national de laboratoires pour la mesure de la charge virale, car les laboratoires se sont vus contraints de s'adapter aux nouvelles technologies de quantification, du fait de l'arrivée de nouvelles entreprises concurrentes (Bayer et Roche) sur le marché national. En fait, dans le but de stimuler la concurrence et de faire face au monopole établi par la société BioMérieux (ancienne Organon)²², le département MST/sida et hépatites virales a établi une division virtuelle du territoire national, formant trois régions, afin de promouvoir une réduction des prix de cette technologie. Le principal critère de cette division a été que toutes les régions présentent à peu près la même demande de tests de charge virale. Au début, cette stratégie a obtenu de bons résultats pour la réduction du prix unitaire des tests de charge virale. Le département de MST/sida est ainsi parvenu à abaisser le prix du test de charge virale à 29 US\$²³. Toutefois, malgré les économies obtenues au cours des premières années de cette période, le nombre limité de fournisseurs et les spécificités de chaque technologie ont favorisé l'instauration de pratiques de cartel parmi les fournisseurs.

C'est ainsi que le processus d'appel d'offres lancé en 2004 n'a pu aboutir. Les trois sociétés (Roche, BioMérieux et Bayer) qui y ont participé n'ont pas satisfait au prix de référence établi. De même, le processus de décentralisation n'a pas été un succès en ce qui concerne les laboratoires des états de moyenne envergure, dépourvus de capacité technique et de gestion suffisante²⁴. En fait, l'expérience de décentralisation s'est traduite par de sérieuses conséquences quant à la continuité du monitoring des patients atteints du VIH/sida. Elle s'est ainsi finalement traduite par des coûts additionnels pour le département des MST/sida et hépatites virales. Les difficultés de gestion des budgets au niveau des états ont provoqué des retards significatifs des paiements des fournisseurs de tests et des ruptures d'approvisionnement dans certaines régions. Dans certains états, les patients n'ont fait qu'un test par an. Confronté à ce bilan mitigé et afin d'assurer la relance d'un processus de réduction des prix des tests de monitoring, le gouvernement brésilien a décidé en 2004²⁵ de réinstaurer le processus de centralisation.

De 2004 à nos jours : reprise du processus de centralisation

Le début de la reprise du processus de centralisation par le département MST/sida a été caractérisé non seulement par une initiative visant à surmonter les difficultés mentionnées, mais aussi par le besoin d'introduire de nouveaux

²¹ Douze ans après sa commercialisation sur le marché international, le système FACSCountTM a été mis à jour, dans l'objectif de répondre aux nouvelles demandes exigées par l'épidémie de VIH/sida, telles que le monitoring pédiatrique. La société a dû modifier les paramètres de cette technologie, afin de combler cette lacune. Le nouveau système, basé sur la cytométrie de flux réalisée à partir de trois couleurs, permet de calculer simultanément la valeur absolue et percentuelle des cellules CD4⁺, le premier paramètre étant un indicateur essentiel pour le monitoring de nouveau-nés et d'enfants [29, 30]. De même, le système permet la réalisation de la quantification des valeurs absolues pour les cellules CD3⁺ et CD8⁺.

²² La société Biomérieux a acheté la société Organon Teknika en juin 2001.

²³ Un autre facteur important a été l'augmentation de la demande d'antirétroviraux [9].

²⁴ Communication personnelle avec Paulo Teixeira et Alexandre Grangeiro (2008).

²⁵ Arrêté 1015/2004.

régimes thérapeutiques de seconde et troisième génération, ainsi que les tests de comptage des lymphocytes T-CD45⁺ utilisés pour le monitoring des enfants VIH+.

Cette période a favorisé l'expansion du réseau national de laboratoires pour le comptage des lymphocytes CD4⁺/CD8⁺, par le biais de l'incorporation de dix nouveaux laboratoires de référence ; de même, le nombre de tests immunologiques distribués a augmenté de 95 % entre 2004 et 2006. Pendant cette même période, 1 214 190 FacsCountTM ont été distribués aux états et municipalités, assurant ainsi une large couverture nationale. En outre, le département MST/sida a obtenu une réduction de prix considérable pour l'unité de ce test, le prix baissant jusqu'à 7,20 US\$.

L'introduction du comptage des lymphocytes T-CD45⁺ pour le monitoring des enfants, dans les directives nationales de 2007, non seulement a créé une nouvelle demande nationale – et donc, un nouveau marché –, mais, à partir de 2008²⁶, a aussi eu un impact significatif sur son organisation. Cela est dû au fait que le comptage exigeait l'utilisation d'une technologie plus sensible, basée sur quatre couleurs, également commercialisée par Becton Dickinson, sous la marque MultiTESTTM. Au début de l'année, à peine 20 des 92 laboratoires constituant le réseau étaient en mesure de réaliser ce test. 18 mois plus tard, tous les laboratoires le constituant étaient qualifiés pour le faire [24].

Le besoin de la reprise du processus de centralisation a été ressenti de manière plus évidente par les laboratoires du réseau national de laboratoires pour la mesure de la charge virale, compte tenu des difficultés éprouvées par les moyens et petits laboratoires pour faire face aux limites auxquelles ils se sont heurtés. Celles-ci s'étaient manifestées de manière encore plus marquantes pendant la période de décentralisation, du fait des fortes turbulences politiques provoquées par les négociations avec deux fournisseurs (en particulier Roche et Abbott) et du fait de l'établissement d'incitations visant à réduire le prix de certains antirétroviraux considérés comme stratégiques pour la soutenabilité de la réponse nationale.

Dès l'entrée dans la période de centralisation, le département de MST/sida s'est engagé dans une politique vigoureuse d'acquisition de tests de mesure de la charge virale et a investi massivement dans l'expansion du réseau. Le nombre de tests distribués a bondi de 604 181 à 981 091, pour la période 2004-2006 et 13 nouveaux laboratoires de référence ont été intégrés au réseau national de laboratoires pour la mesure de la charge virale (*figure 2*, page 132). De même, les laboratoires ont reçu des cours de formation annuels, pour promouvoir la capacité nationale d'incorporation de la nouvelle technologie de la mesure de la charge virale en temps réel. Des procédures d'évaluation étendues à tout le réseau ont également été mises en place [31, 32].

²⁶ En 2008, le département de MST/sida et hépatites virales a fait l'acquisition de 30 000 tests de CD45⁺, au prix unitaire de 16 US\$. Comparés à la demande nationale de tests de CD4⁺/CD8⁺ destinés au monitoring d'adultes, les tests de CD45⁺ sont commercialisés à un prix 2,2 fois plus élevé et représentent 8 % de la demande nationale de tests immunologiques pour le monitoring du VIH/sida (*tableau 2*).

Bilan succinct et perspectives

À côté des succès évidents dans le déploiement des réseaux d'outils de suivi que nous avons rappelés, l'expérience brésilienne présente aussi quelques limites et appelle quelques remarques.

Tout d'abord, il faut constater que, contrairement à ce qui s'est produit à l'occasion du déploiement du réseau national de laboratoires pour la mesure de la charge virale, aucune initiative du gouvernement fédéral contre le monopole établi par la société Becton Dickinson sur le marché des tests de comptage des lymphocytes T CD4⁺/CD8⁺ n'a été constatée. Bien que le gouvernement fédéral ait fait quelques tentatives auprès de certaines sociétés présentes sur le marché mondial susceptibles de constituer de nouveaux fournisseurs, celles-ci, en raison notamment de la solidité des positions déjà acquises par les entreprises leaders²⁷, n'ont pas abouti.

Une autre limite du programme est que, en dépit des dispositions contractuelles prévues pour assurer du transfert de savoir-faire, les laboratoires nationaux n'ont pas acquis de compétence véritable en matière de développement. L'un des motifs est qu'au cours du déploiement du réseau, aucune initiative concernant le transfert des technologies n'a été prise. La situation est identique pour le nouveau marché des tests de comptage des lymphocytes T CD45⁺. Cette situation place les laboratoires en situation de forte dépendance. Ils sont, ainsi, constamment obligés de s'adapter, sur les plans technique et pratique, aux nouvelles exigences imposées par les fournisseurs.

Cette situation est d'autant plus regrettable que, à mesure que la technologie de quantification des lymphocytes T évolue, le prix final de ces tests de monitoring augmente et, notamment, pour ce qui concerne les nouveaux équipements utilisés²⁸. Bien que ce coût soit déjà inclus dans la valeur finale du test, par le biais de la modalité de commodat, il s'agit ici d'une question importante pour la soutenabilité de l'expansion du réseau national de laboratoires pour le comptage des lymphocytes CD4⁺/CD8⁺. Ce, en particulier pour ce qui concerne la transition entre la technologie basée sur trois couleurs (FacsCount) et celle basée sur quatre couleurs (FacsCalibur), laquelle permettant la quantification des lymphocytes T CD45⁺ exige l'utilisation de technologies et d'équipements plus sophistiqués, qui représentent un coût additionnel considérable pour le réseau. Alors que l'équipement initial était acquis au prix de 25 000 US\$ environ, les nouveaux équipements (quatre couleurs) sont commercialisés à la valeur moyenne de 85 000 US\$²⁹.

Pour l'avenir, l'évolution de l'offre et sa monopolisation par un nombre très restreint de firmes constituent un sujet de préoccupation majeure. Certes la transition qui a eu lieu pendant la période de décentralisation a permis non seulement la qualification du réseau national de laboratoires pour la mesure de la charge virale aux diverses technologies disponibles, mais aussi une meilleure compréhension de l'organisation de ce marché, en favorisant une certaine diversification de l'offre. Toutefois, la haute spécialisation des technologies, la dépendance

²⁷ La société bénéficie, vis-à-vis de ses concurrents, de l'avantage d'avoir été la première à s'installer sur le marché national.

²⁸ Le temps estimé pour la dépréciation de l'équipement est de quatre ans.

²⁹ Prix FOB (Free on Board).

technologique des laboratoires nationaux par rapport aux fournisseurs et les difficultés techniques et logistiques quant à la négociation, l'acquisition et l'exécution des tests ont instauré une situation de vulnérabilité des moyens et petits états, lesquels manquent encore aujourd'hui d'appuis technique et financier pour atteindre une autonomie de gestion des tests de monitoring. Le point important est que cette situation pourra devenir plus difficile encore à l'avenir, avec l'introduction des techniques de mesure de la charge virale en temps réel, qui exigera des investissements encore plus importants pour la formation et pour l'infrastructure. Pour sortir de cette difficulté, une solution consisterait en la promotion d'une politique nationale visant à renforcer les capacités de recherche scientifique et le développement technologique des laboratoires universitaires, qui correspondent à 20 % du nombre total de laboratoires participants [31, 32].

Conclusion

Le marché des tests de monitoring présente des caractéristiques distinctes en ce qui concerne les marchés des tests immunologiques et virologiques. La nécessité de renforcement institutionnel, non seulement au niveau politique, mais aussi en ce qui concerne l'organisation des réseaux nationaux de laboratoires, se fera de plus en plus pressante, au fur et à mesure que la demande de traitements plus robustes de seconde et troisième lignes et que le monitoring de la résistance virale évoluera avec le profil de l'épidémie. L'expérience brésilienne de construction de ces réseaux représente ainsi une importante source d'apprentissage pour la compréhension de l'organisation et du comportement de ce marché, comme pour les divers défis qu'il impose à la « soutenabilité » des programmes nationaux de VIH/sida dans les pays en développement et les pays à moindre développement relatif.

La situation de forte dépendance technologique des laboratoires nationaux quant aux connaissances des technologies de monitoring du VIH/sida pourrait être compensée par le déploiement de politiques d'incitations à la recherche et développement en technologies de laboratoires, visant la production nationale de ces technologies stratégiques, à l'exemple de la politique suivie pour la production des antirétroviraux. Pour ce faire, on pourrait prendre appui sur les réseaux nationaux de laboratoires qui possèdent un nombre considérable de laboratoires universitaires (près de 20 %). Ceux-ci pourraient, progressivement, acquérir une capacité technologique et rendre possible une baisse du prix des tests.

Les faiblesses techniques, ainsi que l'évasion de compétences dans les petits et moyens états, constatées au cours des diverses périodes de centralisation et de décentralisation, constituent des défis à relever pour garantir la « soutenabilité » du monitoring thérapeutique des personnes vivant avec le VIH/sida. Ces fragilités pourront croître encore avec l'introduction des nouvelles technologies de monitoring en temps réel, qui seront utilisées pour la mesure de la charge virale. Dans ce contexte, il est très important que les initiatives de qualification et de formation des équipes de laboratoires soient renforcées, par l'établissement d'un partenariat public-privé entre le département des MST/sida et hépatites virales et le secteur privé, représenté par les fournisseurs des tests de monitoring.

Au total, l'expérience brésilienne visant à garantir l'accès aux tests de monitoring du VIH/sida et, en particulier, l'implantation des réseaux nationaux de laboratoires, constitue une importante source de réflexion et d'enseignements pour les

pays à bas revenu. Les connaissances acquises en ce qui concerne le marché des tests de monitoring ou encore en matière de stratégies visant à casser la structure de monopole/oligopole qui lui est inhérente, peuvent se révéler utiles pour ces pays. Tout comme l'enseignement résultant de l'expérience brésilienne, consistant à affronter le plus tôt possible la question de la constitution d'une compétence technique nationale pour tout ce qui a trait au fonctionnement des laboratoires (formation des personnels, maîtrise des équipements et des technologies). Bien que les difficultés à affronter soient importantes et de nature multiple, le monitoring thérapeutique du VIH/sida est une condition essentielle au bon fonctionnement des politiques nationales de lutte contre le VIH/sida. Il est donc indispensable que les gouvernements de ces pays y soient, le plus tôt possible, sensibilisés.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier pour leur participation capitale les ex-directeurs du département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales, Paulo Teixeira et Alexandre Grangeiro, qui ont fourni de précieuses informations sur la création et l'organisation des réseaux nationaux de laboratoires. Remerciement tout spécial : à Lílian Inocêncio, actuellement chef de l'unité des laboratoires de ce département pour les informations fournies, relatives à l'organisation et la gestion actuelle des réseaux nationaux de laboratoires, comme sur les processus d'acquisition des tests de monitoring ; à Maria Inês Pardini, conseillère technique et chercheure de l'UNIFESP (faculté de médecine de Botucatu, dans l'État de São Paulo) pour les précisions techniques sur les différentes technologies de monitoring du VIH/sida et à Raouf Sykora et Antonio Gomes Pinto (Tuninho), qui nous ont permis de partager avec eux les expériences de recherche et développement réalisées à Biomanguinhos (Fondation Oswaldo Cruz).

Références bibliographiques

1. World Health Organization. Towards universal access. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report 2008. Disponible sur : http://www.who.int/hiv/midiacenter/unive?rsal_access_progres_report_en.pdf.
2. d'Almeida C, Hasenclever L, Krikorian G, Orsi F, Sweet C, Coriat B. Looking ahead the TRIPs Post-2005 Agenda : The IP Flexibilization Strategies Adopted by Major Southern Countries. In : Coriat B, Ed, *The Political Economy of HIV/AIDS in Southern Countries*. Edward Elgar, Cheltenham, 2008, 25-51.
3. World Health Organization. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents*. 2006. Disponible sur : <http://www.who.int/hiv/pub/arr/adult/en/index.html>.
4. Rouet F, Rouzioux C. HIV-1 Viral Load Testing cost in Developing Countries: What's New? *Expert Rev Mol Diagn* 2007 ; 7(6) : 703-7.

5. Forum for Collaborative HIV Research. *QA/QC of CD4 and Viral Load Assays in the Resource-Limited Setting*, 2003. Disponible sur : <http://hivforum.nonprofitsoapbox.com/storage/hivforum/documents/Technology/Archive/qaqc.pdf>
6. Cruz C. *Marcadores laboratoriais de atopia em crianças infectadas pelo HIV*. Tese de mestrado, Universidade Federal do Paraná, 2005.
7. World Health Organization (WHO). *Guidelines for HIV Diagnosis and Monitoring of Antiretroviral Therapy*, 2005. Disponible sur : www.who.int
8. Balakrishnan P, Solomon S, Kumarasam N, Mayer KH. Low Cost Monitoring of HIV infected individuals on highly active antiretroviral therapy (HAART) in developing countries. *Indian J Med Res* 2005 ; 121 : 345-55.
9. Malone JL, Simms TE, Gray GC, Wagner Kf, Burge JR and Burke DS. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from human immunodeficiency virus type-1-infected patients : total lymphocyte count fluctuation and diurnal cycle are important. *J Acq Immun Def Synd* 1991 ; 3 : 144-51.
10. Becton Dickinson. *FACSCount : The most complete system for measuring absolute CD4, CD8 and CD3 counts (for in vitro use)*. 1994.
Disponible sur : <http://www.bdbiosciences.com/pdfs/brochures/23-2693-03.pdf>
11. World Health Organization (WHO). *Laboratory Guidelines for enumerating CD4 Lymphocytes in the context of HIV/AIDS*. 2007. Disponible sur : www.who.int/hiv/amds/laboratoryenumeratingCD4lymphocytes.pdf
12. Dailey PJ, Hayden D. Viral Load Assays : Methodologies, Variables and Interpretation in The Aids Knowledge Base, In : PT Cohen, MA Sande, PA Volberding, Ed. Lippincott Williams & Wikins, Philadelphia, 1999.
13. Constantine NT, Zink H. HIV Testing Technologies After Two Decades of Evolution. *Indian J Med Res* 2005 : 519-38.
14. Elbeik T, Loftus RA, Beringer S. Cost Assessment of the Automated VersantTM 440 Molecular System versus the Semi-Automated System 340 b-DNA Analyzer Platforms. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2007 ; 7 (6) : 713-22.
15. Terry M. Storming the Molecular Diagnostic IP Fortress. *Biotechnology Healthcare*. 2006 : 49-54, disponible sur : <http://www.biotechnologyhealthcare.com/journal/fulltext/3/1/BH0301049.pdf?CFID=59181231&CFTOKEN=84912948>
16. Verbeure B, van Zimmeren E, Matthijs G, Van Overwalle G. Patent Pools and Diagnostic Testing. *Trends in Biotechnology* 2006 ; 24 (3) : 115-20.
17. Petti CA, Polage CR, Quinn TC, Ronald AR, Sande MA. Laboratory Medicine in Africa: A Barrier to Effective Health Care. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 377-82.
18. Clinton WJ. Turning the Tide on the AIDS Pandemic. *New Engl J Med* 2003 ; 348 : 1802-05.
19. WHO. *The WHO Strategic Plan for Health and Environment in the African Region 2006–2009*. Disponible sur : http://www.afro.who.int/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=1915&Itemid=2111
20. WHO Regional Office for Africa – Regional Programme on HIV/AIDS, Division of Prevention and Control of Communicable Diseases. *2nd Meeting of the HIV/AIDS Laboratory Network of the WHO African Region*. 2002. Available at <http://www.cdc.gov/dls/ila/cd/who-afro/2nd%20Meeting%20of%20the%20HIV%20Lab%20report-draft4.doc>
21. ESMF-EAST Africa Public Health Laboratory Networking Project. *Environmental and Social Management Framework for Kenya, Tanzania, Rwanda and Uganda* (January 2010) Disponible sur : http://www.publichealth.go.ke/index2.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=33&Itemid=35

22. Henry J. Kaiser Family Foundation. *World Bank Provides Over \$63M For Multi-Country Lab Network In East Africa Region*. 23 June 2010. Disponible sur <http://www.medicalnewstoday.com/articles/192684.php>.
23. Mehta SS. *Commercializing Successful Biomedical Technologies : Basic Principles for the Development of Drugs, Diagnostic and Devices*. Cambridge University Press, 2008, 2-10.
24. World Bank Operations Evaluation Department (OED). *Brazil First and Second AIDS and STD Control Projects, Project Performance Assessment Report*. Washington DC, April 27, 2004 Disponible sur [http://lnweb90.worldbank.org/oed/oeddoclib.nsf/DocUNID-ViewForJavaSearch/DA1801C961D8F41785256E8B0055A79E\\$file/ppar_28819.pdf](http://lnweb90.worldbank.org/oed/oeddoclib.nsf/DocUNID-ViewForJavaSearch/DA1801C961D8F41785256E8B0055A79E$file/ppar_28819.pdf).
25. Teixeira PR, Vitória MA, Barcarolo J. Antiretroviral treatment in resource poor settings : the Brazilian experience. *AIDS* 2004 ; 18 (suppl 3) : S5-S7.
26. Brazil, Ministério da Saúde. *Relatório Anual de Avaliação – PPA 2000-2003*. Exercício 2002, Disponible sur www.camara.gov.br/internet/comissao/index/mista/orca/ppa/ppa%202000-2003/ppa_rel_aval/012_Sa%C3%BAde.pdf.
27. Berkman A, Garcia J, Muñoz-Laboy M, Paiva V, Parker R. A Critical Analysis of the Brazilian Response to HIV/AIDS : Lessons Learned for Controlling and Mitigating the Epidemic in Developing Countries. *Am J Public Health* 2005 ; 95 (7) : 1162-72.
28. Brazil, Ministério da Saúde. Metas UNGASS. *Resposta Brasileira 2005-2007*. Disponible sur http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/relatorio_ungass_2008_pt.pdf.
29. World Health Organization (WHO). *WHO Consultation on Technical and Operational Recommendations for Scale-Up of Laboratory Services and Monitoring HIV Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings*. 2004. Disponible sur www.who.int/hiv/
30. Pattanapanyasat K, Sukapirom K, Kowavisatsu L, Theptahi C. New BD FACS-CountTM CD4 Reagent System for Simultaneous Enumeration of Percent and Absolute CD4 T-Lymphocytes in HIV-1-Infected Pediatric Patients. *Cytometry Part B : Clinical Cytometr* 2008 ; 74 B (suppl 1) : S98-S106.
31. Okie S. Fighting HIV – Lessons from Brazil. *New Engl J Med* 2006 ; 354 (19) : 1977-81.
32. Greco DB, Simão MA. Brazilian policy of universal access to AIDS treatment : sustainability challenges and perspectives. *AIDS* 2007 ; 21 (suppl 4) : S37-S45.

Chapitre 10

Compétences et défis pour une offre plus ample des antirétroviraux au Brésil

Adelaïde ANTUNES¹, Andressa GUSMÃO², Flavia MENDES², Fernando TIBAU²,
Paola GALERA², Rodrigo CARTAXO²

Résumé

L'achat des antirétroviraux a toujours constitué, au Brésil, un motif de discussion au sein du gouvernement, notamment en ce qui concerne la soutenabilité de la politique d'accès à ces médicaments, qu'ils soient importés ou produits localement. Cette étude porte sur les défis et les compétences nécessaires pour développer la production des antirétroviraux au Brésil et repose sur la méthodologie de prospection de marché, appliquée au potentiel de production du pays, à sa production et aux producteurs internationaux de principes actifs. Nous analysons également les capacités technique et scientifique du pays en matière de synthèse, de formulation, d'essais cliniques, de stabilité des médicaments, de contrôle de qualité, de biodisponibilité et de bio-équivalence et discutons les stratégies susceptibles de renforcer l'autonomie du Brésil pour la production de médicaments antirétroviraux.

Mots-clés : antirétroviraux, compétences, producteurs, prospection de marché, brevets

Au Brésil, environ 187 000 patients reçoivent des antirétroviraux, qui sont distribués gratuitement par le système universel de santé [1]. Actuellement, celui-ci dispose de 18 principes actifs pour le traitement du sida, répartis en cinq classes thérapeutiques : la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse englobant la zidovudine, l'abacavir, la didanosine, la stavudine, la lamivudine et le ténofovir ; la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, qui comprend l'éfavirenz et la névirapine ; les inhibiteurs de la protéase, avec le darunavir, l'amprénavir, l'atazanavir, le fosamprénavir, l'indinavir, le lopinavir, le ritonavir et le saquinavir ; les inhibiteurs de fusion avec l'enfuvirtide ; et les inhibiteurs de l'intégrase, représentés par le raltégravir [2].

Jusqu'en 2007, 16 médicaments étaient utilisés au Brésil. Le nelfinavir figurait sur la liste du système universel de santé, mais a été retiré de la circulation en raison de problèmes de contamination dans la production de certains lots de la

¹ Instituto Nacional de Propriedade Industrial Rio de Janeiro, Brasil.

² Sistema de Informação sobre Indústria Química, Escola de Química/Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

compagnie pharmaceutique Roche, ce qui a entraîné l'annulation du contrat par le ministère de la Santé.

En 2008, avec la sortie de la 7^e édition des recommandations pour le traitement antirétroviral des adultes infectés par le VIH, le ministère de la Santé a inclus le darunavir, le fosamprénavir et le raltegravir dans la liste des médicaments fournis gratuitement par le gouvernement brésilien aux patients ayant développé une résistance à d'autres antirétroviraux.

Le Brésil produit certains des principes actifs et des médicaments antirétroviraux. Cependant, la production est insuffisante pour répondre totalement à la demande du pays qui doit, en complément, acheter et importer les produits pharmaceutiques et les médicaments qu'il ne peut produire.

Compte tenu de cette situation de dépendance vis-à-vis des importations, il serait très souhaitable, dans le cadre d'un partenariat université/entreprise, d'augmenter les investissements pour accroître la production de principes actifs et de médicaments dans le pays. La première entreprise brésilienne à produire un antirétroviral a été Microbiológica Química e Farmacêutica Ltda, créée par des chercheurs de l'université fédérale de Rio de Janeiro dont le projet, lancé en 1990, a permis de produire en peu de temps le principe actif de la zidovudine. La grande contribution de cette société a été la production, de manière totalement « verticalisée », du principe actif et du médicament en cinq étapes de synthèse, à partir de la thymidine, matière première de base. Le Brésil est alors devenu le seul pays d'Amérique latine à produire de la zidovudine [3].

La zidovudine brésilienne a été approuvée en 1992 par le Secrétariat national de vigilance sanitaire (devenu Agence nationale de vigilance sanitaire en 1999) et mise sur le marché officiellement l'année suivante lors du congrès international sur le sida qui s'est tenu à Rio de Janeiro. Microbiológica a continué à produire la matière première et à « formuler » ce médicament, en utilisant des techniques innovantes. Toujours en 1992, l'entreprise a remporté un appel d'offres lancé par le ministère de la Santé, pour fournir 16 600 flacons de zidovudine, ce qui a entraîné, dès le début, une chute du coût moyen du flacon de 50 %, par rapport au produit importé. Cet exemple de la zidovudine montre qu'avec l'incitation de la garantie d'achat par l'état, il est possible de produire des antirétroviraux dans le pays avec des compétences nationales.

Dans ce chapitre, notre objectif est de présenter les capacités brésiliennes en matière de production d'antirétroviraux, ainsi que les défis à relever pour une offre accrue dans le pays. Celui-ci est divisé en quatre parties. Dans la première, nous analysons les importations de produits pharmaceutiques et de médicaments antirétroviraux et montrons le déficit de la balance commerciale brésilienne dans ce domaine. La deuxième partie concerne les compétences en matière de production d'intermédiaires de synthèse, de principes actifs et d'antirétroviraux au Brésil, en considérant la capacité de production des entreprises et des laboratoires et les goulots d'étranglement qu'ils rencontrent à chaque étape de la production. Dans cette même partie, les compétences nationales au sein des universités sont abordées, en tant que moyen d'accroître la recherche et le développement dans le pays. La troisième partie met l'accent sur le potentiel d'innovation du Brésil, qui sera comparé à celui d'autres pays par le biais de l'analyse des dépôts de brevets concernant les antirétroviraux distribués par le ministère de la Santé. Enfin, nous faisons des propositions pour répondre aux

défis du secteur et augmenter la production de produits pharmaceutiques et de médicaments antirétroviraux.

Importations d'antirétroviraux : la situation de dépendance du Brésil

Le déficit de la balance commerciale brésilienne dans le domaine des produits chimiques témoigne de la dépendance du pays à l'égard de l'étranger pour les produits pharmaceutiques intermédiaires, les principes actifs et les médicaments. Selon l'Association brésilienne de produits chimiques, en dépit de l'augmentation des exportations ces dernières années, les importations croissent de façon significative [7].

En ce qui concerne les antirétroviraux, il existe une forte dépendance des importations pour l'abacavir, l'amprénavir, l'atazanavir, le darunavir, l'enfuvirtide, le fosamprénavir, le lopinavir, le raltégravir et le ténofovir. Ces neuf principes actifs ne sont pas fabriqués dans le pays et sont importés directement comme médicaments.

Il faut également remarquer que, en ce qui concerne les neuf principes actifs restants sur les 18 distribués par le système universel de santé, la didanosine, l'éfavirenz, la stavudine, l'indinavir, la lamivudine, la névirapine, le ritonavir, le saquinavir et la zidovudine, la demande intérieure est satisfaite par l'offre nationale, mais l'importation de produits actifs pour produire ces médicaments représente une dépense importante.

Cette situation de grande dépendance de l'étranger pour l'acquisition de produits pharmaceutiques destinés au traitement du sida est illustrée par le *tableau 1*, qui montre, pour chaque antirétroviral, les valeurs des importations de principes actifs³ et des médicaments⁴.

Les dépenses totales en 2008, pour l'importation des principes actifs des antirétroviraux, s'élevaient à environ 8,7 millions d'US\$ et, pour l'importation de médicaments antirétroviraux, à plus de 200,5 millions d'US\$, celles liées à l'importation d'atazanavir et de ténofovir représentant plus de la moitié de cette somme.

Ainsi, le défi consiste à inverser cette forte dépendance externe.

Les capacités nationales

Capacités de production : entreprises et laboratoires

La production d'antirétroviraux, comme celle des médicaments en général, repose sur un ensemble de processus chimiques et physicochimiques complexes, qui sont soumis à des réglementations strictes pour garantir leur qualité. La chaîne d'approvisionnement peut être divisée en trois maillons principaux : la fabrication des intermédiaires de synthèse (matières premières pour la production de principes actifs) ; la production du principe actif (produit pharmaceutique) et la formulation du médicament.

³ Chapitre 29 de la nomenclature commune du Mercosul (NCM), code pour la classification de marchandises importées et/ou exportées utilisé par les pays du Mercosul, en 2008.

⁴ Chapitre 30 de la NCM en 2008.

Tableau 1
Antirétroviraux distribués au Brésil et coût, en 2008, des importations
de principes actifs et de médicaments pour le traitement du sida

Médicaments distribués	Sigle	Coût des importations de principe actif (US\$ FOB)	Coût des importations de médicaments (US\$ FOB)
Abacavir	ABC	0	4 960
Atazanavir	ATV	0	57 589 482
Amprénavir	APV	0	2 036 764
Darunavir	DRV	30	3 400 878
Didanosine	ddl	1 627	4 581 200
Efavirenz	EFV	418 276	14 184 764
Enfuvirtide	ENF	0	21 203.112
Fosamprénavir	FPV	0	6 113 400
Indinavir	IDV	940 000	0
Lamivudine	3TC	2 730 637	1 055 114
Lopinavir	LPV	0	46 431 769
Névirapine	NVP	497 050	440 846
Raltégravir	–	0	3 672 365
Ritonavir	R	284 508	5 055 987
Saquinavir	SQV	362 859	14 534
Stavudine	d4T	0	72 704
Ténofovir	TDF	0	52 116 625
Zidovudine	AZT	3 423 079	51 100
Total		8 658 066	220 554 778

Source : élaboration du SICQUIM/EQ/UFRJ sur source ALICEWEB, accès en mars/2010, et ministère de la Santé, accès en mars/2010.

La production d'intermédiaires de synthèse est le maillon le plus faible au Brésil, non seulement pour les intermédiaires utilisés pour la production de médicaments antirétroviraux, mais aussi pour les médicaments en général car, au Brésil, il n'y a que peu d'exemples de production de matières premières pour l'industrie pharmaceutique. Cette situation est liée au fait que le complexe pharmaceutique brésilien s'appuie essentiellement sur la formulation des médicaments, leur commercialisation et leur «marketing». En outre, les pays asiatiques, notamment la Chine et l'Inde, possèdent de nombreux fournisseurs d'intermédiaires de synthèse à bas prix, ce qui, avec la politique brésilienne des taux de change et l'absence d'isonomie sanitaire et fiscale, compromet la compétitivité et la production nationales (voir chapitre 7). Ainsi, les importations de principes actifs finissent par être économiquement plus avantageuses pour les entreprises nationales productrices de médicaments, ce qui constitue un obstacle au développement de ce maillon dans le pays.

Dans le cas des antirétroviraux, 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, et la cytosine, ainsi que le L-menthyl glyoxylate, pour la production de lamivudine. Cette situation est liée, en partie, aux modalités des achats du ministère de la Santé sous la forme d'appels d'offres électroniques, sans annonce préalable, avec une priorité donnée au prix le plus bas. Si le planning d'achat des médicaments était établi et publié pour les trois à cinq années à venir, la production de principes actifs et d'intermédiaires dans le pays pourrait être plus diversifiée.

Tout comme celle des intermédiaires de synthèse, la production des principes actifs est entravée par le système d'achat pratiqué par le ministère de la Santé, recourant aux laboratoires officiels, avec la nécessité, pour ceux-ci, de produire les médicaments antirétroviraux dans des délais courts. Les entreprises nationales, pour devenir compétitives lors des appels d'offres, réalisent la synthèse du produit pharmaceutique à partir d'un produit chimique intermédiaire plus avancé, ce qui permet de réduire le nombre des étapes de synthèse. Elles peuvent ainsi réduire le délai de production et répondre à une partie de la demande intérieure. L'achat d'intermédiaires plus avancés se traduit par une augmentation du coût des importations de produits chimiques.

Les entreprises de synthèse du Brésil ont été consultées et il s'avère que seulement six d'entre elles se consacrent à la production de principes actifs pharmaceutiques pour la fabrication d'antirétroviraux : Cristália, Ecadil Indústria Química⁵, Globe Química, Medapi, Microbiológica et Nortec Química. Toutes sont des sociétés à capitaux privés et ont ensemble une capacité de production de dix produits pharmaceutiques : la didanosine, l'éfavirenz, la stavudine, l'indinavir, la lamivudine, la névirapine, le ritonavir, le saquinavir, le ténofovir⁶ et la zidovudine.

Un autre facteur cité par les compagnies pharmaceutiques nationales comme obstacle à la production de principes actifs dans le pays est lié au transfert de technologies des universités vers le secteur productif. Il y a plusieurs obstacles au passage de l'échelle du laboratoire à l'échelle pilote ou industrielle, liés à des paramètres de production tels que la température et la pression.

En ce qui concerne la formulation des médicaments, le Brésil dispose de laboratoires publics financés par le gouvernement qui, en plus des entreprises privées, élaborent des médicaments pour répondre aux besoins des programmes du système universel de santé. Selon le ministère de la Santé, il y a actuellement 20 laboratoires publics dans le pays. Depuis les années 1990, certains d'entre eux ont commencé à fournir des antirétroviraux et, en 2010, l'on peut identifier sept laboratoires produisant des médicaments antirétroviraux : l'Institut de technologie pharmaceutique de la Fondation Oswaldo Cruz (Farmanguinhos/Fiocruz), le laboratoire pharmaceutique de l'État de Pernambuco, la Fondation pour la médecine populaire (le laboratoire pharmaceutique officiel du secrétariat d'État de São Paulo), le laboratoire industriel pharmaceutique de l'État d'Alagoas, la Fondation Ezequiel Dias, l'industrie chimique de l'État de Goiás et le laboratoire chimique et pharmaceutique de l'aéronautique. Ces laboratoires sont responsables de la formulation des antirétroviraux suivants : didanosine, éfavirenz, stavudine, indinavir, lamivudine, névirapine et zidovudine.

⁵ Actuellement, les activités de l'entreprise dans le domaine de la pharmaco-chimie sont temporairement paralysées.

⁶ Encore en phase de transposition d'échelle.

Le pays dispose également 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'éfavirenz, 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.

Soulignons l'existence de laboratoires multinationaux qui ne commercialisent que des antirétroviraux au Brésil : nous n'en parlerons pas dans cette étude, puisque ces antirétroviraux sont produits dans d'autres pays.

À titre de comparaison, le *tableau 2* regroupe des informations sur le nombre de producteurs internationaux et nationaux de principes actifs antirétroviraux. Il présente également la liste des laboratoires producteurs nationaux de produits pharmaceutiques et de médicaments antirétroviraux. On peut observer qu'au Brésil, certains d'entre eux sont produits seulement par des laboratoires publics (didanosine, stavudine, indinavir et névirapine) ; d'autres sont produits à la fois par des laboratoires publics et privés (éfavirenz, lamivudine et zidovudine). Seuls le ritonavir et le saquinavir sont produits exclusivement par une compagnie privée, Cristália, qui fabrique le principe actif et le médicament, mais ne fabrique le principe actif que pour son usage captif.

La production de principes actifs dans le monde est clairement dominée par la Chine et l'Inde. La comparaison de ces pays avec le Brésil qui, avec la Russie font partie du BRIC⁷, révèle de grandes différences quant au nombre de producteurs, ce qui peut s'expliquer par la politique industrielle adoptée par les pays asiatiques. Il convient de rappeler que, en ce qui concerne l'accord ADPIC⁸, la stratégie de l'Inde, qui a ajourné pendant dix ans sa mise en application, a permis à ce pays de structurer sa production d'intermédiaires. Ainsi, alors que le Brésil a adhéré à l'accord ADPIC en 1995, l'Inde, profitant du délai accordé aux pays en développement, n'a reconnu la protection par brevet dans le secteur pharmaceutique qu'à la fin du délai de dix ans, c'est-à-dire, en 2005. Les pays les moins développés, comme certains pays africains, ont jusqu'à 2016 pour mettre en œuvre les dispositions de l'accord ADPIC dans le domaine pharmaceutique.

Compétences en recherche et développement (R&D) : les universités

L'évaluation des compétences nationales ne peut se limiter aux entreprises et aux laboratoires officiels. Il faut nécessairement prendre en considération l'existence d'un complexe technologique qui, en plus de ces acteurs, fait intervenir les universités. Au Brésil, les recherches dans le secteur pharmaceutique sont réalisées principalement dans les universités, ce qui permet, ainsi, de former une main d'œuvre qualifiée dans le pays pour stimuler la croissance du secteur.

⁷ Brésil, Russie, Inde et Chine, pays émergents qui ont des caractéristiques communes.

⁸ TRIPs en anglais : Agreement on Trade Related aspects of Intellectual Property Rights. Accord international signé à la fin de 1994 qui fut introduit dans la loi brésilienne à partir du 1^{er} janvier 1995. Cet accord établit des standards minimum de protection de la propriété intellectuelle qui doivent être adoptés par tous les pays signataires, la date d'application de cette adoption variant en fonction du degré de développement relatif du pays.

Tableau 2
Nombre de producteurs nationaux et internationaux de principes actifs et liste
des producteurs nationaux de principes actifs et médicaments

Antirétroviraux	Producteurs de principes actifs		Producteurs nationaux de médicaments
	Monde	Brésil	
Abacavir	10 (7 Chine, 3 Inde)	0	0
Amprénavir	3 (2 Chine, 1 Grande Bretagne)	0	0
Atazanavir	3 (1 Chine, 1 Inde, 1 Japon)	0	0
Darunavir	1 États Unis	0	0
Didanosine	27 (14 Chine, 5 Inde)	2 : Nortec Química, Globe Química***	4 : Farmanguinhos/ Fiocruz, FURP*, LAFEPE*, LIFAL*
Efavirenz	13 (7 Inde, 5 Chine)	3 : Globe Química***, Cristália, Nortec	2 : Cristália, Farmanguinhos/Fiocruz
Enfuvirtide	3 (2 Chine, 1 Allemagne)	0	0
Fosamprénavir	1 USA	0	0
Indinavir	14 (6 Inde, 7 Chine)	2 : Ecadil Indústria Química**, Nortec Química	2 : LAFEPE, LIFAL
Lamivudine	41 (17 Chine, 16 Inde)	4 : Globe Química***, Nortec Química, Medapi, Microbiológica	8 : Blausiegel, Cristália, Farmanguinhos/ Fiocruz, FUNED*, FURP, IQUEGO*, Laborvida, LAFEPE
Lopinavir	8 (5 Chine, 3 Inde)	0	0
Névirapine	22 (11 Chine, 7 Inde)	3 : Ecadil Indústria Química**, Medapi, Nortec Química	3 : Farmanguinhos/ Fiocruz, FUNED, LIFAL
Raltégravir	2 (1 USA, 1 Canada)	0	0
Ritonavir	13 (7 Chine, 4 Inde)	1 : Cristália	1 : Cristália
Saquinavir	15 (6 Inde 5 Chine)	1 : Cristália	1 : Cristália
Stavudine	36 (14 Chine, 11 Inde)	3 : Ecadil Indústria Química**, Nortec Química, Microbiológica	3 : Farmanguinhos/ Fiocruz, FURP, LAFEPE
Ténofovir	17 (11 Chine, 4 Inde)	1 : Globe Química***	0
Zidovudine	42 (15 Chine, 12 Inde)	4 : Ecadil Indústria Química**, Microbiológica, Nortec Química, Globe Química***	7 : Blausiegel, Farmanguinhos/ Fiocruz, FUNED, FURP, Iquego, Laborvida, LAFEPE

Source : tableau élaboré à partir de l'annuaire international des produits chimiques, 2010 [8]. Producteurs au Brésil : contact direct avec les entreprises novembre/2010.

Les 0 indiquent qu'aucun producteur national n'a été localisé.

* FURP : Fondation pour la médecine populaire ; LAFEPE : laboratoire pharmaceutique de l'Etat de Pernambuco ; LIFAL : laboratoire industriel pharmaceutique de l'Etat d'Alagoas ; FUNED : Fondation Ezequiel Dias ; IQUEGO : Industrie chimique de l'Etat de Goiás.

** La Société Ecadil Indústria Química possède la capacité de production des produits pharmaceutiques, mais ses activités dans ce domaine sont temporairement paralysées.

*** En phase de développement. D'après la société, la commercialisation est prévue pour 2011-2012.

Le rapprochement du secteur productif de l'université vise à réunir des compétences complémentaires, afin d'établir une relation directe génératrice d'innovation et de partage du savoir. Ainsi, puisque la recherche, le développement et l'innovation (R&D&I) sont essentiels pour que les sociétés pharmaceutiques demeurent compétitives, celles-ci viennent chercher au sein de l'université, pour stimuler leur R&D, certaines compétences qu'elles ne possèdent pas.

Pour évaluer les compétences brésiliennes, nous avons considéré qu'il était fondamental de recenser les spécialistes en synthèse et formulation, puisque le pays est traditionnellement un importateur de technologies pour la production de la grande majorité des médicaments. Ce recensement des compétences du pays en R&D dans le domaine des produits pharmaceutiques et des médicaments a permis d'identifier 561 chercheurs leaders enregistrés au Conseil national de développement scientifique et technologique travaillant dans 329 groupes de recherche reconnus par ce dernier dans les secteurs essentiels pour le développement de produits pharmaceutiques et de médicaments.

La consultation du portail de l'innovation du ministère de la Science et de la Technologie a permis d'identifier les institutions ayant des compétences en matière de synthèse et de formulation des antirétroviraux (*tableau 3*). Les spécialistes ayant des compétences dans les domaines des essais cliniques, de la stabilité des médicaments, du contrôle de qualité, de la biodisponibilité et de la bioéquivalence ont également été pris en considération.

Ces résultats montrent que la principale compétence nationale au sein des universités est axée sur la synthèse des principes actifs, avec 32 spécialistes, essentiellement docteurs en chimie. Les institutions les plus performantes dans ce domaine sont l'université fédérale de Pernambuco, l'université d'état de Campinas et la Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz).

En ce qui concerne plus précisément la formulation des antirétroviraux, il n'y a que trois spécialistes appartenant à différentes universités, ce qui suggère que les professionnels de ce domaine travaillent surtout dans les entreprises et les laboratoires produisant des médicaments plutôt que dans les universités et centres de recherche.

Dans le domaine de la stabilité du médicament, du contrôle de qualité, de la biodisponibilité et de la bioéquivalence, le pays dispose de douze spécialistes, quatre d'entre eux appartenant à l'université de São Paulo. Dans le domaine des essais cliniques sur les antirétroviraux, nous avons identifié huit titulaires de thèse, en particulier au sein de l'université fédérale de Bahia, chiffre qui constitue une sous-estimation importante du potentiel brésilien dans ce domaine.

Bien que ces professionnels, qui forment une masse critique de haut niveau pour le développement des antirétroviraux, soient employés dans les institutions publiques énumérées dans le *tableau 3*, la loi sur l'innovation⁹ introduit une flexibilité permettant d'intégrer des chercheurs des universités et des centres de recherche dans le secteur productif. Cette loi, adoptée en 2004, prévoit des mesures d'incitation à l'innovation et à la recherche scientifique et technologique dans le secteur productif, afin de renforcer les compétences, l'autonomie technologique et le développement industriel du pays. Elle a pour objectif de stimuler l'innovation technologique au Brésil, réduisant ainsi les lacunes technologiques

⁹ Loi 10.973/04.

Tableau 3
Spécialistes en matière de technique des produits pharmaceutiques/médicaments
antirétroviraux au Brésil

Qualification	Institution	Formation doctorale
Synthèse	Fiocruz /RJ	Chimie organique et bio-organique
		Chimie organique
		Chimie (3)
	IME, SBQ, UERJ	Chimie
		UFF
		Chimie organique
		Chimie
	UFMG	Chimie organique
		Chimie des hydrates de carbone
	UFPE*	Hétérochimie des polymères et catalyse
		Interface chimie biologique
		Sciences pharmaceutiques
		Chimie
		Pharmacie (2)
	UFPEL	Chimie
	UFRJ	Chimie médicale
		Chimie
		Chimie organique
	UFSC, UFSCAR	Chimie
	UNICAMP*	Chimie (4)
		Sciences physiques
	UNISA, MACKENZIE	Pharmacie
	URI	Chimie
	USP*	Chimie organique (2)
Formulation	UFAL, UFPE	Pharmacie
	USP*	Produits pharmaceutiques et médicaments
Stabilité des médicaments/contrôle de qualité/bio-disponibilité et bio-équivalence	UFAL	Pharmacie
	UFPB	Chimie
	UFPE*	Sciences pharmaceutiques
		Pharmacie
	UFRGS	Produits pharmaceutiques et médicaments
		Sciences pharmaceutiques
	UFRJ	Chimie
	UFS	Produits pharmaceutiques et médicaments
	USP*	Chimie (chimie inorganique).
		Produits pharmaceutiques et médicaments (2)
		Chimie analytique
Essais cliniques	Fiocruz	Médecine
		Maladies infectieuses et parasitaires
	UFRJ, UFBA*	Médecine tropicale
	UNIFESP	Sciences (physiopathologie expérimentale)
		Infectiologie
	USP*	Maladies infectieuses et parasitaires

Source : portail d'innovation du ministère de la Science et de la Technologie, accès en ligne en octobre 2010.

* UFPE : université fédérale de Pernambuco ; USP : université de São Paulo ; UNICAMP : université d'Etat de Campinas ; UFBA : université fédérale de Bahia.

actuelles, mais sa mise en œuvre est encore embryonnaire, aussi bien dans les établissements d'enseignement que dans les entreprises.

Toutefois, ses effets se font déjà sentir : au cours de ces dernières années, l'industrie a resserré les liens avec l'université, recherchant des consultants, ce qui a conduit à la formation de partenariats pour le développement de principes actifs et de médicaments, comme c'est le cas de Cristália avec l'Institut national de science et technologie de produits pharmaceutiques et médicaments (INCT-INO FAR)¹⁰.

La concurrence dans l'industrie pharmaceutique est basée principalement sur la différenciation des produits, comme en témoignent les investissements importants et continus en R&D. Ainsi, l'augmentation de la qualification nationale se traduira, pour le pays, par plus d'innovation.

Potentiel d'innovation au Brésil et dans le monde

La dynamique des industries pharmaco-chimiques et pharmaceutiques étant caractérisée par des investissements intensifs en R&D, ces secteurs ont besoin de surveiller la concurrence et les tendances des stratégies de R&D pour orienter leurs stratégies d'innovation, de production et de marché.

En raison des risques élevés qu'implique la production de nouvelles molécules, du temps et des investissements importants en R&D nécessaires au développement de nouveaux produits, les laboratoires pharmaceutiques font valoir que les coûts ne peuvent être compensés que par l'exploitation commerciale de leurs produits et par le paiement de royalties par les firmes exploitant leurs brevets. De ce fait, le brevet constitue, dans le secteur, un mécanisme de protection important, qui assure le retour financier pour les sociétés pharmaceutiques, contrairement à ce qui se passe dans d'autres secteurs, y compris les secteurs de haute technologie, où il existe d'autres possibilités pour assurer ce retour financier, parmi lesquelles la capacité de production, le secret industriel et le savoir-faire.

L'industrie pharmaceutique étant fondée sur la différenciation du produit, les entreprises leaders sur le marché mondial consacrent environ 10 à 20 % de leur chiffre d'affaire à la R&D [4]. Au Brésil, l'industrie pharmaceutique investit encore trop peu, moins de 1 % de son chiffre d'affaire, ce qui rend essentielle pour le pays la traduction des connaissances scientifiques en innovation [5].

Estimant que le brevet a une validité de 20 ans après son premier dépôt, nous avons considéré dans cette étude l'année des premiers dépôts de brevets sur les antirétroviraux, pour déterminer si le brevet est toujours en vigueur ou s'il a déjà expiré, et également si le produit était protégé par brevet au Brésil. On constate que l'abacavir, la didanosine, la stavudine, la lamivudine, la névirapine, le saquinavir et la zidovudine ne sont plus protégés dans le monde, ce qui permet la production de médicaments génériques. Parmi ces principes actifs dont le brevet est arrivé à expiration, le seul qui ne soit pas encore produit au Brésil est l'abacavir.

Les premiers brevets sur le darunavir, la didanosine, l'enfuvirtide, la stavudine, l'indinavir, la lamivudine, la névirapine, le ritonavir, le ténofovir et la zidovudine

¹⁰ L'INCT-INO FAR a pour objectif principal d'assurer, à l'échelle du pays, une coordination entre les compétences existant aux différents stades de la chaîne de produits pharmaceutiques et de médicaments, afin de faire progresser l'innovation dans ce secteur.

n'ont pas été protégés au Brésil, ce qui a permis de les copier et de les produire dans le pays. Le darunavir et l'enfuvirtide n'y sont pas encore produits.

Pour analyser le potentiel d'innovation en matière d'antirétroviraux à l'échelle internationale, la recherche sur les brevets a été faite sur la base du Derwent Innovation Index, base de données dont la fiabilité est reconnue et qui est disponible sur le portail Capes¹¹. Notre recherche a été faite à partir du nom commun de l'antirétroviral associé aux termes sida ou VIH dans le titre et/ou dans le résumé du document. Cette recherche a porté sur la période 1996-2010, car ce n'est qu'en 1996 qu'a été approuvée la loi sur les brevets, loi 9.279/96, qui réglemente les droits et obligations concernant la concession de brevets. Pour le résultat de notre recherche sur les octrois de brevets au cours de cette période, voir la *figure 1*.

En analysant l'ensemble des brevets concernant les antirétroviraux déposés dans le monde sur ces cinq ans, nous avons constaté l'existence de 1 037 documents distincts. Il est intéressant de noter qu'un seul brevet peut s'appliquer à plus d'un antirétroviral (ainsi, comme nous le rappellerons plus loin, les 18 antirétroviraux étudiés ne faisaient l'objet que de 15 brevets). Ce type de brevet concerne de nouveaux composés utilisés dans le traitement antirétroviral, afin de prévenir le développement de résistances médicamenteuses, ainsi que des méthodes nouvelles pour améliorer la pharmacocinétique des médicaments.

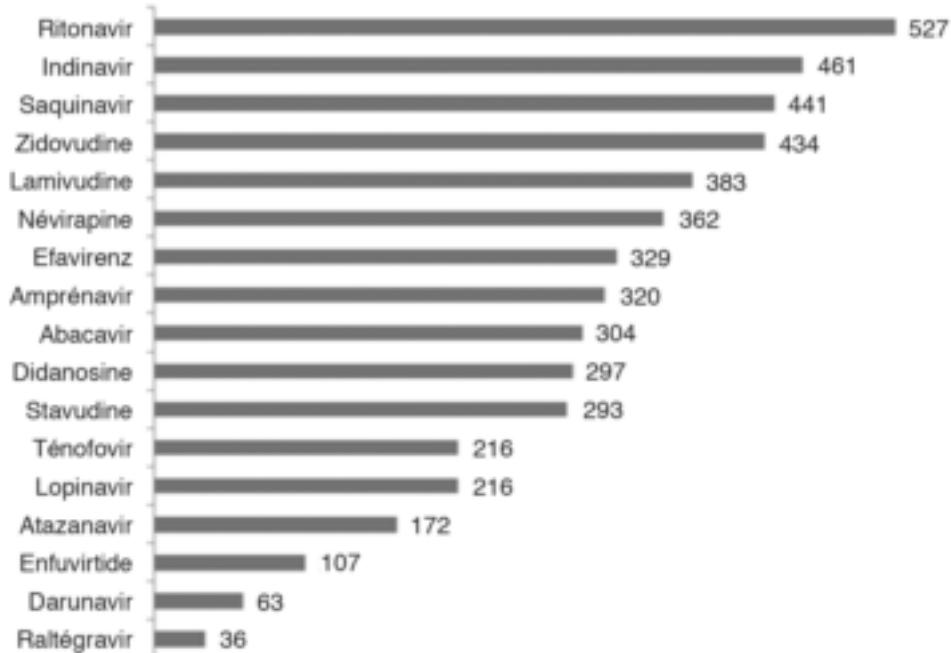


Figure 1
Nombre de dépôts de brevets dans le monde par antirétroviral pour le traitement du VIH de 1996 à 2010

Source : Élaboration du SIQUIM sur la base de données du Derwent Innovation Index, octobre/2010

¹¹ Coordination du perfectionnement du personnel de niveau supérieur, qui appartient au ministère brésilien de l'Éducation.

L'analyse de la série historique des dépôts au cours des 15 dernières années permet de noter qu'en 1996, le nombre de brevets concernant les antirétroviraux dans le monde était insignifiant. L'octroi de brevets n'a pris une importance internationale qu'en 1998, avec le dépôt de 69 brevets. Les années suivantes ont montré une croissance irrégulière, avec un pic en 2007, année au cours de laquelle 118 ont été déposés.

Il convient de noter que, suivant la stratégie de recherche décrite ci-dessus, le ritonavir détient le plus grand nombre de brevets, avec 527 dépôts, suivi par l'indinavir, le saquinavir et la zidovudine (plus de 400 demandes de brevets pour chacun de ces produits). Au cours de cette période, 15 sur 18 antirétroviraux ont fait l'objet de plus de 100 brevets, ce qui traduit l'activité de recherche dans le domaine considéré.

En procédant à l'analyse des brevets que nous avons trouvés, nous constatons qu'ils sont, pour la majorité d'entre eux, liés à des innovations incrémentales. Des produits dont les brevets ont déjà expiré font l'objet de nouvelles demandes de brevet. Les innovations contenues dans ces nouvelles demandes portent la plupart du temps sur la préparation de nouveaux composés et de nouvelles compositions, ainsi que sur la préparation de dérivés de composés destinés au traitement du VIH.

Parmi les firmes internationales qui ont déposé des demandes de brevets sur les antirétroviraux, se détachent SmithKline Beecham Corp (41 brevets), Abbot (40 brevets), Bristol Myers Squibb (40 brevets), Hoffmann-La Roche (25 brevets), GlaxoSmithKline (24 brevets) et Gilead Sciences (23 brevets). Les autres firmes ont déposé moins de 20 brevets chacune.

Quant au détenteur de la technologie (en général, le pays du premier dépôt, c'est-à-dire, le pays de priorité), les Etats-Unis sont le principal leader en matière de brevets sur les antirétroviraux avec 721 brevets déposés au cours des 15 dernières années, ce qui représente 70 % du total des demandes de brevets que nous avons identifiées avec notre stratégie de recherche. Les Etats-Unis ont déposé dix fois plus de brevets que l'Inde, qui occupe le second rang en nombre de dépôts, ce qui montre la puissance des américains et leur hégémonie en matière de prise de brevets sur les antirétroviraux. L'analyse des pays dans lesquels les Etats-Unis protègent leurs brevets montre leur préoccupation marquée pour les protéger, à la fois dans leur propre pays mais aussi en Europe (369 dépôts), en Asie (305 dépôts), en Australie (329 dépôts), au Canada (109 dépôts) et au Mexique (149 dépôts). En ce qui concerne le Brésil, ce souci de protection est moins marqué : 90 brevets seulement y ont été déposés par les Etats-Unis.

Toutefois, lorsque l'on parle de marchés plus protégés, c'est-à-dire de pays avec des demandes de brevets plus nombreuses, les Etats-Unis ne se présentent plus comme un marché hautement protégé, puisque 82 % des dépôts attribués dans le pays le sont à des résidents, c'est-à-dire à des entreprises américaines. Une analyse plus détaillée permet de constater que des pays comme l'Australie, le Japon, la Chine et l'Inde reçoivent plus de demandes de brevets déposées par d'autres pays que de demandes provenant du pays lui-même. Dans ces quatre pays, respectivement, 98 %, 94 %, 84 %, et 77 % des demandes de brevets ont été déposées par des étrangers, ce qui nous amène à conclure que le marché asiatique (Japon, Chine et Inde) et l'Australie constituent « un foyer de protection » au travers de la prise de brevets sur les antirétroviraux.

En ce qui concerne le Brésil, nous avons trouvé, au cours des 15 dernières années, sept demandes de brevet pour lesquelles le Brésil est le pays de priorité, c'est-à-dire le premier pays où le brevet a été déposé. Il s'agit, dans la plupart des cas, du pays d'origine de l'entreprise et/ou des inventeurs, c'est-à-dire du pays où la recherche qui a abouti au brevet a été développée. Après cette première demande, le détenteur du brevet choisit les autres pays présentant un intérêt en termes de protection. En ce qui concerne les brevets prioritaires au Brésil, quatre d'entre eux appartiennent à l'entreprise brésilienne Cristália, deux à la Fiocruz et un à la société SmithKline. Les quatre brevets pris par l'entreprise brésilienne Cristália concernent la préparation de nouvelles compositions contenant le ritonavir ou le saquinavir, ou encore le ritonavir associé au lopinavir. En revanche, l'intérêt des deux brevets de la Fiocruz réside dans la formulation du médicament qui, dans ce cas, inclut les composants névirapine, zidovudine et lamivudine. Comme c'est le cas pour l'entreprise Cristália, le seul brevet de SmithKline porte sur une nouvelle composition pour le traitement du VIH.

En ce qui concerne le marché de la protection, 13 % des brevets que nous avons identifiés (133 brevets sur 1 037) ont été déposés au Brésil. Parmi les entités qui les ont déposés, seules l'entreprise Cristália et la Fiocruz sont des « résidents permanents », comme cela a été mentionné plus haut. Les « non-résidents » sont des entreprises multinationales et des universités et instituts d'autres pays. Comme exemples de multinationales non-résidentes ayant des brevets déposés au Brésil, peuvent être citées les entreprises Bristol Myers Squibb, Glaxo Group Ltd, Abbott et Pfizer. Les universités et les institutions internationales ayant des brevets déposés au Brésil sont principalement des universités américaines, telles que l'université de Géorgie, l'université de Pittsburgh, l'université du Texas, l'université de Caroline du Sud, l'université de Californie et l'Institut de biotechnologie de l'université de Maryland. Toutefois, le Brésil n'a pas été le seul pays dans lequel ces institutions ont déposé des brevets, cela dans l'intention de les protéger dans d'autres pays.

Les brevets déposés au Brésil par des entreprises et des institutions non-résidentes concernent, entre autres nouveautés et applications, la formulation de médicaments, la préparation de nouveaux dérivés de certains composés, la préparation de compositions pharmaceutiques et de combinaisons anti-VIH, une méthode pour améliorer la pharmacocinétique d'un composé particulier pour le traitement, un kit pour détecter le VIH et la préparation d'un nouveau nucléoside comme agent antiviral.

En résumé, on peut dire que les brevets déposés au Brésil, aussi bien par les entreprises multinationales que par les institutions étrangères, offrent plusieurs types d'avantages et d'amélioration des technologies déjà déposées, ainsi que de nouvelles applications et utilisations, ce qui démontre la tendance de ces entreprises à protéger au Brésil des technologies comportant des innovations incrémentales.

Comment relever les défis ?

Pour donner de l'essor à la production intégrée des antirétroviraux au Brésil, plusieurs défis doivent être relevés pour ce qui concerne la production d'intermédiaires de synthèse, de principes actifs et de médicaments. La production nationale de produits pharmaceutiques et de médicaments antirétroviraux ne

dispose pas d'une infrastructure suffisante en matière de capacité technologique et d'incitations légales pour faire face à la concurrence internationale. La production, dans les pays asiatiques, est technologiquement beaucoup plus avancée et les coûts de production y sont extrêmement bas, ce qui rend le Brésil peu compétitif. Toutefois, avec des investissements et le soutien du gouvernement, les laboratoires et les entreprises brésiliennes seront en mesure d'augmenter leur capacité de production pour répondre à la demande intérieure.

Un autre problème auquel le Brésil se heurte est la qualité des produits importés. Selon les spécialistes de la Fiocruz et de la Fondation pour la médecine populaire, il arrive souvent que le principe actif importé ne soit pas d'une qualité compatible avec son utilisation et il est parfois nécessaire d'en rejeter 50 %. Environ 30 % seulement ont la qualité requise et les 20 % restants doivent encore être raffinés avant d'être utilisés. Ce problème pourrait être surmonté par une augmentation de la production nationale.

En général, les partenariats constituent un facteur positif pour augmenter la compétence nationale, en stimulant la recherche et le développement dans le pays, ainsi que la production de produits pharmaceutiques et de médicaments. Habituellement, les partenariats impliquent : des entreprises avec des universités, pour le développement de recherches, de technologies et la prestation de services analytiques spéciaux ; des entreprises avec des centres de recherche, pour la coopération technologique ; des entreprises avec d'autres entreprises, pour l'approvisionnement en intrants et la représentation commerciale au Brésil et en Amérique du Sud, ou pour la « verticalisation » de la production.

Le partenariat université-entreprise est une alternative. Cependant, il faut surmonter le défi du « passage à l'échelle » dans la production pharmaceutique. Les industries doivent travailler au développement de produits en termes de grammes/kilogrammes, tandis que les universités travaillent avec des milligrammes. Pour l'industrie, les principes actifs relèvent de ce que l'on appelle la chimie fine, qui a comme caractéristiques la flexibilité et la planification de la diversification de la production, l'optimisation de l'utilisation de la capacité de production vis-à-vis de la compétitivité. Le Brésil dispose d'installations polyvalentes dans divers secteurs comportant une unité de « scale up » disposant de 20, 50, 100, 250, 500, 1 000, 2 000 à 5 000 litres, et des entreprises expérimentées pour la validation des procédures et de la méthodologie, conformément aux normes de l'Agence nationale de vigilance sanitaire. Les universités, quant à elles, possèdent déjà un savoir-faire en matière de synthèse de produits, rendant nécessaire les partenariats public-privé. Le partenariat entre ces acteurs permettra le transfert de la R&D de l'université vers l'entreprise, ce qui éliminera ce goulot d'étranglement. Pour cela, il est proposé de créer des infrastructures dans les universités elles-mêmes, qu'il s'agisse de laboratoires consacrés au passage de l'échelle de la balance de précision (milligramme) à une échelle à laquelle travaille l'industrie (gramme) pour permettre une intégration réelle avec les entreprises, en vue du développement final du produit. Ces laboratoires peuvent compter sur une main-d'œuvre qualifiée constituée de professionnels de niveau doctoral récemment diplômés, qui n'ont pas encore été « absorbés » par l'industrie, travaillant sous la supervision de chercheurs expérimentés. Notons que des infrastructures de ce type, pour lesquelles doit exister une demande continue de la part des entreprises, ne répondent pas à la même logique de conception que les start up.

Pour augmenter la production brésilienne d'antirétroviraux et la rendre compétitive face aux fournisseurs internationaux, des incitations gouvernementales sont nécessaires et certaines mesures existantes doivent être adaptées. Il faut créer des mécanismes pour la production d'intermédiaires afin d'encourager les entreprises nationales à produire des matières premières destinées à l'industrie pharmaceutique. Cela ne se produira que par le biais de politiques publiques qui subventionnent le secteur pour réduire les achats à l'extérieur du pays, principalement sur le marché asiatique, et se concentrer sur le marché intérieur. Les mesures destinées à stimuler la production de principes actifs au Brésil doivent être maintenues, car la valeur moyenne du médicament représente 20 fois la valeur du principe actif. La production nationale de produits actifs génère donc, pour le pays, une importante valeur ajoutée. Pour cette raison, le financement des entreprises est essentiel pour que celles-ci s'adaptent en termes d'infrastructures tournées vers l'exportation, dans le respect des bonnes pratiques de production. En ce qui concerne les laboratoires officiels, les incitations gouvernementales sont nécessaires pour qu'ils entament la production de nouveaux médicaments. Ces mesures aideront à réduire les prix des principes actifs et des médicaments produits dans le pays, ce qui rendra les entreprises plus compétitives dans les appels d'offres [6].

Le système d'achats du ministère de la Santé, qui constitue une entrave à la production nationale, doit être remanié. Les appels d'offres devraient être annoncés à l'avance, pour garantir la qualité des produits achetés auprès des fournisseurs sélectionnés. Ainsi, les laboratoires publics et nationaux pourraient s'associer pour augmenter les quantités et les exigences techniques nécessaires. En outre, les achats doivent être faits pour des périodes plus longues, car changer de fournisseurs de matières premières ou intermédiaires est une transgression des bonnes pratiques de fabrication et des conditions d'enregistrement sanitaire de l'Agence nationale de vigilance sanitaire.

Considérations finales

De façon générale, le Brésil n'est pas considéré comme un pays prioritaire pour la protection des produits pharmaceutiques et des médicaments contre le VIH, puisque le nombre de demandes de brevets déposés dans le pays est faible par rapport à l'Australie, au Japon, à la Chine et à l'Inde. Il est à noter que les brevets déposés au Brésil émanent, pour la plupart, de sociétés multinationales qui ont une politique de dépôt dans le monde entier et ne sont pas nécessairement préoccupées de l'éventuelle fabrication au Brésil des produits pharmaceutiques et des médicaments antirétroviraux qu'elles protègent.

En prenant pour base les coûts de l'importation, les compétences existant dans le pays et la protection par brevet, le Brésil est en mesure d'augmenter son portfolio de production des produits pharmaceutiques et des médicaments antirétroviraux. La production de l'abacavir, du darunavir, de l'enfuvirtide et du ténofovir pourrait déjà être assurée par des entreprises et des laboratoires nationaux, car ces antirétroviraux ne sont pas protégés par des brevets et leur importation représente des sommes très élevées.

Références bibliographiques

1. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico AIDS/DST*, 2009.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. *Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV : 2008*. Ministério da Saúde, Brasília, 2008.
3. Rabi J. Políticas públicas e o empreendedorismo em química no Brasil : o caso da Microbiológica. 6, s1 : *Química Nova* 2007 ; 30 : 1420-28.
4. Hasenclaver L, et al. Reflexo das políticas industriais e tecnológicas de saúde brasileiras e a produção e o fornecimento de ARVs genéricos pós 2005. In : Larouzé B, et al., Org. *Acesso aos antirretrovirais nos países do sul : 20 anos após a introdução da terapia antirretroviral*. Sous presse.
5. Gadelha CAG. *Biotecnologia em Saúde : Um estudo da mudança tecnológica na indústria farmacêutica e das perspectivas de seu desenvolvimento no Brasil*. Instituto de Economia, Dissertação de Mestrado, Campinas, 1990.
6. Antunes AMS, et al. Verificação da Capacitação do país em síntese de princípios ativos e formulação de medicamentos ARVs de Segunda linha. Francisco Rossi, organizador, *Avaliação Técnica, Econômica e Legal da Capacidade de Produção de Antirretrovirais no Brasil*. Brasília : s.n., Brasil, 2008.
7. Buss PM, Carvalheiro da RJ, Casas, CPR, organizadores). *Medicamentos no Brasil. Inovação e Acesso*. Fiocruz, Rio de Janeiro, 2008, 978-85-7541-165-0.
8. Magalhães JL de. *Estratégia Governamental para Internalização de Fármacos & Medicamentos em Doenças Negligenciadas*. Tese de Doutorado. Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2010.

Partie IV

Diversité des modèles de politiques publiques et d'approvisionnement en antirétroviraux

Chapitre 11

Soutenabilité de la politique brésilienne d'accès universel et gratuit aux médicaments antirétroviraux : conquêtes et défis

Cristina POSSAS¹, Rogério SCAPINI², Mariângela SIMÃO³

Résumé

Ce chapitre décrit les réalisations de la politique brésilienne d'accès universel et gratuit aux médicaments antirétroviraux. Il en présente les réussites, les défis et les perspectives, dans le contexte d'une augmentation de la demande en médicaments antirétroviraux. Plusieurs aspects de cette politique sont présentés : la politique industrielle et technologique et le système national d'innovation, la propriété intellectuelle, la politique des marchés publics et leurs relations avec les restrictions imposées aux producteurs publics et privés nationaux. Le chapitre conclut, en attirant l'attention sur le fait que, en dépit des importantes réductions de coût obtenues grâce à des mesures gouvernementales telles que la licence obligatoire de l'éfavirenz en 2007 et, plus récemment, la procédure d'opposition à l'examen du brevet du ténofovir, les dépenses publiques en médicaments de troisième ligne, protégés par des brevets et consommés par seulement 3 % des patients, sont en croissance exponentielle.

Mots-clés : accès universel, innovation, antirétroviraux, propriété intellectuelle, capacité nationale

La politique brésilienne d'accès universel et gratuit des personnes vivant avec le VIH/sida aux médicaments antirétroviraux est reconnue internationalement comme un succès de mise en œuvre d'une politique de santé publique. Pionnier en la matière, le Brésil instaure cette politique juste après la promulgation de la loi 9.313, en novembre 1996, qui garantit l'offre gratuite de médicaments antirétroviraux par le système uniifié de santé.

Cette politique a permis de contrôler l'épidémie dans le pays, avec, de 1996 à 2002, une baisse de 70 % de la mortalité et de 80 % des admissions à l'hôpital et le maintien à 0,6 % du taux de séroprévalence de l'infection VIH. Les faibles

¹ Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas (Mestrado e Doutorado), Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil.

² Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil.

³ Division pour la prévention, la vulnérabilité et les droits, Onusida, Genève, Suisse.

niveaux de résistance aux médicaments antirétroviraux, en comparaison avec d'autres pays [1], ont permis au pays d'atteindre, de nos jours, une situation assez favorable en ce qui concerne le succès thérapeutique, compte tenu du fait qu'en 2009, l'infection d'environ 80 % des patients, soit 150 000, sous traitement au Brésil était sous contrôle, avec une charge virale indéetectable (système d'informations de laboratoires, 2009).

Cette situation contraste avec celle de la plupart des pays en développement. En effet, selon les données des organisations internationales, OMS et Onusida [2, 3], plus d'un tiers de la population mondiale touchée par l'épidémie n'a pas accès de manière régulière aux médicaments antirétroviraux. Cette situation est particulièrement grave en Afrique et en Asie, où environ la moitié de la population n'a pas accès à ces médicaments. Dans la plupart de ces pays, entre autres facteurs, l'arrêt du traitement, du fait de la faible couverture des services de santé, favorise de faibles niveaux d'adhésion, ce qui peut conduire à des niveaux élevés de résistance aux médicaments antirétroviraux.

Cependant, malgré les conquêtes importantes obtenues au Brésil depuis la mise en œuvre de cette politique, avec l'appui constitutionnel et juridique ainsi qu'une forte mobilisation des personnes vivant avec le VIH/sida et des organisations de la société civile, des défis importants restent à surmonter pour assurer sa soutenabilité.

Sur le plan international, le scénario post-ADPIC a entraîné une augmentation du prix des médicaments antirétroviraux, qui sont actuellement protégés par des brevets, limitant le Brésil, signataire de l'accord ADPIC sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce, à l'importation de principes actifs et de génériques pré-qualifiés à un faible coût depuis la Chine et l'Inde, ses principaux fournisseurs.

La politique gouvernementale de négociation de prix, qui a été un succès et a permis, au cours des deux dernières décennies, de réduire considérablement les prix de ces médicaments dans le pays, est une stratégie qui, malgré son importance et son indéniable impact, se heurte maintenant aux limites imposées par le nouveau scénario international. La licence obligatoire de l'éfavirenz, prise par le gouvernement brésilien, a été sans aucun doute une indication de cette impasse.

Cette situation est particulièrement grave dans le cas des médicaments de seconde et troisième lignes, brevetés, qui, par conséquent, sont beaucoup plus chers que les médicaments de première ligne et, comme nous le verrons plus tard, sont les plus consommés au Brésil.

Sur le plan national, ce scénario global restrictif a obligé le Brésil à réduire rapidement sa dépendance vis-à-vis des importations de médicaments antirétroviraux et, en particulier, de principes actifs, en renforçant les institutions publiques nationales de recherche et développement, les laboratoires officiels et les sociétés pharmaceutiques nationales et en favorisant l'établissement de partenariats public-privé.

Ce chapitre présente une brève description des défis auxquels doit faire face cette politique et les principales stratégies mises en place pour les surmonter par le ministère brésilien de la Santé, par l'intermédiaire de son département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales, en partenariat avec d'autres organismes gouvernementaux.

La politique d'accès universel et gratuit aux médicaments antirétroviraux

La politique brésilienne d'accès universel et gratuit aux médicaments antirétroviraux a été mise en œuvre dans une perspective globale et inclusive des politiques publiques fondées sur les droits de l'homme, allant donc au-delà de sa dimension strictement « assistancielle » [4].

La constitution brésilienne établit la santé comme un droit universel et un devoir de l'état. Sur cette base, la loi n° 9.313/96 a été promulguée en 1996, assurant la distribution gratuite des médicaments antirétroviraux par le système unifié de santé. Depuis lors, l'accès gratuit a été étendu au diagnostic du VIH et, par conséquent, au traitement du sida. On estime qu'au Brésil, 630 000 personnes vivent avec le VIH. En décembre 2009, 195 000 d'entre elles étaient sous antirétroviraux. Chaque année, environ 35 000 nouveaux cas de sida sont diagnostiqués et déclarés.

Le succès de la lutte contre l'épidémie de sida au Brésil et de la prise en charge des personnes atteintes, reposant sur l'organisation d'un réseau de services, la mise à disposition de médicaments antirétroviraux et les actions de dépistage et de prévention, ont été une conquête du gouvernement, des organisations de la société civile et des professionnels de santé impliqués.

Le département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales est responsable, au sein du ministère de la Santé, de la politique publique dans ce domaine. Il guide le traitement des personnes infectées par le VIH et le sida, appuyant les organisations de personnes vivant avec le VIH/sida, ainsi que des projets d'organisations non gouvernementales et promeut l'adoption de stratégies visant à améliorer l'adhésion au traitement antirétroviral dans le réseau des services de prise en charge des personnes vivant avec le VIH/sida.

Les recommandations pour la thérapie antirétrovirale chez les adultes, les enfants et adolescents, et les femmes enceintes sont élaborées par des comités consultatifs formés d'experts professionnels, de représentants de la société civile et du monde médical. Ces recommandations sont réexaminées et mises à jour chaque fois que de nouvelles données démontrent la nécessité de nouveaux médicaments, pour autant qu'ils soient déjà inscrits auprès de l'Anvisa⁴, toujours dans la perspective de l'usage rationnel de ces médicaments et de leur adéquation technique et scientifique à la politique d'accès universel aux antirétroviraux au Brésil.

Depuis les années 1980, le pays a mis en place des campagnes d'éducation et de prévention incluant la distribution de préservatifs à l'échelle nationale, ainsi que des campagnes auprès des populations vulnérables telles que les professionnels du sexe, les consommateurs de drogues injectables et les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.

L'organisation du réseau des services de référence au Brésil a joué un rôle historique dans la prise en charge clinique de l'infection par le VIH, avec un impact considérable sur la survie des patients. Ce réseau compte actuellement 675 unités de distribution de médicaments, 636 unités pour le traitement de

⁴ Agence nationale de vigilance sanitaire.

référence (services de soins spécialisés), 434 hôpitaux de référence, 79 hôpitaux de jour et 54 unités de traitement à domicile, totalisant 1 210 services.

L'utilisation généralisée de la thérapie antirétrovirale hautement active a entraîné, outre l'amélioration des indicateurs de morbidité, de mortalité et de qualité de vie des Brésiliens qui suivent un traitement pour le VIH et le sida, une évolution vers le profil chroniquement dégénératif que la maladie revêt actuellement.

La politique du gouvernement est confrontée actuellement au grand défi de trouver les moyens d'assurer la prévention et le traitement pour la partie, importante, des patients atteints du sida, qui subissent les effets collatéraux éventuels de l'utilisation des antirétroviraux tels que la dyslipidémie (taux élevé de cholestérol et de triglycérides), la lipodystrophie (déséquilibre de la répartition des graisses du corps), la résistance périphérique à l'insuline (entraînant l'augmentation de la glycémie) et l'acidose métabolique liée au dysfonctionnement mitochondrial. Le vieillissement de la population sous traitement, du fait de l'augmentation significative de la survie, qui est déjà de plus de 108 mois en moyenne chez les patients adultes, pose également de nouveaux défis.

Des mesures visant à promouvoir l'adhésion aux services et au traitement antirétroviral ont été mises en œuvre, soutenues par des actions continues de longue durée. De même, des efforts ont été menés pour rechercher des stratégies novatrices et efficaces pour aborder la prévention chez les patients atteints du VIH, en les intégrant à la routine des services.

L'adhésion au traitement, essentielle à l'amélioration de la qualité de vie et à la diminution des taux de mortalité, est également cruciale pour la viabilité de la politique d'accès universel aux antirétroviraux. Des niveaux élevés d'adhésion permettent d'assurer le maintien des patients sous traitement aussi longtemps que possible selon les schémas thérapeutiques initiaux et bon marché, de qualité, en diminuant la pression pour l'utilisation de schémas plus complexes et coûteux.

En résumé, l'adhésion au traitement doit être comprise à la fois dans sa dimension clinique d'amélioration de la qualité des soins et de la qualité de la vie et dans sa dimension économique, comme une stratégie cruciale pour assurer la viabilité de la politique gouvernementale de lutte contre l'épidémie.

La distribution des antirétroviraux et la logistique dans un pays de dimensions continentales

Le défi et la complexité de la distribution des médicaments antirétroviraux dans une politique d'accès universel ont imposé, dès 1997, la nécessité de la mise en œuvre d'un système de contrôle et de logistique des médicaments antirétroviraux (SICLOM). Pour cela, il a fallu concevoir un système de gestion logistique centralisé soutenu par des actions décentralisées de distribution par les 675 unités de distribution de médicaments dans les cinq régions du pays, les services de santé locaux des états et des municipalités.

Ce système de gestion, appuyé par le système d'information du SICLOM, permet de surveiller la chaîne logistique de chaque médicament antirétroviral, allant de la sélection, la planification, l'achat, la livraison, le stockage jusqu'à la distribution et l'administration. Il permet au département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales d'être exactement informé de la remise des

médicaments aux patients dans les différentes régions du pays. Les informations sont utilisées pour contrôler les stocks et la distribution des antirétroviraux, mais aussi pour obtenir des renseignements thérapeutiques sur les malades et l'utilisation des différents schémas antirétroviraux.

Le SICLOM a permis d'améliorer considérablement la réactivité du secteur des médicaments, tant au niveau central que dans les unités fédérales et locales. En améliorant la qualité de l'information, il a été possible d'étendre la capacité de planification des achats, d'optimiser le flux aux différents niveaux de gestion et de contrôler mensuellement les stocks d'antirétroviraux dans le réseau des services, ce qui a permis la gestion locale, l'évaluation des médicaments utilisés par les différentes catégories d'usagers et de la qualité des soins.

Enfin, il convient d'observer que les stratégies de croisement de la banque de données du SICLOM avec d'autres banques de données nationales, comme le système national de notification des maladies, le système d'informations de laboratoires et le système national d'informations sur la mortalité ont permis d'améliorer la qualité de l'information pour lutter contre l'épidémie et pour le traitement antirétroviral. Ce croisement entre les banques de données a permis, dans une large mesure, de surmonter les difficultés liées à la sous-notification épidémiologique. À l'avenir, l'analyse plus approfondie des données du SICLOM et des autres systèmes d'information nationaux, grâce à des études et des recherches estimatives et opérationnelles, permettra de renforcer la réponse du gouvernement à la politique d'accès universel aux médicaments antirétroviraux.

Les dépenses brésiliennes en médicaments antirétroviraux

Les dépenses annuelles du programme brésilien pour l'achat de médicaments antirétroviraux par le ministère de la Santé, de l'ordre 400 millions d'US\$, représentent en 2010 environ 62 % du total des dépenses pour la lutte contre l'épidémie de VIH/sida et 17 % des dépenses fédérales en médicaments (unité logistique, département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales du ministère de la Santé, 2010).

Outre l'augmentation cumulative du nombre de patients du fait de la prolongation considérable de la survie, divers facteurs contribuent à l'élévation de ces dépenses qui devraient encore augmenter dans les années à venir.

Le premier de ces facteurs est constitué par l'inclusion de nouveaux médicaments dans le traitement liée à l'évolution des consensus thérapeutiques nationaux.

Le second se rapporte à la demande croissante de médicaments plus coûteux, de seconde et troisième lignes. L'analyse de l'évolution des dépenses du département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales (*figure 1*) indique qu'au cours de cette période, les dépenses en médicaments de première ligne ont été drastiquement réduites (de 41 % en 2000 à 28 % en 2010), contrastant avec l'augmentation significative des dépenses en médicaments de seconde et troisième lignes, bien plus coûteux.

Cette tendance à l'augmentation des dépenses en médicaments de seconde et troisième lignes est évidente dans les données de la *figure 1*, fournies par l'unité logistique du département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales.

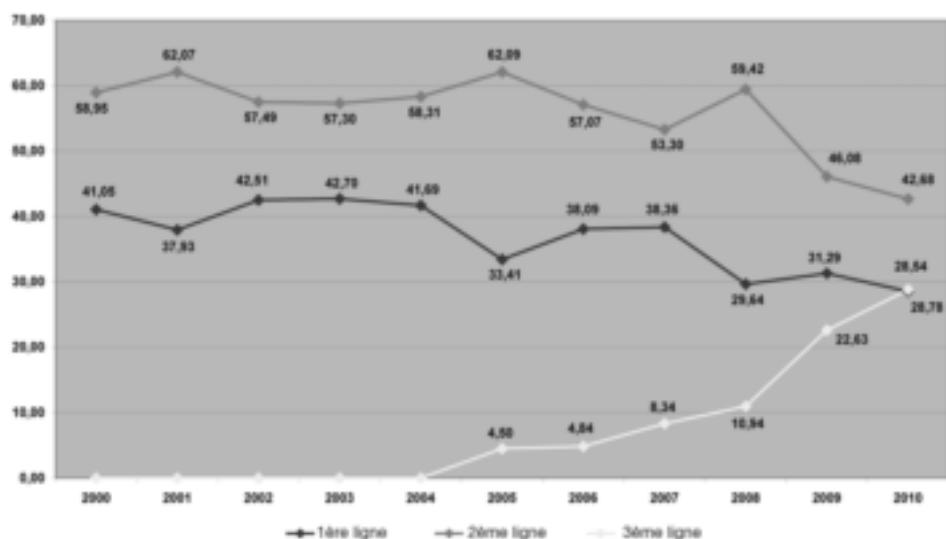


Figure 1
Évolution des dépenses en médicaments antirétroviraux, par ligne de traitement (en %) au Brésil (2000-2010)

Source : unité de logistique, département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales, ministère de la Santé

En termes de valeurs, alors que les dépenses en médicaments de première ligne ont connu une réduction très importante, passant 131,4 millions d'US\$ à 92 millions d'US\$ entre 2000 et 2008, les dépenses en médicaments de seconde ligne ont fait un bond de 178,6 millions d'US\$ à 213 millions d'US\$. Nous devons également souligner ici, comme cela a déjà été mentionné, la forte croissance de la contribution des médicaments de troisième ligne aux dépenses en médicaments antirétroviraux. Entre 2005, au moment de leur entrée dans le consensus thérapeutique, et 2008, l'augmentation observée a été de 87,6 %, passant de 17,8 millions d'US\$ à 33,44 millions d'US\$, augmentation qui devrait se poursuivre dans les années à venir, car ces médicaments sont particulièrement chers, du fait de l'absence de génériques disponibles sur le marché externe [5].

Finalement, nous présentons ici la situation actuelle des dépenses pour 2010 (*tableau 1* et *figure 1*) et de la demande en antirétroviraux (*tableau 2* et *figure 2*) par ligne thérapeutique, montrant une forte contribution des médicaments de troisième ligne : consommés par à peine 3 % des patients, ils représentent déjà des dépenses équivalentes à celles des médicaments de première ligne (environ 28 %).

La négociation de prix et la licence obligatoire de l'éfavirenz

Entre 2000 et 2010, le département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales a été victorieux dans ses négociations de prix avec les sociétés pharmaceutiques multinationales, qui représentent environ 76 % des dépenses publiques en médicaments antirétroviraux, en obtenant des réductions significatives de prix allant de 15 à 25 % durant cette décennie. Cette politique de négociation des prix a permis, au cours de cette période, une économie importante pour le pays.

Tableau 1
Dépenses en millions d'US\$ selon la ligne de thérapie antirétrovirale (TARV) au Brésil en 2010

Ligne de TARV	Dépenses en millions d'US\$	%
1 ^{re} ligne	112,62	28,27 %
2 ^{re} ligne	170,30	42,75 %
3 ^{re} ligne	115,48	28,99 %

Source : unité de logistique, département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales, ministère de la Santé.

Tableau 2
Patients selon la ligne de thérapie antirétrovirale au Brésil en 2010

Ligne	Nombre de patients	%
1 ^{re} ligne	72 196	39 %
2 ^{re} ligne	108 111	58 %
3 ^{re} ligne	5 899	3 %

Source : unité de logistique, département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales, ministère de la Santé.

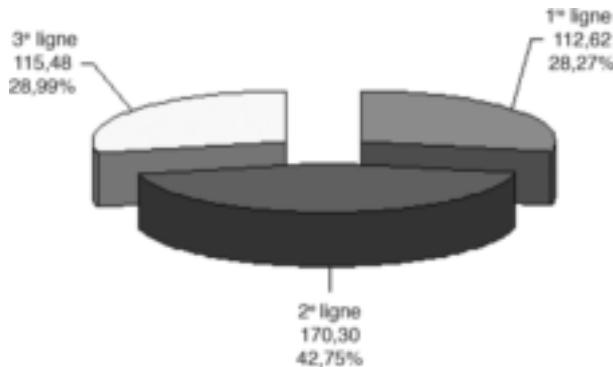


Figure 2
Coût des antirétroviraux de 1^{re}, 2^{re} et 3^{re} lignes (en millions d'US\$) au Brésil (2010)

Source : unité de logistique, département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales, ministère de la Santé

Toutefois, à partir de 2005, cette politique de négociation de prix a commencé à faire face à des problèmes, dans le scénario post-ADPIC, avec l'adhésion à la convention internationale de pays comme l'Inde et la Chine, exportateurs de médicaments génériques et de principes actifs pour les antirétroviraux vers le Brésil [6, 7]. Il convient toutefois de noter que ces impasses doivent être examinées cas par cas pour chaque médicament, puisque, en s'appuyant sur des lacunes juridiques, l'adhésion de l'Inde à l'accord ADPIC ne l'a pas empêchée, par exemple, de ne pas reconnaître certains brevets, tels que ceux du ténofovir

et de l'atazanavir. La mise à disposition de ces génériques et principes actifs à faible coût sur le marché brésilien a certainement contribué, entre autres facteurs, à la politique gouvernementale de la négociation de prix.

Le renversement de cette situation après 2005 a fini par favoriser la pression en faveur de prix plus élevés exercée par les sociétés pharmaceutiques multinationales, en particulier dans le cas des médicaments de seconde et troisième lignes, protégés par des brevets. Comme on peut le vérifier sur le *tableau 2*, et sur les *tableaux 3* et *4* ci-après, malgré le succès de la négociation de prix pour les médicaments de troisième ligne, ces prix demeurent encore très élevés.

**Tableau 3
Prix des antirétroviraux (ARV) par flacon et pourcentage de réduction en US\$ au Brésil (2005-2010)**

ARV/an	2005*	2006	2007	2008*	2009*	2010	% réduction
Fuseon®	1 382,91	1 333,13	1 333,13	1 325,19	1 156,29	1 052,22	23,91
Prezista®				576,72	548,40	477,60	17,19
Isentress®					570,78	482,52	15,46

Source : Burgos et Scapini, 2010 [8].

* Année d'introduction de ces antirétroviraux au Brésil.

**Tableau 4
Économie annuelle (en US\$) après la négociation du prix des antirétroviraux (ARV) au Brésil (2005-2010)**

ARV/an	2005*	2006	2007	2008*	2009*	2010	Gain total
Fuseon®		552 580,00	0	126 968,00	4 332 400,00	2 263 522,00	7 275 470,00
Prezista®					789,664,00	7 646 400,00	8 436 064,00
Isentress®						4 962 300,00	4 962 300,00

Source : Burgos et Scapini, 2010 [8].

* Année d'introduction de ces antirétroviraux au Brésil.

Cette pression accrue sur les prix a finalement contraint le gouvernement brésilien à faire appel aux flexibilités de l'accord ADPIC. En effet, dès 2005, il y a eu une tentative du ministère de la Santé de recourir à la licence obligatoire pour quatre médicaments antirétroviraux, tentative qui ne s'est pas concrétisée sur décision de dernière minute du ministre de la Santé de l'époque. La raison invoquée était que le pays n'avait pas encore la capacité suffisante pour produire immédiatement ces antirétroviraux et ne disposait pas de génériques pré-qualifiés, susceptibles d'être acquis dans d'autres pays.

Récemment, en 2007, étant donné l'inflexibilité de Merck qui, lors du processus de négociation des prix, refusait de réduire le coût du comprimé d'efavirenz de 1,59 US\$ à 0,65 US\$, prix pratiqué en Thaïlande à l'époque, le ministère de la Santé a finalement décidé d'émettre une licence obligatoire pour ce produit, ce qui a eu un grand retentissement dans le pays et à l'étranger, en raison des

énormes pressions économiques et politiques qui s'en sont suivis [8]. Outre son manque de souplesse dans la négociation des prix de l'éfavirenz qui a précipité la décision ministérielle sur la licence obligatoire de ce médicament, Merck a fini par commettre une autre erreur stratégique, celle d'ignorer que le Brésil pourrait bénéficier temporairement, en mai 2006, d'une pré-qualification par l'OMS des sociétés indiennes Ranbaxy et Aurobindo pour produire de l'éfavirenz dans le pays, pendant le processus interne de qualification. Ainsi, contrairement à ce que Merck croyait au cours du processus de négociation, la licence obligatoire de ce produit était possible, malgré les pressions des États-Unis sur l'Organisation mondiale du commerce (OMC) et l'expertise brésilienne relativement limitée. Une conclusion importante à tirer de ce cas est que, malgré la complexité du processus et la résistance qui s'est manifestée, l'octroi de la licence obligatoire de l'éfavirenz a entraîné d'énormes avantages pour le pays. Des estimations faites par le gouvernement brésilien, compte tenu de l'impact des mesures récentes, telles que les négociations de prix, la licence obligatoire de l'éfavirenz et, plus récemment, la procédure d'opposition à l'examen de la demande de brevet sur le ténofovir, montrent que ces mesures ont permis au pays de réaliser des économies considérables. Avec le seul éfavirenz, que le ministère de la Santé a cessé d'acheter à Merck au prix d'1,59 US\$ le comprimé de 600 milligrammes et qu'il a commencé à importer d'Inde à 0,45 US\$, l'économie a été de 154,8 millions d'US\$ depuis 2007. Avec le ténofovir, l'économie a atteint, depuis 2003, 78,4 millions d'US\$ et, plus récemment, grâce à l'opposition à la demande de brevet pour ce médicament, délivrée en 2009, le gouvernement brésilien a enregistré une économie de 23,7 millions d'US\$. En résumé, l'économie réalisée par le Brésil sur les médicaments antirétroviraux, entre 2003 et 2010, est estimée à 261,4 millions d'US\$, sans tenir compte de l'économie, déjà mentionnée, due à la licence obligatoire de l'éfavirenz, de 154,8 millions d'US\$.

Le renforcement de la capacité nationale d'innovations et les partenariats public-privé

Comme indiqué précédemment, la part des multinationales pharmaceutiques dans les dépenses publiques en médicaments antirétroviraux au Brésil est encore très élevée, représentant environ 71,9 % des dépenses en 2010. Le marché brésilien des antirétroviraux, en ce qui concerne l'offre, est essentiellement composé de laboratoires pharmaceutiques publics comme, Farman-guinhos, Lafepe et Furp et de quelques rares entreprises privées comme Cristalia, Nortec et Globe, qui produisent des médicaments plus anciens et/ou leurs principes actifs, non protégés par brevet. Les médicaments brevetés, eux, sont achetés auprès des multinationales pharmaceutiques. Ils ne sont pas produits au Brésil et la demande est donc satisfaite par l'importation [5, 10].

La demande, quant à elle, est essentiellement publique. Le marché national des antirétroviraux est oligopsonie et le ministère de la Santé en est le principal demandeur, étant donné la politique de centralisation des achats gouvernementaux de médicaments antirétroviraux. De ce fait, les transactions entre producteurs de matières premières et producteurs de médicaments antirétroviraux,

⁵ Calcul effectué par le ministère de la Santé.

entre producteurs publics et privés et entre producteurs nationaux et étrangers sont des éléments dont la prise en compte est importante pour étudier la dynamique de ce marché [10].

À partir de 2009, un effort important a été entrepris par le gouvernement brésilien pour inverser cette situation de faible participation des producteurs nationaux (laboratoires nationaux et entreprises nationales) à la production des antirétroviraux.

Dans le cadre du système national d'innovation, la politique gouvernementale a mis l'accent sur le renforcement des laboratoires officiels et des entreprises pharmaceutiques nationales, en vue de consolider le complexe industriel de la santé.

Cette politique a encouragé les partenariats public-privé, avec l'appui d'organismes de financement de la technologie industrielle, comme l'organisme de financement des études et projets et la banque nationale de développement économique et social.

L'achat d'antirétroviraux par le biais de partenariats public-privé pour leur production est prévu dans la loi fédérale (loi 8.666/93) [11] et constitue une modalité de contrat de services. Grâce à plusieurs partenariats public-privé récemment établis pour la production locale de médicaments, le ministère de la Santé pourra avoir accès, par des accords et la dispense d'appels d'offres, aux antirétroviraux à des prix beaucoup plus abordables que ceux des médicaments importés. Les partenariats public-privé, prévus dans la loi 11.079/04 et qui étaient en cours en 2010 pour les antirétroviraux étaient les suivants : Farmanguinhos/Bristol pour l'atazanavir, Funed/Nortec/Blanver pour le ténofovir, Funed/Microbiológica pour l'entécavir, Lafewe/Cristalia pour le ritonavir, Farmanguinhos/Nortec/Cristália/Globe pour l'efavirenz, Lafewe/Cristália pour le ténofovir. Toutefois, il est important de noter que la plupart de ces partenariats en est encore à un stade initial : cela se traduit dans les faits par un accord de confidentialité entre les parties intéressées, pour examiner la possibilité d'un partenariat qui peut ne pas se concrétiser.

Il est donc important de souligner que de telles politiques ne donneront des résultats qu'à moyen et long termes. Un autre point important est que, contrairement à la législation en vigueur dans d'autres pays, la loi 8666/93⁶ [11] sur l'achat public ne comporte aucune incitation pour l'acquisition de produits nationaux : la préférence n'est accordée au producteur national qu'en cas d'égalité des propositions. Les producteurs étrangers dont les produits, bon marché, peuvent être de mauvaise qualité et bénéficier d'incitations à l'exportation accordées par leur pays, finissent par gagner la partie sur les producteurs nationaux [5]. Il faut noter ici que cette loi ne s'applique pas aux médicaments antirétroviraux finis, puisque le gouvernement brésilien n'achète pas d'antirétroviraux génériques produits dans le pays, mais les matières premières. Il est important de rappeler aussi que l'importation de produits chimiques intermédiaires par des laboratoires officiels est exempte d'impôts, tandis que l'achat de produits d'origine brésilienne ne l'est pas [5]. Comme le montre bien Hasenclever [12], si la loi 8666/93 [11] permet l'importation de produits intermédiaires à bas prix pour la production locale d'antirétroviraux, en revanche, elle présente un effet de « sabotage » progressif de la compétitivité des rares entreprises brésiliennes encore actives dans la synthèse des antirétroviraux.

⁶ La loi 8.666/93 institue les normes pour les appels d'offres et les contrats avec l'administration publique.

Comme ces auteurs le font remarquer, ce scénario est aggravé par le fait que le droit des marchés publics ne requérant pas de pré-qualification des fournisseurs, les achats sont effectués en ne prenant en considération que les critères de prix, sans tenir compte de la qualité, ce qui aggrave le tableau inquiétant du manque de soutien à l'industrie chimique nationale.

Les partenariats public-privé, alliés à d'autres mesures proposées dans le cadre du système national d'innovation, telles que l'amélioration du système des achats publics et la réforme du cadre juridique, pourront contribuer, à moyen et long termes, à minimiser l'impact de ce scénario de grande dépendance externe.

Des stratégies pour l'établissement de partenariats public-privé visant à réduire cette dépendance ont été lancées à partir d'accords signés à l'occasion de la licence obligatoire de l'efavirenz. Comme le rappellent très bien Almeida et coll. [13], des partenariats avec les industries chimio-pharmaceutiques ont été vus par le gouvernement brésilien comme un moyen efficace d'assurer la soutenabilité de la réponse nationale. Le laboratoire pharmaceutique public Farman-guinhos a lancé des initiatives de coopération technologique avec deux sociétés pharmaceutiques nationales (Nortec Química et Cristália), grâce à un partenariat novateur, fondé sur le « service contracting ». Comme ces auteurs le signalent, bien que la production locale de l'efavirenz puisse être un peu plus chère que ne le sont les médicaments génériques importés d'Inde (production par Farman-guinhos 10 à 15 % plus chère que le prix indien), le ministère de la Santé est prêt à financer cette différence pour deux raisons : parce que le médicament générique produit dans le pays est considéré comme plus compatible avec les conditions et les demandes du marché brésilien et surtout, parce que cela constitue une stratégie de réinvestissement dans les secteurs de la pharmacie et de la chimio-pharmacie nationales.

Soutenabilité de la politique brésilienne d'accès universel aux antirétroviraux

L'évaluation de la soutenabilité d'une politique nationale d'accès aux antirétroviraux est très complexe, en raison de la diversité des variables à considérer. La modélisation des conditions de soutenabilité pour construire des scénarios basés sur des paramètres économiques a prévalu dans la littérature.

Récemment, Santos [5] a noté, à partir d'une modélisation, que le scénario qui se présente pour 2013 à partir des projections faites est pessimiste, prévoyant une augmentation des dépenses en antirétroviraux de l'ordre de 150 % sur la période 2009 à 2013.

Selon lui, avec une prévision de 300 000 patients, le coût total estimé pour l'achat d'antirétroviraux en 2013 serait d'environ 116 millions d'US\$. De cette manière, selon l'auteur, la viabilité du département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales deviendrait plus difficile, car ce cadre conduirait à une augmentation des dépenses plus que proportionnelle à celle des fonds disponibles. L'auteur observe également que ce département continuera à être en compétition avec d'autres programmes de santé publique du ministère et qu'une augmentation aussi importante des dépenses en antirétroviraux ne pourra être facilement absorbée.

Dans cet article, l'auteur souligne la nécessité d'un traitement plus global de la question de la soutenabilité. Il recommande de faire la distinction, dans ce travail

de modélisation pour établir les divers scénarios, entre une « soutenabilité économique », limitée à l'analyse des indicateurs monétaires mesurés par l'évolution des prix du marché des antirétroviraux et une soutenabilité « clinico-comportementale », qui tienne compte d'autres variables tout aussi importantes, liées aux stratégies thérapeutiques et à l'adhésion au traitement, qui peuvent aussi, du côté de la demande de médicaments, produire un impact sur les scénarios projetés. Dans cette perspective quatre points sont importants :

- négociations de prix pour les achats annuels,
- développement technologique des produits pharmaceutiques (nouveaux et existants),
- thérapie séquentielle,
- adhésion au traitement.

Ces quatre paramètres sont liés et déterminent la soutenabilité à court, moyen et long termes de la politique brésilienne d'accès universel aux médicaments antirétroviraux. Ils doivent donc être pris en considération lors de la modélisation de scénarios pour l'accès à la thérapie antirétrovirale.

Les deux premiers paramètres doivent être intégrés à une vision plus large de la « soutenabilité économique » comprenant, outre l'évolution des indicateurs monétaires, l'impact des stratégies visant à réduire les prix (notamment négociation de prix, licences obligatoires) et des conditions existantes pour le développement technologique des produits pharmaceutiques. Les deux derniers paramètres, thérapie séquentielle et adhésion, relatifs aux conditions de la soutenabilité « clinico-comportementale », sont tout aussi importants pour l'évaluation des conditions futures de la soutenabilité de la politique brésilienne d'accès universel.

Réduction de prix : négociations pour les achats annuels

Chaque année, lors de l'acquisition des antirétroviraux, a lieu une négociation entre le ministère de la Santé et les fournisseurs, en particulier les multinationales pharmaceutiques, ce qui permet de réduire systématiquement les prix pratiqués en tenant compte des garanties et des avantages offerts au fournisseur, à savoir :

- acquisitions centralisées,
- distribution gratuite,
- garantie de paiement dans les délais convenus,
- acquisitions, chaque année, sur la base des recommandations thérapeutiques établies par le département.

En particulier, la centralisation des acquisitions et la distribution gratuite jouent un rôle crucial sur la réduction des prix, le gouvernement établissant la règle la plus coût-efficace pour le patient, minimisant ainsi le pouvoir de négociation des entreprises. Même lorsque le médicament a été introduit récemment ou qu'il n'y a pas de concurrence dans la classe thérapeutique à laquelle il appartient, il y a un paramètre minimum qui est le prix enregistré à la commercialisation (prix CMED/Anvisa, chambre de réglementation du marché des médicaments de l'Agence nationale de surveillance sanitaire), fixé en prenant en considération les prix les plus bas pratiqués dans huit pays de référence.

En outre, le ministère de la Santé, par l'intermédiaire de son département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales, a réussi à mettre

en application un réducteur de coûts (coefficients d'adéquation de prix) qui est maintenant à 22 % du prix de fabrication enregistré à la CMED pour les achats faits par le gouvernement. Cela implique déjà, dès le départ, une réduction de 22 % des prix les plus bas enregistrés dans le pays.

Enfin, ces stratégies sont complétées par la recherche d'autres possibilités de réduction de prix au cours des négociations, comme par exemple, l'achat d'antirétroviraux à faible coût pré-qualifiés par l'OMS, le refus de brevets, le suivi de l'expiration de la concession du brevet, les procédures d'opposition à la demande d'examen d'un brevet, les licences obligatoires et de possibles transferts de technologie (octroi de licences volontaires) entre les multinationales pharmaceutiques et les laboratoires publics.

Thérapie séquentielle

La thérapie séquentielle, adoptée par le département des maladies sexuellement transmissibles, sida et hépatites virales, reposant sur le consensus thérapeutique, a été fondamentale pour contourner les stratégies des entreprises essayant de lancer leurs nouveaux antirétroviraux en début de thérapie, avec un impact important sur le coût du traitement.

Fondée sur les résultats de la recherche clinique, elle garantit l'efficacité des combinaisons thérapeutiques, compte tenu des paramètres de soutenabilité du schéma thérapeutique utilisé, des effets secondaires et des niveaux de résistance aux autres classes thérapeutiques.

Les nouveaux antirétroviraux sont toujours introduits en tant que médicaments de sauvetage thérapeutique, en préservant la logique du rapport coût-efficacité par le maintien des antirétroviraux plus anciens, moins chers et plus efficaces en début de thérapie et réservant les nouveaux antirétroviraux, plus chers et dont l'efficacité est la même, aux cas d'échecs thérapeutiques.

Adhésion

Comme indiqué précédemment, il s'agit d'un aspect extrêmement important de la soutenabilité de la politique d'accès universel aux antirétroviraux, compte tenu de son importance dans le maintien, aussi longtemps que possible, des schémas thérapeutiques initiaux (moins chers et efficaces) et aussi des schémas pour le premier échec (également peu coûteux et efficaces).

Les services cliniques jouent, dans ce domaine, un rôle crucial, car, en assurant un service structuré et de qualité, les outils de stimulation à l'adhésion finissent par faire partie de la routine de travail.

En ce sens, le Qualiaids (outil en ligne pour la gestion de la qualité) a été essentiel à l'amélioration de la qualité des services, renforçant les bonnes pratiques et assurant non seulement un service de qualité, mais également la qualité de vie de ses utilisateurs. Cette stratégie d'amélioration de la qualité des services et d'élévation des niveaux d'adhésion a permis au gouvernement brésilien de réduire considérablement la demande en médicaments de troisième ligne qui, comme déjà indiqué, augmente malgré tout de façon exponentielle.

Développement technologique de produits pharmaceutiques (nouveaux et existants)

Bien qu'il soit difficile de concevoir des paramètres permettant la modélisation et la construction de scénarios concernant les progrès d'un pays dans le domaine des produits pharmaceutiques et des médicaments, les efforts récents du gouvernement brésilien en développement technologique des produits pharmaceutiques pourront certainement, à moyen et long termes, se révéler stratégiques pour garantir la soutenabilité de la politique d'accès universel aux antirétroviraux. La perspective, pour le Brésil, d'atteindre l'autosuffisance pour l'approvisionnement en antirétroviraux pourrait empêcher les goulets d'étranglement actuels dans la production mondiale des matières premières et du produit fini.

L'investissement dans des installations de fabrication de médicaments et les transferts de technologie d'antirétroviraux par le biais de partenariats public-privé pourront, à moyen et long termes, assurer la stabilité et « l'expertise » essentielle pour faire face au nombre croissant de patients, permettant d'incorporer les nouveaux antirétroviraux à un coût moindre.

L'importance de l'évaluation de la dimension réelle de la demande

Du point de vue de la demande, chaque année, 35 000 nouveaux patients commencent le traitement antirétroviral dans le pays et environ 10 000 d'entre eux décèdent.

Avec 25 000 patients commençant un traitement chaque année, le nombre de patients sous traitement d'ici à 2013 s'élèvera à près de 100 000. En les ajoutant aux 195 000 patients traités en 2009, nous pouvons estimer que nous parviendrons en 2013 à environ 300 000 patients sous traitement.

Ce scénario de la demande doit, cependant, considérer aussi les stratégies d'impact déjà mises en œuvre par le gouvernement brésilien pour faire face à cette situation. Parmi ces mesures figurent : l'identification précoce des patients VIH positifs, mais asymptomatiques, et l'encouragement à l'adhésion pour minimiser les échecs thérapeutique et le recours aux médicaments de troisième ligne.

Certaines études indiquent que les niveaux de non-adhésion au traitement dans le réseau du système unifié de santé se situent autour de 34,4 % [14] et qu'avec une intensification des efforts du gouvernement, il serait possible de réduire ce taux de 5 % par an. Dans les projections à moyen et long termes, il faudra tenir compte de ce scénario de réduction de la non-adhésion et, donc, de la réduction de la demande de médicaments de troisième ligne.

Cette possibilité devra être prise en considération dans les efforts de modélisation et lors des considérations sur la soutenabilité, en soulignant la nécessité de révision des estimations actuelles du nombre de patients sous antirétroviraux, qui devront être ajustées aux conditions de l'adhésion au traitement et à l'évolution de la prescription des différentes lignes de traitement.

On estime qu'avec le succès d'une stratégie de réduction progressive des niveaux de non-adhésion et avec les récents investissements dans le renforcement de la capacité nationale pour la production de principes actifs et de médicaments antirétroviraux à faible coût, il serait possible de prévoir une réduction considérable des dépenses publiques et un scénario un peu plus optimiste que celui décrit par Santos [5], qui, en projetant une demande de 300 000 patients

en 2013, a estimé pour cette année-là une dépense de l'ordre de 1,116 millions d'US\$.

Considérations finales

Dans ce chapitre, nous avons voulu montrer que l'évaluation d'une politique nationale d'accès aux médicaments antirétroviraux exige une perspective qui va au-delà des soins proprement dits, des services et du système de santé. Cette évaluation implique, avant tout, un débat plus large sur les conditions réelles du système national d'innovation et son articulation avec le complexe industriel.

Tout en reconnaissant les réalisations et les progrès réalisés jusqu'à présent dans la politique brésilienne d'accès universel aux antirétroviraux, nous soulignons le fait que les politiques technologique et industrielle nationales se heurteront encore à des obstacles considérables pour sortir de la situation actuelle de grande dépendance extérieure, en particulier en ce qui concerne la production de principes actifs de médicaments antirétroviraux.

Si ces obstacles ne sont pas surmontés, ils pourraient compromettre les conditions de soutenabilité de la politique brésilienne d'accès universel et gratuit aux médicaments antirétroviraux dans les cinq prochaines années.

La construction de scénarios futurs pour évaluer les conditions de la soutenabilité doit prendre en considération un ensemble de variables. Celles-ci concernent non seulement l'évolution des conditions de l'offre des médicaments antirétroviraux, mais aussi l'évolution de la demande de ces médicaments, en particulier pour les médicaments de troisième ligne.

Pour réduire l'impact de la hausse significative des dépenses, projetée à près de 1 million d'US\$ en 2013, et assurer la soutenabilité de sa politique, le gouvernement brésilien a pris des mesures importantes, tant en ce qui concerne l'évolution de la demande qu'en ce qui touche à l'offre de médicaments.

Un effort particulier est réalisé auprès des services de santé, axé sur le groupe des patients non-adhérents pour lequel l'augmentation de la consommation de médicaments de seconde et troisième lignes est très rapide, pour tenter de réduire l'échec thérapeutique et la résistance aux antirétroviraux, en améliorant la qualité de vie de ces patients et en permettant, en même temps, une réduction significative des dépenses publiques.

Concernant encore la demande, des efforts sont également menés dans les différentes régions du pays, par le biais du test rapide et par l'amélioration de la surveillance épidémiologique, en cherchant à identifier et à prendre en charge rapidement les patients atteints de VIH, ce qui permet, outre le fait d'améliorer leur santé et leur qualité de vie, de réduire la demande de médicaments de seconde et troisième lignes. Cette politique d'amplification du dépistage et de l'accès précoce de ces patients au traitement est plus spécialement destinée aux groupes de population les plus vulnérables (hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, professionnels du sexe et usagers de drogue), compte tenu du fait que l'épidémie brésilienne est une épidémie concentrée sur ces groupes. D'autres mesures importantes de prévention, telles que l'expansion significative de la distribution de préservatifs dans le pays et la réduction de la transmission verticale du VIH, viennent appuyer cette stratégie.

En ce qui concerne l'offre de médicaments antirétroviraux, la stratégie du gouvernement vise à surmonter les principaux obstacles. Le principal d'entre eux demeure les prix élevés des médicaments lors de leurs acquisitions par le gouvernement brésilien, malgré les efforts pour en négocier les prix et la réussite de mesures telles que la licence obligatoire de l'éfavirenz et la procédure d'opposition à l'examen de la demande de brevet du ténofovir.

L'intensification de ces mesures, exploitant les flexibilités existantes dans les accords ADPIC et dans la loi brésilienne de la propriété intellectuelle, sera essentielle pour assurer la soutenabilité de cette politique d'accès universel, étant donné qu'actuellement de nombreux antirétroviraux sont déjà sous brevet.

Un autre aspect clé de la politique du gouvernement concerne la nécessité de renforcer la capacité de production des laboratoires publics et des sociétés nationales de produits pharmaceutiques, ainsi que l'importance du processus de transfert de technologie et les partenariats public-privé.

Cet effort, soutenu par la reformulation urgente du cadre juridique qui sert actuellement de base aux achats publics, pourra contribuer à surmonter le manque de production locale des principes actifs pharmaceutiques et à réduire la dépendance nationale. Cette politique est sans aucun doute la condition essentielle pour assurer la soutenabilité de l'approvisionnement des services de santé en médicaments antirétroviraux à faible coût.

Références bibliographiques

1. Brindeiro RM, Diaz, RS, Sabino EC, Morgado MG, Pires IL, Brígido L, Dantas MC, Barreira D, Teixeira PR, Tanuri A. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet) : a survey of chronically infected individuals. *AIDS* 2003 ; 17(7) : 1063-9.
2. OMS/UNAIDS. *Draft report on WHO/UNAIDS Meeting on Forecasting ARV Needs up to 2010*. Geneva, 2006.
3. UNAIDS/WHO, *AIDS Epidemics Update*. Geneva, 2008.
4. Cordeiro I, Baccarini R, Possas C. Adesão no contexto da terapia antirretroviral no Brasil : Políticas Públicas e Desafios. In : Guimarães MD, Ed, *Adesão ao Tratamento Antirretroviral no Brasil : coletânea de estudos do projeto ATAR*. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Ministério da Saúde, Brasília/DF, Brasil, 2010.
5. Santos RL. *Sustentabilidade do Programa Nacional de DST/AIDS : Análise da Capacidade de Oferta e Preços dos Medicamentos Antiretrovirais*. Dissertação de Mestrado, IE/UFRJ, 2010.
6. Coriat B, Orsi, F. Brevets Pharmaceutiques, Génériques et Santé Publique – Le cas de l'accès aux traitements antirétroviraux. *Revue d'économie politique, études et recherches* 2003 ; 12 : 153-77.

7. Possas CA. Emerging Issues : Pharmaceuticals and Patents in Developing Countries. *Economica* 2008 ; 10(2) : 147-66.
8. Burgos R, Scapini R. *Ensuring the Sustainability of free Universal Access to Treatment for People Living with HIV/AIDS in Brazil – Financial Impacts*. Poster THPE0868, International AIDS Conference, Vienna, Austria, 2010.
9. Possas C. Compulsory licensing in the real world : the case of ARV drugs in Brasil. In Coriat B Ed, *The Political Economy of HIV/AIDS in Developing Countries*. Edward Elgar, London, 2008.
10. Hasenclever Lia. *Propriedade intelectual, política industrial-tecnológica e mercado de antiretrovirais*. IE/UFRJ/Anrs, Rio de Janeiro, Brasil, 2006.
11. Brasil *Lei 8.666 de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências*. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília/DF, Brasil, 22 jun. 1993.
12. Hasenclever L, Ed. *O Programa Brasileiro de Combate à Aids e a Experiência Brasileira na Produção Local de Medicamentos Antiretrovirais*. IE/UFRJ/Anrs, Rio de Janeiro, Brasil, 2003.
13. Almeida C, Hasenclever L, Krikorian G, Orsi F, Sweet C, Coriat B. New antiretroviral treatments and post-2005 TRIPs constraints : first moves towards IP flexibilization in developing countries. In : Coriat B, Ed, *The Political Economy of HIV/AIDS in Developing Countries*. Edward Elgar, London, 2008.
14. Guimarães MD. *Adesão ao Tratamento Antirretroviral no Brasil : coletânea de estudos do projeto ATAR*. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Ministério da Saúde, Brasília/DF, 2010.

Chapitre 12

Les modèles locaux brésiliens de contrôle de l'épidémie de VIH/sida

Guillaume LE LOUP¹, Andreia Pereira de Assis², Maria Helena COSTA COUTO³, Jean-Claude THOENIG⁴, Sonia FLEURY², Kenneth CAMARGO⁵, Bernard LAROUZÉ⁶

Résumé

Cette étude qualitative, fondée sur l'analyse des politiques publiques, a été menée de 2005 à 2007 auprès des acteurs de la lutte contre le VIH/sida et dans les services de santé dans les états de São Paulo et de Para. Elle a permis d'identifier trois modèles de contrôle de l'épidémie. Face aux nouvelles tendances de l'épidémie (intérieurisation, féminisation, « paupérisation »), la coordination forte entre les acteurs publics et associatifs du sida et les soins primaires permet, dans le premier modèle, une réponse de santé publique adaptée, avec une couverture large des populations affectées par l'épidémie ; cependant, le risque de banalisation menace à brève échéance la mobilisation autour du VIH/sida. Dans le second modèle, le VIH/sida reste un enjeu exceptionnel dans un contexte de stigmatisation forte. Cet exceptionnalisme du VIH constitue cependant un frein à l'implication des soins primaires et il en résulte une réponse déficiente face aux évolutions de l'épidémie. Enfin, dans le troisième modèle, celui de la gestion administrative de l'épidémie, en l'absence d'ONG fortes et structurées, aucune mobilisation réelle ne s'opère et la réponse à l'épidémie est inadaptée.

Mots-clés : politiques publiques, décentralisation, VIH/sida, Brésil, prévention, traitement

Depuis la fin des années 1990, la politique conduite au Brésil s'est imposée comme un modèle de la lutte contre le VIH/sida. Ce pays a mis en œuvre un programme national de référence du point de vue de son organisation, de l'articulation de la prévention et du traitement, et de la mobilisation des acteurs

¹ Unité mixte de recherche Inserm 707/université Pierre et Marie-Curie, Paris. Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Tenon, Paris, France.

² Escola Brasileira de Administração Pública e de Empresas – EBAPE, Fundação Getúlio Vargas, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

³ Departamento de Política, Planejamento e Administração em Saúde, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

⁴ Recherche en management, université de Paris-Dauphine, France.

⁵ Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

⁶ Unité mixte de recherche Inserm 707/université Pierre et Marie-Curie, Paris, France. Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil.

sociaux. Il a été le premier pays en développement à offrir un traitement antirétroviral universel et gratuit au sein du système public de santé [1-3].

Ce programme est désormais confronté à des changements épidémiologiques et à des problèmes nouveaux. Depuis les années 1990, ont été observées : une diffusion vers l'intérieur du pays (« intérieurisation »), une augmentation du nombre de cas dans la population à bas niveau d'éducation et de revenus (« paupérisation »), et enfin une « féminisation » de l'épidémie [4, 5]. D'autre part, le coût à nouveau croissant des médicaments antirétroviraux au Brésil pèse sur le financement du programme. Ces évolutions posent la question des ressources humaines et financières et de l'organisation du programme. Au total, la « soutenabilité » de la politique de lutte contre le VIH/sida est en cause.

Les études publiées dans la littérature internationale n'ont pas tenu compte, pour la plupart, de cette évolution récente. En outre, elles ont porté pour l'essentiel sur les dimensions nationales de la politique de contrôle, ses lignes directrices et ses principes généraux [6]. Enfin, il s'agit principalement d'études descriptives. Pour comprendre le programme brésilien et étudier les leçons qui peuvent être tirées pour les autres pays, il apparaît donc utile de centrer la recherche sur l'échelon local, principal échelon opérationnel. Il est de plus indispensable d'utiliser une méthode d'analyse des mécanismes et des ressorts de la mobilisation et du programme brésiliens.

Le programme sida brésilien s'est développé au sein du système unique de santé, qui a été créé par la constitution de 1988 selon des principes de décentralisation, de participation des usagers et de contrôle social. Il prévoit l'accès universel à la prévention et aux traitements [7-9] et établit une autorité politico-administrative à chaque niveau du gouvernement (fédéral, étatique et municipal).

Au sein de ce système, le programme sida s'est implanté à chacun de ces niveaux. Le programme national a été créé en 1985, les programmes étatiques existent dans les 27 états du pays et des programmes municipaux ont été implantés dans 400 municipalités. Pour diagnostiquer et traiter les patients, plusieurs types de structures ont été mises en place. Il s'agit principalement des centres de dépistage anonyme, des services d'assistance spécialisés réalisant la prise en charge ambulatoire, des services hospitaliers de divers types (services d'infectiologie, hôpital de jour, hospitalisation à domicile) [10]. De nombreuses organisations non gouvernementales (ONG), spécifiques ou non du VIH/sida, interviennent dans la prévention et la prise en charge des malades, comme dans l'élaboration des politiques [11].

Le programme national incite à la décentralisation des actions de contrôle de l'épidémie dans le cadre de la politique dite « d'incitation »⁷. Dans le cadre de cette politique, initiée dès 2002 pour répondre aux mutations de l'épidémie, les 27 états et les 400 municipalités, représentant 90 % des cas de sida du pays, reçoivent des ressources fédérales pour le VIH/sida par un transfert automatique de fonds. En contrepartie, ils établissent, à leur niveau, le diagnostic épidémiologique et la stratégie de lutte contre l'épidémie qui fait l'objet d'un plan d'action annuel adopté par le conseil municipal ou étatique de santé. Celui-ci rassemble

⁷ Cette politique d'incitation donne aux municipalités et, secondairement, aux états la responsabilité de l'élaboration d'un plan annuel de lutte contre le sida à l'échelle de leur territoire en contrepartie d'incitations financières qui leur sont versées (cf. chapitre 13 de cet ouvrage « La coopération entre le programme sida brésilien et la Banque mondiale »).

à part égale des professionnels de santé, des usagers et des représentants de l'autorité politique locale.

Objet et méthodologie de l'enquête

Notre étude, qui repose sur une enquête qualitative de terrain, porte sur le modèle brésilien de contrôle de l'épidémie à l'échelon périphérique (état et municipalité). Son objectif est d'analyser la réponse brésilienne à l'évolution épidémiologique et au problème de la « soutenabilité » du programme sida. Cette recherche est focalisée sur les modalités de coopération entre les différents acteurs et leur impact sur le contrôle de l'épidémie.

Les informations ont été recueillies en 2005-2006 par :

- 100 entretiens semi-directifs avec des acteurs administratifs et opérationnels publics et non gouvernementaux du programme sida et du système de santé brésilien ;
- une observation directe du système de santé et de communautés vulnérables (habitants de favelas, prostituées, travestis) ;
- une recherche documentaire sur les principales bases de données (Medline, Bireme, Scielo, JSTOR, Global Health, Francis, Web of Science, Google Scholar) et une étude de la littérature grise.

Nos travaux ont été réalisés dans deux états brésiliens, l'État de São Paulo, (région Sudeste) et l'État de Para, (région Norte), au sein de cinq municipalités.

L'État de São Paulo, fortement urbanisé (92 %), est le plus riche du pays. Il dispose d'un réseau dense d'infrastructures de santé mais comporte de vastes territoires d'exclusion où est concentrée la majeure partie de la population pauvre. C'est dans l'État de São Paulo que seront diagnostiqués, dès 1981, les premiers cas brésiliens de sida. Vingt ans plus tard, l'incidence de l'épidémie reste très élevée (22,8 pour 100 000 habitants en 2002). L'épidémie diffuse vers l'intérieur de l'état et les plus petites municipalités. Deux municipalités ont été choisies pour l'étude :

- Guarulhos, un million d'habitants, seconde ville de l'agglomération de São Paulo, qui compte une importante population pauvre ;
- Ribeirão Preto, ville de 500 000 habitants, située à l'intérieur de l'état, sur l'une des routes du trafic de stupéfiants.

L'état de Para s'inscrit dans le contexte géographique et social de l'Amazonie. Le taux d'urbanisation est de 68 % et 38 % de la population vit au-dessous du seuil de pauvreté. D'importantes migrations de populations rurales vers les quartiers périphériques des villes sont observées. Les structures de santé publique sont moins développées que dans l'État de São Paulo et, à ces problèmes de structures, s'ajoutent les difficultés liées à l'isolement géographique des populations rurales et la prévalence élevée de pathologies tropicales [13]. Dans l'État de Para, le premier cas de sida a été diagnostiqué en 1985. L'incidence reste faible en comparaison de l'État de São Paulo, mais l'épidémie progresse et il y a une probable sous-déclaration des cas. Notre étude a été réalisée dans les trois villes suivantes : Bélem, capitale du Para, et Ananindeua qui appartiennent à la principale agglomération de l'état ; Santarem, 300 000 habitants, située à l'intérieur de l'état.

Les informations recueillies ont été analysées en se fondant sur l'analyse stratégique et systémique [14], qui s'est révélée fructueuse pour analyser les politiques publiques, notamment de lutte contre le sida, à l'échelon national ou local [15]. Nos travaux considèrent le programme sida comme une action publique, qui peut être définie comme : « la manière dont une société construit et qualifie des problèmes collectifs, élabore des réponses, des contenus et des processus pour les traiter. L'accent est mis sur la société plus largement, non pas sur la seule sphère institutionnelle de l'état » [16]. Par ailleurs, cette recherche utilise les concepts d'exceptionnalisme et de normalisation, tels qu'ils ont été définis lors de précédentes recherches portant sur le VIH/sida [17, 18].

Résultats : trois modèles locaux aux caractéristiques contrastées

Notre recherche met en évidence trois modèles locaux de contrôle de l'épidémie au Brésil (*tableaux 1 et 2*).

Brièvement, le modèle 1, dans un contexte de diminution de la stigmatisation, met en évidence le passage de l'exceptionnalisme à la normalisation du VIH/sida, favorisant au sein du système public de santé l'implication des acteurs des soins primaires et d'ONG « généralistes » (c'est-à-dire non spécifiques du VIH/sida) dans le contrôle de l'épidémie. Ces évolutions permettent de répondre aux défis posés par l'évolution de l'épidémie en assurant une couverture satisfaisante de la population pauvre, mais menacent la « soutenabilité » à long terme du programme sida, car les nouveaux acteurs impliqués ne considèrent généralement pas l'épidémie de VIH comme une priorité de santé publique.

Le modèle 2 décrit la persistance de l'exceptionnalisme du VIH et ses conséquences sur la réponse aux évolutions de l'épidémie. La capacité des programmes sida et des ONG sida à maintenir le VIH au rang de problème exceptionnel contribue, dans un contexte de stigmatisation demeurant élevée, à l'isolement de ces acteurs au sein du système de santé et à la faible implication des soins primaires. Il en résulte une couverture insuffisante de la population pauvre au sein de territoires géographiquement et socialement marginalisés.

Enfin, dans le modèle 3, l'émergence du VIH en tant que problème de santé publique est plus tardive et il n'existe pas, au niveau local, d'ONG sida. L'acteur clé de la réponse à l'épidémie est un acteur administratif : le programme sida, qui est fortement dépendant des acteurs politiques locaux, étatiques et municipaux. Dans ce contexte, il n'y a pas d'exceptionnalisme du VIH. La couverture des populations pauvres atteintes par l'épidémie est insuffisante. La « soutenabilité » du programme sida à courte et longue échéance est menacée.

Le modèle 1 : intégration au système public de santé et risque de banalisation

Les propriétés du modèle

Dans le premier modèle, quatre groupes principaux d'acteurs coopèrent étroitement à l'élaboration et à la mise en œuvre de la politique de contrôle :

- les autorités politiques locales étatiques et municipales,
- les programmes sida municipaux et étatiques,

- les ONG, spécifiques du VIH/sida (ONG sida) ou non spécifiques, c'est-à-dire ayant un champ d'activités plus large ;
- les unités opérationnelles de santé, qui regroupent les centres de dépistage anonyme et les services d'assistance spécialisés, les services hospitaliers d'infectiologie, les maternités, et les unités de soins primaires.

On observe une faible discrimination à l'encontre des personnes séropositives, tant dans les familles et les quartiers où ils résident qu'au sein du système de santé.

Tableau 1
Les propriétés des trois modèles de contrôle de l'épidémie au Brésil

	Modèle 1 : intégration et banalisation	Modèle 2 : exceptionnalisme et enkystement	Modèle 3 : l'exceptionnalisme impossible
Discrimination des personnes séropositives	Faible, dans la famille, le quartier, le système de santé	<ul style="list-style-type: none"> – Forte, dans la famille, le quartier – Variable au sein du système de santé 	<ul style="list-style-type: none"> – Forte, dans la famille, le quartier – Variable au sein du système de santé
Acteurs principaux de la politique de contrôle du VIH/sida	<ul style="list-style-type: none"> – Programme sida municipal et étatique – ONG spécifiques et non spécifiques – Autorités politiques locales – Unités de soins primaires, CTA*, SAE**, services hospitaliers 	<ul style="list-style-type: none"> – Programme sida municipal et étatique – ONG spécifiques – CTA*, SAE** 	<ul style="list-style-type: none"> – Programme sida municipal +/- étatique, – CTA*, SAE**
Types et activités des ONG	<ul style="list-style-type: none"> – ONG spécifiques du VIH/sida et ONG non spécifiques – Délivrance de services > – Activisme 	<ul style="list-style-type: none"> – ONG spécifiques surtout – Activisme > – Délivrance de services 	<ul style="list-style-type: none"> – ONG non spécifiques – Délivrance de services >> – Activisme
Pouvoir des programmes sida	<ul style="list-style-type: none"> – Étatique : forte – Municipal : moyenne ou forte 	<ul style="list-style-type: none"> – Étatique : moyenne à faible – Municipal : moyenne à faible 	<ul style="list-style-type: none"> – Étatique : moyenne à faible – Municipal : faible
Élaboration et mise en œuvre de la politique de contrôle	<ul style="list-style-type: none"> – Consensuelle – Arrangements locaux entre ONG et autorités politiques locales 	Conflictuelle avec autorités politiques et autres acteurs du système de santé	Conflictuelle
Coopération opérationnelle au sein du système public de santé	Coopération forte des programmes sida avec les unités de soins primaires	Coopération faible des programmes sida avec les unités de soins primaires	Coopération nulle des programmes sida avec les unités de soins primaires
Intégrateurs de la politique du VIH/sida	<ul style="list-style-type: none"> – Autorités politiques – Médecins infectiologues – ONG sida 	<ul style="list-style-type: none"> – Médecins infectiologues +/- – ONG sida +/- 	0

*CTA : centres de dépistage anonyme.

** SAE : services d'assistance spécialisés.

Tableau 2
Les conséquences sur la politique de contrôle de l'épidémie

	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3
Mobilisation des ressources humaines et financières	+	+/-	-
Prévention	<ul style="list-style-type: none"> - Cible la population générale pauvre, notamment les femmes - Outils de prévention diversifiés - Prévention effective de la transmission verticale 	<ul style="list-style-type: none"> - Cible principalement certains groupes à risque (homosexuels, usagers de drogue intraveineuse, professionnels du sexe) - Variété limitée des outils de prévention - Prévention limitée de la transmission verticale 	<ul style="list-style-type: none"> - Dépend des ONG impliquées dans le programme - Variété limitée des outils de prévention - Prévention limitée ou inexistante de la transmission verticale
Barrières à la prévention	<ul style="list-style-type: none"> - Priorité donnée à des groupes spécifiques au sein des unités de soins primaires - Faible coopération unités de soins primaires/ONG - Faible coopération des programmes sida et services hospitaliers 	<ul style="list-style-type: none"> - Stigmatisation dans le système de santé - Faible couverture territoriale des ONG - Sous-diagnostic et sous-traitement des IST* 	Idem modèle 2
Soins	<ul style="list-style-type: none"> - Variété limitée des modalités de soins - Traitement effectif des IO** et des IST*, ARV*** disponibles 	<ul style="list-style-type: none"> - Variété importante des modalités de soins - Carences dans le traitement des IO** et IST*, ARV*** disponibles 	<ul style="list-style-type: none"> - Variété limitée des outils de soins - Carences dans le traitement des IO** et IST*, ARV*** disponibles
Couverture	Population générale pauvre et groupes à risque	Surtout groupes à risque	Limitée : atteint la population pauvre via les ONG non spécifiques
Réponse à la : - paupérisation - intérieurisation - féminisation	<ul style="list-style-type: none"> + +/- + 	<ul style="list-style-type: none"> +/- +/- +/- 	<ul style="list-style-type: none"> +/- - -
Durabilité	Risque de banalisation	Risque lié à l'instabilité politique	Risque lié au manque de mobilisation

* Infections sexuellement transmissibles.

** infections opportunistes.

*** Antirétroviraux.

Les autorités politiques locales apportent leur appui au programme municipal sida. Celui-ci est soutenu également par un programme étatique puissant par son expertise et ses ressources. Ce double appui conforte la capacité de négociation et d'action (pouvoir) du programme municipal sida.

Les ONG spécialistes ou généralistes développent des relations partenariales tant avec les programmes sida qu'avec les autorités politiques locales qui leur affectent des fonds publics. Le profil des ONG sida a évolué. Leur rôle d'activisme, à l'échelon municipal, s'est sensiblement réduit à mesure que leurs revendications ont été satisfaites. Leurs activités de gestion d'activités de santé, souvent financées par les autorités locales, se sont développées.

Ces relations partenariales fondées sur des arrangements avec les services et les autorités municipales sont aujourd'hui très développées. À tel point que, parfois, les programmes sida déplorent le manque de pression exercée par les ONG. Les revendications, centrées sur le traitement des malades, sont surtout discutées à l'échelon étatique, entre le forum des ONG et le programme sida de l'état.

L'élaboration et la mise en œuvre de la politique de contrôle sont consensuelles. Le plan annuel définit les actions en matière de prévention, diagnostic et traitement et le soutien aux ONG. Il est adopté sans difficulté par le conseil municipal de santé et mis en œuvre sur le terrain par les ONG et les unités opérationnelles de santé.

On observe une forte implication des soins primaires dans la prévention et le diagnostic du VIH/sida, implication qui s'explique par :

- la faible stigmatisation des personnes séropositives au sein de la population ;
- l'appui des autorités politiques au programme sida et à la coopération inter-services ;
- les initiatives des programmes sida, qui ont une forte capacité de négociation avec les autres services de santé ;
- dans certains cas, la participation des médecins infectiologues spécialisés aux activités des unités de santé primaire.

Cette participation facilite la coopération entre les divers échelons primaire secondaire et tertiaire du système de santé et la prise en charge intégrée des séropositifs. Outre les infectiologues, des médecins de santé publique (sanitaristes) sont fortement impliqués dans les programmes. Ils partagent avec les ONG sida un rôle d'intégrateur entre les diverses composantes de la politique de contrôle : diagnostic, prévention et traitement.

En revanche, sur le terrain et sur un même territoire, il n'y a pas de coopération entre services de santé et ONG. Au contraire, c'est l'ignorance des activités des uns et des autres qui prévaut.

Les conséquences pour la politique de contrôle

Ces modalités de coopération ont des conséquences directes sur la politique de contrôle (*tableau 2*). L'appui des autorités politiques locales et la capacité de négociation du programme sida permettent de mobiliser localement d'importantes ressources tant financières qu'humaines. Ainsi, la participation financière locale est élevée en pourcentage du financement fédéral.

Dans le champ de la prévention, l'implication des unités de soins primaires a pour conséquence une couverture systématique, bien qu'hétérogène, de la population pauvre, car ces unités quadrillent le territoire municipal. En outre, cette implication permet de cibler les femmes enceintes, dont la grossesse est suivie dans ces unités. En parallèle, les ONGs ciblent les personnes à risque telles que

les travailleurs sexuels, les homosexuels, les usagers de drogues intraveineuses. D'autres agissent également au sein de la population générale, en parallèle de l'activité des soins primaires. Les organismes de charité émanant des églises sont puissants. Au total, les intervenants dans le champ de la prévention sont nombreux, leurs actions diversifiées (promotion des préservatifs masculin et féminin, éducation à la santé,...). Au sein des soins primaires et des maternités, la prévention de la transmission mère enfant est effectivement réalisée.

Dans le champ des traitements, on observe une bonne disponibilité des médicaments : antirétroviraux, médicaments pour la prévention et le traitement des infections opportunistes, traitements des infections sexuellement transmissibles. Les centres hospitaliers des villes moyennes prennent en charge les patients des villes de petite taille situées dans leur périphérie. Mais d'importantes carences demeurent : délais d'attente importants pour les consultations, manque de spécialistes, par exemple en psychiatrie, développement limité de l'hospitalisation à domicile, insuffisance relative de lits hospitaliers. Ces carences sont une possible conséquence de la baisse de la pression exercée localement par les ONG. Elles résultent aussi de la focalisation de l'attention sur la disponibilité des antirétroviraux.

Au total, dans ce modèle, une réponse est apportée au problème de la paupérisation et de la féminisation. La réponse à l'intériorisation de l'épidémie se heurte à la résistance des petites municipalités et aux carences en ressources humaines. Il en résulte des lacunes dans la couverture du territoire étatique en matière de prévention et des retards à la prise en charge (prévention, traitement).

Le double appui des autorités locales et des programmes étatiques garantit une certaine stabilité aux programmes sida municipaux. Elle est confortée par l'apport des fonds fédéraux via les politiques incitatives. Mais, deux facteurs créent un risque de banalisation. Il s'agit de la démobilisation relative des ONG sida d'une part et, d'autre part, de la forte implication des soins primaires. En effet, ces unités, et les usagers qui participent à leur gestion, considèrent l'épidémie de sida comme un problème secondaire. Lorsque la population ou les gestionnaires sont interrogés, quelle que soit l'importance de l'épidémie, jamais le VIH/sida n'apparaît comme une priorité.

Le modèle 2 : exceptionnalisme et « enkystement »

Les propriétés du modèle

La discrimination à l'encontre des personnes séropositives est beaucoup plus forte, tant au sein des services de santé que de la famille ou du quartier.

Le groupe d'acteurs coopérant fortement à l'élaboration et à la mise en œuvre de la politique de contrôle est réduit. Il s'agit des programmes sida étatiques et municipaux, des ONG spécifiques du VIH/sida, des centres de dépistage anonymes et des services d'assistance spécialisés. Ces acteurs partagent un impératif : maintenir la politique du VIH/sida comme une priorité de santé dans un climat d'hostilité et de ressources humaines et financières limitées.

Les programmes locaux ne sont pas soutenus par les autorités politiques locales. De plus, les relations sont distantes, voire conflictuelles, entre programmes municipaux et étatiques. Privés de deux soutiens forts, les programmes municipaux ont une capacité de négociation et d'action limitée.

Dans ce contexte, les ONG sida sont un partenaire indispensable des programmes locaux. Ensemble, ils tentent d'imposer l'épidémie de sida comme un problème sanitaire et civique exceptionnel, appelant des réponses publiques exceptionnelles. L'activisme des ONG est soutenu par le programme national sida et relayé par les médias. Avec le recours occasionnel à la justice, il est une condition essentielle pour maintenir une pression sur les pouvoirs publics et les services de santé.

Les unités de soins primaires paraissent dissuadées de s'impliquer dans la politique de contrôle du VIH. Plusieurs raisons l'expliquent : la forte discrimination dans les quartiers où sont implantées ces unités ; l'hostilité ou l'indifférence des autorités politiques locales ; le contrôle social exercé par les ONG sida sur les services de santé ; la non-participation des médecins infectiologues aux consultations de soins primaires. Enfin, il y a peu de médecins de santé publique impliqués dans les programmes sida.

Ainsi, les différents facteurs d'intégration (implication des autorités politiques, présence d'infectiologues à différents niveaux du système de santé, implication de médecins de santé publique) font ici défaut.

Les conséquences pour la politique de contrôle

Dans ce modèle, la politique de prévention cible les groupes à risque traditionnels : homosexuels, usagers de drogue par voie intraveineuse, travailleurs du sexe. Ces groupes à risque ont constitué des ONG, le plus souvent spécifiques du sida, qui sont les maîtres d'œuvre de la politique de prévention, centrée sur la distribution de préservatifs.

Les unités de soins primaires ne participent quasiment pas à la prévention. Elles reçoivent régulièrement des stocks de préservatifs, jugés insuffisants, mais leur distribution ne s'inscrit pas dans une stratégie. Au sein des unités, la discrimination à l'encontre des personnes présentant une infection sexuellement transmissible et/ou vivant avec le VIH est très forte. L'existence d'une épidémie locale est niée.

L'absence de participation des unités de soins primaires à la politique de prévention explique l'absence de couverture territoriale systématique. Les attitudes discriminatoires contribuent au sous-diagnostic du VIH et des infections sexuellement transmissibles, en particulier chez les femmes enceintes.

En matière de traitement, il n'y a pas de problème de distribution des antirétroviraux, qui sont de la responsabilité fédérale. En revanche, les médicaments pour les infections sexuellement transmissibles et les infections opportunistes, qui sont à la charge des états et des municipalités, manquent fréquemment. Enfin, la prise en charge hospitalière est souvent retardée par le manque, réel ou non, de lits disponibles. Mais l'activisme des ONG et la menace du recours à la justice permettent de lever de nombreux obstacles.

Au total, les acteurs de la politique de contrôle peinent à s'adapter à la nouvelle donne épidémiologique. On observe une sorte d'« enkystement » de ces acteurs au sein du système de santé. Ils demeurent isolés, coopèrent peu. La réponse à la paupérisation et à la féminisation de l'épidémie est faible. Cette faiblesse s'explique par :

- l'absence de participation des unités de soins primaires ;
- la focalisation des ONG/sida sur les groupes à risque traditionnels et leur refus de prise en charge de nouveaux enjeux (syphilis congénitale par exemple) ;

– la rareté et la faiblesse des associations représentant les populations pauvres et les femmes ou travaillant pour leur bénéfice.

La réponse à l'intériorisation de l'épidémie se heurte aux mêmes obstacles que dans le modèle 1, accentués par la discrimination et la carence des ressources.

Le modèle 3 : l'exceptionnalisme impossible

Les propriétés du modèle

Le troisième modèle s'inscrit également dans un contexte de forte discrimination au sein du système de santé et des quartiers.

Il est caractérisé par l'absence d'ONG sida puissantes. Les acteurs coopérant entre eux sont ceux des programmes municipaux VIH/sida, les services de soins et de diagnostic, les centres de dépistage anonyme et les services d'assistance spécialisés.

Ainsi, le développement de la politique de contrôle du VIH/sida repose exclusivement sur des acteurs publics, administratifs et opérationnels, du système de santé et les tentatives des programmes sida pour faire émerger des ONG sida échouent.

Bien que bénéficiant de la politique d'incitation mise en place par le ministère de la Santé, ces programmes sont dans une situation de forte dépendance vis-à-vis des autorités politiques municipales. Cette dépendance est renforcée par la relative faiblesse du programme étatique. Entre programmes municipaux et étatiques, les relations oscillent entre coopération et défiance, du fait d'orientations ou de conflits politiques entre leurs autorités de tutelle.

Une grande part des activités de prévention telles que la distribution de préservatifs est confiée à des ONG non spécifiques qui intègrent les activités de prévention du sida parmi leurs autres activités, dont elles ne constituent souvent qu'une composante mineure. Avec le programme sida local, elles sont prestataires de service.

Malgré diverses initiatives prises par les programmes sida, tant à l'échelon national que local, les unités de soins primaires ne participent pas à la politique de contrôle de l'épidémie. Les maternités sont également très peu impliquées. La stigmatisation forte et la fragilité des programmes contribuent à la faible implication des médecins, spécialistes ou non, dans les actions de prévention et de soins des programmes sida. Aux carences financières s'ajoutent de très lourdes carences humaines. Au total, il n'y a pas d'intégrateur de la politique du VIH/sida. Autorités politiques, médecins infectiologues et ONG sida font ici défaut. Cette situation explique le périmètre très réduit de la politique de contrôle.

Les conséquences pour le contrôle de l'épidémie

Dans ce modèle, la mobilisation de ressources financières en complément des ressources fédérales est faible. La prévention dépend presque exclusivement de l'activité des ONG généralistes présentes dans la municipalité. Celles-ci ont un accès limité aux groupes à risque, très stigmatisés, que sont les homosexuels, les toxicomanes et les travailleurs du sexe. En revanche, elles apportent au programme sida l'accès à leur public bénéficiaire, composé de populations pauvres. La couverture géographique est limitée, mais ces ONG sont parfois anciennes, disposant d'importantes ressources, avec une forte implantation locale.

En matière de traitement, on constate également une bonne disponibilité des antirétroviraux, mais une disponibilité irrégulière des médicaments des infections opportunistes et des infections sexuellement transmissibles. Mais la carence générale en médecins retarde diagnostics et prises en charge.

Bien que peu systématisée, la réponse à la paupérisation de l'épidémie existe, grâce à l'activité des ONG non spécifiques. Mais la réponse à l'intériorisation se heurte à la résistance des autorités locales et à la carence en personnels de soins. La réponse à la féminisation de l'épidémie est faible, en raison de la participation limitée des maternités et des unités de soins primaires à la politique de contrôle.

Conclusions

Complémentaire par ses approches et ses résultats des études antérieures consacrées au programme sida brésilien, nous proposons des modèles-types dont l'intérêt dépasse le cadre strict du Brésil.

Au-delà de la politique nationale de contrôle de l'épidémie, qui a permis d'obtenir des résultats remarquables [19, 20], celle-ci met en évidence la diversité des stratégies locales de contrôle et de mobilisation brésiliennes, qui contraste avec l'apparente uniformité du programme brésilien. Elle montre les liens existant entre cette diversité et des éléments contextuels tels que les formes et niveaux de discrimination.

Nos travaux montrent les contenus divers que prennent les notions de décentralisation, de participation, de coopération avec les unités de soins primaires, en fonction des contextes locaux.

Elle remet en question, à la lumière d'une enquête qualitative de terrain, des résultats tenus pour acquis dans d'autres publications [1, 3, 6].

Ainsi, la décentralisation a été considérée comme un élément clé du succès de la politique brésilienne de lutte contre le sida. Nous montrons qu'elle peut remettre en cause la mobilisation politique sur le problème du sida et l'existence même des programmes, tant en raison de la forte discrimination locale et de l'instabilité politique des programmes de santé, que du risque de banalisation du problème du sida. De même, la coopération entre acteurs publics et organisations non gouvernementales est considérée par la plupart des auteurs comme un élément clé du succès brésilien. Nous montrons qu'il faut différencier les situations en fonction des différents types d'ONG, de leurs activités et de la phase du programme. Le rôle des ONG apparaît déterminant pour assurer une mobilisation à la phase initiale du programme. Mais, comme l'a montré l'analyse des modèles 1 et 2, leur action pourrait, par la suite, avoir des effets limitants en termes de couverture et de « soutenabilité ».

Cette analyse de la décentralisation et du rôle des ONG contribue à expliquer, par exemple, la diversité des résultats enregistrés au Brésil dans le domaine de la prévention de la transmission mère-enfant ou de la prise en charge des infections sexuellement transmissibles [21].

Les modèles-types que nous décrivons ont leurs logiques propres, leurs points forts, leurs faiblesses (*tableau 3*) et leurs conséquences spécifiques en termes de santé publique. Nous pensons qu'ils peuvent être utiles à l'analyse des politiques de lutte contre le sida et aux décisions de santé publique dans d'autres contextes de pays à ressources limitées.

Ces modèles mettent en évidence deux contradictions importantes ayant des implications opérationnelles.

Il s'agit d'une part de la contradiction entre mobilisation et couverture des populations : une mobilisation politique est nécessaire pour surmonter les contraintes financières et de ressources humaines inhérentes au système de santé brésilien. Cette mobilisation politique est initiée par les ONG et s'appuie sur les médias, le pouvoir judiciaire, et, parfois, les partis politiques locaux. Elle est une condition pour surmonter la double barrière de la stigmatisation et des rationnements. Cependant, elle a un effet pervers immédiat : elle crée, pour les autres acteurs du système de santé, un coût élevé à s'engager dans la lutte contre le sida, lié à la publicisation de l'action publique et au contrôle associatif. Cette non-participation a pour conséquence une couverture limitée des populations pauvres.

Tableau 3
Forces et faiblesses des trois modèles

	Type ou modèle n° 1	Type ou modèle n° 2	Type ou modèle n° 3
Principales forces	<ul style="list-style-type: none"> – Prise en compte de l'enjeu VIH/sida à tous les niveaux du système de santé – Circulation possible du patient entre les différents niveaux primaires, secondaires et tertiaires du système de santé, sans blocage important – Importante couverture de la population, due (1) à la participation des unités de soins primaires et (2), à la participation d'ONG généralistes, ce qui permet de répondre au moins partiellement à la nouvelle donne de l'épidémie en termes de couverture, de diagnostic et de prévention – Consensus entre décideurs favorisant stabilité et continuité à court terme du programme sida ; dialogue favorisant la coopération des différents acteurs locaux – Participation des médecins aux différents niveaux du programme de santé 	<ul style="list-style-type: none"> – Niveau de pression politique et médiatique exercée par ONG sida sur décideurs pour permettre la captation des ressources rares – Dans un contexte de discrimination forte, maintien d'une filière spécifique et identifiée de soins consacrée aux patients séropositifs au sein du système de santé – Dans un contexte d'absence de soutien politique ou de franchise hostilité, capacité à maintenir le programme sida à un niveau de priorité élevé – Protection assez efficace des patients séropositifs victimes de discrimination 	Présence d'ONG généralistes couvrant la population pauvre et intégrant le problème du VIH dans une approche d'éducation à la santé

Principales faiblesses	<ul style="list-style-type: none"> – Risque de « surnormalisation » de la politique du VIH sida, <i>i.e.</i> sa disparition comme priorité de santé, alors même que l'épidémie continue de progresser et de s'étendre dans des populations de plus en plus marginalisées socialement – Institutionnalisation des ONG sida et non prise en charge des nouveaux enjeux de santé, telles femmes enceintes et population générale pauvre – Dysfonctionnements du système de soins primaires retentissant sur la qualité de la prévention, du diagnostic et de la prise en charge – Faible coopération entre ONG et unités de soins primaires sur le terrain (non partage d'information, pas de communications), d'où efficacité limitée 	<ul style="list-style-type: none"> – Pression exercée sur les structures de soins s'impliquant dans le VIH/sida et caractère conflictuel des relations avec les autorités, contribuant à décourager l'implication des structures de santé dans la politique en matière de VIH/sida – Couverture largement incomplète des femmes et de la population générale pauvre, du fait de la non-participation des unités de soins primaires – Divergences marquées entre ONG généralistes et ONG sida 	<ul style="list-style-type: none"> – Absence « d'advocacy » – Manque de ressources financières et humaines – Absence d'ONG sida – Couverture limitée de la population pauvre
Recommendations	<ul style="list-style-type: none"> – Maintenir un financement direct des ONG par l'échelon fédéral (<i>i.e.</i> différent de la politique d'incitation, en ciblant la mise en œuvre d'activité « d'advocacy » et le travail auprès des populations nouvellement atteintes) – Créer des bénéfices pour les personnels soignants des unités de soins primaires à l'investissement dans le champ du VIH (filières universitaires) – Cibler les campagnes d'information et d'éducation à la santé auprès des responsables de quartier élus par la population 	<ul style="list-style-type: none"> – Poursuivre la lutte contre les discriminations en suscitant l'intervention d'autres acteurs tels que les églises, les écoles,... – Développer les avantages nets à l'investissement dans le champ du VIH/sida pour les structures de soins primaires – Stimuler les médecins des services de référence à intervenir dans les échelons inférieurs 	<ul style="list-style-type: none"> – Priorité d'impliquer par des incitations financières importantes les ONG généralistes dans le champ du VIH, de protéger et d'aider les petits noyaux, groupes ou associations spécifiques sida et de former le personnel administratif local du programme et le personnel soignant des hôpitaux – Au niveau local pour le programme sida, renforcer les liens avec les unités de soins primaires et les ONG généralistes autour d'une alliance non exceptionnaliste – Intensifier la lutte contre les discriminations

Il s'agit d'autre part de la contradiction entre la couverture des populations et la durabilité des programmes. Lorsque les unités de soins primaires s'impliquent dans la lutte contre le sida, au sein du système brésilien tel qu'il fonctionne, l'infection par le VIH/sida n'apparaît jamais, quel que soit le contexte épidémiologique, comme une priorité. Au contraire, les populations pauvres urbaines, qui participent à la gestion des unités de soins primaires, relèguent l'épidémie au rang d'un problème comme un autre, voire d'un faux problème. Cette banalisation de la question de l'infection apparaît donc comme une conséquence, de la participation des unités de soins primaires à la lutte contre le VIH/sida. Or cette participation permet par ailleurs une meilleure couverture à court terme de la population.

Références bibliographiques

1. Levi GC, Vitoria MA. Fighting against AIDS : the Brazilian experience. *AIDS* 2002 ; 16 : 2373-83.
2. Mesquita F, Doneda D, Gandolfi F, Nemes MI, Andrade T, Bueno R, et al. Brazilian response to the Human Immunodeficiency Deficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Epidemic among Injection Drug Users. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 (suppl 5) : S382-5.
3. Galvão J. Access to antretroviral drugs in Brazil. *Lancet* 2002 ; 360 : 1862-5.
4. Bastos FI, Szwarcwald CL. AIDS e pauperização : principais conceitos e evidências empíricas. *Cad Saude Publica* 2000 ; 16 (suppl 1) : 65-76.
5. Brito AM de, Castilho EA de, Landmann Szwarcwald C. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil : uma epidemia multifacetada. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001 ; 34 : 207-17.
6. Berkman A, Garcia J, Muñoz-Laboy M, Paiva V, Parker R. A critical analysis of the Brazilian response to HIV/AIDS : lessons learned for controlling and mitigating the epidemic in developing countries. *Am J Public Health* 2005 ; 95 : 1162-72.
7. Weyland K. Social movements and the state : The politics of health reform in Brazil. *World Development* 1995 ; 23 : 1699-712.
8. Fleury S, Bolinguer G, Campos G. *Reforma sanitaria : Brasil e Italia*. HUCITE/CEBES, São Paulo, 1988.
9. Fleury S. Reshaping health care in Latin America : toward fairness ? In : Fleury S, Belmartimo S, Baris E, Eds, *Reshaping health care in Latin America*. The International Development Research Center, Ottawa, 2000.
10. Bastos FI, Kerrigan D, Malta M, Carneiro-da-Cunha C, Strathdee S. Treatment for HIV/AIDS in Brazil : strengths, challenges, and opportunities for operations research. *AIDScience* 2001 ; 1. Available at : <http://aidscience.org/Articles/aidscience012.pdf>. Accessed January 3, 2008.

11. Galvão J. As respostas das organizações não-governamentais brasileiras frente à epidemia de HIV/AIDS. In : Parker R, Ed, *Políticas, Instituições e AIDS*. Jorge Zahar, ABIA, Rio de Janeiro, 1997.
12. Rolnik R. *Territorial exclusion and violence : the case of São Paulo, Brazil*. Washington DC : Woodrow Wilson International Center for Scholars. Comparative Urban Studies Occasional Papers, Series 26, Washington DC, 1999.
13. Pan American Health Organization. *Profile of the health service system of Brazil*. PAHO, Washington, 2001.
14. Crozier M, Thoenig JC. The regulation of complex organized systems. *Administrative Science Quarterly* 1976 ; 21 : 547-70.
15. Setbon M. *Pouvoirs contre SIDA*. Seuil, Paris, 1993.
16. Thoenig JC. Politiques publiques et action publique. *Revue internationale de politique comparée* 1998 ; 2 : 188-203.
17. Bayer R. Public health policy and the AIDS epidemic. An end to HIV exceptionalism ? *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1500-4.
18. Rosenbrock R, Dubois-Arber F, Moers M, Pinell P, Schaeffer D, Setbon M. The normalization of AIDS in Western European countries. *Soc Sci Med* 2000 ; 50 : 1607-29.
19. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003 ; 17 : 1675-82.
20. Teixeira PR, Vitoria MA, Barcarolo J. The brazilian experience in providing universal access to antiretroviral therapy. In Moatti JP, Coriat B, Souteyrand Y, Barnett T, Dumoulin J, Flori YA, Eds, *Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries. Issues and challenges*. Anrs, Paris, 2003, 109-35.
21. de Brito AM, de Sousa JL, Luna CF, Dourado I. Trends in maternal-infant transmission of AIDS after antiretroviral therapy in Brazil. *Rev Saude Publica* 2006 ; 40 (suppl) : 18-22.

Chapitre 13

La coopération entre le programme sida brésilien et la Banque mondiale : leçons d'un partenariat durable pour les pays du Sud

Guillaume LE LOUP¹, Andreia Pereira de Assis², Maria Helena COSTA COUTO³, Jean-Claude THOENIG⁴, Sonia FLEURY⁵, Kenneth CAMARGO⁶, Bernard LAROUZÉ⁷

Résumé

La Banque mondiale a favorisé le passage à l'échelle du programme brésilien, en particulier, malgré son opposition initiale, la mise en œuvre effective du traitement universel et gratuit. Les accords AIDS I, II, III et AIDS SUS ont garanti un financement pluriannuel de la lutte contre le sida, favorisant l'investissement des décideurs locaux et nationaux. Les capacités de préparation et de négociation des administrations impliquées, le choix clair d'une stratégie de contrôle de l'épidémie et le soutien politique national donné au programme sida ont été des facteurs essentiels de réussite. L'exemple brésilien montre qu'une coopération durable entre une institution internationale et un programme national peut être particulièrement significative pour un programme public, lors des phases initiales de mobilisation, qui permet d'inscrire le problème sur l'agenda politique et institutionnel et lorsque, au contraire, la normalisation du problème se développe du fait de la démobilisation de plusieurs des principaux acteurs.

Mots-clés : institutions internationales, « soutenabilité », coopération, VIH/sida

Les années 2000 ont été marquées par une transformation profonde de la prise en compte des problèmes de santé publique à une échelle internationale. La mobilisation sans précédent de ressources financières consacrées aux

¹ Unité mixte de recherche Inserm 707/université Pierre et Marie Curie. Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Tenon, Paris, France.

² Escola Brasileira de Administração Pública e de Empresas – EBAPE, Fundação Getúlio Vargas, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

³ Departamento de Política, Planejamento e Administração em Saúde, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

⁴ Recherche en management, université de Paris-Dauphine, France.

⁵ Escola Brasileira de Administração Pública e de Empresas – EBAPE, Fundação Getúlio Vargas, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

⁶ Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

⁷ Unité mixte de recherche Inserm 707/université Pierre et Marie-Curie, Paris, France. Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil.

principales pathologies affectant les pays du Sud, notamment le VIH, le paludisme et la tuberculose, s'est accompagnée de l'émergence de nouveaux acteurs, en particulier les initiatives globales de santé⁸ et les partenariats publics-privés, qui jouent désormais un rôle majeur dans la définition et la mise en œuvre des programmes de santé.

Cette transformation a permis d'obtenir d'incontestables résultats positifs, tels que l'accès de plusieurs millions de patients des pays du Sud à la trithérapie antirétrovirale ou la diminution de la transmission du paludisme en Afrique sub-saharienne. Mais elle a aussi suscité, à la fin de la décennie 2000, des interrogations quant à son impact à moyen et long termes sur les programmes et les systèmes de santé bénéficiaires [2]. De manière plus générale, ces interrogations ont porté sur les modalités et les effets de la coopération dans le champ de la santé entre les institutions internationales, les initiatives globales de santé et les pays du Sud.

La coopération entre le programme sida brésilien et la Banque mondiale offre un modèle instructif d'analyse et de réflexion dans ce domaine pour trois raisons :

- il s'agit d'un double succès - succès de la politique de contrôle de l'épidémie et de la coopération entre les deux partenaires –, qui s'est renouvelée à plusieurs reprises ;
- cette coopération s'est engagée et construite dans un contexte marqué par des divergences stratégiques des deux partenaires quant aux modalités de contrôle de l'épidémie ;
- cette coopération s'est prolongée pendant deux décennies, de sorte qu'elle a participé à la politique de lutte contre le VIH/sida et l'a accompagnée à des étapes très variées de sa mise en place et de son développement.

L'objectif de notre étude sur la coopération entre la Banque mondiale et le programme sida brésilien était d'en décrire les modalités, les dimensions politiques, organisationnelles et sanitaires, les effets aux échelons national et local et, enfin, d'en tirer des leçons pour les autres pays du Sud.

Méthodes de recherche

La collecte des données

Le travail de recherche a comporté :

- des entretiens semi-directifs individuels et confidentiels, avec des acteurs-clés de la politique brésilienne de lutte contre le sida, publics ou non gouvernementaux, aux échelons national et local, dans deux états brésiliens (l'État de São Paulo et l'État de Para) en 2006 et 2007 ;
- pendant la même période, l'observation directe de l'activité des acteurs de la politique de contrôle du sida et du système de santé brésilien et de la façon dont ils coopèrent au sein des structures spécialisées de prise en charge des patients, des unités de soins primaires du système public de santé, des programmes sida locaux et des organisations non gouvernementales (ONG) ;

⁸ Global Health Initiatives, définies comme "A blueprint for financing, resourcing, coordinating and/or implementing disease control across at least several countries in more than one region of the world" [1].

- une étude documentaire détaillée (comptes rendus de réunions, rapports d'activité, projets, etc.) menée jusqu'en 2009 à partir des documents de la Banque mondiale et des différents autres acteurs de la politique brésilienne ;
- l'analyse secondaire des données d'études réalisées par des tiers et des publications nationales et internationales, menée également jusqu'en 2009.

L'analyse des données

Nos travaux se sont appuyés sur les concepts et les méthodes utilisés, d'une part dans l'analyse stratégique et systémique et, d'autre part, dans l'analyse des politiques publiques, concepts et méthodes qui ont été présentés en détail par ailleurs [3,4]. Brièvement, l'analyse stratégique et systémique identifie les acteurs impliqués dans l'action organisée, les modalités et le degré de leur implication, les stratégies rationnelles qu'ils déploient pour maximiser leur pouvoir et les bénéfices qu'ils retirent de l'action organisée. L'ensemble des stratégies et des coopérations qui en résultent forme un système caractérisé par une régulation spécifique. L'analyse des politiques publiques porte sur les différentes étapes de leur élaboration et de leur mise en œuvre par des acteurs publics et/ou non gouvernementaux et sur la manière dont elles induisent le changement social.

Résultats

La Banque mondiale, acteur de l'exceptionnalisme brésilien

Le concept d'exceptionnalisme, tel qu'il a émergé dans le contexte du sida, renvoie à la mise en œuvre de mesures, de politiques, de dispositifs, d'approches qui rompent avec ce qui était pratiqué auparavant et bouleversent les pratiques sanitaires antérieures. Comme l'ont écrit Rosenbrock et coll. : *“HIV infections and the outbreak of AIDS attracted not only special attention in all the countries impacted but also led to a high degree of readiness to try out innovative processes as well as to institutionalize matters and disburse large amounts of money – AIDS became the exception from many rules in health policy, prevention and patient care.”* [5].

La dynamique politique de l'exceptionnalisme brésilien

Deux configurations principales d'acteurs, intervenant dans l'élaboration et la mise en œuvre de la politique brésilienne de contrôle du VIH/sida, se sont succédées au cours des 20 premières années de l'épidémie :

- de 1981 jusqu'au milieu des années 1990, deux acteurs s'affirment sur une scène nationale fragmentée ; il s'agit, d'une part, des secrétariats d'État à la Santé et, d'autre part, des populations touchées par l'épidémie, qui s'organisent progressivement au sein d'associations ; celles-ci acquièrent rapidement une forte capacité d'expression et d'action ; ces deux acteurs coopèrent pour définir la première réponse à l'épidémie, principalement à l'échelon des états ;
- à partir du milieu des années 1980, le programme national sida se structure progressivement au sein du ministère de la Santé. Parallèlement, différents partenaires internationaux, en particulier la Banque mondiale, développent des programmes de coopération. Désormais, la politique se construit principalement entre quatre acteurs interdépendants au sein d'une « alliance exceptionnaliste »

originale : outre le programme national et la Banque mondiale, ce sont les ONG et les états. Jusqu'aux années 2003-2004, cette configuration d'acteurs définit les modalités de la réponse brésilienne à l'épidémie et conduit le passage à l'échelle.

D'une part, les quatre acteurs principaux partagent tous un besoin de reconnaissance sur une scène sur laquelle leur place reste à affirmer ou, dans le cas des états, à réaffirmer. La lutte contre le sida leur offre un terrain pour renforcer leur rôle et leurs compétences. D'autre part, ils ont un intérêt partagé à ce que le VIH/sida soit reconnu, dans le contexte brésilien, aussi longtemps que possible, comme un problème public exceptionnel appelant des réponses exceptionnelles. Par problème public, nous entendons un problème concernant la société dans son ensemble, créant une demande sociale forte et justifiant la mobilisation et l'intervention des autorités politiques, dans un climat d'incertitudes et de controverses sur les stratégies à mettre en œuvre pour résoudre le problème [3]. La crainte d'une généralisation de l'épidémie à l'ensemble du pays suffit à créer, à la fin des années 1980, une demande sociale importante. Cette notion de problème public se différencie de la notion de problème de santé publique qui « correspond à l'intervention programmée des pouvoirs publics pour répondre à une maladie, à l'aide d'une action déterminée par un processus de décision technique, compte tenu de l'existence de moyens capables de répondre à la maladie ou de la prévenir. » [6]. Pour les quatre principaux acteurs, le VIH/sida constitue un problème « public » parce qu'il est, en raison de ses caractéristiques propres, une menace pour l'ensemble de la société brésilienne à un double niveau : menace pour la santé individuelle et menace civique et politique par les risques de discrimination à l'égard des malades et d'atteinte aux droits et libertés de chaque Brésilien. L'épidémie de sida a valeur de test quant à la capacité de la société brésilienne à se démocratiser. Comme l'a exprimé un activiste brésilien célèbre, Herbert de Sousa, dit Betinho, dans le sida, la mort physique est précédée d'une mort sociale, comme dans le cas de la lèpre dont le Brésil demeure l'un des principaux foyers.

Enfin, tous ces acteurs bénéficiant de ressources au minimum politiques (et dans trois cas sur quatre, à la fois politiques et financières), chacun peut contribuer à satisfaire les objectifs stratégiques de chacun des autres acteurs. Ainsi, dans les années 1990, les principaux acteurs de la politique brésilienne du sida partagent une règle commune, non explicite, mais qui peut être ainsi formulée : maintenir le plus longtemps possible au Brésil l'exceptionnalisme du VIH/sida, quand bien même la menace d'une épidémie généralisée viendrait à disparaître. Dans ce but, chaque acteur est prêt à faire des concessions concernant sa propre conception des moyens de contrôle de l'épidémie. Ainsi, se met en place une dynamique d'exceptionnalisme qui structure le passage à l'échelle brésilien.

Les ONG, émanations des groupes vulnérables, adressent des demandes fortes aux pouvoirs publics, au ministère et aux états. Ce sont des demandes de services sociaux (prévention et traitement), de garanties juridiques, de reconnaissance politique et de participation au programme. En échange, les associations permettent à ces groupes vulnérables d'accéder à la prévention et aux soins et de participer à la mise en œuvre de la politique de contrôle. Après les états, le ministère de la Santé ne peut que répondre à ces demandes publiques de prévention et de traitement, d'autant que le programme sida offre précisément

au ministère l'occasion de mener un programme thérapeutique exemplaire par son universalité et sa gratuité.

Les relations entre le programme sida et la Banque mondiale : des négociations complexes aux enjeux multiples

En entrant dans de longues négociations avec la Banque mondiale, le ministère de la Santé n'ignore pas qu'il choisit comme principal partenaire une institution internationale dont la vision du contrôle de l'épidémie est profondément différente de la sienne. Mais la négociation avec la Banque mondiale, renouvelée à deux reprises, offre au ministère une double opportunité : d'une part rassembler sous son autorité, en tant que négociateur, tous les acteurs de la lutte contre le sida au Brésil ; d'autre part, avoir accès à une source de financement internationale importante.

Pour la Banque mondiale, l'implication dans le programme sida permet de relancer la coopération dans le domaine social et sanitaire avec le Brésil et de promouvoir son approche de la santé qui accorde une large place aux organisations communautaires et aux structures décentralisées. Ses relations avec le programme national sida brésilien se développent principalement au sortir des problèmes organisationnels et politiques qui affectent le programme national au début des années 1990.

La première décennie du programme est en effet marquée par une crise majeure de 1990 à 1992, qui l'affaiblit face aux états et aux institutions internationales. Cette crise majeure est directement liée à la réorganisation du programme sida sous la présidence Collor, au cours de laquelle le gouvernement s'est efforcé de mettre en œuvre un programme libéral de réduction drastique de l'intervention de l'état dans tous les domaines, repassant ses responsabilités aux autres niveaux de gouvernement (états, municipalités) et/ou à la société civile. Il est prévu, à la place d'une structure nationale, de créer des commissions municipales sida chargées de la mise en œuvre de la politique. Par ailleurs, à la suite d'une polémique portant sur la participation à un essai clinique de vaccin, les relations avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sont interrompues à la même période.

Au même moment, les relations entre le gouvernement brésilien et la Banque mondiale sont complexes, en raison des difficultés rencontrées pour la mise en œuvre de trois programmes définis au cours des années 1980 : Northeast Health Services (1986, prêt de 59 millions d'US\$), Northeast Endemic Disease Control (1988, prêt de 109 millions d'US\$), Amazon Basin Malaria (1989, 99 millions d'US\$). Le projet de 1988 comprend un faible montant consacré aux activités de prévention du VIH/sida (7 millions d'US\$) [7]. Cependant, à la fin des années 1980, la Banque mondiale publie un rapport prévoyant une explosion des années de sida, en concluant « les perspectives sont sombres » [8].

Les relations entre le ministère de la Santé et la Banque mondiale s'amélioreront au cours des années suivantes et déboucheront, à la demande du gouvernement brésilien, sur un premier accord de prêt, AIDS I (1994-1998), longuement négocié. Ce prêt sera suivi de deux autres : AIDS II (1998-2003) et AIDS III (en 2003). Ces derniers ont fait l'objet d'une préparation intense du côté brésilien, orchestrée par le programme national. Ces accords donnent l'opportunité à la Banque mondiale de faire prévaloir sa stratégie dans le secteur sanitaire,

exprimée dans le rapport « Investing in Health » [9] et sa stratégie de lutte contre l'épidémie telle qu'elle a été formulée dans le rapport « Confronting AIDS » de 1997 [10] :

- primauté accordée à la prévention fondée sur un changement des comportements individuels ;
- non-« soutenabilité » financière du financement public de l'accès universel aux traitements antirétroviraux ;
- décentralisation nécessaire des programmes de lutte contre le sida ;
- forte participation des ONG à la mise en œuvre du programme et implication de la Banque dans le financement de leur développement et de leurs actions.

Ces négociations sont aussi, pour la Banque, l'occasion d'affirmer son rôle international dans le champ de la santé, qui s'inscrit ainsi dans une stratégie plus large en termes d'investissements sous la forme de prêts.

À l'heure des programmes d'ajustement et des crises financières qui marquent les années 1980 et 1990, la Banque mondiale dispose de deux cartes maîtresses dans ses relations avec le programme national et le ministère de la Santé : d'une part, le prêt et, d'autre part, la capacité d'accorder à un état une crédibilité financière internationale. La Banque peut négocier sur cette base pour faire reconnaître son rôle de force de proposition et d'acteur opérationnel dans le domaine de la santé, envisagé comme un levier de développement collectif.

Enfin, les états, principalement ceux dans lesquels l'épidémie est la plus intense, ne peuvent supporter seuls le coût financier de la politique de contrôle et de prise en charge. Mais leur engagement dans la lutte contre le VIH/sida peut leur apporter, là où la demande sociale est forte, un triple bénéfice : sur la scène politico-administrative locale, par les relations tissées avec le réseau associatif ; dans le champ de la santé, où les états ont, dans bien des cas, une position d'innovateurs vis-à-vis du ministère de la Santé et de coordonnateurs d'initiatives vis-à-vis des municipalités. C'est le rôle qu'a joué, et que continue de jouer pleinement le programme de l'État de São Paulo, qui fait figure de référence pour l'ensemble du Brésil et dont les cadres ont été appelés par deux fois à diriger le programme national.

Les stratégies des acteurs, comme la dynamique de leurs relations conduisent donc à traiter l'épidémie de VIH/sida comme un problème public exceptionnel, défini comme une menace sanitaire et civique pour l'ensemble de la population. Cet exceptionnalisme perdurera au Brésil pendant les années 1990 et au début des années 2000 : le choix d'un traitement par trithérapie universel et gratuit, la position du programme sida au sein du ministère de la Santé jusqu'au début de la décennie 2000, la mobilisation médiatique et associative sur le VIH/sida sont autant de manifestations de cet exceptionnalisme. Celui-ci est entretenu par le jeu des acteurs : les accords avec la Banque mondiale sont renouvelés, les associations s'organisent au sein de réseaux puissants capables de se faire entendre des médias et des décideurs politiques, la coopération avec le programme national s'institutionnalise.

Ce premier cercle de quatre acteurs (ministère de la Santé, Banque mondiale, états, ONG/sida), qui forme l'alliance « exceptionnaliste » brésilienne, a recours, lorsque les négociations se bloquent, à un deuxième cercle d'acteurs, formé des responsables politiques dont certains se constituent, au début des années 2000, en groupes parlementaires consacrés au VIH/sida, des médias, de l'appareil

judiciaire. L'intervention de ce deuxième cercle a généralement pour effet de conforter l'exceptionnalisme du VIH/sida et de résoudre les conflits, qu'il s'agisse de solutions judiciaires ou de déblocages obtenus à la suite de l'intervention du pouvoir exécutif local ou fédéral. Ce deuxième cercle constitue un recours pour les acteurs du premier cercle, en cas de problèmes mettant en jeu l'accès des patients, collectivement ou individuellement, aux traitements et aux soins. Il a joué un rôle important lors de l'élaboration de la loi de 1996 garantissant l'accès universel et gratuit aux traitements antirétroviraux, dans les situations de pénurie d'antirétroviraux ou de médicaments pour la prévention et le traitement des infections opportunistes, à l'échelle du pays ou des états, et, enfin, lorsque des patients vivant avec le VIH se sont vus refuser des lits d'hospitalisation.

La Banque mondiale et le passage à l'échelle du programme sida brésilien (1993-2002)

Les deux premiers accords AIDS interviennent à une période décisive de la réponse brésilienne à l'épidémie, celle de la mise en place, dans l'ensemble de ce pays aux dimensions continentales, d'une stratégie de contrôle associant prévention et accès universel au traitement antirétroviral. Les accords AIDS I et II constituent des leviers puissants de ce passage à l'échelle.

Le premier programme AIDS I

Il s'élève à 250 millions d'US\$, dont 160 sous la forme d'un prêt de la Banque mondiale [11-13]. Il est centré sur les activités de prévention et de surveillance de l'épidémie.

Les 27 états du pays et 41 municipalités sont sélectionnés pour recevoir des financements dans le cadre de cet accord, mais l'autorité du programme national est clairement établie, notamment par les conditions posées pour obtenir ces financements. Les états et les municipalités doivent établir un plan d'action débouchant sur la signature d'accords contractuels avec le programme national. AIDS I institue donc le programme national comme l'interlocuteur direct et unique de la Banque mondiale et comme l'interface obligée avec les structures décentralisées pour la répartition des 115 millions d'US\$ dollars dévolus à ces structures.

Par ailleurs, AIDS I prévoit le financement des ONG intervenant dans le champ de la prévention. Au cours de cet accord, 181 ONG ayant présenté au total 444 projets reçoivent directement des fonds du programme national pour des actions d'information, de prévention et de soutien/accompagnement, ciblant principalement trois groupes vulnérables : les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse, les travailleurs du sexe. Parmi ces projets, 62 % sont menés dans la région du Sud-Est, 20 % dans le Nord-Est, 10 % dans le Sud, 7 % dans le Centre-Ouest et 2 % dans le Nord. Le choix des ONG bénéficiaires repose sur la soumission compétitive de projets évalués par une commission indépendante composée de membres d'institutions scientifiques et d'universités et sur l'acceptation d'une évaluation par le programme national sur la base d'un même contrat standardisé pour toutes les ONG.

Enfin, AIDS I établit une ligne d'action qui sera conservée ultérieurement : la formation (« capacitation » selon le terme brésilien) des personnels de santé

dans le domaine du VIH/sida, dont bénéficieront 21 000 professionnels au cours de ce premier projet.

L'accord AIDS II

Il couvre la période 1999-2002 [13-16]. Il intervient dans un contexte de crise financière nationale. Il est négocié par le programme national, en dépit de résistances au sein de l'administration brésilienne, en particulier de la part de la COFIEX (commission des financements extérieurs), organisme dont la fonction est d'approuver les partenariats externes des différents ministères, dont le ministère de la Santé. Cet accord intervient peu après que le gouvernement brésilien ait adopté le principe d'un accès universel et gratuit à la trithérapie antirétrovirale hautement active. Les discussions bilatérales autour de ce nouvel accord révèlent d'importantes divergences entre le programme national et la Banque mondiale sur le financement public de l'accès universel et gratuit aux antirétroviraux.

Toutefois, l'accord AIDS II n'est pas seulement centré sur la prévention. Il porte également, comme AIDS I, sur le renforcement des structures de soins qui assurent le suivi des patients et la mise en œuvre de leurs traitements. AIDS II s'élève à 300 millions d'US\$ (dont 165 millions de la Banque mondiale). Il repose, à la différence d'AIDS I dont le domaine d'intervention était plus limité, sur quatre principes guidant les interventions financées : la décentralisation, la « soutenabilité », l'institutionnalisation et la participation politique.

Les accords successifs contribuent directement à la mise en place d'un programme sida « vertical », placé au sein du système public de santé et disposant de ses propres unités de diagnostic et de traitement spécialisé ambulatoire. L'accord AIDS II permet ainsi de soutenir 145 unités d'assistance spécialisée, 66 unités intra-hospitalières, et 50 unités de soins à domicile consacrées au VIH/sida [17].

Les femmes et les enfants sont inclus parmi les groupes vulnérables prioritaires.

Pendant les cinq années du programme AIDS II, le nombre d'ONG et de projets associatifs financés connaît une progression très forte, passant respectivement de 181 à 785, et de 444 à 2 183.

Les accords AIDS I et AIDS II constituent donc un outil important dans la réalisation du passage à l'échelle du programme sida brésilien au cours de la décennie 1990. Mais cette coopération, soutenue par la dynamique de l'exceptionnalisme, a également des effets induits, indirects. En premier lieu, l'exceptionnalisme du VIH/sida favorise la mise en place d'un programme vertical et freine la décentralisation des actions de lutte contre l'épidémie, bien que l'intégration et la décentralisation soient deux aspects majeurs de la stratégie sanitaire de la Banque mondiale. Mais, plus encore, en soutenant la création et le développement d'ONG consacrées au VIH, la Banque mondiale contribue indirectement, via le développement de cette force d'*advocacy* et de revendications, à créer les conditions politiques de la mise en œuvre d'un accès universel et gratuit à la trithérapie antirétrovirale, alors que dans la décennie 1990, elle s'opposait à cette option, tant pour des raisons économiques qu'épidémiologiques. Ces revendications des ONG ont été rendues possibles par l'existence d'un système universel et intégral de santé publique qui a été maintenu, y compris pendant les gouvernements les plus libéraux.

La Banque mondiale et la « soutenabilité » du programme brésilien (2002...)

Au tournant des années 2000, au moment-même où la politique brésilienne de lutte contre le VIH/sida est reconnue comme un modèle pour les pays du Sud, l'épidémie brésilienne connaît une mutation profonde qui affecte durablement le programme.

Cette mutation a été caractérisée par les épidémiologistes brésiliens par les termes de *feminização, paupérisação, interiorização*. Ainsi, depuis le milieu des années 1990, l'épidémie atteint, avec une fréquence croissante, la population féminine et la population à bas niveau de revenu et d'éducation. Initialement concentrée dans les principales villes du Sud et du Sud-Est du pays, l'épidémie s'est progressivement étendue vers les régions nord et ouest du pays et vers les petites et moyennes municipalités [18-20].

Cette évolution épidémiologique a eu plusieurs conséquences majeures pour le programme. D'une part, la capacité de ces groupes à s'organiser et à participer à la réponse à l'épidémie y est en général moindre, par comparaison avec les groupes les plus touchés au début de l'épidémie (en particulier, hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, travailleurs du sexe). D'autre part, le système de santé présente davantage de carences et est plus fragile à l'intérieur du pays, en particulier dans les régions nord et nord-est, mais également dans les quartiers pauvres des grandes villes, ce qui pose le problème de la carence des moyens humains et financiers disponibles pour mettre en œuvre la politique de contrôle et de prise en charge.

Parallèlement, l'augmentation du coût des médicaments antirétroviraux, associée à l'augmentation du nombre de patients traités et à l'allongement de la durée de vie des personnes vivant avec le VIH pose le problème du financement de la politique d'accès universel et gratuit au traitement [21-23].

Dans le contexte de cette double évolution épidémiologique et financière, le programme sida est confronté, dès le début des années 2000, à la question de sa soutenabilité à moyen et long termes. L'une des réponses apportées au niveau national est de relancer la décentralisation de la politique de lutte contre le VIH, afin d'impliquer plus fortement sur les plans administratif, médical et financier, l'ensemble des états et près de 500 municipalités prioritaires, dont de nombreuses municipalités de l'intérieur. Cette politique nationale de relance, dite politique d'« *incentivos* », a été mise en place à partir de 2002, avec un triple objectif [24] : mieux atteindre les populations socialement ou géographiquement marginalisées ; favoriser l'articulation de la politique sida avec la politique de santé ; « assurer la durabilité du programme », c'est-à-dire, en fait, impliquer davantage les échelons décentralisés dans le financement du programme.

Cette politique d'« *incentivos* » donne aux municipalités et, secondairement, aux états la responsabilité de l'élaboration d'un plan annuel de lutte contre le sida à l'échelle de leur territoire, en contrepartie d'incitations financières qui leur sont versées. Cette politique consacre surtout l'émergence des municipalités brésiliennes dans la lutte contre le sida : c'est à leur échelon que doivent être élaborés le premier plan de lutte, la définition des principales priorités, la cohérence des actions. Tous les états et les municipalités, pré-sélectionnés sur des critères variés (incidence des cas de sida, capacité de gestion, etc.) et représentant 90 % des cas de sida du pays, sont éligibles.

Les compétences offertes dans ce cadre aux municipalités sont vastes. Il leur revient d'abord d'établir le diagnostic épidémiologique sur leur territoire et de qualifier le problème que pose l'épidémie. Ensuite, les administrations locales doivent définir les priorités au sein d'un plan d'actions et d'objectifs (Plano de Ações e Metas), selon quatre axes :

1. promotion de la santé, prévention et protection de populations ;
2. diagnostic, traitement et assistance. Les municipalités sont responsables, avec les états, des médicaments pour le traitement des infections opportunistes et des maladies sexuellement transmissibles ; en revanche, l'approvisionnement des unités de soins en antirétroviraux reste de la responsabilité du gouvernement fédéral ;
3. développement institutionnel ;
4. partenariat avec les ONG. De ce dernier point de vue, il est indispensable, pour bénéficier des incitations financières, que les ONG travaillant dans le domaine du sida soient associées à l'élaboration du plan ; d'autre part, les fonds versés aux ONG doivent représenter au moins 10 % des sommes apportées par le gouvernement fédéral (si la somme représente moins de 10 %, la différence doit être reversée au gouvernement fédéral). Les fonds provenant du gouvernement fédéral doivent être, sous peine de sanctions, spécifiquement affectés par les municipalités à la politique de contrôle du sida.

Plusieurs configurations locales se mettent en place [25]. La principale configuration, qui prédomine dans le sud du pays, est caractérisée par une normalisation du problème du VIH/sida, permettant l'intégration des programmes locaux sida au système de santé et une coopération assez étroite avec les différentes composantes de ce système, en particulier les soins primaires. Cette intégration favorise une prise en charge diagnostique et thérapeutique des populations pauvres atteintes par l'épidémie. Cependant, elle favorise également la démobilisation sur l'enjeu du VIH/sida, facilitée par l'évolution fréquente des ONG d'un profil principal d'acteurs de « l'advocacy » à un profil de prestataire de services de santé.

À l'inverse, dans des contextes locaux de ressources très contraintes et de discrimination persistante, une autre configuration est observée : celle du maintien de l'exceptionnalisme du VIH/sida par les principaux acteurs de la réponse à l'épidémie, en particulier les ONG qui demeurent fortement mobilisées face aux menaces civiques et pour garantir l'obtention de ressources humaines et financières suffisantes. Dans cette configuration, traduite par un isolement relatif des programmes sida au sein du système de santé et une réponse peu adaptée aux nouvelles tendances de l'épidémie, la soutenabilité de la réponse est menacée par le faible soutien, voire parfois l'hostilité déclarée des autorités politiques locales aux programmes sida. Cette situation est liée au coût politique que représente, pour ces autorités, leur implication dans la lutte contre le VIH/sida, là où persiste une stigmatisation importante des personnes vivant avec le VIH.

Dans ces contextes, comment la coopération entre le programme sida brésilien et la Banque mondiale a-t-elle influé la soutenabilité de la réponse brésilienne à l'épidémie, la soutenabilité étant définie comme *“the long-term ability of an organisational system to mobilize and allocate sufficient and appropriate resources for activities that meet individual or public health needs and demands”* [26] ?

En premier lieu, alors qu'initialement la Banque et le programme national avaient prévu de ne conclure qu'un seul accord de financement, un troisième accord, AIDS III, a été conclu en 2003 et à la fin de la décennie 2000, de nouvelles négociations ont été engagées pour préparer un nouvel accord, AIDS SUS, pour couvrir la période 2010-2014. Ainsi, en 2014, le programme brésilien aura bénéficié d'un soutien ininterrompu de la Banque mondiale de plus de deux décennies.

AIDS III est centré sur la question de la soutenabilité du programme brésilien, dans la double perspective de sa décentralisation et de son horizontalisation [27-29]. Dans le document initial (Project Appraisal), la Banque mondiale et le programme sida analysent les risques majeurs pour la soutenabilité et suggèrent de classer les 27 états du pays selon les risques financiers et techniques, pour prévoir des niveaux de financement nécessaires pour assurer la soutenabilité du programme. Le risque technique est défini comme la capacité de l'état en termes de ressources humaines, de capacité de suivi des patients, de partenariat avec les ONG, de mise en œuvre d'activités de prévention au sein des groupes les plus vulnérables et d'activités de prévention de la transmission mère-enfant du VIH.

Dans AIDS III, la stratégie pour favoriser la soutenabilité du programme est fondée sur la poursuite d'un soutien important aux ONG, sur la « capacitation » des professionnels du système public de santé (en particulier, en matière de soins primaires) dans le domaine du VIH/sida, sur l'incitation à la coopération entre les programmes sida locaux et les soins primaires, afin d'améliorer la couverture des populations vulnérables, en particulier des populations vulnérables pauvres, et, enfin, la poursuite d'un soutien financier spécifique aux états présentant les niveaux de risque les plus élevés.

AIDS SUS (2010-2014), tel qu'il émerge des discussions et des négociations préalables, sera centré sur la coopération entre les programmes sida locaux et les soins primaires, particulièrement dans trois macro-régions à ressources limitées : le Nord, le Nord-Est, et le Centre-Est. Les professionnels du programme de santé familiale (*Programa Saúde da Família*), qui développe une approche spécifique de la santé primaire (équipe pluridisciplinaire mobile dédiée à un territoire de santé dans des quartiers défavorisés), seront fortement impliqués dans le dépistage et l'accompagnement des personnes vivant avec le VIH, notamment les femmes enceintes. Parallèlement, la coopération entre la Banque mondiale et le ministère de la Santé sera poursuivie, pour améliorer la qualité de l'offre de soins primaires au sein de différents projets existants, tel que Qualisus et Santé familiale. Le montant prévu d'AIDS SUS est de 200 millions d'US\$.

Conclusions : enseignements à tirer de la coopération entre la Banque mondiale et le programme brésilien de lutte contre le VIH/sida

En premier lieu, cette coopération a été clairement bénéfique pour la politique brésilienne de lutte contre le sida à différentes étapes de son développement [30], bien que, d'une part, la stratégie financière de la Banque mondiale dans les années 1990 (politique d'ajustement) ait eu un impact très négatif sur de nombreux pays du Sud (31) et que, d'autre part, les stratégies de réponse à l'épidémie aient été divergentes, voire conflictuelles, entre les deux partenaires. La négociation et la mise en œuvre des accords AIDS I et AIDS II illustrent à cet

égard l'évolution de la Banque mondiale dans sa conception même de la réponse à l'épidémie, avec le passage d'une approche essentiellement préventive à une approche associant prévention et traitement universel, telle qu'elle était promue par le programme national brésilien. De ce point de vue, les capacités de préparation et de négociation des administrations brésiliennes impliquées, le choix clair d'une stratégie de contrôle de l'épidémie et, enfin, le soutien politique national donné au programme sida par les autorités publiques brésiliennes ont été des facteurs essentiels de la réussite de cette coopération.

Les bénéfices de la coopération se sont manifestés, tant au niveau politique que financier, social et « organisationnel », à l'échelon local comme à l'échelon national. Comme le montre l'exemple brésilien, une coopération de ce type peut devenir décisive ou particulièrement importante à différents moments-clés de la vie d'un programme de politique publique : lors des phases initiales de mobilisation pour inscrire le problème sur l'agenda politique et institutionnel et, au contraire, lorsque la normalisation du problème se développe, en règle générale de manière concordante avec la démobilisation de plusieurs des principaux acteurs.

Enfin, une dimension importante de la coopération entre la Banque mondiale et le programme sida brésilien a été sa durée. Les accords AIDS ont garanti un financement pluriannuel stable des actions de lutte contre le sida, favorisant l'investissement des décideurs locaux et nationaux et contribuant à renforcer la dimension de problème public de la lutte contre le VIH/sida.

Références bibliographiques

1. Brugha R. Global Health initiatives and public health policy. In : Heggenbougen K, Quah SR, Eds, *International encyclopedia of public health*. Academic Press, San Diego CA, 2008, 72-81.
2. Collectif. WHO maximizing positive strategies group. An assessment of interactions between global health initiatives and country health systems. *Lancet* 2009 ; 373 : 2137-69.
3. Crozier M, Friedberg E. *L'acteur et le système*. Le Seuil, Paris, 1977.
4. Mény Y, Thoenig JC. *Politiques publiques*. PUF, Paris, 1989.
5. Rosenbrock R, Dubois-Arber F, Moers M, Pinell P, Schaeffer D, Setbon M. The normalization of AIDS in Western European countries. *Soc Sci Med* 2000 ; 50 : 1607-29.
6. Setbon M. *Pouvoirs contre sida*. Le Seuil, Paris, 1993.
7. Beyrer C, Gauri V, Vaillancourt D. *Evaluation of the World Bank's assistance in responding to the AIDS epidemic : Brazil case study*. The World Bank, Washington DC, 2005.
8. World Bank. *The new challenge of adult health : Brazil*. Report PUB n° 7807. The World Bank, Washington DC, 1990.

9. World Bank. *World Bank Development Report: Investing in Health*. Oxford University Press, New York, 1993.
10. World Bank. *Confronting AIDS: Public priorities in a global epidemic*. Oxford University Press, New York, 1997.
11. World Bank. *Brazil – AIDS and STD control project. Staff appraisal report*. Report n° 11734. The World Bank, Washington DC, 1993.
12. World Bank. *Brazil – AIDS and STD control project. Loan agreement*. The World Bank, Washington DC, 1994.
13. World Bank. *Brazil – First and second AIDS and STD control project. Project performance assessment report*. Report n° 28819. The World Bank, Washington DC, 2004.
14. World Bank. *Brazil – Second AIDS and STD control project. Project appraisal document*. Report n° 18338. The World Bank, Washington DC, 1998.
15. World Bank. *Brazil – Second AIDS and STD control project. Project information document*. Report PID n° 6641. The World Bank, Washington DC, 1998.
16. World Bank. *Brazil – Second AIDS and STD control project. Information completion and results report*. Report n° 29146. The World Bank, Washington DC, 2004.
17. Le Loup G, de Assis A, Costa-Couto MH, et al. The Brazilian experience of “scaling-up”: a public policy approach. In : Coriat B, Ed, *The Political Economy of HIV/AIDS in Developing Countries*. Edward Elgar, Cheltenham, 2008.
18. Szwarcwald CL, Bastos FI, Barcellos C, et al. A disseminação da epidemia de AIDS no Brasil, no periodo de 1987-1996 : uma analise espacial. *Cad Saude Publica* 2000 ; 16 (suppl 1) : 7-19.
19. Fonseca MGP, Travassos C, Bastos FI, et al. Distribuição social da AIDS no brasil, segundo participação no mercado de trabalho, ocupação e status socio-económico dos casos de 1987 a 1998. *Cad Saude Publica* 2003 ; 19 : 1351-63.
20. Fonseca MGP, Szwarcwald CL, Bastos FI. Analise sociodemografica de AIDS no Brasil, 1989-1997. *Rev Saude Publica* 2002 ; 36 : 678-85.
21. Nunn AS, Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S, Salomon JA. Evolution of antiretroviral drug costs in Brazil in the context of free and universal access to AIDS treatment. *PLoS Med* 2007 ; 4 : e305.
22. Greco DB, Simão M. Brazilian policy of universal access to AIDS treatment : sustainability challenges and perspectives. *AIDS* 2007 ; 21 (suppl 4) : S37-45.
23. Grangeiro A, Teixeira L, Bastos FI, Teixeira P. Sustainability of Brazilian policy for access to antiretroviral drugs. *Rev Saude Publica* 2006 ; 40 : 60-9.
24. Ministerio da Saude. *Portaria N° 2104/GM em 19 de novembro de 2002*. Ministerio da Saude, Brasilia, Brasil, 2002.
25. Le Loup G, de Assis A, Costa-Couto MH, et al. The local models of control of the HIV/AIDS epidemic in Brazil. *Am J Public Health* 2009 ; 99 : 1108-15.
26. Olsen IT. Sustainability of health care : a framework for analysis. *Health Policy Plan* 1998 ; 13 : 287-95.
27. World Bank. *Brazil- Third AIDS and STD control project. Project appraisal document*. Report n° 25759. The World Bank, Washington DC, 2004.
28. World Bank. *Brazil- Third AIDS and STD control project. Project information document*. Report PID n° 11512. The World Bank, Washington DC, 2002.
29. World Bank. *Brazil- Third AIDS and STD control project. Information completion and results report*. Report ICR n° 783. The World Bank, Washington DC, 2008.

30. Le Loup G, Fleury S, Camargo K, Larouze B. Global Health Initiatives and the challenge of sustainability. *Trop Med Internat Health* 2010 ; 15 : 5-10.
31. Parker R. The global HIV/AIDS pandemic, structural inequalities, and the politics of international health. *Am J Public Health* 2002 ; 92 : 343-6.

Chapitre 14

Déterminants socio-politiques de l'accès aux antirétroviraux en Afrique : une approche comparée de l'action publique contre le sida

Fred EBOKO¹

Résumé

Ce chapitre vise à montrer les processus politiques qui ont été engagés à l'avènement de la pandémie du sida en Afrique. Il éclaire quelques-unes des réponses « différencielles » des états africains face aux dynamiques épidémiologiques du début de la pandémie jusqu'aux politiques d'accès aux multithérapies antirétrovirales. Les programmes nationaux de lutte contre le sida, sous l'égide et les directives du Global Programme on AIDS de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), constituent le socle des politiques publiques de lutte contre le sida en Afrique avant la découverte des antirétroviraux. L'accès à ces traitements va modifier les attitudes politiques, les mobilisations internationales, ainsi que la place des associations. La typologie des réponses des états africains est illustrée par trois « modèles » : la « participation active », « l'État militant », puis « l'adhésion passive ». L'analyse comparée des jeux d'acteurs, nationaux et internationaux, nécessite de recourir, pour chaque modèle, à un arrière-plan historique pour appréhender le poids de la conjoncture socio-sanitaire et politique, puis l'effet de dynamiques antérieures à l'accès aux antirétroviraux.

Mots-clés : sida, traitement antirétroviral, Afrique, politique publique, approche comparée

Les vingt-cinq dernières années constituent un tournant majeur dans l'émergence et les réponses internationales face aux grandes pandémies. À la fin de l'année 2009, le cumul mondial des financements consacrés, par exemple, aux trois grandes pathologies (le sida, la tuberculose et le paludisme) s'élève à 15,5 milliards de dollars américains. La moitié de cette somme provient des aides bilatérale et multilatérale. Dans cette configuration, la riposte face au sida reste un levier exceptionnel, une figure de proue qui a ouvert la voie à une meilleure

¹ Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM), unité mixte de recherche Inserm 912/IRD/université d'Aix Marseille - Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte-d'Azur, Marseille, France. Institut africain de la gouvernance, Dakar, Sénégal. L'auteur tient à remercier les relecteurs anonymes de ce texte et également Élise Demange et Guillaume Thebault-Diagne pour leurs commentaires et corrections.

prise en compte des autres pandémies. Entre l'apparition des premiers cas de sida, au début des années 1980 et à la fin des années 1990, la pandémie a été, sans conteste, une des plus meurtrières de l'histoire des maladies en un temps aussi court et l'Afrique sub-saharienne a constitué la région du monde qui a payé le plus lourd tribut à cette pandémie. Cette région du monde héberge à elle seule plus de 60 % des cas de contamination : 22,4 millions sur un total mondial de 33,4 millions [1].

Pendant les deux premières décennies de lutte contre le sida (les années 1980 et 1990), les régions les plus pauvres du monde, dont l'Afrique, ont aussi constitué « le point aveugle » de la réponse internationale en termes de traitement. Avec la découverte des multithérapies en 1996, le fossé entre les pays du Nord et du Sud s'est encore creusé. Un slogan des Organisations non gouvernementales (ONG) a bien résumé cette situation : « les médicaments sont au Nord et les malades sont au Sud ». Au tournant des années 2000, c'est une véritable révolution thérapeutique qui s'est enclenchée, grâce à une succession d'initiatives internationales.

Face à la situation tragique des pays du Sud, privés de ressources suffisantes pour accéder aux traitements, les ONG ont œuvré avec force pour que les organisations internationales et les états du Nord adoptent des mesures pour palier ces inégalités radicales. Plusieurs initiatives se sont succédé au niveau international. En 2003, moins de 2 % des patients africains en attente de traitement y avaient accès. À la fin de 2008, ce pourcentage s'élève à 44 %, soit un million de personnes [1]. Dans certains pays comme le Botswana, près de 90 % des malades éligibles aux traitements y accèdent.

Ce chapitre propose de présenter l'évolution différenciée de la lutte contre le sida en Afrique à l'aune de la question des traitements.

Tableau 1
Taux de séroprévalence au VIH/sida chez les 15-49 ans dans quelques pays africains

Pourcentage	Moins de 1 %	1 à 5 %	6 à 10 %	11 à 15 %	Plus de 15 %
Pays	Sénégal (0,7 %)	Guinée Bissau (2,5 %)	Cameroun (5,5 %)	Malawi (11 %)	Afrique du Sud (17,8 %)
	Mauritanie (0,7 %)	Côte d'Ivoire (3,4 %)	Éthiopie (2,4 %)	Mozambique (11,5 %)	Botswana (24,8 %)
	Niger (0,8 %)	Congo Brazza (3,4 %)	Kenya (6,3 %)	Namibie (13,1 %)	Swaziland (26 %)
		Centrafrique (4,7 %)	Ouganda (6,5 %)	Zimbabwe (14,3 %)	

Source : Onusida, *Le point sur l'épidémie de sida*, Genève, décembre 2010.

L'évolution des données épidémiologiques de l'Afrique sub-saharienne s'illustre par une accentuation de la prévalence du nord au sud du sous-continent. Pour autant, les ripostes politiques des états africains ne se structurent pas dans un rapport de cause à effet entre l'ampleur de l'épidémie et la construction de l'action publique. Une série de recherches a permis de mettre en lumière des « modèles » provisoires et évolutifs des réponses politiques. Ceux-ci sont liés à la situation respective de chaque pays face aux enjeux de l'épidémie, dans plusieurs secteurs. Plusieurs variables peuvent être retenues : l'état du système de santé,

les indicateurs macro-économiques du pays, la stabilité/instabilité politique et le leadership politique, et les mobilisations sociales. La combinaison qualitative de ces différentes variables et la prise en compte de l'ampleur historique de l'évolution de chaque pays, avant et après l'avènement de l'épidémie, offrent des éléments pour cette analyse. Il s'agit d'identifier la situation de chaque pays, au regard de ces quatre variables, au moment de la reconnaissance nationale de la pandémie, puis d'identifier comment ont été construites les réponses politique, administrative, sociale et sanitaire face aux modalités d'expansion de la maladie.

Dans cette logique, les modèles qui suivent ont constitué les principaux types de réponses à l'épidémie à VIH en Afrique sub-saharienne. Ces modèles ne sont ni étanches, ni définitifs, mais en constante évolution. Ils offrent un outil d'analyse socio-politique par lequel il est possible de voir évoluer les pays qui peuvent passer, au fil du temps, d'un modèle à l'autre ou se situer à l'interface de deux d'entre eux. Les trois modèles retenus ici, avant que l'accès aux antirétroviraux ne les modifie, sont : la participation active, l'adhésion passive et l'émergence plus récente de « l'état militant », illustré par le cas emblématique du Botswana [2, 3]. Ces « modèles » conçus tiennent compte de plusieurs facteurs : le leadership politique, la mobilisation associative, la connexion entre le programme national de lutte contre le sida, d'une part, et cette dynamique associative représentant les enjeux sociaux engendrés par l'épidémie (lutte contre la stigmatisation, représentation des personnes vivant avec le VIH, défense des groupes vulnérables, etc.), d'autre part. Cette démarche se fonde sur les « cultures politiques » et la manière avec laquelle celles-ci se sont articulées avec la lutte contre le sida [5, 6].

Ces déterminants socio-politiques présentés, prenant en compte la synthèse d'une approche comparée, largement documentée dans d'autres publications [2, 3], seront suivis de l'exemple particulier du Cameroun. Au-delà de la diversité des situations actuelles en matière d'accès aux antirétroviraux, le cas du Cameroun résume et éclaire à minima les avancées, les possibilités et les limites de la décentralisation de l'accès à ces médicaments dans les pays à ressources limitées, dans la dynamique des objectifs du millénaire édictés en 2006 au niveau international.

Des programmes nationaux de lutte contre le sida à l'accès aux antirétroviraux en Afrique : genèse et évolution d'une typologie des politiques publiques anti-sida

Émergence des programmes nationaux et coopération bilatérale contre le sida en Afrique : une filiation internationale

Deux périodes, de 1986 à 1996 et de 1996 à nos jours, ont représenté des offres de coopération internationale auxquelles les états africains ont répondu de différentes manières.

Après la découverte du premier cas de sida aux États-Unis, en 1981, et l'isolement formel du VIH en 1983, l'épidémie de sida s'aggrave sur le continent africain dès le milieu des années 1980. Deux obstacles de nature différente vont ralentir la réponse institutionnelle. La première difficulté est liée à la carence d'outils de diagnostic, qui ne deviennent disponibles, pour la majorité des pays, qu'à la fin de l'année 1985. Le second obstacle est d'ordre idéologique. Un certain nombre

de chefs d'états et de gouvernements ont tardé à reconnaître l'existence de la maladie sur leur sol, notamment à cause d'a priori racistes, ou perçus comme tels, qui entouraient la maladie et de la sensibilité liée au principal mode de transmission en Afrique, c'est-à-dire la sexualité.

Suite à la mise à disposition des tests de dépistage (Test Elisa : *Enzyme-linked immunosorbent Assay*²) dans une série de pays, des comités, des groupes et des réseaux se mettent en place, qui refléchissent sur les réponses thérapeutiques et la prévention du VIH. Dotés de moyens dérisoires, des médecins vont néanmoins s'intégrer à des réseaux d'échange avec leurs collègues européens et américains.

Dans le même temps, en 1986, sous la direction de Jonathan Mann, le Global Programme on AIDS naît à Genève au sein de l'OMS. Il vise à apporter une réponse internationale au péril sanitaire représenté par le sida dans les pays du Sud, et en particulier en Afrique sub-saharienne. Le Global Programme on AIDS propose aux états de créer des programmes nationaux de lutte contre le sida. Ils ont pour mission de mettre en place des mécanismes de collecte et de surveillance épidémiologique, de mettre en œuvre des programmes de prévention auprès de groupes cibles et d'assurer, autant que possible, la sécurité transfusionnelle [4].

Les programmes nationaux de lutte contre le sida se sont constitués selon les modalités proposées par l'OMS. Un organe exécutif, le comité national de lutte contre le sida, était chargé de coordonner les actions sur le territoire national, en collaboration avec un organe consultatif. Un plan d'évaluation rapide de la situation épidémiologique à court terme devait être suivi d'un premier puis d'un second plan à moyen terme. Les directives de Genève se sont accompagnées de moyens financiers, qui mettaient sous tutelle matérielle complète les services relatifs au sida. Les gouvernements nationaux devaient fournir le personnel et les locaux, alors même que les états étaient soumis aux plans d'ajustement structurels. Bien que la majorité des pays africains se soit conformée aux directives du Global Programme on AIDS de l'OMS, une certaine diversité dans la mise en œuvre des politiques publiques a accompagné la première décennie de lutte institutionnelle contre le sida (1986-1996). Dans cette perspective, quatre modèles constituent la proposition de typologie de ces mobilisations politiques contre le sida dans les pays africains.

Une typologie des mobilisations politiques « actives » contre le sida en Afrique

« La participation active » : Ouganda, Sénégal

Elle a regroupé les pays qui ont conçu des politiques publiques contre le sida, au-delà de l'acceptation formelle des directives internationales. Avant l'accès aux antirétroviraux, ces pays ont mis en œuvre des programmes de prévention originaux et adaptés aux connaissances issues de la surveillance épidémiologique. Les deux pays qui nous servent d'exemples ici sont caractéristiques de cette dynamique. Leurs trajectoires s'inscrivent dans une mobilisation de dynamiques sociales locales au profit de la lutte contre le sida.

² Technique immuno-enzymatique visant à détecter les anticorps du VIH.

Ces deux pays connaissent des situations épidémiologiques dissemblables, avec un taux de séroprévalence chez les 15-49 ans évalué à moins de 1 % au Sénégal et à plus de 6 % en Ouganda. Pour autant, le volontarisme politique de la réponse des deux pays et le contrôle de l'évolution de l'épidémie les réunit au sein des pays pour lesquels la lutte contre le sida connaît des réussites, notamment en termes de prévention avant l'accès aux antirétroviraux. Ils ont la particularité d'avoir initié des politiques publiques compatibles avec les recommandations internationales, tout en étant spécifiques aux dynamiques épidémiologiques et aux politiques du pays.

Le Sénégal a mis l'accent très tôt sur les campagnes de suivis sanitaire et social des travailleuses du sexe ; d'autre part, les autorités sanitaires ont orienté leur action de prévention sur la régulation de la sexualité, en misant sur l'arrière-plan religieux et culturel. Cela a eu l'avantage de la cohérence sociale et sanitaire et l'inconvénient de l'absence de prise en compte des sexualités qui ne cadreraient pas avec les représentations établies, en particulier les pratiques homosexuelles masculines.

En 1986, lorsque Yoweri Museveni prend le pouvoir en Ouganda, il hérite d'un pays sinistré par vingt ans « d'ethnocratie militaire », dont une décennie de violences pathologiques menées par Idi Amin³. Les chiffres du sida au milieu de ces années 1980 sont déjà des plus alarmants pour l'Ouganda. La capitale économique, Kampala, affiche un taux de séroprévalence de près de 30 % au niveau de la population dite « sexuellement active », entre 15 et 49 ans. Dans la seconde moitié des années 1990, l'Ouganda connaît une baisse de la séroprévalence. Par exemple, le taux de séroprévalence des femmes en consultation prénatale et âgées de moins de 20 ans était de 28 % en 1991, et de 6 % en 1998. L'Ouganda est le premier pays africain où la baisse des taux de séroprévalence au VIH/sida est attestée et reconnue par les organisations internationales, par les médias et les observateurs (les acteurs institutionnels et les chercheurs) [7].

Au crédit de cette « réussite », il faut souligner la conjonction de l'engagement politique et de la mobilisation dite « communautaire ».

Une mobilisation sociale importante L'association qui symbolise le mieux cette implication associative est sans doute le TASO (« The Aids Support Organization »). Créé en 1987 par la veuve d'un malade du sida, Noreen Koleba, le TASO et sa présidente vont s'ériger en figures de proue de la mobilisation dite « communautaire » en Ouganda. Du fait de la très forte confrontation (indirecte ou directe) à la maladie à Kampala dans les années 1980 (30 % des femmes enceintes en consultation prénatale étaient séropositives), la mobilisation menée par Noreen Koleba n'a pas tardé à rencontrer l'adhésion des familles concernées par l'épidémie. Le TASO dont la mission principale était de venir en aide aux personnes vivant avec le VIH/sida a bénéficié de l'aide des ONG britanniques et américaines et du soutien politique de l'État ougandais. Dix ans après sa création (en 1997), le TASO avait déjà consacré un million d'US\$ aux traitements des maladies opportunistes de ses adhérents, avant l'accès aux antirétroviraux. À la fin de la décennie 1990, le TASO comptait près de 2 000 volontaires à travers le pays et employait 150 permanents pour le bénéfice de plus de

³ Sur l'évolution de la vie politique et sociale en Ouganda, lire notamment Gérard Prunier et Bernard Calas (1994) et Céline Thiriot (1999). Sur la gestion politique et sociale du sida en Ouganda, analysée à l'aune du contexte politique et historique, lire Mathieu Verboud (1994).

16 000 personnes suivies à domicile et dans les centres créés par l'association [7]. Le TASO a provoqué un effet d'entraînement sur la dynamique associative en Ouganda et a pu se positionner comme interlocuteur de l'état et des partenaires internationaux de l'Ouganda dans la lutte contre le sida, avant et pendant le tournant de l'accès aux antirétroviraux.

Bien que ce pays ait payé un tribut très lourd à l'épidémie au cours des années 1980 et 1990, il a donc su se distinguer par une politique de prévention volontariste et une coordination des plus remarquées entre l'état et les ONG (locales et internationales). Il a ajouté à ces facteurs de réussite la volonté d'impliquer tous les secteurs ministériels dans la lutte contre le sida dès le milieu des années 1980. Bien avant les directives de l'Onusida, l'Ouganda est le précurseur des « politiques multisectorielles » de lutte contre le sida.

Au crédit de l'Ouganda et du Sénégal, l'implication multisectorielle et le travail avec les ONG, y compris les associations liées au secteur religieux, ont favorisé la dynamique de la lutte contre le sida.

La dynamique politique a été plus forte, plus précoce et quantitativement plus importante en Ouganda qu'au Sénégal [9].

Une question de leadership Les deux pays sont liés par une histoire du leadership politique, sous la houlette respective de l'ancien Président sénégalais Abdou Diouf et du Président ougandais Yoweri Museveni [7-9]. Dans les deux cas, « *L'État joua un rôle décisif en donnant aux associations l'espace d'action nécessaire, mais aussi en donnant le coup d'envoi de la mobilisation contre le sida* » [9].

Les autorités politiques des deux pays, nationales mais aussi locales, ont vivement incité à l'engagement contre l'épidémie et à la mise en place de stratégies de prévention ancrées dans les contextes socio-culturels nationaux. Dans le cas ougandais, les différents échelons administratifs ont été mobilisés pour multiplier les activités de prévention et de soins [7].

En 1998, le Sénégal est le premier pays africain à lancer de lui-même une initiative publique d'accès aux antirétroviraux : l'initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux [11]. Celle-ci s'effectue encore une fois par le biais d'accords avec un oligopole de firmes pharmaceutiques détentrices des brevets, mais cette fois sans l'intermédiation de l'Onusida. Bien que le cas du Sénégal soit particulier, du fait d'un taux de séroprévalence relativement faible par rapport à ses homologues africains, l'action menée par ce pays a permis d'ouvrir la voie à des possibilités politiques de négociation directe au niveau des pays africains. À la fin 2009, 75 % des patients éligibles aux antirétroviraux étaient sous traitement au Sénégal.

L'Ouganda s'est engagé dans des protocoles d'accès aux polythérapies qu'il a signés avec l'Onusida dès 1997. À la fin 2009, le pourcentage de patients éligibles au traitement et sous antirétroviraux était de 53 %, dans une dynamique alliant les antécédents locaux de la mobilisation à l'apport de la communauté internationale [7].

La reconnaissance du leadership politique du couple présidentiel ougandais (Yoweri et Janet Museveni) peut être illustrée par les « AIDS Awards » que ces personnages centraux de la lutte contre le sida ont reçus. Entre 1998 et 2004, huit récompenses ont été décernées au chef de l'État ougandais et à son épouse. Le premier prix reçu par Yoweri Museveni lui a été attribué par la Society for

Woman and AIDS in Africa, avec le président sénégalais Abdou Diouf, en décembre 1998, exprimant ainsi la consécration de ces deux leaders [7].

Le leadership sénégalais a aussi tiré parti de la réussite internationale des scientifiques sénégalais, notamment de l'équipe du Pr Souleymane M'Boup, co-découvreur du VIH-2 en 1984 [10].

Pour autant, ce qui est ainsi récompensé, voire célébré, dans la lutte contre le sida en Ouganda souligne surtout la constance des efforts politiques et communautaires dans le cadre de la prévention, du dépistage et de la baisse de la stigmatisation des personnes vivant avec le VIH. L'accès aux médicaments connaît des progrès importants grâce notamment à l'apport du PEPFAR américain (President Emergency Plan for AIDS Relief) depuis 2004. L'entrée en lice des financements du Fonds mondial en 2006 a rencontré la forte imprégnation du programme américain. De fait, la seconde phase de financement (round) du Fonds mondial a été suspendue, à cause d'une sous-utilisation des ressources financières. Ce qui souligne, ici, une empreinte forte des échanges bilatéraux entre les États-Unis et l'Ouganda et une moindre connexion politique avec les partenariats multilatéraux dans la lutte contre le sida [7].

« L'État militant » : le cas du Botswana, avec une riposte politique volontariste sous le choc épidémiologique d'Afrique australe

Alors que les années 1980 et la première moitié des années 1990 avaient été marquées par des taux de séroprévalence très élevés en Afrique orientale (Ouganda, Rwanda, Burundi, Kenya, etc.), à la fin des années 1990, les pics de l'épidémie se trouvent en Afrique australe (République sud-africaine, Botswana, Swaziland, Zimbabwe, Namibie, Mozambique). Cette partie de l'Afrique est désormais celle qui concentre les taux les plus élevés de prévalence du VIH/sida. Parmi les adultes infectés dans le monde, un sur cinq vit en Afrique australe.

Lorsque le sida dépasse la barre symbolique de 30 %⁴ de séroprévalence au Botswana, seuil inédit à l'échelle d'un pays, cet état est par ailleurs présenté comme « un modèle » de succès économique [12]. En 1966, lorsque l'indépendance du Botswana est proclamée, il est l'un des pays les plus pauvres du monde. Il est devenu en une quarantaine d'années l'un des pays les plus « riches » d'Afrique sub-saharienne, avec un PIB par habitant estimé à 3 500 US\$.

Dans le même temps, la communauté internationale salue la stabilité de son régime politique, basé sur une démocratie bipartite depuis 1966 [13], c'est-à-dire, bien avant l'heure des phases de libéralisation massive de la vie politique sur le continent qui n'interviendra qu'à partir de 1990.

Le premier cas de sida est diagnostiqué au Botswana en 1985, date de la mise à disposition des tests de dépistage. Le ministère de la Santé met en place les plans préconisés par le Global Programme on AIDS de l'OMS dès 1987 et met en avant la qualité de sa surveillance épidémiologique, grâce à un système de

⁴ Les modes de calcul des taux de séroprévalence se sont affinés et ont évolué. Avec les anciens modes de calcul basés sur une extrapolation effectuée à partir de sites sentinelles (notamment les femmes enceintes en consultation prénatale), ce taux a été évalué à plus de 37 % chez l'adulte jeune pour le Botswana en 2003. Ensuite, les calculs se sont effectués, dans la plupart des pays, à partir d'enquêtes auprès des ménages représentatifs des populations générales et il a été réévalué à la baisse dans tous les pays. À ce jour, le taux de séroprévalence au Botswana est estimé à environ 25 %. Pour une discussion précise sur les enjeux et les avancées sur ces calculs, voir Joseph Larmarange [14].

santé performant. Pour autant, la prévention ne porte pas les fruits escomptés et la séroprévalence progresse de manière exponentielle. Le facteur explicatif le plus couramment mis en avant pour expliquer cette situation est la mobilité des travailleurs employés dans les mines de diamant. Paradoxalement, c'est la qualité des infrastructures routières et la facilité des déplacements de ces travailleurs entre leur domicile familial et les sites diamantifères qui expliquent, en partie, la confrontation directe à la maladie de ces agents qui quittent leur famille pendant toute la semaine. Le faible recours au préservatif et les contacts sexuels avec les travailleuses du sexe sur les sites diamantifères expliqueraient aussi la dynamique de l'épidémie au Botswana, sur laquelle les discours moralistes officiels ont eu peu d'effets [2].

Jusqu'au milieu des années 1990, le sida ne donne pas lieu à un engagement politique (leadership) particulier. La situation change à la faveur de l'élection, le 12 octobre 1999, de Festus Mogae, ancien député du parti au pouvoir depuis 1992 et ancien cadre au Fonds monétaire international. Son mandat coïncide avec la médiatisation nationale et internationale de la gravité de l'épidémie du sida au Botswana. Il devient la première personnalité du pays à déclarer le sida comme « urgence nationale » et prend, par la même occasion, les rênes de la lutte contre le sida à travers la présidence du National AIDS Council [3, 15]. Le programme anti-sida est structuré autour d'une plate-forme baptisée ACHAP (African Comprehensive HIV/AIDS Partnership).

L'agence ACHAP, créée en 2000, est le fruit d'une collaboration avec la Fondation Bill et Melinda Gates et le laboratoire pharmaceutique Merck, Sharp & Dohme. Ce partenariat est précédé, succédé et accompagné d'une série d'autres accords qui fondent la coalition d'acteurs internationaux dans le champ du sida à Gaborone : le BOTUSA (gouvernement du Botswana et Centers for Disease Control – CDC d'Atlanta aux États-Unis) ; le Botswana Harvard Institute (gouvernement et Harvard Institute de Boston) ; le Secure the Future (gouvernement et firme pharmaceutique Bristol-Myers Squibb) [3, 15].

Le programme d'accès aux antirétroviraux, nommé MASA (« l'aurore », « le recommencement », en langue setswana) est lancé en janvier 2002. Dès le début, les autorités botswanaises décrètent et assurent la gratuité de ce programme pour tous les patients éligibles, à condition qu'ils soient de nationalité botswanaise [15].

La mobilisation politique atteint un de ses objectifs prioritaires : favoriser l'accès aux traitements du VIH/sida. Entre 2002 et 2005, le nombre de patients sous antirétroviraux et l'acceptabilité du dépistage prônée par les responsables de la santé publique ne semblent cependant pas se hisser à la hauteur des ambitions officielles du pays.

Dans ce contexte, le président Festus Mogae adopte une démarche symbolique et médiatique exceptionnelle. À la mi-novembre 2005, les téléspectateurs de la Botswana Television (BT) assistent à un moment inédit qui va révéler, de manière spectaculaire, la place de ce pays dans la lutte contre le sida et le rapport du politique aux citoyens : le président Festus Mogae se soumet en direct à un test de dépistage du VIH/sida. Cet acte proclame, en même temps, la volonté des sommets de l'état de provoquer un choc salutaire pour une campagne massive de dépistage et l'impuissance de ce même état à faire accepter l'offre inédite qu'il propose au public : la prise en charge médicale (trithérapies) complète et gratuite des patients victimes du VIH/sida [16].

Cette action participe de « l'État stratège ». Ce concept, analysé dans la configuration des états occidentaux, peut être appliqué au Botswana. Ce dernier illustre cet « *État stratège [qui] se présente donc comme un discours qui se situe à la fois dans l'ordre de l'analytique et du prescriptif (...). La réalité de l'État stratège et la représentation de celui-ci comme stratège prennent appui l'une sur l'autre* » [17]. En termes de leadership, Festus Mogae est un vecteur de cet « État militant », stratège, qui met le pouvoir en scène à partir d'objectifs précis, dans le but de prescrire une dynamique, en l'occurrence, le processus qui mène à la prise en charge des personnes infectées par le VIH/sida : sensibilisation, dépistage, prises en charge thérapeutique et psycho-sociale.

Trois ans après sa prestation « spectaculaire télévisée », Festus Mogae se présente à l'ouverture de la conférence internationale sur le sida, à Mexico, en août 2008. Il annonce sobrement que plus que 90 % des femmes enceintes infectées suivent un traitement relatif à la prévention de la transmission de la mère à l'enfant ; de plus, il informe, dans le même élan, que plus de 80 % des patients éligibles au traitement dans son pays sont sous antirétroviraux, ce qui est un record en Afrique sub-saharienne.

Pour autant, la limite de ce modèle réside dans la faiblesse des mobilisations collectives associatives au Botswana. Ce qui le différencie de l'Ouganda et explique également la modicité des résultats du Botswana en termes de prévention.

De l'adhésion passive à une « révolution thérapeutique »⁵

« L'adhésion passive » aux directives internationales (1986-2000)

L'adhésion passive est la manière avec laquelle la majorité des états africains (dont la Côte d'Ivoire, le Cameroun et le Burkina Faso, par exemple) a adopté formellement les recommandations internationales du Global Programme on AIDS de l'OMS entre 1986 et la fin des années 1990. Deux critères principaux orientent cette posture : l'absence de leadership politique et la subordination des associations de lutte contre le sida aux personnels de santé ou aux agences de coopération internationale présentes dans ces différents pays. La déconnexion entre les acteurs de la société civile et la politique publique de lutte contre le sida a été un des premiers effets bien documentés par les recherches en sciences sociales.

La domination des « oligarchies biomédicales » sur les associations : d'une ambivalence à des réseaux d'action thérapeutiques

Dans la majorité des pays cités plus haut, les professionnels de la biomédecine, notamment les responsables sanitaires de la lutte contre le sida, ont servi de tête de pont aux laboratoires pharmaceutiques traditionnels. Dans ce cadre, ils ont mis à profit leur visibilité éprouvée depuis les années 1980-1990 dans le champ international de la lutte contre le sida pour intégrer des réseaux transnationaux dont les firmes pharmaceutiques font partie. Leur position stratégique entre le local et l'international en fait des « oligarchies biomédicales » [19].

⁵ Ce paragraphe reprend en partie une publication récente effectuée sur le même thème : Fred Eboko, « A l'articulation du national et de l'international : bref historique de l'accès aux antirétroviraux au Cameroun ». In F. Eboko, C. Abé, C. Laurent, Eds, 2010 [26].

Avant la découverte des antirétroviraux, la majorité des pays africains dont il est question ici a manifesté une séparation des pouvoirs en déléguant la responsabilité de la lutte contre le sida aux médecins, à travers la direction des programmes nationaux de lutte contre le sida. Dans ce contexte, l'espace politique du sida était occupé par des médecins chargés de mettre en œuvre les plans préconisés par le programme mondial de lutte contre le sida (Global Programme on AIDS) de l'OMS, à savoir les plans à moyen terme (PMT1 et PMT2). Dans plusieurs configurations étudiées, les chefs d'état et chefs de gouvernement s'impliquaient relativement peu d'un point de vue médiatique, y compris quand le programme national de lutte contre le sida relevait des services du Président de la République ou du Premier ministre. Bien que le président sénégalais de l'époque, Abdou Diouf, ait solennellement exhorté ses homologues à prendre les rênes de la lutte contre le sida dans leurs pays respectifs, à l'occasion d'un sommet des chefs d'État africains tenu à Dakar en 1992, son appel a rencontré très peu d'effets.

Cette relative apathie politique et collective distingue fortement « l'adhésion passive » de « la participation active », comme de « l'État militant ».

Dans la majorité des pays en question, il fut surtout question de se servir de la problématique du sida comme d'une modalité d'échanges avec les partenaires et les organismes internationaux. Dans ces cas, la lutte contre le sida était simultanément accueillie comme une « priorité nationale » auprès des agences de coopération et des organismes de l'ONU et s'accompagnait, dans les relations internes au pays, d'une inertie qui a marqué beaucoup d'entre eux. Le cas du Burkina Faso, par exemple, donne à voir une « épidémie du silence » pour parler du sort des enfants, ainsi qu'un « État contre la santé publique » [20]. Dans celui du Cameroun, nous avons stigmatisé cette situation très répandue par une formule qui correspondait à cette tendance majoritaire en Afrique sub-saharienne, en parlant de « syndrome d'immuno-déficience politique acquise » [21]. Dans un cas comme dans l'autre, il était question de souligner le double langage des autorités politiques africaines, entre l'adhésion au discours sur le péril du sida en Afrique et la carence de « participation active ». En cela, les groupes sociaux mobilisés pour le changement social en Afrique, notamment pour le changement politique et la démocratie, ont aussi été remarquablement absents de la scène de la lutte contre le sida. Ce qui a globalement conforté les autorités africaines dans ce double jeu.

Le modèle de « l'adhésion passive », une configuration particulière du champ des associations de lutte contre le sida : de la subordination à l'émancipation progressive

Les cultures politiques de l'action collective, liées à des passés coloniaux différents, pays anglophones versus pays francophones en l'occurrence, expliquent sans doute pour partie que les premiers aient été plus enclins à engager ce type d'action collective. Pour autant, le rôle des facteurs socio-épidémiologiques a probablement été déterminant. Les pays anglophones, dans lesquels ces mobilisations collectives ont été les premières à voir le jour (l'Ouganda, la Zambie et, un peu plus tard, la République sud-africaine) sont certains de ceux où les taux observés de prévalence du VIH/sida étaient les plus élevés dès les années 1980. Les villes dans lesquelles ont émergé les mobilisations les plus visibles et les plus pérennes depuis les années 1980 correspondent à de véritables situations

de crise épidémiologique : Kampala en Ouganda [8], Kinshasa dans l'ex-Zaïre, avant la guerre civile. De même, dans les pays dits francophones, c'est dans celui alors considéré comme le plus touché en Afrique de l'Ouest et du Centre, la Côte d'Ivoire⁶, que sont d'abord apparues les associations les plus dynamiques et les plus actives [22]. Pour autant, cette variable épidémiologique est à mettre en relation avec la capacité historique de la société civile à se mobiliser pour une cause commune, au-delà de la seule intervention de l'état. À ces déterminants, épidémiologique et socio-historique, des mobilisations collectives, doit être ajoutée la variabilité des dynamiques proprement politiques. L'organisation spécifique de l'état, comme la situation politique et économique de chaque pays ont, selon les cas, facilité les mobilisations associatives (par la faiblesse de l'état, notamment là où celui-ci était trop faible pour organiser la lutte contre le VIH/sida) ou les ont ralenties (par la prééminence des pouvoirs publics) [23, 24]. La capacité d'intervention des partenaires internationaux (ONG internationales et agences de coopération bi et multilatérales, etc.) a également joué un rôle significatif dans plusieurs pays, ces partenaires s'efforçant en général de s'appuyer sur l'action des ONG pour infléchir ce qu'ils perçoivent souvent comme les pesanteurs bureaucratiques des administrations.

La situation épidémiologique du Cameroun se rapprochait de celle de la plupart des autres pays francophones d'Afrique de l'Ouest et du Centre, avec, dans les années 1980, des taux de prévalence considérés comme faibles (0,5 % en 1988), mais dont la progression s'est accélérée dans les années 1990 et 2000 (5,5 % depuis 2004).

Dans ces pays, qu'ils demeurent peu touchés ou qu'ils voient s'établir une dynamique épidémique importante (comme le Cameroun), les mobilisations des personnes vivant avec le sida ont donc eu, à l'exception de la Côte d'Ivoire [22], du mal à émerger. Un point commun à l'ensemble de ces pays francophones, Côte d'Ivoire comprise, est que la création initiale des associations ne s'est pas enracinée dans une mobilisation spontanée et une auto-organisation des personnes vivant avec le sida elles-mêmes. Dans ces pays, les associations ont été majoritairement créées à l'incitation des personnels biomédicaux, des ONG de lutte contre le sida conduites par ces mêmes personnels ou encore à la demande des organisations internationales comme l'Onusida ou le PNUD (programme des Nations unies pour le développement). La Côte d'Ivoire a connu le plus tôt une autonomisation des associations, grâce à l'intégration de celles-ci à des réseaux d'ONG internationales et françaises, en particulier [22]. Le Cameroun représente une combinaison des types précédents. Les associations de personnes vivant avec le sida ont d'abord été créées à l'initiative de médecins hospitaliers, jouant en quelque sorte un rôle d'« agent double », à la fois comme soignants et comme présidents des principales associations de lutte contre le sida [25]. Puis, elles ont connu une évolution nette vers plus d'autonomie à l'égard du monde médical, renforcées par des connexions internationales tissées à partir des années 2000. Non sans un certain paradoxe, l'accès au traitement antirétroviral a ainsi produit un relâchement de l'influence des réseaux de médecins dans le champ associatif, à la faveur d'une médicalisation accrue de la prise en charge des patients.

⁶ En Côte d'Ivoire, le taux de prévalence du VIH était estimé à 10 % pour la population générale adulte, dans les années 1990, avec un pic de 20 % dans la zone de la capitale, Abidjan. Ce taux a été révisé à la baisse (de l'ordre de 5 %) depuis les années 2000.

L'Afrique entre véritablement sur la scène des antirétroviraux au cours de l'année 1997. Cette année-là, sur le continent, les premières grandes réunions internationales de spécialistes sur les prescriptions des molécules antirétrovirales se tiennent successivement à Dakar (Sénégal), à Abidjan (Côte d'Ivoire) et enfin à Yaoundé (Cameroun). Au-delà de ces trois pays, c'est une certaine diversité de l'accès aux antirétroviraux qui se dessine sur le continent africain, suivant des protocoles divers, des types différents de partenariats et des accords internationaux multiples.

Tableau 2
Taux de séroprévalence et prise en charge par antirétroviraux dans quelques pays

Pays	Année			% d'adultes et d'enfants à un stade avancé de sida, qui reçoivent des antirétroviraux**		
	2007 (15-49 ans)*	2008	2009	2007	2008	2009
Cameroun	5,1 %	–	7,57 %	–	39 %	46,46 %
Sénégal	1,0 %	–	0,7 %	–	64 %	75,60 %
Burkina Faso	1,6 %	2,0 %	–	–	48,10 %	47,03 %
Côte d'Ivoire	3,9 %	–	–	31 %***	–	–

* Unaids, 2008 Report on the global AIDS epidemic, Annex 1 : http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp.

** Données UNGASS-AIDS, disponibles dans les rapports pays 2010, cf. www.unaids.org.

*** Rapport pour les pays 2010 non disponible.

L'exemple du Cameroun, en Afrique centrale, est symptomatique du passage de l'« adhésion passive » vers une transition plus active avec l'accès aux antirétroviraux.

Le Cameroun : de l'adhésion passive à la décentralisation active de l'accès aux antirétroviraux⁷

L'histoire de l'accès aux antirétroviraux au Cameroun illustre la rencontre de plusieurs dynamiques, sociales, scientifiques et politiques. Depuis la conférence mondiale sur le sida de Vancouver en 1996, où furent présentés les premiers résultats démontrant l'efficacité des multithérapies antirétrovirales pour réduire la mortalité et la morbidité associées à l'infection à VIH, plusieurs étapes ont marqué les prises en charge thérapeutique et sociale des patients camerounais. Le paragraphe qui suit tente de mettre en lumière les principales périodes de ce processus, afin d'insister sur l'originalité, les perspectives et les chantiers que représente la politique d'accès aux antirétroviraux au Cameroun.

Un changement de rythme et d'échelle

Le 1^{er} mai 2007 marque l'aboutissement d'un processus. Depuis cette date, les médicaments antirétroviraux contre le sida sont gratuits pour les patients suivis dans toutes les unités de prise en charge et les centres de traitements agréés

⁷ Cette partie reprend et synthétise l'article de Fred Eboko, « À l'articulation du national et de l'international : bref historique de l'accès aux antirétroviraux au Cameroun », in [26].

pour cette pathologie au Cameroun. Sur toute l'étendue du territoire national, les personnes éligibles au traitement, selon les recommandations nationales calquées sur celles édictées internationalement par l'OMS, peuvent accéder « gratuitement » aux multithérapies contre le sida.

La mutation du Global Programme on AIDS de l'OMS et la quasi-vacuité à la direction du comité national de lutte contre le sida camerounais, en 1997, renforcent le sentiment d'éloignement du Cameroun par rapport aux enjeux qu'implique l'après-Vancouver. En effet, en 1997, durant la période de vacance de sa présidence, le comité national de lutte contre le sida est dirigé par la Direction de la santé communautaire (transformée ensuite en Direction de la lutte contre la maladie). Le programme commun des Nations unies sur le sida (Onusida), né à Genève en 1996, n'enverra son premier représentant à Yaoundé qu'en 2000.

Une multinationale dans le débat de santé publique

En 1999, c'est la plus grosse entreprise privée du pays qui oriente et impose de nouvelles perspectives dans le débat concernant l'accès aux antirétroviraux. La société Alucam/Socatral à Edéa, qui a initié, depuis 1997, un programme de prévention du VIH au sein de ses employés et de la communauté environnante, qui prend en charge médicalement gratuitement les personnes atteintes (employés et familles), et demande au gouvernement l'autorisation de lancer un programme pilote de traitement antirétroviral au profit de ceux-ci. Le ministère de la Santé est face à un dilemme. Celui de l'équité. Comment accepter que des personnes soient mises sous traitement dans une société privée, sans que le reste de la population puisse bénéficier d'un accès équivalent ? L'autorisation est finalement accordée à Alucam, après moult débats, et le ministre de la Santé lui-même participe au lancement du projet « Tricam » (Trithérapies au Cameroun), fruit d'une collaboration scientifique et technique entre l'équipe du centre médical des entreprises de la Sanaga (clinique d'Alucam) et l'équipe du Pr Willy Rozenbaum (hôpital Rothschild, Paris). Au passage, Alucam opère un revirement complet de sa politique de communication sur la question du VIH : vécue jusqu'alors comme potentiellement stigmatisante pour l'image même de l'entreprise, la question du VIH devient à travers Tricam l'occasion d'affirmer que l'entreprise entend tout mettre en œuvre pour préserver son « capital humain ». Filiale du groupe Péchiney, qui dépêche à la cérémonie de lancement du programme son n° 2, Alucam va insuffler une dynamique dans le secteur privé, qui entraînera une prise de conscience dans nombre d'entreprises du Cameroun.

La mobilisation internationale et la baisse du prix des antirétroviraux

L'an 2000 offre de nouvelles opportunités au programme camerounais et, en particulier, à l'accès aux antirétroviraux. Plutôt que se tourner exclusivement vers le programme « Access », mis en place sur la base d'un partenariat négocié entre les organisations onusiennes (OMS, Onusida, etc.) et les multinationales pharmaceutiques au niveau mondial, le Cameroun est l'un des premiers pays africains qui s'efforce de mettre à profit l'avènement des génériques. Les analyses économiques qui seront rétrospectivement effectuées lui donneront raison : les baisses de prix massives des antirétroviraux de première ligne qui seront la condition nécessaire du passage à l'échelle des traitements du sida en Afrique n'auraient jamais pu être obtenues par la seule négociation internationale

avec les firmes détentrices des brevets, en l'absence de la pression concurrentielle introduite par l'arrivée sur les marchés des génériques. Dans le même temps, le Premier ministre de l'époque présente un plan stratégique d'urgence à l'ensemble du gouvernement et à ses partenaires (Onusida et Banque mondiale, notamment), le 12 septembre 2000, pour la période 2000-2005. Le Cameroun entame, alors, de manière concrète le processus de décentralisation de l'accès aux antirétroviraux. Le ministre de la Santé publique, nommé en 2000, transforme la présidence du groupe technique central du comité national de lutte contre le sida en secrétariat permanent. Dans la même logique, le ministre crée et désigne des centres de traitement agréés pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH par antirétroviraux⁸.

Entre 2000 et 2001, l'introduction des génériques et la mise à disposition d'antirétroviraux à prix coûtant dans les pharmacies hospitalières de l'hôpital Laquintinie de Douala (HLD) et de l'hôpital Central de Yaoundé (HCY) ont entraîné une forte hausse de la demande des patients (50 % par mois à l'HCY en 2001). À la fin de l'année 2001, le nombre de patients pour le HCY avait quintuplé [9, 10] et plus de 500 patients avaient entamé un traitement à l'hôpital Laquintinie de Douala⁹. Avant les premières baisses de prix, quelques centaines de patients sont officiellement sous antirétroviraux pour un coût qui avoisine 1 000 US\$ par mois et par personne.

En avril 2001, la réduction des prix des antirétroviraux liée à l'initiative Access est effective au Cameroun, avec des coûts résiduels à la charge des patients situés entre 22 000 à 68 000 FCFA/mois/patient, soit une réduction d'un facteur de 5 à 10.

Quatre initiatives politiques et économiques importantes vont ensuite achever de faciliter le passage à l'échelle des multithérapies du sida au Cameroun, depuis le début de la décennie 2000.

- La décision du 4 avril 2001, évoquée précédemment, était un protocole d'accord avec le représentant du laboratoire Merck Sharp & Dohme, commissionné pour représenter son laboratoire et quatre autres firmes pharmaceutiques. Ce protocole, dont les modalités sont demeurées confidentielles a abouti à une déclaration publique : à cette date, le prix d'une trithérapie baissait de plus de 90 % par rapport au prix antérieur. Outre l'importation des génériques, par le biais du laboratoire indien CIPLA, le Cameroun parvenait à trouver un équilibre entre les accords ADPIC (accords sur le droit de la propriété intellectuelle relatif au commerce), dont il est signataire et les priorités de santé publique qu'il s'était fixées. À cette occasion, le coût mensuel pour le patient passe en dessous de 70 000 FCFA (107 euros) pour un traitement de première ligne. Des décisions ministérielles en rapport avec des partenariats internationaux ont permis ensuite des baisses régulières du coût des traitements pour les patients.
- Dans le cadre des rounds du Fonds mondial, le subventionnement public des médicaments antirétroviraux a abouti finalement, depuis le 1^{er} mai 2007, à la gratuité de l'accès au traitement antirétroviral. À ces financements se sont ajoutés ceux en provenance de l'initiative dite « Unitaid ».

⁸ Décisions ministérielles n° 0178/DMSP/CAB et n° 0190/D/MSP/CAB.

⁹ Source : Jean-Baptiste Guiard Schmid, conférence internationale sur le sida et les maladies transmissibles (CISMA), Ouagadougou, 2001.

- Au Cameroun, à la fin 2009, on estimait à 75 000 le nombre de personnes vivant avec le VIH éligibles pour une mise sous traitement immédiat sous antirétroviraux (sur la base du critère OMS, à cette date, préconisant la mise sous traitement systématique des personnes infectées avec un niveau de CD4 inférieur ou égal à 200 cc/mm³). Le programme national avait obtenu un taux de couverture de 46 % de ces besoins estimés [16], légèrement au-dessus de la moyenne de l'Afrique sub-saharienne. En juin 2010, la couverture des patients sous antirétroviraux au Cameroun est estimée à 50 %.
- Le Cameroun propose un modèle particulier, qui doit s'inscrire dans un débat économique et politique plus large sur le plan international [15-17].

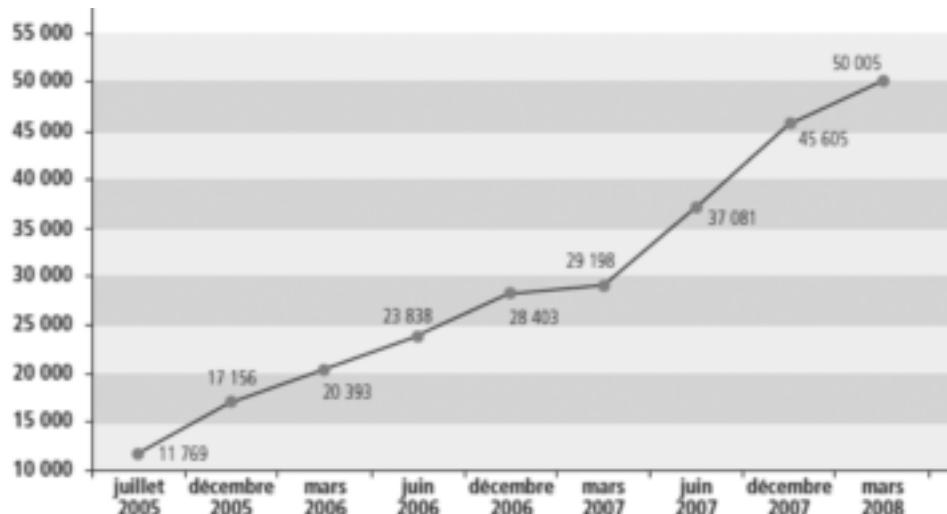


Figure 1
Évolution du nombre de patients sous antirétroviraux entre 2005 et 2008 au Cameroun

Pour conclure : des enjeux à affronter

L'exemple du Cameroun illustre le passage d'un modèle de réponse politique à un autre, mais permet, en même temps, de garder à l'esprit que le programme de décentralisation d'accès aux antirétroviraux s'est nourri de la mobilisation des réseaux de médecins, davantage que d'une mobilisation sociale de grande ampleur ou d'un leadership politique volontariste, à l'exception de quelques cas (Botswana, Ouganda, Sénégal).

Le second éclairage montre une adaptation d'une réponse politique déjà affirmée à l'enjeu de l'accès aux antirétroviraux. C'est le cas de « la participation active » des pays (Sénégal, Ouganda, etc.) qui ont poursuivi une action publique déjà élargie avant le passage à l'échelle. Le cas du Botswana manifeste une posture inédite, entre un leadership volontaire, proactif, offensif, mais une mobilisation associative, à l'inverse, assez faible. Pour autant, les résultats en termes de couverture d'accès aux antirétroviraux ne sont pas le simple reflet de l'ancienneté de la mobilisation politique. L'accès aux antirétroviraux représente certes une continuité de la lutte contre le sida, mais aussi et surtout une césure qui manifeste

des enjeux spécifiques. L'état des systèmes de santé devient un élément beaucoup plus crucial que pendant la période du « tout prévention » (1986-1996). Cette variable déplace le curseur de la politique publique vers des acteurs qui se situent à l'intérieur du système de santé et aussi en dehors de lui. Dans ce dernier cas, ce sont des « médiateurs de surcroît » [16], qui peuvent être des entreprises privées locales, des laboratoires pharmaceutiques, des associations nationales et/ou internationales ou encore des personnalités politiques de haut rang, assurant un leadership volontariste [18], à l'image de Festus Mogae au Botswana [15]. Dans un autre registre, le Cameroun et son programme de décentralisation de l'accès au traitement du VIH/sida manifestent un élan inconnu pendant les deux premières décennies de lutte contre le sida [26]. Sous cette nouvelle distribution des cartes de l'action publique contre le sida, les variables liées au maillage sanitaire du territoire national prennent un relief central. Les pays qui connaissent un effondrement des structures publiques sont aussi de ceux où la prise en charge des patients sous antirétroviraux est moins cohérente entre les différents acteurs (associatifs, privés, publics, nationaux, internationaux, etc.) Les défis internationaux et le péril annoncé de la baisse éventuelle des financements internationaux doivent provoquer la plus grande des vigilances. Ralentir la couverture de l'accès aux antirétroviraux dans la région du monde la plus éprouvée par l'épidémie ne serait pas seulement un drame africain, ce serait une catastrophe mondiale. Peu d'enjeux relient autant l'Afrique au reste du monde. La mobilisation dont il est question relève moins de la solidarité que du bon sens et du pragmatisme.

Références bibliographiques

1. Onusida, *Le point sur l'épidémie de sida*. Onusida, Genève, décembre 2009.
2. Eboko F, Nemeckova. AIDS-Challenge to health Security in Africa : Politics in Africa and Case Study on Botswana. In : Hans Gunter Brauch, *et al*, Eds, *Globalisation and Environmental Challenges : Reconceptualising Security in the 21st century*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2009, 539-62.
3. Eboko F. Botswana, Cameroun : deux approches dans l'accès aux antirétroviraux. Numéro spécial Compte rendu de la XVII^e conférence internationale sur le sida, Mexico, 3-8 août 2008, Anrs, Paris. *Transcriptases* 2008 ; 138 : 51-4.
4. Kerouedan D, Eboko F. *Politique publique et sida*. Collection Travaux et documents, CEAN, Bordeaux, 1999, 73 p.
5. Eboko F. Law against morality ? Access to anti-AIDS drugs in Africa. *International Social Science Journal*. UNESCO, Paris, 2005, 715-24.
6. Eboko F. Patterns of Mobilization : political culture in the fight against AIDS. In : Amy S. Patterson, Ed, *The African State and the AIDS Crisis*. Ashgate Publishers, Aldershot, 2005, 37-58.

7. Demange E. *La controverse « Abstain, Be Faithful, Use a Condom ». Transnationalisation de la politique de prévention du VIH/sida en Ouganda*. Thèse de doctorat : Science politique, Science Po Bordeaux. Université Montesquieu, Bordeaux 4, 2010, 726 p.
8. Fabing D. *Peut-on vaincre une épidémie sans traitements ?* Mémoire DESS Coopération et Développement, sous la direction de Richard Banégas et Fred Eboko. Université Paris I-Panthéon Sorbonne, département de science politique, Paris, 1998, 118 p.
9. Putzel J. Histoire d'une action d'État : La lutte contre le sida en Ouganda et au Sénégal. In : Denis P, Becker C, Eds, *L'épidémie du sida en Afrique sub-saharienne. Regards d'historiens*. Collection Espace Afrique, Karthala, Paris, 2006, 245-270, p. 261.
10. Seytre B. *Sida : les secrets d'une polémique*. Presses Universitaires de France, Paris, 1993.
11. Desclaux A, Lanièce I, Ndoye I, Taverne B. *L'initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux. Analyses économiques, sociales, comportementales et médicales*. Collection Sciences sociales et sida, Anrs, Paris, 2002, 260 p.
12. Paul Benkimoun. Botswana : une « success story » économique assombrie par le sida » *Le Monde Économie, L'Afrique noire revendique sa renaissance*, numéro spécial, 25 juin 2001, p. 3.
13. Médard JF. Consolidation démocratique et changement des élites au Botswana. Du parti dominant au bipartisme. In : Daloz JP, Dir, *Le (non-) renouvellement des élites en Afrique sub-saharienne*, Centre d'étude d'Afrique noire, Bordeaux 1999, 187-215.
14. Larmorange J. HIV Prevalence estimates : the new deal in Sub-Saharan Africa since 2000. In : Coriat B, Ed, *The Political Economy of HIV/AIDS in Developing Countries. TRIPs, Public Health Systems and Free Access*. Edward Elgar, London, 2008, 169-89.
15. Chabrol F. Politique publique contre le VIH/sida au Botswana : réponse à l'urgence. *Terroirs. Revue africaine de sciences sociales et de culture* (Yaoundé) 2005 ; 1-2/2005 : 89-106.
16. Eboko F, Enguéléguelé M, Owona Nguini M. Cameroun Burkina Faso, Botswana, une approche comparée de l'action publique contre le sida en Afrique. *Télescope* (École nationale d'administration publique, Québec Canada) 2009 ; 15 : 52-67.
17. Chevallier J. L'État stratège. In : Badie B, Déloye Y, Eds, *Le temps de l'État. Mélanges en l'honneur de Pierre Birnbaum*. Fayard, Paris, 2007, 372-85, p. 384.
18. Balandier G. *Le pouvoir sur scènes*. Balland, Paris, 1992, 21.
19. Eboko F. Logiques et contradictions internationales dans le champ du sida au Cameroun. *Autrepart* 1999 ; 12 : 123-40.
20. Desclaux A. L'État contre la santé publique. *Sociologie Santé* 1995 ; 13 : 85-91.
21. Eboko F. Risque-sida, pouvoirs et sexualité. La puissance de l'État en question au Cameroun. In : Courade G, Ed, *Le désarroi camerounais. L'épreuve de l'économie-monde*. Karthala, Paris, 2000, 235-62.
22. Cornu C. *Les associations des personnes vivant avec le VIH-sida à Abidjan, Côte d'Ivoire : le malade du sida, réformateur social en Afrique subsaharienne ?* Mémoire de DEA, IEDES, université Panthéon-Sorbonne, Paris, 1996, 153 p.
23. Mboj FL, « Les associations sénégalaises de PVVIH : genèse d'une participation décrétée », in : Diop MC, Benoist J, Eds, *L'Afrique des associations. Entre culture et développement*. Collection Hommes et sociétés, Karthala, Paris, 2007, 216-29.

24. Delaunay K. Des ONG et des associations : concurrences et dépendances sur un « marché du sida émergent ». Cas ivoirien et sénégalais. In : Deler J-P *et al.*, Eds, *ONG et développement. Société, économie, politique*. Karthala, Paris, 1998, 115-41.
25. Eboko F, Mandjem YP. ONG et associations de lutte contre le sida au Cameroun. De la subordination vers l'émancipation à l'heure de l'accès au traitement antirétroviral. In : Eboko F, Abé C, Laurent C, Eds, *Accès décentralisé au traitement du VIH/sida. Évaluation de l'expérience camerounaise*. Collection Sciences sociales et sida, Anrs, Paris, 2010, 269-85.
26. Eboko F, Abé C, Laurent C, Eds, *Accès décentralisé au traitement du VIH/sida. Évaluation de l'expérience camerounaise*. Collection Sciences sociales et sida, Anrs, Paris, 2010, 324 p.

Chapitre 15

Modalités et modèles d'acquisition des antirétroviraux en Afrique sub-saharienne : implications sur la disponibilité locale en médicaments

Mamadou CAMARA¹, Cristina D'ALMEIDA¹, Benjamin CORIAT¹

Résumé

À partir des données de terrain recueillies dans cinq pays d'Afrique sub-saharienne, ce chapitre identifie et décrit différents modèles-types d'acquisitions des antirétroviraux. Ces modèles types sont l'expression des contraintes qui s'exercent sur les institutions en charge de l'approvisionnement, compte tenu notamment des origines et des sources de financement, des conditionnalités qui y sont associées, de la nature et de l'autonomie des centrales d'acquisition.

Les menaces qui pèsent sur l'avenir de ces modèles, notamment du fait du durcissement des contraintes de propriété intellectuelle qui s'affirment dans l'après-2005, sont ici analysées et précisées.

Mots-clés : modèles d'approvisionnement, antirétroviraux génériques, propriété intellectuelle, ressources extérieures, centrales d'achat de médicaments

À partir des années 2000, les gouvernements des pays africains se sont, pour la plupart, engagés dans des initiatives nationales d'accès aux antirétroviraux. Il s'agit de programmes publics consistant à organiser l'achat et la distribution de ces médicaments, mis en place dans le cadre d'une coopération avec des bailleurs et organismes internationaux. La montée en puissance de ces programmes nationaux de lutte contre le sida marque un renouveau des politiques d'approvisionnement en médicaments dans les pays considérés. Les politiques d'approvisionnement mises en place visent désormais à s'organiser autour des deux objectifs que sont d'une part la volonté de généraliser l'autonomie de gestion des centrales d'achat en vue d'accroître leur efficacité et, d'autre part, chaque fois que possible, favoriser le recours à des procédures de sélection des fournisseurs de médicaments donnant la priorité aux génériques [1, 2]. Cette nouvelle politique d'approvisionnement intégrant les antirétroviraux est progressivement venue transformer la composition de l'offre des médicaments disponibles,

¹ Centre d'économie de l'université Paris Nord, unité mixte de recherche CNRS 7234/université Paris XIII, Villetaneuse, France.

en relation étroite avec le déploiement des programmes nationaux d'accès aux antirétroviraux.

Cependant, si des progrès sont souvent observables, de multiples problèmes demeurent. Tout spécialement, la mise en place de la nouvelle politique s'accompagne d'une certaine instabilité des chaînes d'approvisionnement et de distribution, instabilité qui se traduit par des conséquences visibles en matière de disponibilité des antirétroviraux. Les problèmes rencontrés se posent aussi bien en termes de variété (nature et quantité des molécules présentes sur le territoire considéré) que de prix (écart entre prix des différents régimes thérapeutiques selon leurs compositions en molécules, et selon qu'il s'agit ou non de molécules brevetées dans les pays considérés).

En se fondant sur une méthodologie combinant recherches bibliographiques, études des documents institutionnels et données recueillies sur le terrain auprès des acteurs, ce chapitre, qui prolonge des travaux issus d'enquêtes publiés par l'équipe du centre d'économie de l'université Paris Nord/CNRS [3-5], propose une réflexion conduite sur cinq pays d'Afrique sub-saharienne : le Mali, le Sénégal, le Burkina Faso, la Guinée, et le Cameroun².

La première partie du chapitre présente et décrit les différents modèles d'approvisionnement en antirétroviraux dans les pays examinés, tels qu'ils se sont mis en place à partir des années 2000. La seconde met en évidence le rôle central des financements externes dans le fonctionnement des modèles nationaux d'acquisition et montre comment ces modèles sont soumis à une dépendance multiforme. Enfin, la dernière partie discute des implications de ces modèles sur la disponibilité en antirétroviraux dans les pays concernés.

Les modèles d'approvisionnement et leur mode de gouvernance

À partir des années 2000, la plupart des gouvernements de la zone va lancer des initiatives nationales d'accès aux antirétroviraux. Il s'agit de programmes publics consistant à en organiser l'achat et la distribution. La montée en puissance de ces programmes d'accès a permis de passer de quelques centaines de patients traités à plusieurs milliers³.

Jusqu'au milieu des années 1990 et souvent jusqu'au tournant de la décennie, les systèmes d'approvisionnement en médicaments de ces pays se caractérisaient par une multiplicité d'organisations issues des secteurs public, privé ou associatif qui utilisaient des circuits d'achats très différenciés. Cette situation peu satisfaisante étant à l'origine de difficultés multiples, un besoin de rationalisation

² Après une phase de pré-enquête, le choix s'est fixé sur ces pays pour le motif essentiel que quoiqu'appartenant à la même aire géographique, ils présentent des expériences et des modèles contrastés en matière de politique d'acquisition et de lutte contre le sida. Dans chacun de ces pays, une étude de terrain construite sur la même méthodologie a été effectuée, dont le cœur a consisté en des séries d'entretiens semi-directifs conduits avec les acteurs clés en charge de la conception ou de la mise en œuvre de la politique d'acquisition.

³ Au Mali, par exemple, le nombre de patients traités par des antirétroviraux est passé de 200 à près de 8 000 entre 2001 et 2006 ; au Cameroun de 9 000 à 22 000 entre 2003 et 2006 puis à près de 75 900 en 2009 ; au Burkina Faso, il est passé de 300 à près de 11 000 entre 2001 et 2006. Pour une évaluation exhaustive du nombre de personnes traitées dans la zone, se référer à une étude de novembre 2009 de l'OMS qui décrit de façon détaillée la couverture de différents pays en matière d'accès aux antirétroviraux. Cf. https://www.who.int/hiv/pub/tuapr_2009_fr.pdf

s'est fait sentir. Cette rationalisation des systèmes d'approvisionnement avait pour but de mettre les centrales d'achat au cœur du dispositif d'acquisition et de distribution, en leur donnant une autonomie de gestion véritable, celle-ci étant pensée comme un gage d'efficacité. Il s'agissait d'inciter les nouvelles institutions à coopérer efficacement avec les grossistes privés, à travers, notamment, l'institution de comités paritaires et de leur donner les moyens de le faire. Il était également recommandé aux différentes centrales d'harmoniser leurs modalités d'appels d'offres pour pouvoir présélectionner en commun des fournisseurs et encourager la production nationale et régionale par des achats à des firmes locales, à hauteur d'au moins 15 % des achats totaux.

Force est de constater cependant que près d'une décennie après le lancement de cette politique, il n'a pas émergé, dans cette région de l'Afrique, un modèle organisationnel de référence satisfaisant aux objectifs et aux critères que l'on vient de rappeler. Même si, grâce à l'appui de la coopération avec l'Union européenne et du Japon, on trouve actuellement, dans la plupart de ces pays, une organisation centralisée en charge des approvisionnements, en pratique, les structures qui opèrent dans le domaine de l'approvisionnement diffèrent grandement d'un pays à l'autre. Les *tableaux 1 et 2* résument les différentes caractéristiques observables.

Si l'on s'efforce de préciser les traits communs, comme les différences entre les différentes structures mises en place, les observations suivantes peuvent être faites. L'autonomie de gestion apparaît comme un dénominateur commun à tous les opérateurs, puisque toutes les centrales d'approvisionnement, exceptée celle du Mali, en sont dotées. En usant de l'autonomie ainsi reconnue et tout en remplissant leur mission de service public, les centrales ont vocation à couvrir l'ensemble de leurs coûts d'acquisition et de gestion à partir des recettes tirées de la vente des médicaments. Cependant, comme l'indiquent les données du tableau présentant les caractéristiques essentielles du profil institutionnel des centrales, au Sénégal et en Guinée, comme dans une moindre mesure au Mali (*tableau 1*), la centrale d'approvisionnement ne joue qu'un rôle marginal dans le processus d'acquisition des antirétroviraux. Cette situation s'explique, soit parce que, comme c'est le cas au Sénégal, le conseil national de lutte contre le sida⁴ a mis en place un mécanisme spécifique utilisant un support logistique domestique original (en l'occurrence, la pharmacie de l'hôpital de Fann⁵), soit parce que ce rôle d'acquisition et stockage des médicaments est joué par un organisme « extérieur », ce qui est le cas de la Guinée (où ce rôle est tenu par l'Unicef) et du Mali (où le rôle de centrale d'achat est tenu par le programme des Nations unies pour le développement).

Dans le cas du Burkina Faso et du Cameroun, en revanche, c'est bien la centrale mise en place localement qui joue le rôle principal dans l'acquisition des antirétroviraux. Celle-ci bénéficie, dans ce cadre, du monopole dans l'importation et procède par appels d'offres internationaux périodiques pour sélectionner les fournisseurs.

Chaque type de configuration présente des avantages et des inconvénients pour ce qui est de la disponibilité locale en antirétroviraux. On pourrait imaginer qu'une centrale dotée d'un statut d'établissement public à caractères industriel et

⁴ CNLS.

⁵ C'est cet hôpital qui acquiert et stocke les médicaments pour le compte du conseil national de lutte contre le sida.

Tableau 1
Profils institutionnels des structures d'approvisionnement en antirétroviraux (ARV) du Cameroun, de la Guinée et du Sénégal

Structure d'approvisionnement	Statut juridique	Modalités de contrôle	Modalités d'acquisition des ARV	Rôle dans le système national d'approvisionnement en ARV
CENAME* Cameroun	Société d'économie mixte issue de la coopération Belgique, Union européenne, Cameroun	Autonomie de gestion	<ul style="list-style-type: none"> - Monopole dans l'importation des ARV - Procédures d'appels d'offres, pré-sélection puis sélection à partir d'une liste restreinte - Mais maintien d'un circuit d'approvisionnement parallèle pour les formations sanitaires confessionnelles 	<ul style="list-style-type: none"> - Point focal du système de distribution des ARV - Existence d'un secteur privé de grossistes répartiteurs représentant une part faible dans le total des achats importés, mais écoutant 90 % de la production locale des autres médicaments
Pharmacie centrale de Guinée	EPIC**	Autonomie de gestion depuis 1995 Contrôle assuré par l'Etat guinéen	<ul style="list-style-type: none"> - Rôle marginal dans l'importation des ARV - Rôle central pour les achats d'ARV (pour le programme national) assuré par l'Unicef - Avant programme, achats d'ARV par le gré à gré et selon le système de paiement après vente 	<ul style="list-style-type: none"> - N'est pas le fonds nodal du système de distribution. - Fournit le secteur public en médicaments essentiels - Approvisionnement du secteur privé assuré par des grossistes
Pharmacie nationale d'approvisionnement Sénégal	EPIC	Autonomie de gestion	<ul style="list-style-type: none"> - Centralisation des achats d'ARV au niveau de la pharmacie de l'hôpital de Fann - Système de gré à gré entre le PNLS*** et les fournisseurs étrangers - PNA****, donc hors du circuit d'approvisionnement en ARV 	<ul style="list-style-type: none"> - Pharmacie centrale de Fann constituant le point focal dans la distribution des médicaments - Pas de monopole dans l'importation des autres médicaments, existence d'un circuit informel et d'un circuit privé

Source : Camara et coll., 2008.

* Centrale nationale d'approvisionnement en médicaments et consommables médicaux essentiels.

** Établissement public à caractères industriel et commercial.

*** Programme national de lutte contre le sida.

**** Pharmacie nationale d'approvisionnement.

Tableau 2
Profils institutionnels des structures d'approvisionnement en antirétroviraux (ARV)
du Burkina Faso et du Mali

CAMEG – Burkina Faso	Association privée à but non lucratif	Autonomie de gestion, mais contrôle assuré par un conseil d'administration composé de : état, partenaires au développement et groupe de prescripteurs et d'usagers	Monopole dans l'importation des ARV par l'intermédiaire d'appels d'offres et de contrats de gré à gré	<ul style="list-style-type: none"> – Point focal du système de distribution des ARV – N'a pas le monopole dans l'achat des médicaments ni dans leur distribution – Existence d'un circuit privé de grossistes importateurs d'autres médicaments
Pharmacie populaire du Mali (PPM)	EPIC*	Pas d'autonomie de gestion	Monopole dans l'importation des ARV depuis 2001, en collaboration avec le PNUD**, qui achète les ARV et les met à sa disposition pour distribution	<ul style="list-style-type: none"> – Pas de monopole dans l'importation des autres médicaments, également assurée par une vingtaine de grossistes – Fournit le secteur public et associatif – Dans le cadre d'un partenariat avec l'Union européenne et le système des Nations unies, la PPM deviendra le point focal du nouveau système d'approvisionnement en ARV et médicaments pour les infections opportunistes

Source : Camara et coll, 2008.

* Établissement public à caractères industriel et commercial.

** Programme des Nations unies pour le développement.

commercial (EPIC) est, en principe, mieux à même de suivre et d'appliquer les objectifs définis par la politique pharmaceutique nationale qu'une centrale dotée d'un statut d'association privée et, partant, soumise à des objectifs plus pressants de rentabilité. En pratique cependant, comme les centrales publiques sont en général insuffisamment dotées en ressources humaines et logistiques, il est fréquent qu'elles soient « contournées » par des opérateurs tiers, car jugées incapables de gérer efficacement les programmes⁶. C'est ainsi qu'au Mali, il peut advenir que les autorités préfèrent (ou soient contraintes de) recourir à un

⁶ Parfois, comme dans le cas du Mali, les centrales dotées du statut public (EPIC) ont demandé à l'autorité de tutelle des moyens supplémentaires en personnel formé, en équipements et en res-

mécanisme spécifique ou à un organisme tiers pour gérer la chaîne d'approvisionnement. Dans d'autres cas, au Cameroun ou au Burkina Faso, par exemple, où les centrales possèdent un statut de société mixte ou d'association privée, il n'existe pas de relation de subordination entre les centrales et le conseil national de lutte contre le sida ou le ministère de la Santé. La relation est une relation « simple » de type mandataire/mandant ; le conseil national de lutte contre le sida joue le rôle de mandataire, la centrale celui de mandant, chargé, suivant le mandat qui lui est officiellement donné, « ... d'acheter des antirétroviraux de qualité à des prix accessibles pour la majorité de la population ... ».

Dans l'ensemble, cependant, et même si le modèle, centré sur une autonomie véritable et un monopole d'importation (tel qu'on peut l'observer par exemple au Cameroun), est loin de fonctionner sans contradiction, il paraît bien adapté aux rôles qui lui sont dévolus. L'un des avantages de ces formules est que le caractère parapublic de la structure conduit celle-ci à appliquer un taux de marge uniforme, modéré et pré-fixé, quels que soient les médicaments considérés⁷. Au contraire, le statut juridique d'association privée dont l'état n'est que l'une des parties associées n'apparaît pas toujours compatible avec les objectifs de santé publique, si une relation forte, de quasi-subordination entre le mandataire et le mandant, n'est pas établie. Le cas du Burkina Faso illustre ce point car, avant 1999, la centrale d'achat des médicaments de ce pays n'avait pas jugé utile de constituer une offre diversifiée et à bas prix des antirétroviraux. En restant attachée à une logique purement commerciale, elle n'a pu offrir que des antirétroviraux, dont un seul figurait dans la liste des médicaments essentiels. Ce n'est qu'après une directive des autorités lui imposant de le faire que la structure s'est engagée dans une politique de diversification de ses achats.

Dans le cas du Cameroun, jusqu'en 2006, la centrale nationale d'approvisionnement en médicaments et consommables médicaux essentiels (CENAME) a fonctionné sans statut juridique défini. Ses ressources provenaient de bailleurs de fonds internationaux et du gouvernement camerounais [6]. Depuis 2007, la structure est dotée du statut juridique de « société mixte » et possède une large autonomie de gestion. Une contrepartie de cette autonomie est que, dans l'exécution de sa mission de service public, la centrale a vocation à couvrir l'ensemble de ses coûts de gestion à partir des recettes tirées de la vente des médicaments. Les premiers achats d'antirétroviraux de la CENAME remontent à l'année 2000 et ne concernent que des antirétroviraux de première ligne.

Au total, l'absence d'institutions publiques disposant des ressources humaines et financières suffisantes fait que, dans les pays considérés, les dispositifs institutionnels de lutte contre le sida dépendent souvent centralement des partenaires extérieurs. C'est l'analyse des implications liées à cette forme de dépendance que nous allons présenter dans la partie qui suit.

sources financières, pour intégrer la gestion des antirétroviraux dans leur dispositif. Cependant, le fait que les financements sont apportés par des partenaires extérieurs et qu'ils sont affectés selon des lignes budgétaires qui échappent au contrôle du conseil national de lutte contre le sida ou du ministère de la Santé explique que ces derniers n'ont pu ou voulu mettre à la disposition de ces centrales les moyens réclamés.

⁷ Le taux de marge actuellement appliqué par la CENAME du Cameroun sur les antirétroviraux est de 14 %. Il vise à couvrir les frais de structure de la centrale et à garantir ainsi son indépendance financière.

Des programmes caractérisés par une forte dépendance aux ressources externes

Selon les données de l'OMS [7], corroborées par l'étude de Muthuri-Kirigia et Diarra-Nama [8], la région Afrique est celle qui connaît la plus forte dépendance de son système de santé vis-à-vis des ressources financières externes (10,2 % du total des dépenses de santé en 2005 contre 2,1 % pour l'Asie du Sud-Est et seulement 1,2 pour les pays de la Méditerranée). Cette dépendance, dont l'intensité est d'environ 20 fois celle de l'ensemble des régions en 2005 (10,2 contre 0,4), s'est accrue au cours des années 2000, en raison de la pandémie du sida.⁸.

Si l'on se focalise sur le cas des pays que nous avons pris comme exemples, cette prégnance de la dépendance financière vis-à-vis des ressources externes est encore plus marquée.

En effet, comme l'indiquent les données du *tableau 3*, le taux de dépendance financière externe pour nos pays de référence est bien supérieur à celui qui prévaut pour l'ensemble de la région Afrique (15,12 % contre 10,2 % en 2005). Cependant, il s'agit d'un phénomène beaucoup plus marqué pour les pays à fort taux de prévalence du VIH, comme le Burkina Faso, la Guinée et, dans une moindre mesure, le Cameroun. En termes d'évolution, le Mali et le Sénégal, bien qu'apparaissant plus dépendants que le Cameroun et la Guinée, semblent amorcer un processus inverse, allant vers un renforcement de la capacité nationale. Dans le cas du Mali, cet effort est porté par les dépenses publiques, tandis qu'au Sénégal, elle résulte principalement de la dépense privée des ménages.

Tableau 3
Part des ressources externes dans les dépenses totales de santé (en %)

	2001	2002	2003	2004	2005
Burkina Faso	13,6	14,5	20,4	26,7	29,5
Cameroun	4,8	5,9	5,7	5,2	5,3
Guinée	7,8	7,4	6,5	8,2	12,2
Mali	17,8	14,8	11,7	13,8	15,6
Sénégal	16,5	15,9	13,2	12,7	13
Moyenne	12,1	11,7	11,5	13,32	15,12

Source : WHO Statistical Information System (WHOSIS), accessible sur <http://who.int/whosis/en/>

Dans le cas spécifique du sida, les ressources nationales engagées étaient, jusqu'à la fin des années 1990, très faibles et provenaient essentiellement des fonds PPTE (initiative « pays pauvres très endettés »). Depuis, les fonds internationaux se sont diversifiés. Le rôle central étant tenu par le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme (Global Fund) et la Banque mondiale. Leurs contributions respectives sont présentées dans le *tableau 4*.⁹

⁸ Dans toutes les autres régions en développement, excepté les pays de la Méditerranée, cette dépendance financière externe s'est réduite durant la même période.

⁹ Pour une étude détaillée de l'investissement de la Banque mondiale, cf. [9].

On peut observer une certaine division du travail dans le financement des programmes nationaux de lutte contre le sida. Les ressources allouées par la Banque mondiale sont généralement destinées aux volets de la prévention et celles du Fonds mondial aux achats d'antirétroviraux. Les données du *tableau 4* indiquent que deux pays, le Cameroun et le Mali, ont davantage bénéficié des ressources du Fonds mondial que de la Banque mondiale : respectivement, 76 millions de dollars contre 50 et 52,3 millions contre 25,5 millions, à l'inverse du Burkina Faso, de la Guinée et du Sénégal. Cependant, il faut souligner que si ces deux bailleurs contribuent principalement au financement des programmes de lutte contre le sida dans les pays qui nous occupent, d'autres bailleurs interviennent dans le financement¹⁰ et à d'autres niveaux, notamment dans la gestion des achats d'antirétroviraux.

Tableau 4
Structure des financements internationaux destinés à la lutte contre le sida

Pays	Fonds mondial en millions d'US\$ (2003-2007)	Banque mondiale en millions d'US\$ (2001-2007)	Total en millions d'US\$
Burkina Faso	47,1 (38,6 %)	74,7 (61,4 %)	121,8
Cameroun	76,0 (60,3 %)	50 (39,7 %)	126
Guinée	14,2 (41,2)	20,3 (58,8 %)	34,5
Mali	52,3 (67,2 %)	25,5 (32,8 %)	77,8
Sénégal	23,5 (43,9 %)	30 (56,1 %)	53,5

Source : Banque mondiale. *L'engagement de la Banque mondiale face au VIH/sida en Afrique*, 2008. Extraits des tableaux pages 91-92.

Au-delà de la seule dépendance financière que nous venons de présenter, les ressources tangibles aussi bien qu'intangibles nécessaires à la mise en place de programmes nationaux de lutte contre le sida efficents sont d'une telle ampleur et d'une telle complexité qu'elles exigent, dans le cas des pays examinés, des coopérations multiples et multiformes.

Le *tableau 5* permet de visualiser les différents types de coopération et de partenariats observables dans la zone.

Dans la plupart des cas, ces coopérations, qui contribuent à mettre à disposition des acteurs locaux des ressources additionnelles (tangibles ou intangibles), s'accompagnent elles-mêmes de leurs propres conditionalités (normes et protocoles de mise en œuvre de l'accord, reportings périodiques...). C'est ainsi que la dépendance financière se traduit par un ensemble de conditionalités multiples qui s'additionnent les unes aux autres¹¹. Dans une étude antérieure [6], nous

¹⁰ Si l'on considère le cas du Cameroun, on observe que, pour son financement, le programme camerounais bénéficie de trois sources essentielles de ressources provenant des bailleurs de fonds internationaux et depuis peu d'une quatrième source. Il s'agit : 1) des apports du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et la malaria, destinés majoritairement aux achats d'antirétroviraux ; 2) des fonds PPTE de la Banque mondiale, destinés aux stratégies de prévention ; 3) des fonds de l'Agence internationale de développement, alloués aux achats d'outils de diagnostic et de tests de laboratoire. Depuis 2008, le Cameroun bénéficie de surcroit des fonds de l'Unitaid avec lesquels la Fondation Clinton lui achète les antirétroviraux de seconde ligne [6].

¹¹ Ainsi par exemple, le Fonds mondial et la Banque mondiale, pour se concentrer sur les deux bailleurs de fonds principaux, exigent chacun que les fonds qu'ils allouent soient gérés par des

avons montré en détail, dans le cas du Cameroun, comment un changement (intervenu à partir de 2007) dans les modalités de financement des acquisitions des antirétroviraux par certains acteurs nationaux a produit des effets en cascade sur l'ensemble de la chaîne de distribution. Il résulte notamment qu'aux termes des accords passés, il est fréquent qu'il soit imposé aux acteurs locaux que les achats d'antirétroviraux soient confiés à une centrale non nationale (dépendant du PNUD, de l'Unicef...). Ces centrales sont elles-mêmes tenues de se fournir en médicaments de spécialité brevetés ou pré-qualifiés OMS, ce qui ne peut manquer d'avoir un fort impact sur la disponibilité locale en médicaments.

**Tableau 5
La dépendance multidimensionnelle externe des systèmes d'approvisionnement des pays d'Afrique francophone en antirétroviraux (ARV)**

Modalités de financement des achats d'ARV	Organisme chargé des achats d'ARV	Origine des produits achetés
Banque mondiale : 6 pays dont Cameroun, Mali, Sénégal (fonds PPTE*) et Guinée (MAP**)	Unicef : 4 pays, République Centrafricaine, Guinée, Tchad, Togo	Fabricants de génériques du Sud : dans tous mais particulièrement : Burkina Faso, Cameroun, Guinée
Fonds global : 18 pays dont le Cameroun	PNUD*** Mali (2006)	Firmes pharma : tous, mais dans certains cas, lorsque la molécule n'existe pas en générique ; particulièrement au Sénégal et au Gabon
Budget national : 11 pays	Centrale nationale : 12 pays dont le Burkina Faso et le Cameroun	Production nationale d'ARV : on ne compte aucun pays francophone comme producteur d'ARV, même s'il était question que le Gabon en produise bientôt
Fonds propres de la CNA**** : 4 pays : Burkina Faso, Cameroun, Rwanda, Togo	Autres : associations dans 2 pays (Madagascar et Niger)	Production régionale : malgré la volonté d'institutions régionales comme la CEDEAO de mobiliser des ressources pour une production régionale d'ARV, aucun projet régional n'a encore vu le jour
Autres : Pepfar (2 pays), Union européenne (3 pays), Esther (2)	PNLS***** : 4 pays dont le Sénégal	

Source : construit à partir des données d'enquêtes de Boisseau et coll 2006 [2]. Tiré de Camara et coll., 2008 [3].

* Initiative « Pays pauvres très endettés ».

** Programme global de lutte contre le VIH/sida de la Banque mondiale.

*** Programme des Nations unies pour le développement.

**** Centrale nationale d'achats de médicaments.

***** Programme national de lutte contre le sida.

organisations propres et suivant des règles distinctes, spécifiques à chacune de ces organisations. Il s'agit des Country Coordinating Mechanisms pour le Fonds mondial, des National Aids Country pour la Banque mondiale. Pour les acteurs locaux, ces règles différentes s'additionnent et compliquent grandement la mise en œuvre des programmes [10].

Tableau 6

Liste des antirétroviraux (ARV) par laboratoire ayant une autorisation de mise sur le marché guinéen et des antirétroviraux actuellement disponibles

ARV par laboratoire	Nom générique	Date d'enregistrement	ARV* disponibles en 2007 par laboratoire
BMS Videx 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 1 g, 4 g Zerit 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg	Didanosine	20/06/2001 pour tous	
	Stavudine	20/06/2001 pour tous	
GGIA Hépantivir 200mg	Sécurinine anti-hépatites A, B, C, D, E	05/01/1999	
GSK Combivir Epivir 150 mg Ziagen 300mg Trizivir Rétrovir 250	AZT+3TC Lamivudine Abacavir Abacavir AZT	21/01/1999 09/08/1999 11/04/2000 30/06/2001 11/05/2003	Abacavir Zidovudine +lamivudine Zidovudine
Roche Invirase 200 Viracept 50 et 250	Saquinavir Nelfinavir	14/09/1998 pour tous	Nelfinavir
CIPLA Duovir Névirapine 200 Stavir (30 et 40) Triomune (30 et 40) Zidovir (100 et 300)	AZT+3TC Névirapine Stavudine D4T+3TC+NVP AZT	09/04/2002 pour tous	Névirapine Lamivudine Stavudine Névirapine +stavudine +lamivudine (Triomune) Zidovudine +lamivudine (Duovir)
Abbott Novo Kaletra 33,3 Norvir 100	Lopinavir/ ritonavir	02/03/2002	
Ranbaxy Aviro-z 300 Avocomb Avolan Avostav	Zidovudine AZT+3CT Lamivudine Stavudine	02/05/2002 pour tous	Indinavir (Avirodin)
Bhavya Pharmachem Lamivudine 150 Lamivudine+zidovudine Névirapine 200 Zidovudine 300		26/04/2002 pour tous	
Hetero			Stavudine
MSD			Indinavir Efavirenz

* Cette colonne contient des données communiquées et mises à notre disposition par le Docteur Mohamed Cissé du CHU Donka de Conakry que nous remercions vivement.

Le cas de la Guinée fournit une illustration de l'importance et de la gravité des conséquences que la situation de dépendance financière des acteurs locaux peut avoir sur l'accès aux soins [3, 5]. L'absence de moyens financiers et, donc, de centres de pouvoirs et de prises de décisions indépendants au niveau national est un des facteurs essentiels expliquant que, dans ce pays, jusqu'en 2002, peu de patients ont eu accès à des antirétroviraux, alors que ceux-ci, acquis par la pharmacie centrale, étaient disponibles sur le marché national. Le motif était que, jusqu'à cette date, la plupart des institutions internationales opérant dans le pays mettaient l'accent sur la prévention plutôt que sur le traitement¹². De ce fait, les fonds externes, seuls à même de solvabiliser la demande interne, n'étaient pas destinés aux achats d'antirétroviraux. Par la suite, lorsqu'il fut décidé d'engager une politique de traitement, la situation en ce qui concerne le pouvoir de décision et de gestion du programme national de lutte contre le sida ne s'est guère améliorée. En effet, différents facteurs (existence présumée de phénomènes de corruption, absence de politique pharmaceutique claire...) ont dissuadé le Fonds mondial et le programme global de lutte contre le VIH/sida de la Banque mondiale d'allouer des ressources directement à l'État guinéen pour l'acquisition des antirétroviraux nécessaires au fonctionnement du programme national de lutte contre le sida. Ainsi, c'est à l'Unicef qu'a été confiée cette mission. Cette institution s'est ainsi trouvée de fait en situation d'intermédiaire entre les fournisseurs d'antirétroviraux et le programme public d'accès aux antirétroviraux. La mise sous tutelle des achats publics d'antirétroviraux à laquelle on a assisté alors a rendu l'accès aux médicaments fortement dépendant de la politique d'achat de l'Unicef. Ce sont les routines et les protocoles de cette organisation en matière d'achats et de distribution qui ont, en pratique, déterminé l'évolution de la structure des antirétroviraux disponibles dans le pays, et continueront de le faire dans les prochaines années.

La complexité des structures et des mécanismes dont nous venons de donner quelques illustrations se traduit par des effets tout à fait visibles sur la disponibilité des antirétroviraux dans les différents pays concernés.

Modèles d'acquisition et disponibilité des antirétroviraux

À partir des données recueillies dans les cinq pays examinés, il nous a été possible de typer et de contraster trois modèles types d'acquisition des antirétroviraux. Ces modèles types sont l'expression des contraintes qui s'exercent sur les institutions en charge de l'approvisionnement, compte tenu, notamment, des origines et des sources de financement, des conditionnalités qui y sont associées, de la nature et de l'autonomie des centrales d'acquisition.

¹² C'est avec l'arrivée d'organisations non gouvernementales comme la GTZ ('agence de coopération technique allemande pour le développement) et Médecins sans frontières de Belgique que vont apparaître les premiers groupes de malades bénéficiant d'un traitement antirétroviral. Grâce aux résultats encourageants enregistrés par ces traitements et sous la pression des associations de malades, l'Onusida et la Banque mondiale ont finalement décidé de financer un programme public d'achat des antirétroviraux, sous la condition que les commandes provenant du comité exécutif du conseil national de lutte contre le sida passent par l'Unicef, qui fut alors mandaté comme acheteur d'antirétroviraux pour le compte du gouvernement guinéen.

Le modèle « orienté vers les spécialités »

Le premier modèle que l'on peut mettre en évidence est de type « orienté vers les spécialités », ainsi nommé pour indiquer que les forces en jeu dans la gouvernance poussent à l'acquisition de médicaments où dominent les spécialités et les médicaments sous brevets. Le Sénégal constitue encore aujourd'hui¹³ l'illustration la plus probante de ce modèle type, qui se caractérise par une prédominance d'antirétroviraux fournis par les grandes firmes pharmaceutiques, associés à quelques génériques provenant des firmes du Sud.

En juillet 2004, l'offre des antirétroviraux au Sénégal était peu diversifiée et concernait davantage les spécialités vendues par les firmes pharmaceutiques que des génériques [5]. La liste des médicaments disponibles était assez restreinte¹⁴. Cette offre se caractérisait par une prédominance des antirétroviraux en spécialités, largement dominée par les firmes GSK et Merck et une très faible pénétration du marché par les fabricants de génériques. Un seul produit de la firme Aurobindo est distribué, alors que Ranbaxy et Cipla ont largement pénétré le marché des pays voisins comme le Burkina Faso.

À l'origine de l'entrée du Sénégal dans ce type de modèle de « procurement » se trouve le fait que le pays fut l'un de ceux qui, en Afrique sub-saharienne, s'est engagé le plus précocement et résolument dans l'initiative d'accès aux médicaments antirétroviraux (Access Initiative). Dans ce cadre, l'opérateur central (rôle tenu par l'hôpital de Fann et non par la pharmacie nationale d'approvisionnement, comme nous l'avons rappelé précédemment) négocie directement les achats de médicaments avec les firmes de spécialité engagées dans l'initiative Access, certaines de ces firmes étant au demeurant présentes sous forme de filiales sur le territoire du Sénégal. Selon certains experts de la direction du commerce intérieur, la présence de filiales des grands groupes pharmaceutiques et leur contrôle sur l'industrie pharmaceutique locale expliquent sans doute la difficulté des fabricants de génériques du Sud à pénétrer le marché des antirétroviraux dans ce pays. Le fait que ces filiales (en l'occurrence, Cophase, Laborex et Sodipharm) postulent à des appels d'offres publics pour l'importation des spécialités pose un problème de concurrence pour l'opérateur local. En effet, cela limite la possibilité pour celui-ci de se positionner en situation de monopsonie vis-à-vis des fournisseurs étrangers, pour bénéficier d'économies d'échelles plus importantes et négocier les médicaments à des tarifs plus bas. Cependant, à partir de la fin de l'année 2004, la volonté d'acquérir des antirétroviraux à des prix plus bas va conduire l'opérateur local à diversifier ses sources d'approvisionnement, en décidant de faire appel à des fabricants de génériques. Les données les plus récentes [11] indiquent ainsi que la structure des achats a quelque peu évolué, avec une présence plus marquée des génériques après 2004.

¹³ Cette précision vaut ici doublement. Elle entend indiquer que les différents pays ne sont pas éternellement voués à un modèle donné d'acquisition. Celui-ci peut évoluer et, de fait, évolue comme changent les contraintes qui pèsent sur les centrales et/ou que les pouvoirs publics donneurs d'ordre trouvent à s'affranchir de tout ou partie des contraintes sous lesquelles ils opèrent. Ainsi, le Sénégal, dont le programme d'acquisition était à l'origine presque entièrement centré sur les spécialités, s'est au cours des années récentes en partie tourné vers l'acquisition de génériques [11].

¹⁴ Elle comprenait six inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, dont une seule association (le Combivir[®]) qui était alors en rupture de stock ; deux inhibiteurs non nucléosidiques (la névirapine et l'éfavirenz), trois inhibiteurs de la protéase (indinavir, Viracept[®] et Kaletra[®]).

Ce modèle centré sur les spécialités admet une forte contrainte financière, dans la mesure où tout passage à l'échelle augmente fortement les besoins en termes de financements. Ce d'autant que la montée des besoins en traitement de seconde ligne ne peut que contribuer à durcir ces contraintes. En 2006, le seul protocole de seconde ligne disponible localement était la combinaison ténofovir, didanosine, lopinavir/ritonavir, acquise au prix annuel de 1 885 US\$ par patient, alors que pour les génériques, ce protocole était offert pour 853 US\$ par patient. Tout semble donc se passer comme si le modèle d'approvisionnement initialement construit sur la base de spécialités, continuait à déterminer sa trajectoire d'évolution.

Le modèle « orienté vers les génériques »

Le second modèle type, que nous caractérisons comme « orienté vers les génériques », dont le Cameroun fournit l'illustration, a l'avantage de permettre un passage à l'échelle, avec des ressources financières moins lourdes que celles requises dans le modèle précédent.

L'analyse de la structure des antirétroviraux achetés par le programme camerounais montre la prédominance des génériques, notamment, à travers l'approvisionnement prioritaire en combinaisons à dose fixe que constitue la Triomune® (composée de trois molécules : lamivudine, stavudine et névirapine). La distribution en valeur des stocks achetés en 2005 (figure 1) fait apparaître que les génériques fournis par les firmes indiennes représentent 70 % des achats, contre 26 % pour les molécules de spécialité (éfavirenz, indinavir). Même si au cours du temps, la variété des molécules acquises et disponibles pour les traitements des patients locaux a crû, avec une augmentation relative des médicaments de spécialités, l'analyse de la composition des achats de la CENAME en matière d'antirétroviraux montre que, si l'on compare le Cameroun à d'autres pays de la zone, on peut affirmer que sa politique d'approvisionnement est très largement dominée par les génériques.

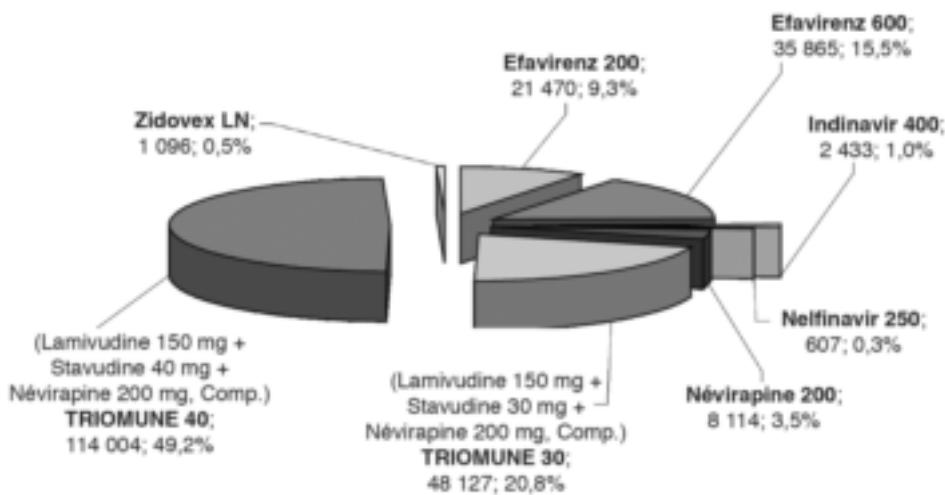


Figure 1
Distribution du stock cumulé d'antirétroviraux en différentes trithérapies acquises par la centrale nationale d'approvisionnement en médicaments et consommables médicaux essentiels (CENAME) du Cameroun en 2005

Des données plus récentes confirment cette prédominance des génériques dans les achats d'antirétroviraux. La répartition des protocoles consommés par les adultes indique que, fin mars 2009, la Triomune® 30 représentait 52,40 % des protocoles de première ligne¹⁵. Un autre protocole générique (lamivudine-zidovudine-névirapine) se positionne avec 15,77 %. Cependant, les protocoles intégrant des molécules brevetées comme l'éfavirenz, le ténofovir ou l'abacavir voient leur part augmenter lentement dans les traitements de première ligne. Ainsi, le protocole représenté par la combinaison lamivudine-zidovudine-éfavirenz constitue-t-il 17,93 % du total des protocoles de première ligne. La croissance, à venir, des traitements de seconde ligne va incontestablement atténuer le caractère « orienté génériques » du modèle d'approvisionnement camerounais¹⁶. Pour l'heure, cette prédominance des génériques n'est pas remise en cause et est confirmée par l'analyse des données concernant le détail des antirétroviraux disponibles au Cameroun fin 2007 [6]. Selon ces données, l'offre émane de sept laboratoires dont la majorité est constituée de firmes fournissant des génériques. Les spécialités ne sont acquises que s'il n'existe pas d'équivalent en générique.

Ce modèle, comme le précédent, est très exposé aux évolutions de la propriété intellectuelle. L'après 2005 risque de compromettre le développement de ce type de modèle. Si le durcissement des contraintes en matière de propriété intellectuelle fait émerger des obstacles en matière d'approvisionnement en antirétroviraux génériques, c'est toute la chaîne acquisition/distribution qui se trouvera déstabilisée.

Le modèle « mixte »

Enfin, le troisième et dernier modèle type, que nous qualifions de « mixte », dont les pays comme la Guinée et le Mali constituent des illustrations, se caractérise par une disponibilité en antirétroviraux relativement grande, associant génériques et spécialités provenant de plusieurs circuits différents d'approvisionnement.

Dans le cas de la Guinée, aux achats d'antirétroviraux effectués par l'Unicef via sa centrale au Danemark, il faut ajouter ceux provenant de deux autres canaux d'approvisionnement. Il s'agit des achats effectués par des organisations non gouvernementales comme la GTZ (Allemagne) et Médecins sans frontières de Belgique, d'une part, et ceux introduits par le canal des grossistes privés comme Sodipharm, d'autre part. Ces derniers ont introduit sur le marché des antirétroviraux génériques, dont l'arrivée devrait rendre l'offre plus diversifiée et plus concurrentielle.

Il convient cependant de noter que, comme l'indiquent les données de la dernière colonne du *tableau 5*, la Guinée ne dispose pas d'une offre effective d'antirétroviraux correspondant à l'offre potentielle rendue possible par les nombreuses autorisations de mise sur le marché accordées par ce pays entre 1998 et 2002.

¹⁵ En 2005, le protocole le plus utilisé était la Triomune® 40 (49,2 % du stock cumulé contre 20,8 pour la Triomune® 30), mais en 2007, compte tenu des effets cliniques secondaires avérés (en raison de la forte dose de la stavudine 40 mg), les directives du ministère de la Santé en matière de protocoles ont retenu la Triomune® 30 comme traitement de première ligne le plus approprié.

¹⁶ Une étude récente a été consacrée à la politique et à la distribution des antirétroviraux de seconde ligne au Cameroun. Voir sur ce point D'Almeida et coll., 2010 [12]. Elle confirme notamment que, sans l'engagement massif de fonds externes (fournis par l'Unitaid), cette politique n'aurait pu être assumée par les autorités locales.

Comme nous l'avons mentionné, le fait qu'un organisme externe, l'Unicef, soit en charge de l'achat des médicaments, explique en partie cette non-concordance entre les autorisations de mise sur le marché et la variété des antirétroviraux disponibles.

Dans le cas du Mali, jusqu'en 2001, la direction de la pharmacie et du médicament chargée de gérer les achats d'antirétroviraux passait ses commandes aux firmes pharmaceutiques par l'intermédiaire de Laborex¹⁷ (représentante locale de plusieurs firmes pharmaceutiques et donc importatrice de médicaments au Mali). À partir de 2002, la chute des prix provoquée par l'arrivée des fabricants de génériques sur le marché local va permettre de diversifier l'offre. Le nombre de fournisseurs passera ainsi de trois (BMS, GSK, Merck) à six. Aux trois fournisseurs de spécialités déjà cités, vont s'ajouter trois fabricants de génériques : les firmes Cipla, Ranbaxy et Hétero. Comme celui de la Guinée, ce modèle est de type mixte. Cette « mixité » apparaît comme un point fort de ces types de modèle. Ceux-ci restent cependant soumis à une double détermination : la contrainte liée aux possibilités de financement pour ce qui concerne les spécialités et celle relative à l'évolution des règles de la propriété intellectuelle pour sa partie générique. Ce modèle est ouvert à différents types d'évolution, en fonction notamment du fait que se manifestera (ou non) un durcissement des contraintes en approvisionnement de médicaments génériques dans la période ouverte par l'après-2005, comme l'observent notamment Orsi et coll. [13, 14].

Conclusions

Cette étude des politiques d'acquisition des antirétroviraux dans cinq pays d'Afrique sub-saharienne nous a permis d'établir les points qui suivent.

Tout d'abord, trois modèles de gouvernance ont pu être mis en évidence : le modèle « orienté vers les spécialités », le modèle « orienté vers les génériques » à faible diversité et le modèle « mixte ». Un trait central et commun à ces modèles est leur dépendance vis-à-vis des ressources externes (financières mais également non financières).

Nous avons ensuite cherché à montrer l'impact de ces modèles d'acquisition sur la disponibilité locale des antirétroviraux, en prix et en quantité, dans chacune des configurations étudiées. Cet impact diffère selon, notamment, que la centrale d'achat est « nationale » ou non et, lorsque c'est le cas, si elle a été imposée aux acteurs locaux par les bailleurs de fonds internationaux.

Chacun de ces modèles est directement concerné par la montée en puissance du besoin des traitements de seconde ligne et, plus généralement, par l'entrée dans les recommandations thérapeutiques pour les traitements de première intention de nouvelles générations de médicaments : dans le modèle 1 « orienté vers les spécialités », parce que jusqu'à preuve du contraire, ces antirétroviraux nouveaux ne sont pas disponibles à prix abaissés sous forme génériques ; dans les modèles 2 « orienté vers les génériques » et 3 « mixte », parce que les prix auxquels les spécialités nouvelles sont mises sur le marché, même les prix préférentiels pratiqués, par exemple, dans les programmes de l'Initiative Access,

¹⁷ Laborex Mali est une société grossiste répartitrice en produits pharmaceutiques, qui approvisionne régulièrement plus de 240 pharmacies et détient 2 500 références.

sont tellement élevés qu'ils risquent de rendre les politiques d'acquisition financièrement insoutenables.

Dans tous les cas, l'après 2005, avec le durcissement des contraintes de propriété intellectuelle que cette échéance constitue, se présente comme un défi majeur auxquels les pays étudiés sont confrontés.

Les auteurs tiennent à remercier les deux relecteurs anonymes pour la qualité de leur lecture et de leurs remarques

Références bibliographiques

1. Communications issues du séminaire pour les consultants francophones dans la gestion des achats et des approvisionnements pour le VIH, sida, tuberculose et paludisme, Dakar 6-9 mars 2006, accessible sur <http://www.remed.org>
2. Boisseau C, Degui H, Brunetton C, Rey JL. Difficultés d'accès aux antirétroviraux dans les pays d'Afrique francophone : état des lieux en 2004. *Médecine tropicale* 2006 ; 66 : 589-92.
3. Camara M, D'Almeida C, Orsi F, Coriat B. Procurement Policies, Governance models and availability of ARVs in some African Francophone countries. An Overview. In : Coriat B, Ed, *The Political Economy of HIV/AIDS in developing Countries TRIPs, Public Health Systems and Fee Access*. Edward Edgar Publisher, London, 2008, 225-54.
4. Camara M. *Le difficile accès des pays d'Afrique francophone aux antirétroviraux : l'exemple du Burkina Faso*. Rapport de recherche, CEPN-IIDE, 2003.
5. Camara M. *L'accès des malades du sida de l'Afrique subsaharienne aux antirétroviraux : une identification de quelques contraintes institutionnelles, défis et opportunités nouvelles à travers les exemples du Sénégal et de la Guinée Conakry*. Rapport de recherche, CEPN-IIDE, 2004.
6. Camara M, D'Almeida C, Essi MJ, Coriat B. Passage à l'échelle et politiques d'acquisition/distribution des antirétroviraux dans le contexte de la décentralisation au Cameroun. In : Eboko F, Abé C, Laurent C (Eds), *Accès décentralisé au traitement du VIH/SIDA : Évaluation de l'expérience camerounaise*. Collection Sciences sociales et sida, Anrs, Paris, 2010, 95-112.
7. WHO Statistical Information System (WHOSIS), accessible sur <http://who.int/whosis/en/>.
8. Muthuri-Kirigia J, Diarra-Nama A. Can countries of who african region wean themselves off donor funding for health. *Bulletin of World Health Organization*, 2008 ; 86 : 889-92, Number 11, November.
9. Banque mondiale. *L'engagement de la Banque mondiale face au VIH/sida en Afrique, notre programme d'action 2007-2011*. Banque mondiale, Washington, 2008.

10. Coriat B. Introduction : a new stage in the fight against the hiv/aids pandemic : an economic perspective. In : Coriat B, Ed, *The Political Economy of HIV/AIDS in developing Countries. TRIPs, Public Health Systems and Fee Access*. Edward Edgar Publisher, London, 2009, 1-19.
11. Diop K, Koïta Fall MB, Taverne B. *Evolution of prices for antiretroviral drugs in Sénégal 1998-2006*. Communication au colloque AIDS Impact, Marseille, juillet 2007.
12. D'Almeida C, Camara M, Essi MJ, Gamba S, Coriat B. L'expérience camerounaise d'accès aux thérapies de seconde ligne. In : Eboko F, Abé C, Laurent C (Eds), *Accès décentralisé au traitement du VIH/SIDA : Évaluation de l'expérience camerounaise*. Collection Sciences sociales et sida, Anrs, 2010, 113-32.
13. Orsi F, Camara M, Coriat B. AIDS, TRIPs and “TRIPs plus”. The case for Developing and Less Developed Countries. In : Libby E, Ed, *Intellectual Property Rights : Innovation, Governance and the Institutional Environment*. Oxford Press University, 2006, 70-106.
14. Orsi F, d'Almeida C, Hasenclever L, Camara M, Tigre P, Coriat B. Trips post-2005 and access to new antiretroviral treatments in Southern countries Issues and Challenges. *AIDS* 2007 ; 21 : 1997-2003. Editorial Review.

Partie V

L'accès aux antirétroviraux : l'expérience et le rôle de la société civile

Chapitre 16

L'association AIDES : près d'un quart de siècle de combats

Bruno SPIRE¹

Résumé

L'association AIDES, créée en 1984, est un mouvement de personnes séro-concernées, dont l'objectif est de garantir aux personnes vivant avec le VIH l'exercice de leurs droits et leur participation aux processus de prise de décisions qui affectent leur propre vie. L'association revendique un principe d'action communautaire décliné en trois axes : *le faire avec les personnes concernées, et pas pour* ; la reconnaissance du savoir profane acquis par le vécu du vivre avec la maladie ou avec le risque ; et, dans l'objectif de transformation sociale, agir sur les décideurs et mobiliser les groupes concernés par l'épidémie. L'association a intégré de nouveaux concepts dans les politiques de santé publique, comme la réduction des risques, la prise en charge globale, la démocratie sanitaire. Elle agit contre la stigmatisation, qui demeure un frein majeur à l'accès aux soins et à la prévention. L'association est membre fondateur de la Coalition PLUS, coalition internationale sida, pour porter le plaidoyer des personnes séro-concernées à une échelle mondiale.

Mots-clés : association, mobilisation, communautaire, séro-concerné, profane

Les principes fondateurs de AIDES

L'association AIDES s'est créée en 1984 autour de Daniel Defert, compagnon du philosophe Michel Foucault qui venait de mourir du sida. Dès sa fondation, l'association s'est constituée autour de valeurs éthiques fortes : le non-jugement des personnes, le respect de la confidentialité et l'affirmation que le respect des droits humains fait partie intégrante des politiques de santé publique. Mais, au-delà de ces valeurs, l'association revendique également un principe d'action fondamental qui est l'action communautaire. Ce principe, souvent mal compris des autorités publiques, n'a rien à voir avec le communautarisme, mais peut se décliner en trois objectifs.

La démarche communautaire est fondée sur le « faire avec les personnes concernées par le VIH », et non pas « pour ». C'est une démarche ascendante et participative, en partant des besoins de ces personnes et, notamment, les plus concernées, qui vivent avec le VIH ou avec le risque. Ces personnes sont le plus souvent retrouvées parmi les homosexuels masculins, les usagers de

¹ Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM), unité mixte de recherche Inserm 912/IRD/université d'Aix Marseille – Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte-d'Azur, Marseille, France. AIDES, Pantin, France.

drogue ou les personnes immigrées originaires d'Afrique sub-saharienne, car c'est dans ces groupes que la prévalence du virus est la plus forte.

L'action communautaire reconnaît l'expertise profane acquise par le vécu du vivre avec la maladie ou du vivre avec le risque. Elle part du principe que les personnes concernées par un problème de santé sont non seulement légitimes à identifier leurs besoins, mais aussi à agir pour trouver des solutions et contribuer à une réponse globale. C'est ainsi que les premières actions d'accompagnement des malades du sida se sont conçues, accompagnées par d'autres malades face à l'angoisse liée à la maladie et au rejet, qui étaient l'objet d'un vécu commun.

Enfin, la démarche communautaire porte en son sein des principes de transformation sociale, l'idée étant d'agir sur les décideurs, en mobilisant les groupes les plus concernés par l'épidémie. Il ne s'agit pas seulement de trouver des réponses, mais d'en faire profiter l'ensemble de la communauté des personnes concernées, en agissant sur les règlements, les lois et les mentalités.

C'est en s'appuyant sur ces principes que AIDES a mis en place un certain nombre d'actions qui se partagent entre actions de prévention et actions de soutien. AIDES privilégie les actions innovantes pour les expérimenter et ensuite les transférer, quand cela est possible, dans le droit commun. Les actions représentent aussi un terrain d'observation utile pour alimenter le plaidoyer nécessaire à la transformation sociale.

Les actions de soutien

Avant l'arrivée des traitements, l'objectif du soutien était de permettre aux personnes concernées de mieux vivre avec le VIH et avec le sida. Il s'agissait essentiellement d'accompagnement individuel et d'aide à domicile. Depuis l'arrivée des multithérapies, les actions de soutien visent à permettre de mieux vivre avec le VIH et avec des traitements complexes. Le soutien a pour objectif de renforcer les capacités des personnes vivant avec le VIH, afin qu'elles soient mieux armées pour renforcer leur désir de soins et l'observance du traitement, et pour mieux atteindre une bonne qualité de vie dans toutes ses dimensions, physiques, sociales, affectives et sexuelles. AIDES plaide pour la prise en charge globale, incluant les prises en charge sociale et psychologique, et avec des militants associatifs comme acteurs. Pour cela, les actions de soutien doivent se fonder sur des alliances avec les soignants et les chercheurs. Depuis des années, AIDES a mis en place des actions d'auto-support, des groupes de parole, des week-ends thérapeutiques, des universités pour les patients, des états généraux, en développant un savoir-faire pour renforcer les capacités des personnes vivant avec le VIH à se prendre en charge. Ces actions sont l'occasion d'apporter aux personnes des informations compréhensibles et validées par leurs pairs ; elles permettent un échange d'expériences avec d'autres ayant un vécu similaire et de l'auto-support ; enfin, elles permettent de mieux mobiliser les personnes vivant avec le VIH et les aider à affirmer leur statut sérologique. Elles sont l'occasion de rencontres en groupe avec les soignants, en dehors de l'hôpital et de la relation soignant-soigné. Ces actions, aujourd'hui bien standardisées, sont décrites dans des guides d'action et des référentiels. Longtemps écartés par les autorités de l'éducation thérapeutique, car fondés sur un savoir profane et non sur une reconnaissance hospitalière ou universitaire, les programmes d'éducation thérapeutique peuvent désormais se

co-construire entre médecins et acteurs associatifs, à condition qu'il y ait au moins un médecin impliqué dans le programme.

Le soutien est également associé à un indispensable plaidoyer pour l'accès aux soins et à la recherche pour tous, à la lutte contre l'échec thérapeutique et pour l'accès précoce aux nouvelles molécules. Ce plaidoyer se fait en partenariat avec d'autres associations de lutte contre le sida regroupées dans un collectif inter-associatif de lutte contre le VIH/sida, le TRT-5², devenu un partenaire incontournable des principales institutions françaises. Le plaidoyer se fonde sur l'expertise individuelle des membres du TRT-5, qui ont une bonne connaissance des aspects scientifiques liés au médicament, mais également de la remontée des dysfonctionnements observés par les militants de terrain des associations membres. Au début des années 2000, l'objectif était l'accès le plus précoce possible aux nouvelles molécules pour les personnes en échec thérapeutique. Aujourd'hui, il s'agit de pousser les industriels à mettre au point des médicaments permettant une meilleure qualité de vie, avec la meilleure tolérance possible à long terme.

La lutte contre la stigmatisation

Si d'immenses progrès ont été constatés dans la prise en charge de la maladie depuis le début de l'épidémie, on constate malheureusement que le regard de la société sur le VIH et sur les malades est toujours péjoratif. Aujourd'hui, comme il y a 25 ans, il est toujours aussi difficile de dire que l'on est séropositif. Cela est très spécifique de cette maladie et très différent d'autres affections chroniques, comme le diabète ou l'hypertension. AIDES a donc comme objectif de modifier le regard de la société sur les personnes vivant avec le VIH et, pour ce faire, a proposé une campagne de lutte contre les discriminations. Il s'agit de décliner le slogan « Si j'étais séropositif ? », pour que chacun puisse réfléchir aux impacts que cela pourrait avoir sur sa vie. Cette campagne met en scène des célébrités provenant d'horizons divers, dans le but de lutter contre l'exclusion des personnes séropositives. Au moment de la Présidentielle, la campagne est déclinée avec des personnalités politiques ; au moment de la Coupe du Monde de Rugby, la campagne est axée autour du XV de France...

Bien sûr, la lutte contre la stigmatisation ne peut se résumer à des campagnes publicitaires. Les actions de soutien collectif visant l'amélioration de l'estime de soi représentent de puissants leviers pour permettre aux personnes d'être mieux armées pour aborder la question du VIH dans leur vie quotidienne, professionnelle et affective.

Les actions de prévention

Les actions de prévention ciblent principalement les groupes les plus exposés au VIH, dans le contexte français d'une épidémie concentrée. Les actions concernent la prévention de la transmission sexuelle et sanguine auprès des usagers de drogue par voie intraveineuse. L'association a été pionnière dans les années 1990 pour mettre en place les premiers dispositifs de mise à disposition de

² Le TRT-5 comprend Act-Up Paris, Act-Up Toulouse, Actions-Traitements, AIDES, ARCAT, Des-sine-moi un mouton, Nova-Donna, Sida Info Service et Solensi.

matériel d'injection stérile. Cette approche de réduction des risques a permis de réduire considérablement l'incidence du VIH chez ces usagers. L'association tente actuellement d'expérimenter des programmes d'éducation à l'injection, afin d'améliorer la sécurité des gestes d'injection, indispensable pour ne pas transmettre le VIH et les virus des hépatites.

Les actions de prévention sexuelle vont bien au-delà de l'information et de la distribution de préservatifs, masculins ou féminins. L'information est nécessaire mais pas suffisante pour modifier les comportements. Il est important de faire émerger toutes les barrières (émotionnelles, confiance en soi, estime de soi) pour que les personnes exposées au risque puissent s'approprier la prévention. C'est grâce à cette approche communautaire que AIDES a pu faire émerger les difficultés d'une prévention basée exclusivement sur l'utilisation systématique du préservatif. AIDES plaide pour une approche pragmatique de réduction des risques sexuels, visant à trouver des solutions même imparfaites pour tous ceux qui ne peuvent ou ne veulent utiliser le préservatif dans toutes les circonstances. Parmi ces solutions, on retrouve le séro-choix, l'adaptation des pratiques sexuelles ou « positionning » chez les gays, le renforcement de l'observance chez les personnes infectées et le contrôle de la charge virale, facteur majeur associé à la transmissibilité du VIH. Cependant, le contrôle de la charge virale par le traitement antirétroviral implique la connaissance de son propre statut. C'est pourquoi, AIDES s'implique aujourd'hui dans les actions de dépistage communautaire, c'est-à-dire des actions de dépistage menées par les personnes séro-concernées, rendues possible aujourd'hui par les tests de dépistage à résultats rapides réalisés à partir de prélèvements sanguins au bout du doigt. Ces actions ont été conçues pour répondre aux besoins de dépistages répétés constatés parmi les personnes exposées. Elles ont pris la forme d'une recherche opérationnelle autour du dépistage rapide par des acteurs non professionnels auprès des gays (projet Anrs COM'-TEST). Grâce à la collaboration avec des chercheurs, AIDES expérimente le dépistage rapide, couplé à la délégation de tâches préalablement réservée aux soignants, de façon à diversifier les offres de dépistage en France. L'idée est qu'une offre de dépistage en milieu associatif, effectué par du personnel non médical mais formé, mieux armé pour comprendre les difficultés des gays à se protéger et pour offrir une écoute et un conseil adapté, pourra être plus efficiente pour attirer des populations régulièrement exposées au risque d'infection par le VIH. Ce type de recherche-action a rapproché AIDES du monde de la recherche et a permis également à l'association de mieux formaliser ses modes opératoires pour mieux s'intégrer dans un protocole de recherche biomédicale.

AIDES et l'international

AIDES a noué des partenariats avec plusieurs associations de lutte contre le sida dans le monde, en particulier en Afrique francophone où elle fait partie de plusieurs réseaux associatifs : réseau Afrique 2000 avec des partenaires d'Afrique de l'Ouest et réseau Afrique centrale. Les objectifs de ces réseaux sont de renforcer les capacités des associations membres par des échanges, des formations et des stages. AIDES a également répondu à la demande des acteurs africains de créer le réseau Africagay contre le sida, qui a pour objectif de renforcer les actions de santé communautaire ciblant les hommes ayant des

relations homosexuelles et de permettre un plaidoyer efficace auprès des décideurs. Ce réseau a pu faire émerger la parole de ces hommes en Afrique, les difficultés majeures des hommes ayant des relations homosexuelles étant leur prise en compte dans les politiques de santé et les obstacles à l'accès aux soins et au matériel de prévention (au préservatif, mais surtout au gel lubrifiant).

AIDES a récemment été à l'initiative de la Coalition PLUS. En effet, face à la mobilisation humaine et financière croissante qu'exige la lutte contre le VIH et aux dysfonctionnements pour la mise en œuvre des programmes organisés (acheminement des fonds, qualité des soins, accès aux molécules de seconde et troisième lignes, accès aux tests biologiques, efficacité des programmes de prévention, etc.), des associations de lutte contre le sida (AIDES en France, ALCS au Maroc, ARCAD-sida au Mali et la COCCQ-sida au Québec) ont exprimé leur volonté de dépasser les partenariats internationaux qu'elles avaient déjà mis en œuvre, pour bâtir une structure commune promotrice de la démarche communautaire. Ainsi, ont-elles décidé de former ensemble une union au sein de laquelle elles ont le statut de fondatrices. Promotrice de la démarche communautaire dans la lutte contre le VIH/sida, cette union a vocation à s'élargir à de nouvelles associations partageant ses valeurs et sa démarche. Elle a été rejoints récemment par KIRIMINA en Équateur, AMOCONGO au Congo, REVS au Burkina Faso et ARAS en Roumanie.

Coalition PLUS s'est donné plusieurs axes stratégiques en termes de plaidoyer.

- Le premier axe est l'optimisation de l'accès aux droits, à la prévention et aux soins de qualité, en particulier pour les groupes vulnérables : il s'agit d'exiger des standards de soins au Sud identiques à ceux du Nord, notamment pour l'accès à des premières lignes moins toxiques et l'accès aux secondes et troisièmes lignes de traitement, au contrôle de la charge virale et aux tests de résistance. Ce plaidoyer comprend également la lutte contre la pénalisation de la transmission du VIH. Il a aussi comme objectif la reconnaissance des associations communautaires par les programmes de recherche sur les nouvelles stratégies de prévention.
- Le second axe est l'appui à la mobilisation des ressources, en agissant à une échelle mondiale, pour maximiser les ressources disponibles, pour concourir au plein financement du Fonds mondial et, en agissant au niveau d'Unitaid, pour accélérer la baisse des prix des produits de santé essentiels à la lutte contre le sida et libérer ainsi des ressources nouvelles dans les budgets actuels. C'est dans ce cadre que PLUS a mis en place une campagne de mobilisation pour instaurer une taxe sur les mouvements financiers (la taxe Robin), qui pourrait assurer la pérennisation du Fonds mondial. PLUS travaille également à écraser les prix des médicaments, en particulier en ce qui concerne les barrières de propriété intellectuelle sur les médicaments, qui bloquent la baisse des prix. PLUS est ainsi, avec Médecins sans frontières et Oxfam, l'un des leaders internationaux du plaidoyer pour la mise en œuvre rapide du Patent Pool, cette initiative d'Unitaid, par laquelle les grands laboratoires occidentaux autoriseront la fabrication et la commercialisation au Sud de versions génériques des tout derniers antirétroviraux.
- Le troisième axe est l'amélioration des systèmes du Fonds mondial. Il s'agit d'agir au niveau du Fonds mondial et d'Onusida, pour améliorer le fonctionnement des instances de coordination des pays, en accélérant la mise en œuvre effective du renforcement des associations communautaires, pour permettre,

notamment, une plus grande implication des personnes atteintes. Il s'agit également de motiver les bailleurs pour qu'ils facilitent l'accès des militants du Sud à leurs fonds. Mais très importante est également la lutte pour augmenter les ressources des organismes d'aide multilatérale et, en ce champ d'action, Coalition PLUS a pour vocation de faire valoir les intérêts des personnes concernées dans les priorités financières de ces organismes. Les interlocuteurs naturels du plaidoyer de PLUS sont les organismes internationaux, alors que les associations membres ont vocation à faire pression sur leurs états pour financer la lutte contre le sida au niveau international.

Perspectives

Les principaux enjeux aujourd'hui sont de participer à la lutte contre la banalisation de l'infection à VIH par les décideurs. Aujourd'hui, il est concevable d'arrêter l'épidémie, puisque les traitements antirétroviraux ont un effet majeur sur la diminution de la transmissibilité du virus. Actuellement, si toutes les personnes infectées étaient dépistées et traitées, nous pourrions ainsi bloquer les nouvelles infections des générations futures. Mais pour cela, plusieurs conditions sont requises.

- La première d'entre elles est de supprimer la peur ! La peur de se faire dépister, qui est un frein majeur à l'arrêt de l'épidémie. Cette peur est due à la stigmatisation et au fait que le VIH est avant tout une maladie sociétale. Il est nécessaire de changer la façon de communiquer autour du VIH, en particulier dans les groupes les plus concernés.
- La seconde condition est de favoriser l'accès au dépistage, en multipliant les possibilités, y compris, en permettant l'accès au dépistage communautaire par les pairs, non nécessairement soignants. Nous avons ouvert la voie et nous ne lâcherons rien pour permettre à l'ensemble des militants de AIDES et d'autres associations, bien sûr, de s'engager sur la voie du dépistage communautaire.
- La troisième condition est l'accès à une prise en charge de qualité pour tous, partout dans le monde, y compris pour les personnes en situation de précarité, les étrangers, les détenus, etc. La qualité implique un accès à des médicaments puissants, à des tests biologiques et à une prise en charge psychosociale au Nord, comme au Sud !
- La quatrième condition est d'amplifier la prévention parmi les populations où le virus frappe le plus fort. Pour cela, AIDES plaide pour une prévention la plus combinée possible avec tous les outils biomédicaux validés ou en développement, comme les traitements post ou pré-exposition.
- La cinquième condition, enfin, est l'obtention de financements : il faut continuer à plaider pour que soit compris le fait que l'épidémie de VIH/sida n'est pas finie, qu'il faut se battre contre le renoncement des autorités de santé, le manque de leadership des gouvernements ou des instances internationales, qui voudraient croire que la lutte contre le sida n'a qu'à se diluer dans les autres problèmes socio-sanitaires.

C'est seulement à ce prix qu'on arrêtera l'épidémie !

Chapitre 17

Le modèle brésilien de lutte contre l'épidémie de sida : la participation de la société civile

Maria Andréa LOYOLA¹, Pedro VILLELA¹

Résumé

Cette étude porte sur la participation de la société civile, médecins, juristes, journalistes, chefs d'entreprise et surtout ONG/sida, à la construction du modèle brésilien de lutte contre le sida. Elle repose sur des entretiens avec ces acteurs, sur une recherche documentaire et bibliographique, et sur l'analyse des médias. La participation des ONG/sida a consisté initialement à porter assistance aux malades et à agir comme groupe de mobilisation et de pression auprès de l'état pour promouvoir prévention et traitement. Cependant, la menace sur la « soutenabilité » du programme gouvernemental d'accès aux antirétroviraux, liée au prix élevé des médicaments protégés par des brevets a provoqué une « politisation » de la problématique des brevets et la création, pour agir sur ces enjeux, du groupe de travail sur la propriété intellectuelle au travers duquel les ONG/sida continuent à jouer, avec les autres secteurs de la société civile, un rôle fondamental pour préserver le modèle brésilien de lutte contre le sida.

Mots-clés : sida, organisations non gouvernementales (ONG), société civile, modèle brésilien de lutte contre le sida, expertise profane, propriété intellectuelle

La politique brésilienne de lutte contre le sida a acquis une notoriété internationale, du fait de son approche qui n'est pas limitée à la prévention, mais prend également en compte les aspects relatifs au traitement. L'efficacité de cette politique est également due au fait qu'elle a été articulée avec les programmes industriels de copie et de production des médicaments antirétroviraux [1]. Bien que pour certains cette expérience doive être considérée comme ne présentant qu'un intérêt local, elle montre l'existence de changements dans les relations traditionnelles entre les secteurs nationaux et internationaux de l'industrie pharmaceutique, qui se manifestent notamment dans la façon de traiter le problème des brevets sur les médicaments antirétroviraux [2-4].

La construction, la mise en œuvre et le développement de ce modèle de lutte contre l'épidémie de sida sont le résultat, en grande partie, de la volonté politique de gouvernants et d'acteurs sociaux occupant des positions stratégiques, qui ont

¹ Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

su entreprendre, mobiliser, réunir et exploiter de manière positive et dans une même direction une série d'actions et de facteurs favorables [5]. Parmi ces acteurs, se sont toujours distingués les médecins et professionnels de la santé liés au mouvement sanitariste² qui ont joué un rôle important dans la formulation de la politique du médicament dans les années 1980 et 1990 et, plus spécialement, dans la politique de lutte contre l'épidémie de sida. Ce mouvement, connu sous le nom de Réforme sanitaire [6, 7], a permis un certain nombre de conquêtes d'une extrême importance pour le secteur de la santé, conquêtes qui ont été consolidées avec la « redémocratisation » du pays. Grâce à l'influence des sanitariistes à l'Assemblée nationale constituante, la santé a été « consacrée » par la Constitution fédérale de 1988 comme un droit fondamental : dans les articles 196 à 200 du chapitre relatif à l'ordre social, il est stipulé que « *la santé est un droit pour tous et un devoir de l'État, garanti par des politiques sociales et économiques qui visent à la réduction du risque de maladies et d'autres atteintes à la santé, et à assurer l'accès universel et égalitaire aux actions et services pour sa promotion, sa protection et sa récupération* »³.

Ce mouvement a conduit à la création du système unifié de santé, conçu comme un réseau national de services régionalisés, hiérarchisés et décentralisés de prise en charge intégrale de la santé (loi organique 8.080 de 1990).

Le premier centre de référence et de formation⁴ pour la lutte contre le sida du pays a été créé à São Paulo en 1983, sous le leadership de médecins liés au mouvement sanitariste. Outre ces sanitariistes, d'autres spécialistes (dermatologues, infectiologues, cancérologues), qui commençaient à recevoir dans leurs cliniques privées des personnes vivant avec le VIH, ont eux aussi contribué de manière décisive à conférer à l'épidémie l'espace qu'elle allait occuper, dès ce moment-là, dans la société, mais également au ministère de la Santé. Le programme national maladies sexuellement transmissibles/sida⁵, créé en 1985, a joué un rôle fondamental non seulement pour la réduction de la morbi-mortalité liée au sida, mais aussi pour le leadership, la coordination et la formulation d'une politique du médicament, qui a changé les rapports entre le gouvernement et les multinationales pharmaceutiques et permis, ultérieurement, la promulgation, dans le pays, de lois sur les médicaments génériques [9].

L'analyse présentée dans ce chapitre est basée sur un ensemble d'entretiens avec des acteurs qui participent ou ont participé au processus d'implantation des médicaments génériques dans le pays et, plus spécialement, dans le cadre de

² Le mouvement sanitariste désigne un groupe de professionnels de santé publique qui s'est constitué dans la décennie 1970, avec l'objectif de formuler un projet de réforme sanitaire pour le Brésil visant à la construction de la démocratie dans le pays. Ce projet a pour base la compréhension du processus santé-maladie à partir de ses déterminants sociaux, la création d'instruments de diffusion d'une nouvelle conscience sanitaire entre professionnels et utilisateurs du système de santé, la construction d'une base légale du droit à la santé et un système public, unique, universel, décentralisé et participatif.

³ « A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação. » http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/constituicao_saude_idoso.pdf

Malgré les changements successifs survenus au sein du système public de santé jusqu'à son détalement définitif du cadre de la « prévoyance sociale », elle n'était pas, jusqu'alors, étendue à toute la population brésilienne. À ce sujet, consulter [8].

⁴ CRT, sigle en portugais.

⁵ Appelé programme national dans la suite du chapitre.

la politique de lutte contre le sida, à la production et la distribution des antirétroviraux. Elle s'est fondée également sur une recherche documentaire et bibliographique et sur l'analyse d'articles de journaux [5].

Les réponses de la société civile et des ONG/sida

Les professionnels de la santé n'ont pas été les seuls acteurs responsables de la construction du modèle brésilien de lutte contre le sida et de ses développements actuels. La participation de la société civile est considérée comme l'un des points forts de la réponse brésilienne à l'épidémie. Elle comprend la participation, parfois complexe et contradictoire, d'églises de crédos différents, d'associations professionnelles et philanthropiques, d'intellectuels, de juristes, de journalistes et d'autres acteurs. Mais, dans le cas du sida, le terme de société civile recouvre pour l'essentiel les ONG œuvrant dans ce domaine. En partie parce qu'alors que les églises et les autres groupes se consacraient essentiellement à des activités d'assistance aux personnes vivant avec le VIH/sida, les ONG/sida ont également joué un rôle politique en tant que groupes de pression auprès de l'état et de mobilisation de la société par le biais des médias, acquérant une visibilité en tant que représentants de la société civile, au nom de laquelle elles agissaient⁶.

Le sida au Brésil, comme dans d'autres pays, a tout d'abord atteint le groupe des homosexuels masculins. Les groupes gays, comme le Grupo Gay da Bahia et le Grupo Somos de São Paulo, ont donc été à l'origine des premières réactions à l'épidémie. En 1985, une des premières ONG/sida du Brésil, le Grupo de Apoio à Prevenção à Aids (Gapa), est apparue comme un mouvement de lutte pour améliorer les conditions de traitement et de protection contre la maladie, jouant un rôle important comme groupe de pression auprès du secrétariat à la Santé de l'État de São Paulo. Une autre ONG/sida, notable à cette époque, est l'Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (Abia), fondée à Rio de Janeiro en 1986, qui réunissait une large gamme de professionnels et de leaders communautaires. L'Abia, contrairement au Grupo de Apoio à Prevenção à Aids (Gapa), refusait catégoriquement de jouer quelque rôle direct que ce soit dans la protection et le traitement des personnes vivant avec le VIH/sida. Elle considérait qu'il s'agissait d'un devoir de l'état et concentrerait ses efforts sur la critique des politiques, ou de l'absence de politique, du gouvernement dans ce domaine [11, 12]. Un groupe très important dans le secteur de l'assistance, mais surtout par son action dans le domaine juridique, a été le Grupo pela Valorização, Integração e Dignidade do Doente de Aids (Grupo pela Vidda), également créé à Rio de Janeiro, qui a initié le mouvement d'actions judiciaires pour la défense des droits civiques (logement, prestations sociales, assistance, etc.) des personnes vivant avec le VIH/sida. Ces actions, basées sur le droit universel à la santé consacré par la Constitution de 1988, étaient généralement reçues et jugées favorablement par le pouvoir judiciaire, ce qui constituait ainsi un mécanisme de pression puissant en

⁶ Le premier foyer de soutien aux personnes vivant avec le VIH/sida, créé en 1984, a été la pension pour prostitués de sexe masculin tenue à São Paulo par le travesti Brenda Lee, qui a lancé les premières actions d'assistance dans cette ville avec l'appui financier d'un « groupe de dames de la société » [9]. Toutefois, la catégorie ONG/sida pose problème, car elle tend à englober sous une même dénomination ce qui constitue, en fait, une large variété de réponses non gouvernementales à l'épidémie [10].

faveur de l'amplification de la politique de distribution des médicaments adoptée par le ministère de la Santé [13, 14].

Enfin, il convient de mentionner les médias qui, au niveau de la société civile, ont eu une grande importance dans la lutte contre le sida.

Contrairement à ce qui se produit pour des maladies plus communes, qui touchent une grande partie de la population brésilienne, de nombreux porteurs du VIH/sida étaient des personnes appartenant à la classe moyenne et à la haute société, artistes, couturiers, coiffeurs et autres personnes ayant un accès direct aux moyens de communication de masse (radio, télévision, journaux et revues) ou pouvant susciter l'intérêt de ces médias, ce qui a énormément contribué à faire connaître la maladie [15], les actions des ONG et les décisions judiciaires favorables aux personnes vivant avec le VIH/sida [16].

La distribution nationale des médicaments contre le sida

Du début du gouvernement de Fernando Collor de Mello jusqu'à sa fin en 1992, les ONG/sida, aussi bien « assistancielles » que « politiques », ont agi principalement en opposition au gouvernement, notamment comme groupes de pression pour l'assistance médicale, la prévention et le traitement du sida.

Pendant la période Collor, la coordination du programme sida, qui avait déjà un certain pouvoir, a perdu une grande partie de ses personnels, tandis que diminuait l'activité des cadres de la fonction publique des états issus du mouvement sanitariste et des ONG/sida. Mais c'est au cours de cette période, particulièrement polémique et considérée par de nombreux acteurs comme un recul de la lutte contre l'épidémie, qu'a commencé l'achat par le ministère de la Santé, en vue de sa distribution gratuite à l'échelle nationale, de l'AZT (zidovudine), le premier antirétroviral approuvé pour le traitement du VIH/sida, ce qui se faisait déjà dans l'État de São Paulo depuis 1990 [17]. Selon le coordinateur du programme national de l'époque, cette distribution avait pour but de rendre obligatoire la déclaration des cas de sida et le contrôle de la maladie, car il était de plus en plus évident que celle-ci présentait des caractéristiques endémiques et universelles, c'est-à-dire, qu'elle se propagerait des homo aux hétérosexuels et des hommes aux femmes et aux enfants.

Avec la chute de Collor, en 1992, l'équipe des sanitaristes revient au programme national et inaugure un nouveau type de relation avec les ONG, passant d'une attitude de totale indépendance à une attitude cherchant à orienter le pouvoir de pression et de mobilisation de ces organisations en faveur de ses politiques. Les ONG/sida, de leur côté, abandonnèrent leur attitude d'opposition presque radicale au programme national des années 1980 et du début des années 1990 et commencèrent à adopter une position qui, tout en demeurant critique, était aussi de collaboration. Elles reprisent leur place au sein de la commission nationale du sida, alors rétablie, et participèrent, à titre consultatif, à l'élaboration du projet de financement des actions contre le sida, de la Banque mondiale, ce qui permit ensuite au ministère de la Santé de transférer des fonds pour financer les projets des ONG.

Ces ressources de la Banque mondiale ont conféré une plus grande efficacité aux actions des ONG/sida dans différents domaines et stimulé une prolifération

de ce type d'organisation⁷. Mieux encore, selon certains activistes et analystes, l'accent mis presque exclusivement sur les projets de prévention et de prise en charge a contribué à limiter et même à vider de son contenu l'action politique qui avait marqué les activités des premières ONG/sida [10, 11, 19]. D'un autre côté, les actions concernant l'assistance médicale et la distribution de médicaments, considérées comme trop onéreuses et peu efficaces, n'étaient pas considérées comme prioritaires par la Banque mondiale⁸. De ce fait, une grande partie du financement était destinée à des actions de prévention, ce qui explique en partie que les ONG/sida soient restées à l'écart des premiers chocs opposant le gouvernement brésilien aux laboratoires multinationaux pour assurer la distribution des antirétroviraux.

Quoi qu'il en soit, l'achat d'antirétroviraux par le ministère de la Santé, en vue de leur distribution gratuite, était devenu un fait irréversible, de même que l'augmentation des coûts du programme national qui, outre la croissance de la demande, se vit dans l'obligation de faire face à de nouvelles pressions sur les prix des médicaments devenus excessivement élevés avec l'entrée en vigueur de la nouvelle loi sur les brevets, en 1997, avant que le marché puisse compter sur les génériques brésiliens et indiens.

La loi sur les brevets et la loi Sarney : obstacles et solutions pour la distribution des antirétroviraux

L'ouverture de l'économie initiée par le gouvernement Collor (1990-1992) a créé un climat favorable à la pression internationale en faveur de l'amplification du champ d'application de la brevetabilité dans la législation brésilienne, spécialement pour les produits pharmaceutiques. L'Organisation mondiale du commerce (OMC), créée en 1995 pour réglementer le commerce international, a imposé comme condition pour l'affiliation d'un pays l'adhésion à divers accords, tels que l'accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle liés au commerce (accord ADPIC)⁹. De ce fait, le Brésil et les pays qui voulaient s'affilier à l'OMC ont dû revoir leurs lois sur la propriété intellectuelle pour les mettre en adéquation avec les règles de l'ADPIC, ce qui impliquait, entre autres choses, l'extension des droits de brevet à tous les secteurs technologiques. Le Brésil qui, depuis 1945, ne reconnaissait pas les brevets sur les produits pharmaceutiques, s'est vu obligé d'étendre la possibilité de breveter à tous les types de médicaments et produits thérapeutiques, y compris les médicaments utilisés pour le traitement du VIH/sida.

Comparée à celles d'autres pays, la nouvelle loi brésilienne sur les brevets (loi 9.276 de 1996) est considérée comme très libérale. Entre autres dispositifs, elle a anticipé de dix ans la période de transition prévue par l'accord ADPIC pour l'inclusion des médicaments dans la liste des biens brevetables, période dont

⁷ En 1993, le programme national approuva 75 projets, d'une valeur totale de 4 millions d'US\$, présentés par des ONG/sida, des organisations religieuses, des groupes féministes, des syndicats et une grande variété d'autres organisations de la société civile [18]. Dès 1995, selon certaines évaluations, le nombre d'ONG/sida, auparavant estimé à près de 30, était passé à 400 [10]. Et à la fin de la décennie 2000, le programme national enregistrait 698 ONG/sida.

⁸ Pour les techniciens de la Banque, un système de santé basé sur la distribution gratuite de médicaments pourrait conduire à un désastre pour les coffres publics du pays [20].

⁹ TRIPs en anglais – Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights.

l'Inde, au contraire, a su bénéficier. Elle a également permis la reconnaissance rétroactive de brevets, c'est-à-dire ceux qui avaient été requis à l'étranger dans les cinq années précédant l'entrée en vigueur de la loi brésilienne, dispositif connu comme « pipeline ». D'autre part, la loi prévoit, dans son article 68, la possibilité de prendre une licence obligatoire sur un brevet enregistré au Brésil en cas d'abus de pouvoir économique (pratiques anti-concurrentielles), lorsque le produit n'est pas fabriqué sur le territoire brésilien dans les trois ans après la concession de son brevet ou encore en vue de l'intérêt public.

Cette loi est entrée en vigueur à une époque où la pression pour les médicaments augmentait énormément sur le plan judiciaire. Au point que les ressources budgétaires pour l'achat d'antirétroviraux, ainsi que les règles pour leur acquisition et leur distribution, ont été fixées par le décret n° 9.313 de 1996, connu comme loi Sarney. Ce décret garantissait à tous les patients vivant avec le VIH/sida le droit à l'accès gratuit à tous les médicaments nécessaires et établissait que les critères de distribution seraient établis par le ministère de la Santé. Pour définir ces critères, un comité assesseur a été constitué, formé par des spécialistes du traitement de la maladie. Il s'agit de la commission de consensus thérapeutique, qui devait définir les protocoles de traitement.

À court terme, la loi Sarney a contribué à accroître la pression sur le budget du ministère de la Santé, étant donné, d'une part, l'augmentation de la demande de médicaments et, d'autre part, la nature de cette demande, à partir des recommandations de la commission de consensus thérapeutique pour des schémas thérapeutiques de complexités différentes, certains d'entre eux incluant des médicaments de dernière génération, brevetés, et donc soumis aux prix pratiqués par les multinationales. En 1997, lorsque les inhibiteurs de la protéase devinrent disponibles, le nombre de patients sous antirétroviraux augmenta de près de 26 000 personnes. En 1998, cette augmentation était de 14 000 et, en 1999, de 19 500 patients. En 2002, près de 90 000 patients recevaient des antirétroviraux du réseau public de santé. Ces patients étaient surtout concentrés dans les régions les plus développées, avec une capacité de pression plus forte et un accès plus facile aux services de santé¹⁰. Les dépenses du gouvernement fédéral pour l'acquisition de médicaments qui, en 1996, avaient atteint près de 35 millions d'US\$ passèrent à 224 millions d'US\$ en 1997, puis 305 millions en 1998 et 335 millions en 1999. De plus, entre 1997 et 1998, les examens de quantification des lymphocytes CD4 et de la charge virale ont été institués¹¹ [17].

En raison de ces multiples pressions, les techniciens du ministère de la Santé et du programme national décidèrent d'investir dans la fabrication locale de médicaments, en comptant sur les laboratoires publics nationaux [21, 22]. Ces laboratoires sont devenus des éléments stratégiques pour l'exécution de la politique du médicament du ministère de la Santé, notamment Farmanguinhos, qui commença à développer des produits qui étaient déjà commercialisés sur le territoire national en 1996 et qui, de ce fait, ne pouvaient plus être brevetés. Farman- guinhos, a joué un rôle très important dans l'échange et la diffusion de

¹⁰ 70 % dans la région Sud-Est, surtout l'État de São Paulo (44 %) et celui de Rio de Janeiro (20 %), 17 % dans la région Sud, 7 % au Nord-Est, 4 % au Centre-Ouest et 2 % dans la région Nord.

¹¹ Contrairement aux prévisions de la Banque mondiale, qui estimait, au début des années 1990, qu'aux environs des années 2000, 1,2 million de personnes seraient infectées par le VIH/sida au Brésil, une prévision récente a évalué ce nombre à 500 000 personnes [9]. Ce tableau favorable est attribué, par divers auteurs, à l'accès à la trithérapie.

technologies entre les laboratoires officiels et s'est affirmé comme référence pour le monitorage des prix du ministère de la Santé et affronter les laboratoires multinationaux, ce que les médias ont appelé « la guerre des brevets ».

La meilleure illustration de cette guerre est représentée par les conflits successifs entre, d'un côté, le programme national et le ministère de la Santé et, de l'autre, les firmes pharmaceutiques internationales, conflits liés aux négociations sur le prix des médicaments qui se déroulaient toujours sous la menace d'une licence obligatoire en cas d'échec des négociations [1]. En 1999, 47 % des médicaments contre le sida ont été acquis par le ministère de la Santé auprès d'entreprises nationales (93 % de laboratoires publics et 7 % de laboratoires privés) et les 53 % restants auprès de multinationales, ce qui correspondait, respectivement, à 19 % et 81 % des dépenses en antirétroviraux [20]. À mesure que la production locale d'antirétroviraux a augmenté, ces dépenses ont diminué. Mais le processus a été freiné et inversé par l'arrivée de nouveaux antirétroviraux protégés par des brevets, car lancés sur le marché après 1996, nécessaires au traitement des formes résistantes de l'infection, et ne pouvant être produits dans le pays, sauf sous licence obligatoire. Sur la base du décret 3.201 de 1999 de la présidence de la République, qui permet la prise de licence obligatoire en cas d'urgence nationale ou lorsque l'intérêt public est en cause (article 71 de la loi sur les brevets), le ministère de la Santé menaça de prendre une licence obligatoire pour deux médicaments, le nelfinavir de Roche et l'éfavirenz de Merck. Cette menace n'a pas été menée à son terme, car les laboratoires en question ont pris les devants et réduit les prix de ces médicaments. Cependant, la simple menace a produit un effet en chaîne sur les autres laboratoires, conduisant à une réduction généralisée des prix des antirétroviraux. Le coût d'un traitement antirétroviral individuel est ainsi passé de 6 240 US\$, en 1997, à 2 210 US\$, en 2001 [23]¹².

Cet épisode a suscité une forte réaction des États-Unis qui, en 2001, ont demandé à l'OMC la création d'un panel d'arbitrage remettant en question l'application de la loi brésilienne sur les brevets. Toutefois, cette demande fut retirée, toujours en 2001, en raison de la réaction négative d'autres pays [24]. Fin 2011, la déclaration de Doha a été approuvée par la conférence ministérielle de l'OMC, contre la volonté des États-Unis. Cette déclaration, défendue par la délégation brésilienne, recommande que l'accès aux médicaments pour les personnes vivant avec le VIH/sida soit considéré comme une question de santé publique et de droit humain fondamental.

À l'exception des médias, qui ont couvert largement ce conflit [16], les principaux secteurs de la société civile ne participèrent que de manière insignifiante et parfois contradictoire aux menaces du gouvernement brésilien de casser les brevets protégeant certains antirétroviraux. Certains médecins du secteur considéraient que ces tentatives relevaient de la fiction et qu'elles décourageraient les multinationales d'investir dans le pays ; d'autres les considéraient comme une stratégie de réduction des prix, incapable de limiter les agissements des entreprises contre la santé publique. Certaines ONG/sida participèrent plus

¹² Cette tendance à la baisse s'est maintenue jusqu'en 2004, date à laquelle le coût du traitement antirétroviral individuel atteignit 1 336 US\$; mais les prix ont à nouveau augmenté en 2005, jusqu'à 2 500 US\$, en raison de l'introduction progressive dans le cocktail de médicaments brevetés, menaçant, par leurs prix élevés, la « soutenabilité » du programme de distribution de médicaments antirétroviraux [25].

activement à la discussion sur la licence obligatoire mais, apparemment, sur les consignes d'associations internationales, essentiellement Oxfam et Médecins sans frontières (MSF), après la mobilisation du ministère de la Santé lui-même et du programme national. Le point de vue des ONG/sida au Brésil à cette époque était encore, selon le président de MSF, la vision traditionnelle qui a marqué la pratique de ces organisations, à savoir : la santé est un devoir de l'état et le rôle des ONG est essentiellement de faire pression sur lui pour qu'il remplisse sa fonction.

Toutefois, la question des brevets a été peu à peu politisée par les ONG/sida, donnant lieu à la création, en 2001, du groupe de travail sur la propriété intellectuelle, coordonné par l'Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (Abia), destiné spécifiquement à discuter de ce sujet [5, 26]. Il s'agit là d'une nouvelle modalité de lutte politique qui s'inscrit dans un scénario de plus en plus défavorable. L'introduction de nouveaux médicaments brevetés pour le traitement du sida au Brésil a fait passer le coût moyen de ce traitement de 1 336 US\$ par patient et par an, en 2004, à 2 500 US\$ en 2005 [27]. Cette menace sur la viabilité du programme de distribution des antirétroviraux a amené le programme national à élaborer, en 2005, un nouveau décret pour l'octroi de licences obligatoires sur deux antirétroviraux. Ce processus a également été interrompu par une négociation des prix considérée comme favorable par le gouvernement [28], mais fortement critiquée par les ONG et les techniciens du programme national eux-mêmes.

Politisation de la propriété intellectuelle au Brésil : création du groupe de travail sur la propriété intellectuelle

La question des brevets pharmaceutiques introduite dans les agendas des militants mobilisés contre le VIH/sida au Brésil, qui a longtemps été traitée presque exclusivement par les organisations internationales, a commencé à prendre de la consistance autour du changement de siècle. En novembre 2000, lors du forum communautaire de l'Amérique latine et des Caraïbes contre le VIH/sida, des ONG brésiliennes et internationales se sont réunies et ont formellement demandé aux États-Unis d'éviter de présenter à l'OMC des réclamations contre la loi brésilienne des brevets. Le 5 mars 2001, jour du jugement d'un procès intenté par les multinationales pharmaceutiques contre l'Afrique du Sud, dont le gouvernement est autorisé par la législation nationale à importer ou à produire, dans des situations d'urgence, des génériques et, dans le cas du sida, l'importation d'antirétroviraux génériques indiens ou brésiliens, a été déclaré « Journée mondiale d'action ». Des militants brésiliens ont organisé une manifestation devant le consulat américain à São Paulo pour protester au nom de la prépondérance des droits à la santé sur les droits de propriété intellectuelle. En mai de la même année, une manifestation similaire a eu lieu à Récife, cette fois encore devant le consulat américain, au cours de la réunion nationale des ONG/sida, mobilisant plus de 250 associations. Le mois suivant, en juin 2001, une nouvelle manifestation a réuni les ONG/sida à Rio de Janeiro, également en face du consulat américain, pour protester contre les abus liés aux brevets. Fin 2001, lors de la conférence sur la santé de l'État de São Paulo, le forum des ONG/sida a déposé une motion demandant que le droit de la propriété intellectuelle du Brésil soit révisé à la lumière de la récente déclaration de Doha, selon laquelle

les pays membres de l'OMC devraient prendre des mesures pour protéger leurs intérêts en matière de santé publique¹³.

Ces manifestations n'étaient pas réellement coordonnées et leur sens politique encore flou. Mais elles marquaient le début dans le pays d'une mobilisation plus ample des associations au sujet du problème des brevets sur les médicaments, mobilisation qui s'exprimait également dans les médias : dans un éditorial publié en mai 2001¹⁴, Mário Scheffer du Grupo pela Vidda, fit l'éloge de l'inclusion par l'ONU de l'accès aux médicaments en tant que droit universel et attaqua directement l'industrie pharmaceutique et sa défense invétérée des brevets, alléguant qu'une grande partie des investissements en recherche sur de nouveaux médicaments est invariablement le fait d'universités et de réseaux publics de santé. Scheffer fut le premier à critiquer la décision, « timide et téméraire », du ministère de la Santé de ne pas casser les brevets de l'éfavirenz et du nelfinavir et de préférer engager une négociation avec les laboratoires qui les produisent.

Cette année-là encore, un événement de grande importance doit être mentionné, car il a renforcé de manière formelle la présence de sujets liés à la propriété intellectuelle sur les médicaments dans l'ordre du jour des ONG brésiliennes et internationales : la création du groupe de travail sur la propriété intellectuelle (GTPI), affilié au réseau brésilien pour l'intégration des populations (Rebrip)¹⁵. L'idée de la création du GTPI a surgi après une série de réunions convoquées par l'Oxfam et MSF au siège de ActionAid¹⁶ à Rio de Janeiro, en mai 2001, réunions au cours desquelles diverses ONG ont été appelées à débattre sur la façon d'agir dans le domaine de la réglementation et de la propriété intellectuelle en matière de médicaments [29]. Dès lors, les entités qui forment le groupe de travail sur la propriété intellectuelle (GTPI) ont constitué un groupe diversifié, réunissant, entre autres, des ONG qui, de tous temps, avaient milité dans le domaine du sida, défendant la distribution de médicaments : six ONG/sida brésiliennes (Abia, Gapa/SP, Gapa/RS, Gestos, GIV et Grupo pela Vidda), deux grandes organisations internationales travaillant dans le secteur de la santé (MSF et Oxfam) et quatre ONG pour les droits de l'homme, pour la défense de la démocratie ou du consommateur (Conectas, Instituto de Estudos Socioeconómicos, Instituto de Defesa do Consumidor e Intervozes).

Ainsi, les actions du GTPI finirent par acquérir un caractère vraiment national. En fin de comptes, alors que des sujets tels que la réglementation du commerce international pour l'agriculture étaient encore en cours de négociation dans les instances internationales, pour les représentants du GTPI, la négociation sur la réglementation de la propriété intellectuelle avait déjà été négociée et établie à l'OMC avec l'accord ADPIC. Ainsi, ce groupe cherchait-il à se rapprocher des

¹³ Source : conférence de Jorge Beloqui, du Grupo de Incentivo à Vida (GIV), organisée par Médecins sans frontières en 2004 pour débattre sur les dix ans de l'accord ADPIC.

¹⁴ Folha de São Paulo, 11/05/2001.

¹⁵ Le réseau brésilien pour l'intégration des populations (Rebrip), créé en 1988, fonctionne comme un réseau de concertation des ONG, mouvements sociaux, entités syndicales et associations professionnelles autonomes et pluralistes, qui agissent dans les processus commerciaux d'intégration régionale, pour la construction d'une société démocratique et le développement économique, social, culturel, éthique et « soutenable » du point de vue « environnemental », cherchant des alternatives d'intégration contraires à la logique de libéralisation commerciale et financière qui prédomine dans les accords économiques internationaux.

¹⁶ Nouvel épisode, qui démontre le rôle de structuration du secteur joué par certaines organisations internationales.

facteurs incontournables qui conditionnent la production locale de médicaments, leurs limites et leurs potentialités [26, 30].

Les activités du GTPI comportent plusieurs volets : suivre les questions concernant la propriété intellectuelle et leurs négociations dans les accords commerciaux ; faire pression sur les autorités et le public en général et les sensibiliser à ce thème ; combattre les pratiques considérées abusives, telles que l'octroi de brevets de deuxième utilisation. Le GTPI recherche aussi le dialogue avec d'autres acteurs significatifs pour ce qui relève de la réglementation des médicaments, comme l'Agence nationale de surveillance sanitaire¹⁷, l'Institut national de la propriété industrielle (INPI) et des parlementaires qui soumettent des projets de loi ayant trait à la propriété intellectuelle et/ou au sida, afin de les influencer et de participer aux procédures qu'ils engagent [30].

En 2002, probablement pour répondre à l'insatisfaction supposée du gouvernement brésilien au sujet de la mobilisation historiquement timide de la société civile aux débats sur la réglementation des médicaments, le GTPI commandita une enquête sur les propositions de propriété intellectuelle dans les négociations de création de la zone de libre-échange des Amériques¹⁸. Se fondant sur les résultats de cette enquête, le groupe s'adressa au ministère des Affaires extérieures, afin de sensibiliser la classe politique sur l'impact de la législation des brevets sur la santé et sur le fait que les États-Unis souhaitaient rendre plus rigides encore les règles en la matière. À partir de ce moment-là, le GTPI déclara son intention d'inclure dans ses fronts de mobilisation le maintien de canaux directs avec le gouvernement, afin de créer des instruments pour faire pression, critiquer et mettre en place des actions conjointes et des stratégies. Une fois encore, on assista à la formation d'alliances entre le gouvernement et les ONG « politiques » mais, cette fois, certains militants de l'Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (Abia) commencèrent à être intégrés parmi les fonctionnaires-cadres de l'état, agissant au sein du gouvernement lui-même, en assumant des postes de direction au programme national.

À partir de 2003, ce qui dénote la grande pertinence que le sujet des brevets avait gagné dans le domaine du sida, le GTPI commença à être coordonné par l'Abia qui, réitérant l'expérience du Grupo pela Vidda au début de l'épidémie, monta au sein de son organisation un secteur juridique spécialisé en matière de brevets sur les médicaments. La présence, au sein de cette ONG et du GTPI, de professionnels familiarisés avec les questions de propriété intellectuelle et mobilisés sur les objectifs de ces organisations implique, au moins potentiellement, une capacité d'intervention technique plus effective, surtout si nous considérons qu'à la même époque l'Abia et le GTPI ont également commencé à bénéficier, parmi leurs cadres, de la contribution d'une professionnelle en chimie pharmaceutique [30]. Si les objectifs du groupe ont été maintenus, la présence de militants familiarisés avec les savoirs les plus pertinents pour discuter du problème des brevets sur les médicaments, du fait de leurs connaissances tant en matière juridique que chimique, peut être considérée comme marquant le début d'une nouvelle période d'action, sinon pour l'ensemble des ONG brésiliennes, du moins pour celles ayant une plus grande expérience, et notamment l'Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids, en matière de combat contre le sida.

¹⁷ Anvisa, sigle en portugais.

¹⁸ Alca, sigle en portugais.

En mars 2004, fut organisé à São Paulo un séminaire international pour débattre sur les « dix ans de l'ADPIC : à la recherche de la démocratisation de l'accès à la santé »¹⁹. La liste des organisateurs de l'événement témoigne à elle seule de l'importance que revêt cette question au sein de la société civile : MSF, Oxfam, GTPI, Abia, Grupo de Incentivo à Vida (GIV), et aussi l'Instituto de Direito do Comércio Internacional e Desenvolvimento (Idcid, également une ONG) et la faculté de droit de l'université de São Paulo. Ensemble, ONG, représentants du gouvernement et spécialistes du Brésil et d'autres pays ont discuté une série de propositions visant à éviter que les brevets continuent à représenter l'une des principales barrières pour l'accès aux médicaments. Militants, avocats, étudiants, parlementaires et représentants d'agences de réglementation ont été incités à débattre sur la façon de protéger la santé, sans obligatoirement enfreindre les règles de l'ADPIC, c'est-à-dire en cherchant les interprétations possibles de l'accord, en exploitant ses flexibilités et celles prévues par la déclaration de Doha et ce, de manière à trouver un équilibre entre les droits de propriété intellectuelle et les droits des patients²⁰.

Stratégies d'intervention : informer pour mobiliser

Convaincues du manque d'information généralisé sur le problème de la réglementation et de la production de médicaments, certaines ONG décidèrent de mettre en pratique une stratégie qui consistait à informer pour mobiliser. Elles commencèrent, ainsi, par créer des outils permettant la diffusion de l'information et du savoir critique sur la loi brésilienne de la propriété intellectuelle, afin de sensibiliser et de mobiliser divers acteurs sociaux par des débats concernant les brevets sur les médicaments.

Avec l'appui de l'OMS et de l'Unicef, MSF publia dix éditions de son « *Guide des prix pour l'achat d'antirétroviraux pour les pays en développement* », en réponse au manque d'informations claires et fiables sur les prix des produits pharmaceutiques sur le marché international, facteur qui, selon MSF, rendait plus difficile l'accès à des médicaments essentiels, surtout dans les pays en développement. Par ce guide, MSF souhaitait faire prendre conscience des abus économiques liés à la très faible concurrence que rencontrent les multinationales qui produisent ces médicaments et mobiliser sur cette problématique. En 2006, l'Abia et le GTPI publièrent une déclaration intitulée « *Brevets pharmaceutiques : pourquoi rendent-ils difficile l'accès aux médicaments ?* ». L'objectif déclaré était de fournir au plus grand nombre possible de lecteurs des informations sur la propriété intellectuelle et les médicaments, afin de renforcer le débat public sur la question et de mobiliser politiquement la société civile pour infléchir les politiques publiques liées à ce sujet et à la lutte pour l'accès à la santé. Sur un ton emblématique, cette déclaration proclame : « *Nous sommes certains que l'information constitue*

¹⁹ Quelques mois auparavant, le 1^{er} décembre 2003, Journée mondiale du sida, l'OMC avait lancé l'initiative *3 by 5*, c'est-à-dire, l'engagement de fournir la thérapie antirétrovirale à trois millions de personnes dans 50 pays d'ici 2005. Cet objectif présupposait la standardisation des schémas thérapeutiques et le développement de l'infrastructure de la santé. Bien que cela ait représenté un premier jalon et ait donné l'élan, en 2006, à l'initiative *all by 2010* (antirétroviraux pour tous en 2010), également de l'OMC, des évaluations faites en 2005 démontrent que le programme n'avait atteint au mieux, que 50 % de son objectif.

²⁰ Source : interview de Michel Lotrowska.

l'un des instruments les plus efficaces pour faire face aux défis que nous impose l'épidémie de VIH/sida » [31].

Les mêmes groupes publièrent, également en 2006, une autre déclaration intitulée « *Brevets : pourquoi le Brésil paie-t-il autant pour des médicaments importants pour la santé publique ?* », alertant sur le fait que la protection par brevet, par essence, génère des droits d'exclusivité en faveur des entreprises pharmaceutiques, consolidant une situation virtuelle de monopôle et, donc, l'augmentation des prix des médicaments. Devant ce scénario et avec ces stratégies, les groupes et institutions organisées de la société civile ont mis en question le système de brevets proposé et pratiqué dans le pays, alléguant qu'en pratique, il favorise seulement les détenteurs de brevets [26].

Stratégies d'intervention : production et innovations thérapeutiques

Le débat sur la production et les innovations thérapeutiques commença également à faire partie des stratégies des militants. L'un des thèmes ayant occupé un grand espace dans l'ordre du jour des discussions d'entités comme l'Abia et le GTPI a été la possibilité de produire une combinaison d'antirétroviraux en dose unique pour faciliter l'adhésion au traitement. Passant de la parole aux actes, MSF resserra les liens avec le programme national et Farmanguinhos et finança la recherche et développement d'une combinaison en dose unique de trois antirétroviraux (zidovudine, lamivudine et névirapine)²¹ ; MSF proposait aussi d'autres accords pour le système de production locale de médicaments, de manière à optimiser la capacité des laboratoires nationaux et à contourner les insuffisances de l'industrie pharmaceutique : schématiquement, la recherche fondamentale devrait être faite dans les universités et la recherche appliquée articulée avec l'industrie privée. Ainsi serait rompu le soit disant isolement du monde académique (considéré comme intéressé seulement par les publications scientifiques) ; celui-ci commencerait alors à travailler sur des problématiques de santé qui, n'offrant pas un marché intéressant, ne suscitent aucun intérêt de la part des grands laboratoires privés, telles les maladies dites négligées. Cela permettrait de monter un système de production de médicaments plus efficace et plus humanitaire.

En 2006, l'Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids, à son tour, commandita une évaluation de la capacité brésilienne de production de médicaments, « *La production d'ARVs au Brésil : une évaluation* », réalisée par deux chimistes, l'un brésilien et l'autre américain et basée sur l'étude de quatre grands laboratoires pharmaceutiques nationaux : deux laboratoires publics (Farmanguinhos et le Laboratoire pharmaceutique de l'État de Pernambuco (Lafepe) et deux laboratoires privés (Cristália et Nortec). La conclusion de cette étude confirme et justifie la pertinence de l'option politique adoptée par le ministère de la Santé depuis la décennie 1990 et assumée par les ONG à partir de 2001. La volonté de lutter pour défendre la production locale d'antirétroviraux demeure claire, montrant que,

²¹ L'initiative ne serait pas viable dans le secteur privé, car les brevets des trois antirétroviraux appartiennent à trois laboratoires multinationaux différents ; en contrepartie, comme Farmanguinhos en produisait déjà la version générique, le développement d'une Fixed Dose Combination (FDC) ou dose unique dépendrait seulement d'un remaniement dans les lignes de production, remaniement que MSF souhaitait encourager et financer [32].

contrairement à certains pronostics habituels du secteur privé « *Le Brésil est actuellement capable de fabriquer dans le pays un volume très significatif de principes actifs nécessaires pour les médicaments antirétroviraux. Les entreprises brésiliennes auraient, avec des investissements modestes, la capacité d'amplifier leur production pour satisfaire les besoins nationaux.* » [33].

De fait, en 2004, les militants de l'Abia et du GTPI étaient déjà convaincus que le développement de nouveaux médicaments risquait être beaucoup plus limité et que la « soutenabilité » financière du programme national et de toute la politique des médicaments antirétroviraux était menacée. Ils défendaient l'idée selon laquelle il était important pour les pays en développement d'utiliser immédiatement les sauvegardes prévues dans l'accord ADPIC, comme la licence obligatoire et l'importation parallèle, afin de créer des mécanismes légaux qui permettent, à l'avenir, le développement d'une technologie nationale ou l'achat à des prix raisonnables de produits que le Brésil ne fabrique pas. Les militants regrettaient également qu'on n'ait pas encore utilisé la possibilité offerte par la licence obligatoire comme monnaie d'échange dans les négociations avec les compagnies pharmaceutiques internationales, et que la réduction des prix proposés ait été très timide au regard de ce qui pourrait être obtenu si le Brésil produisait localement, ce qui, pour la majorité des médicaments essentiels, y compris les antirétroviraux, ne serait possible qu'avec la prise de licences obligatoires ou volontaires sur les brevets de ces médicaments [30].

La défense de la licence obligatoire devint ainsi l'étandard des militants du sida. Cet étandard présuppose l'acquisition de connaissances spécifiques sur les brevets et l'utilisation politique de ces connaissances, fondée sur l'idée de l'importance de la promotion de la santé publique, au détriment de tous les autres intérêts que les brevets peuvent offrir. Toutefois, à l'occasion des trois épisodes lors desquels, il a menacé d'émettre une licence obligatoire sur certains antirétroviraux et s'est préparé à le faire, le gouvernement brésilien a reculé et a conclu des accords largement considérés comme défavorables. Les ONG en faveur de la licence obligatoire protestèrent et critiquèrent le gouvernement brésilien, alléguant que, si le Brésil ne profitait pas des sauvegardes possibles, les capacités technologique et humaine du pays, comme son parc industriel, pourraient être déphasés par rapport à ceux des autres pays producteurs de médicaments et qu'alors, la production locale de génériques ne pourrait même pas être utilisée comme « levier » dans la négociation. De façon générale, tout au long des menaces avortées de 2001, 2003 et 2005, cette insatisfaction s'est accrue, ainsi que la conviction selon laquelle la continuité de la distribution des antirétroviraux dépendait de la garantie que ces médicaments et tous les nouveaux puissent être produits localement [34]. En octobre 2005, après plusieurs menaces, le gouvernement brésilien opta pour un accord avec le laboratoire Abbott, qui réduisait de 46,15 % le prix du Kaletra[®], l'un des médicaments les plus chers du cocktail antirétroviral. Cependant, un tel accord provoqua le mécontentement des militants de la lutte contre le sida dans le pays, à cause de l'absence de transfert de technologie et en raison, également, de l'exclusion de la société civile des négociations et du non-respect de la résolution du conseil national de la santé, qui avait recommandé la prise d'une licence obligatoire pour trois antirétroviraux, dont le Kaletra^{®22}.

²² À cette occasion, des représentants du groupe de travail sur la propriété intellectuelle manifestèrent leur surprise et leur indignation, ayant à nouveau pris connaissance par la presse d'un nouvel

Stratégies d'intervention : oppositions

Les militants du sida au Brésil ne se sont pas limités à lutter pour la licence obligatoire sur les produits déjà brevetés. L'un des autres fronts d'intervention privilégiés a porté, au moyen d'oppositions à l'examen, sur un moment antérieur de la procédure d'octroi de brevet, avant qu'elle ne soit finalisée. Le 1^{er} décembre 2006, Journée mondiale de lutte contre le sida, des militants du GTPI et de certaines des principales ONG brésiliennes et internationales engagées contre l'épidémie de VIH/sida convoquèrent une conférence de presse, au cours de laquelle furent débattus des sujets comme « les prix des médicaments antirétroviraux dans le contexte actuel ». À la fin de la conférence, le groupe des militants se rendit au siège de l'INPI, avec l'objectif de déposer deux documents d'opposition pour deux antirétroviraux utilisés pour le traitement des personnes vivant avec le VIH/sida, le Kaletra[®] et le ténofovir, dont les demandes de brevets étaient en cours d'étude à l'INPI²³.

Les documents d'opposition présentés invoquaient une disposition juridique prévue par la loi brésilienne sur les brevets de 1996, selon laquelle tout tiers concerné peut présenter des informations aux organismes compétents, dans le but de faire opposition à des demandes de brevets en cours. Élaborés par un groupe qui comprenait des avocats, des chimistes et des économistes, les documents commençaient par des considérations générales sur l'importance de l'utilisation de ces deux médicaments et sur le fait que le caractère central de la problématique des brevets dans la question de l'accès aux médicaments antirétroviraux, argumentant, « *il est fondamental que seuls les médicaments répondant effectivement aux exigences légales de "brevetabilité" soient protégés par un brevet* ». Parmi les divers arguments allant à l'encontre de l'octroi d'un brevet au ténofovir, il faut signaler des arguments de nature technique relevant de la chimie pharmaceutique : « *Le composé en question ne constitue pas une avancée pour le traitement du patient infecté par le VIH, puisqu'il s'agit seulement de la formation d'un sel de structure biologiquement active, dont la structure est déjà connue et qui ne présente aucun caractère de nouveauté pour un technicien du secteur, puisqu'il peut être obtenu par des pratiques usuelles employées en synthèse organique.* » Sur la base de ces observations, le document concluait que « *La présente demande de brevet d'invention ne présente aucune activité inventive et doit donc être rejetée par cet institut (l'INPI)* » [29].

En vertu de mouvements comme celui-ci, menés aussi bien par la société civile organisée que par l'état, le brevet du ténofovir a été refusé aux États-Unis, en janvier 2008, et plus tard au Brésil, en septembre de la même année. Il s'agit là d'une initiative qui remet à l'ordre du jour une pratique plus ancienne, utilisée par d'autres pays, « l'opposition à l'examen », recours légal et courant au sein de

accord prêt à être signé avec Abbott. « Il (le ministère de la Santé) a négocié en cachette et à des conditions que la société civile et le gouvernement lui-même ignorent. La personnalisation qui a marqué les négociations démontre le manque de respect envers la vie de milliers de Brésiliens qui dépend du succès et du maintien du programme national pour le sida (...), une attitude inacceptable, autoritaire et inconstitutionnelle. »

²³ À cette occasion, l'un des représentants de Médecins sans frontières affirma « avant-hier, la Thaïlande a émis une licence obligatoire pour l'éfavirenz (un des antirétroviraux). Malheureusement, nous espérions que ce serait le Brésil, mais la Thaïlande a eu plus de courage que nos ministres, des tigres sans dents qui ont menacé de l'émettre mais ne l'ont jamais émise. La Thaïlande a émis la licence obligatoire et va acheter à l'Inde, jusqu'à ce qu'elle soit prête à produire localement ».

l'agence des brevets de l'Union européenne. Cela constitue, sans aucun doute, la manifestation formelle qui illustre le mieux le degré de sophistication que les prises de position et les arguments associatifs finirent par revêtir dans les débats sur la régulation des médicaments.

Conclusion

Comme dans d'autres pays, la participation de la société civile, médecins, juristes, journalistes, chefs d'entreprises et, surtout, ONG/sida, a été fondamentale pour la construction du modèle brésilien de combat contre l'épidémie de sida, qui allie prévention et traitement et inclut la distribution gratuite, à l'échelle nationale, des médicaments antirétroviraux.

Ce modèle s'est heurté à de nombreux obstacles, avec, notamment, pour obtenir des prix plus raisonnables, des conflits intenses avec les laboratoires multinationaux fabricants d'antirétroviraux, dont la plupart sont brevetés. Ces conflits ont porté, notamment, sur la fabrication de médicaments génériques par les laboratoires publics brésiliens, avec pour base un article spécial de la loi brésilienne des brevets et la menace de licences obligatoires prises par le gouvernement brésilien.

La participation des ONG/sida à ce processus a commencé par l'assistance aux malades et des actions en tant que groupes de pression sur l'état pour la prévention et le traitement. La vision traditionnelle marquant la pratique de ces organisations était, comme la constitution de 1988 le « consacrait », que la santé est un devoir de l'état et que le rôle des ONG est, essentiellement, de faire pression pour que celui-ci remplisse sa fonction. Toutefois, la menace sur la « soutenabilité » du programme gouvernemental de distribution de médicaments, face au problème posé par l'acquisition d'antirétroviraux protégés par des brevets, amena les ONG/sida brésiliennes à changer de position. Au cours de ce processus et sous l'influence d'ONG internationales agissant dans ce domaine, le sujet des brevets fut progressivement politisé, aboutissant, en 2001, à la constitution du groupe de travail sur la propriété intellectuelle, créé spécifiquement pour en discuter. Mettant en pratique diverses stratégies, comme la recherche et la diffusion d'informations sur les brevets et la production de médicaments, et sur l'utilisation politique des oppositions aux demandes de brevets, les ONG/sida, de concert avec les autres secteurs de la société civile, notamment les juristes et les médias, se sont investies de manière décisive dans les conflits, en assurant la crédibilité et la légitimité de la construction de connaissances, des prises de position et des politiques concernant l'épidémie. Elles continuent ainsi à jouer un rôle fondamental pour la préservation du modèle de lutte contre le sida dans le pays.

Références bibliographiques

1. Cassier M, Corrêa M. Propriedade intelectual e saúde pública : a cópia de medicamentos contra HIV/Aids realizada por laboratórios farmacêuticos brasileiros públicos e privados. *Reciis* 2007 ; 1(1) : 83-91.
2. AS, da Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S. Aids treatment in Brazil : impacts and challenges. *Health Aff* 2009 ; 28(4) : 1103-13.
3. Greco DB, Simão M. Brazilian policy of universal access to Aids treatment : sustainability challenges and perspectives. *Aids* 2007 ; 21(4) : S37-S45.
4. Galvão J. Brazil and access to HIV/Aids drugs : a question of human rights and public health. *American Journal of Public Health* 2005 ; 95(7) : 1110-6.
5. Loyola MA. Medicamentos e saúde pública em tempos de Aids : metamorfoses de uma política dependente. *Ciência & Saúde Coletiva* 2008 ; 13 : 763-78.
6. Cordeiro H. O Instituto de Medicina Social e a luta pela Reforma Sanitária : contribuição à história do SUS. *PHYSIS Revista de Saúde Coletiva* 2005 ; 14(2) : 343-62.
7. Fleury-Teixeira S. *Antecedentes da reforma sanitária*. PEC/ENSP/Fiocruz, Rio de Janeiro, 1988.
8. Possas C. *Saúde e Trabalho : a crise da previdência social*. Graal, Rio de Janeiro, 1981.
9. Loyola MA. Sida, santé publique et politique du médicament au Brésil : autonomie ou dépendance. *Sciences Sociales et Santé* 2009 ; 27(3) : 47-75.
10. Galvão J. As respostas das organizações não-governamentais brasileiras frente à epidemia de HIV/Aids. In : Parker R, Ed, *Políticas, instituições e Aids*. Abia/Jorge Zahar, Rio de Janeiro, 1997.
11. Parker R. Civil society, political mobilization, and the impact of HIV scale-up on health systems in Brazil. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2009 ; 52 : S49-S51.
12. Parker R. Construindo os alicerces para a resposta ao HIV/Aids no Brasil : o desenvolvimento de políticas sobre o HIV/Aids, 1982-1996. *Divulgação em saúde para debate (A resposta brasileira ao HIV/Aids : analisando sua transferibilidade)* 2003 ; 27 : 8-49.
13. Ventura M. As estratégias de promoção e garantia dos direitos de pessoas que vivem com HIV/AIDS. *Divulgação em saúde para debate (A resposta brasileira ao HIV/Aids : analisando sua transferibilidade)* 2003 ; 27 : 107-15.
14. Raup Rios R. Respostas jurídicas frente à epidemia de HIV/Aids no Brasil. *Divulgação em saúde para debate (A resposta brasileira ao HIV/Aids : analisando sua transferibilidade)* 2003 ; 27 : 95-106.
15. Loyola MA. Aids e prevenção da Aids no Rio de Janeiro. In : Loyola MA, Ed, *Aids e sexualidade : o ponto de vista das ciências humanas*. Relume-Dumará/Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 1994.
16. Loyola MA, Villela P, Guimarães E. *Medicamentos e patentes na ordem do dia : mídia e "a guerra de patentes"*. no prelo, 2010.
17. Teixeira P. Acesso universal a medicamentos para Aids : a experiência do Brasil. *Divulgação em saúde para debate (A resposta brasileira ao HIV/Aids : analisando sua transferibilidade)* 2003 ; 27 : 50-7.

18. Burgos Filho R. O impacto do projeto de controle de DST/Aids para o enfrentamento da Aids. *O impacto socioeconômico da epidemia de HIV/Aids, 1994*. Seminário, Abia/ Instituto Moreira Salles/Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 1995.
19. Galvão J. *Aids no Brasil : a agenda de construção de uma epidemia*. Abia, Rio de Janeiro, 2000.
20. Mattos R, Terto Jr. V, Parker R. As estratégias do Banco Mundial e a resposta à Aids no Brasil. *Divulgação em saúde para debate (A resposta brasileira ao HIV/Aids : analisando sua transferibilidade)*, 2003 ; 27 : 81-94.
21. Pinheiro E. Laboratórios farmacêuticos governamentais e o Sistema Único de Saúde. In : Bonfim JRA, Mercucci VL, Eds, *A construção da política de medicamentos*. Hucitec, São Paulo, 1997.
22. Bermudez J. Produção de medicamentos do setor governamental e as necessidades do Sistema Único de Saúde. In : Bonfim JRA, Mercucci VL, Eds, *A construção da política de medicamentos*. Hucitec, São Paulo, 1997.
23. Sítio da internet do Ministério da Saúde, acessado em 2002.
24. Abia. *Boletim Abia* 2001 : 46.
25. Hasencllever L. *Propriéte intelectuel, politique industrial-tecnológica e mercado de antirétrovira*is (relatório preliminar). Université fédérale de Rio de Janeiro, 2006.
26. Villela V. *Organizações não-governamentais, Aids e patentes farmacêuticas no Brasil*. Dissertação apresentada para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2008.
27. Sítio da internet do Ministério da Saúde, acessado em 2006.
28. Cassier M, Corrêa M. *Propriété intellectuelle et santé publique : la copie des antirétroviraux contre le VIH/sida dans les laboratoires pharmaceutiques brésiliens*. Actes du congrès international sur le médicament. Montréal, 2005.
29. Villela P. *Activistes du VIH/sida et l'économie politique du médicament au Brésil*. Dissertação apresentada para obtenção do grau de Mestre do programa Erasmus Mundus Phoenix EM Dynamics of Health and Welfare. Paris, 2009.
30. Abia. *Boletim Abia* 2004 : 51.
31. Chaves GC. *Patentes farmacêuticas : por que dificultam o acesso a medicamentos ?* Abia, Rio de Janeiro, 2006.
32. Cassier M, Corrêa M. Patents, innovation and public health : Brazilian public-sector laboratories experience in copying Aids drugs. In : Moatti JP, Coriat B, Souteyrand Y et al., Eds, *Economics of Aids and access to HIV/Aids care in developing countries*. Anrs, Paris, 2003.
33. Fortunak J, Antunes O. *A produção de ARVs no Brasil : uma avaliação*. Abia, Rio de Janeiro, 2006.
34. Cassier M, Corrêa M. Éloge de la copie : le reverse-engineering des antirétroviraux contre le VIH/sida dans les laboratoires pharmaceutiques brésiliens. *Sciences Sociales et Santé* 2009 : 27.

Liste des auteurs

Adelaide Maria de Souza Antunes, Instituto Nacional de Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, Brasil
E-mail : adelaide@eq.ufrj.br

Wanise Borges Gouvea Barroso, Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil
E-mail : wanise@far.fiocruz.br

Mamadou Camara, Centre d'économie de l'université Paris Nord, unité mixte de recherche CNRS 7234/université Paris XIII, Villetaneuse, France
E-mail : mamlambcamara@yahoo.fr

Kenneth Rochel de Camargo Júnior, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
E-mail : kenneth@uerj.br

Rodrigo Cartaxo, Sistema de Informação sobre Indústria Química, Escola de Química/Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
E-mail : siquim@siquim.com

Maurice Cassier, Centre de recherche médecine, sciences, santé et société (CERMES), Villejuif, France
E-mail : cassier@vjf.cnrs.fr

Julien Chauveau, Sciences économiques et sociales de la santé (SESSTIM), unité mixte de recherche Inserm 912/IRD/université d'Aix Marseille – Observatoire régional de la santé Provence – Alpes – Côte-d'Azur, Marseille, France. Centre d'économie de l'université Paris Nord, unité mixte de recherche CNRS 7234/université Paris XIII, Villetaneuse, France
E-mail : jul.chauveau@gmail.com

Benjamin Coriat, Centre d'économie de l'université Paris Nord, unité mixte de recherche CNRS 7234/université Paris XIII, Villetaneuse, France
E-mail : coriat@club-internet.fr

Marilena Cordeiro Dias Villela Corrêa, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
E-mail : correamarilena@gmail.com

Maria Helena Costa Couto, Departamento de Política, Planejamento e Administração em Saúde, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
E-mail : costacoutomh@gmail.com

Cristina d'Almeida, Centre d'économie de l'université Paris Nord, unité mixte de recherche CNRS 7234/université Paris XIII, Villetaneuse, France
E-mail : crisdalmeida@gmail.com

Keshab Das, Gujarat Institute of Development Research, Gujarat, India
E-mail : keshabd@gmail.com

Andreia Pereira de Assis, Escola Brasileira de Administração Pública e de Empresas – EBAPE, Fundação Getúlio Vargas, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
E-mail : assisap@gmail.com

Fred Eboko, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM), unité mixte de recherche Inserm 912/IRD/université d'Aix Marseille – Observatoire régional de la santé Provence – Alpes – Côte-d'Azur, Marseille, France. Institut africain de la gouvernance, Dakar, Sénégal
E-mail : fred.eboko@ird.fr

Sonia Fleury, Escola Brasileira de Administração Pública e de Empresas – EBAPE, Fundação Getúlio Vargas, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
E-mail : sfleury@fgv.br

Paola Galera, Sistema de Informação sobre Indústria Química, Escola de Química/Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
E-mail : siquim@siquim.com

Addressa Gusmão, Sistema de Informação sobre Indústria Química, Escola de Química/Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
E-mail : siquim@siquim.com

Lia Hasenclever, Instituto Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
E-mail : lia@ie.ufrj.br

Helena Espellet Klein, Instituto Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
E-mail : helenaklein@gmail.com

Gaëlle Krikorian, Institut de recherche interdisciplinaire sur les enjeux sociaux (Sciences sociales, Politique, Santé), École des hautes études en sciences sociales/unité mixte de recherche CNRS 8156/Inserm 997/université Paris XIII, Paris, France
E-mail : galk@free.fr

Bernard Larouzé, Unité mixte de recherche Inserm 707/université Pierre et Marie-Curie, Paris, France. Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil
E-mail : larouze@u707.jussieu.fr, larouze@ensp.fiocruz.br

Guillaume Le Loup, Unité mixte de recherche Inserm 707/université Pierre et Marie-Curie, Paris, France. Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Tenon, Paris, France
E-mail : guillaume.le-loup@tnn.aphp.fr

Sandrine Loubière, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM), unité mixte de recherche Inserm 912/IRD/université d'Aix Marseille – Observatoire régional de la santé Provence – Alpes – Côte-d'Azur, Marseille, France

Maria Andréa Rios Loyola, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
E-mail : andrea.loyola@terra.com.br

Constance Marie Milward de Azevedo Meiners-Chabin, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil
E-mail : constance.meiners@aids.gov.br

Flavia Mendes, Sistema de Informação sobre Indústria Química, Escola de Química/Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
E-mail : siquim@siquim.com

Jean-Paul Moatti, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM), unité mixte de recherche Inserm 912/IRD/université d'Aix Marseille – Observatoire régional de la santé Provence – Alpes – Côte-d'Azur, Marseille, France
E-mail : jean-paul.moatti@inserm.fr

Fabienne Orsi, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM), unité mixte de recherche Inserm 912/IRD/université d'Aix Marseille – Observatoire régional de la santé Provence – Alpes – Côte-d'Azur, Marseille, France
E-mail : fabienne.orsi@ird.fr

Julia Paranhos, Instituto Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
E-mail : juliaparanhos@yahoo.com

Cristina Possas, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu de Pesquisa Clínica em Doenças Infeciosas (Mestrado e Doutorado), Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil
E-mail : cristina.possas@ipec.fiocruz.br

Camelia Protopopescu, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM), unité mixte de recherche Inserm 912/IRD/université d'Aix Marseille – Observatoire régional de la santé Provence – Alpes – Côte-d'Azur, Marseille, France
E-mail : camelia.protopopescu@inserm.fr

Emily Anna Catapano Ruiz, Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids (CRT-DST/AIDS), Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo/SP, Brasil
E-mail : catruiz@uol.com.br

Rogério Scapini, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil

Mariângela Batista Galvão Simão, Division pour la prévention, la vulnérabilité et les droits, Onusida, Genève, Suisse
E-mail : simaom@unaids.org

Bruno Spire, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM), unité mixte de recherche Inserm 912/IRD/université d'Aix Marseille – Observatoire régional de la santé Provence – Alpes – Côte-d'Azur, Marseille, France. AIDES, Pantin, France
E-mail : bruno.spire@inserm.fr ; bspire@aides.org

Cassandra Sweet, Instituto de Ciencia Política, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile
E-mail : cassandra.sweet@cantab.net, csweet@uc.cl

Jean-Claude Thoenig, Recherche en management, université de Paris-Dauphine, France
E-mail : jean-claude.thoenig@dauphine.fr

Fernando Tibau, Sistema de Informação sobre Indústria Química, Escola de Química/Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
E-mail : siquim@siquim.com

Pedro Villela, Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro/RJ, Brasil
E-mail : pedrovillelacz@gmail.com

David Zombre, Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale (SESSTIM), unité mixte de recherche Inserm 912/IRD/université d'Aix Marseille – Observatoire régional de la santé Provence – Alpes – Côte-d'Azur, Marseille, France

Déjà parus dans la collection

- **Les jeunes face au sida : de la recherche à l'action**
(mars 1993, réédition 1984)
- **Les personnes atteintes : des recherches sur leur vie quotidienne et sociale**
(octobre 1994)
- **Connaissances, représentations, comportements**
(novembre 1994)
- **Sexualité et sida. Recherches en sciences sociales**
(décembre 1995)
- **Les homosexuels face au sida. Rationalités et gestions des risques**
(avril 1996)
- **Le dépistage du VIH en France. Politiques et pratiques**
(novembre 1996)
- **Le sida en Afrique. Recherches en sciences de l'homme et de la société**
(avril 1997)
- **Des professionnels face au sida. Évolution des rôles, identités et fonctions**
(avril 1998)
- **Le sida en Europe. Nouveaux enjeux pour les sciences sociales**
(juillet 1998)
- **Séropositivité, vie sexuelle et risque de transmission du VIH**
(septembre 1999)
- **Évaluer la prévention de l'infection par le VIH en France. Synthèse des données quantitatives (1994-1999)**
(novembre 1999)
- **L'accès aux traitements du VIH/sida en Côte d'Ivoire. Évaluation de l'initiative Onusida/ministère de la Santé publique. Aspects économiques, sociaux et comportementaux**
(septembre 2001)
- **L'observance aux traitements contre le VIH/sida. Mesure, déterminants, évolution**
(décembre 2001)
- **Sida, immigration et inégalités. Nouvelles réalités, nouveaux enjeux**
(juillet 2002)
- **L'Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux. Analyses économiques, sociales, comportementales et médicales**
(octobre 2002)
- **Economics of AIDS and Access to HIV/AIDS Care in Developing Countries. Issues and Challenges**
(juin 2003)
- **Homosexualités au temps du sida. Tensions sociales et identitaires**
(octobre 2003)
- **Sexualité, relations et prévention chez les homosexuels masculins. Un nouveau rapport au risque**
(juin 2007)
- **Accès décentralisé au traitement du VIH/sida : évaluation de l'expérience camerounaise**
(mars 2010)
- **VIH/sida, se confronter aux terrains : expériences et postures de recherche**
(mars 2010)
- **Les femmes à l'épreuve du VIH dans les pays du Sud : genre et accès universel à la prise en charge**
(février 2011)
- **De la recherche en collaboration à la recherche communautaire : un guide méthodologique/From collaborative research to community-based research: A methodological toolkit**
(juin 2012)



Achevé d'imprimer par

14110 Condé-sur-Noireau

N° d'Imprimeur : 155160 - Dépôt légal : juillet 2013

Imprimé en France

