

Les Perspectives Thérapeutiques de l'amfAR

Sommaire

- 1 Nouveaux Médicaments
- 3 Transmission Mère-Enfant
- 5 Approbation du FTC
- 5 Le Modèle Brésilien pour le SIDA

Difficile de Trouver un Nouveau Médicament

par Elizabeth Paukstis

L'attention à la 2^{ème} conférence de l'IAS cette année sur la pathogénie et le traitement du VIH à Paris, était portée sur les apparitions de Nelson Mandela et de Jacques Chirac. Une triste certitude se manifestait à chaque rassemblement plénière: les gens atteints de VIH ont tant besoin de nouveaux médicaments.

En effet, une des plus grandes nouvelles à sortir était l'étude "CATCH" dans le cadre duquel 1.633 personnes récemment infectées dans 17 pays européens ont été testés (résumé #LB1). L'étude a constaté que 10% des patients étaient déjà résistants au moins à un des trois types d'anti-rétroviraux. De nouvelles drogues efficaces contre des souches résistantes sont particulièrement demandées.

Anthony Fauci, directeur de l'Institut National d'Allergie et des Maladies Infectieuses, a souligné ces points dans sa conférence principale, intitulée "20 années de science du VIH" Après avoir parlé des 22 formulations et 19 médicaments qui ont été approuvés pour le VIH, Fauci a décrit les limitations et les difficultés qui y sont associées, et conclut: "le défi de nouvelles et meilleures drogues est un point important de notre agenda scientifique pour les prochaines années."

Enlever les Anciens. Venir avec d'Autres pas Très Nouveaux

La dernière session a inclus des présentations sur deux nou-

velles drogues actuellement au stade d'essai sur humains. Pedro Cahn de l'Hôpital Fernandez à Buenos Aires a présenté des données sur le SPD754 de Shire, un analogue de la cytidine, actif contre les isolats de nucléoside-résistants (résumé #LB15). Dans une épreuve de monothérapie de dix jours, 62 personnes, n'ayant préalablement reçu aucun traitement, ont pris soit du placebo, soit du SPD754 aux doses de 400, 800, 1.200 ou 1.600 mg. Les charges virales de départ allaient de 5.000 à 100.000 copies/mL. La plus grande baisse de charge virale, 1,65 log, s'est produite dans le groupe sous 1.200 mg. Cette différence était médicalement significative comparée au placebo. Il n'y avait aucun changement crucial du compte des CD4, et les chercheurs ont décrit les événements défavorables comme légers ou modérés et indépendants de la dose. Le manque de réponse des CD4 au SPD754 justifiera l'observation soignée lors d'études à plus long terme.

Les résultats d'une étude impliquant le TMC114, un inhibiteur de protéase qui est à l'étude chez Tibotec, ont été également présentés (résumé #LB16). Cinquante patients, pour lesquels deux à quatre régimes d'inhibiteur de protéase avaient échoué, ont reçu le TMC114 amplifié avec le ritonavir à 300/100 mg deux fois par jour, à 600/100 mg deux fois par jour ou à 900/100 mg une fois quotidiennement. Après 14 jours, les charges virales ont diminué de 1,13 log pour ceux sous 900-mg, 1,24 pour 300-mg et 1,50 pour

600-mg. Les effets défavorables, décrits par les investigateurs comme légers pour la plupart et non associés à la dose, étaient principalement gastro-intestinaux ou en rapport avec le système nerveux central. La compagnie est en train de préparer un essai de phase IIb.

Bien que ces études puissent être prometteuses, elles représentent toutes deux des drogues de classes contenant plusieurs produits déjà approuvés. Alors, on se pose une autre question: où étaient les données sur les nouvelles classes de drogue, telles que les inhibiteurs de l'intégrase et les inhibiteurs d'entrée?

Emilio Emini, principal vice-président de Merck pour la recherche de vaccin, a discuté le programme de développement de la compagnie pour les inhibiteurs d'intégrase et les vaccins lors d'une réunion commanditée avant la conférence. Bien qu'il ait rapporté quelques résultats encourageants provenant d'une étude sur les singes avec le L-870810, un inhibiteur d'intégrase, les progrès semblent lents. "Les observations pré-cliniques [de L-870810] doivent faire l'objet d'études avant d'entamer les essais continus chez l'homme" déclara Emini, ajoutant que Merck a plusieurs inhibiteurs d'intégrase au stade pré-clinique.

En effet, Robert Murphy de Northwestern University à Chicago a affirmé qu'il était bien trop tôt pour beaucoup de nouvelles drogues. "Il y a beaucoup de nouveaux produits au stade pré-clinique," déclara Murphy, "et ils ne sont pas encore prêts à être présentés." Pourtant, les données sur le UK-427,857 de Pfizer et le SCH-D de Schering-Plough, antagonistes du CCR5 qui sont testés chez l'homme, n'ont pas été présentées. Chris Hitchcock de Pfizer a indiqué sur que les données en phase II sur le UK-427,857 seraient révélées à la Conférence Interscience sur les Agents Antimicrobiens et la Chimiothérapie (ICAAC) en septembre. "Nous avons présenté beaucoup de données en février dernier à la conférence sur les Rétrovirus. Nous voulions donner une plus grande vue générale — c'est ce que nous allons faire à l'ICAAC — et c'est pourquoi nous n'avons rien présenté lors de la réunion de l'IAS?"

À l'IAS, Daniel Kuritzkes de l'École de Médecine de Harvard à Boston a également attribué le manque de données sur les nouveaux médicaments au fait que ce congrès a eu lieu au mauvais moment. "Je pense que ceci est un symptôme que les rencontres sont trop fréquentes," fit remarquer Kuritzkes. "Beaucoup de données sur les nouvelles drogues étaient présentées, en février, à la conférence sur les rétrovirus et, ceci, il y a seulement cinq mois. Je ne pense pas que ceci reflète une perte de vitesse. Beaucoup de compagnies font des progrès avec leurs produits; pourtant je n'avais pas trop d'attentes de ces compagnies pour le moment."

Du nouveau sur les Médicaments Récemment Approuvés

Alors que les médicaments sous investigation n'étaient pas le point d'intérêt de la conférence, des présentations sur deux médicaments récemment approuvés ont offert une certaine inspiration. L'Atazanavir, approuvé en juin 2003, a fait l'objet de deux présentations de résumés. Cal Cohen de l'Initiative de Recherches Communautaire du New England à Boston a présenté des données sur le BMS AI424-043, dans le cadre duquel 290 personnes n'ayant pas eu de résultats avec un régime d'inhibiteur de la protéase, ont été randomisés pour recevoir soit simplement de l'atazanavir 400 mg une fois par jour, soit du Kaletra, plus deux nucléosides (résumé #117). Les résultats après 24 semaines ont montré une diminution de la charge virale de 2,0 log pour le groupe du Kaletra et 1,7 pour le groupe de l'atazanavir, une différence qui était cliniquement significative. L'Atazanavir n'était pas aussi efficace que le Kaletra, bien que les niveaux moyens de cholestérol aient été plus bas dans la branche de l'atazanavir.

Toutefois, les résultats d'une étude de 24 semaines du BMS AI424-045, présentés par Bonaventura Clotet de l'Hôpital Universitari Germans Trias I Pujol à Badalona, Espagne, suggère que le renforcement de l'atazanavir avec le ritonavir améliore son efficacité sans nécessairement entraîner une augmentation du cholestérol (résumé #118). Dans cette étude, 347 personnes ont pris le tenofovir et un nucléoside, associés soit au Kaletra, soit à l'atazanavir renforcé avec le ritonavir ou le saquinavir. Les baisses de la charge virale étaient 1,5 log pour atazanavir/saquinavir, 1,9 log pour atazanavir/ritonavir et 1,9 log pour Kaletra. Les deux branches de l'atazanavir sont associées à de meilleurs profils lipidiques que celle du Kaletra. Il sera toutefois important de voir comment sont ces résultats juste après 24 semaines.

Dans un texte de David Cooper de l'Université de New South Wales, Australie, un autre médicament récemment approuvé a été la vedette (résumé #LB2). La présentation de Cooper a démontré que le T-20, approuvé en mars 2003, a continué à être efficace après 48 semaines de traitement. Les recherches antérieures indiquent que 33% des personnes prenant le T-20 et 15% de ceux recevant un régime de maintien amélioré ont eu des charges virales indétectables après 24 semaines. Après 48 semaines, ces nombres étaient de 30% et 12% — une différence statistiquement significative.

Les études de l'atazanavir et du T-20 rappellent que 2003 a déjà vu l'approbation de trois nouveaux médicaments (le FTC a débuté en juillet). À la conférence "IAS" à Paris, le manque de données de phase II/III suggère que le rythme d'approbation de nouveaux médicaments en 2004 pourra difficilement atteindre le niveau de 2003.

Transmission Mère-Enfant: Au delà de la Naissance

par Kristen Kresge

Chaque année, plus de 800.000 enfants sont infectés par le VIH. La source d'infection: un parent VIH-positif. En Afrique du Sud seulement, 100.000 enfants par année naissent de mères infectées au VIH. Neuf ans après que la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant ait commencé à faire l'objet de recherches, un nombre alarmant de nouvelles infections continue toujours à se produire.

La transmission peut se produire à trois niveaux: pendant la grossesse, à la naissance ou lors de l'allaitement au sein. Le risque d'infection va de 13% à 60%, selon la population étudiée. Les études cliniques antérieures, dont l'ANRS 1201 en Afrique, ont constaté qu'une combinaison d'AZT et de nevirapine a ramené les taux de transmission à la naissance aussi bas que 5%. Les essais sur la transmission mère-enfant ont fait de grands bonds en abaissant le risque de transmission à la naissance. Néanmoins, des chercheurs comme François Dabis — qui a mené ANRS 1201 — croit que ce taux pourrait encore diminuer.

La prévention actuelle de la transmission mère-enfant se concentre surtout sur la transmission post-partum au cours de l'allaitement au sein. La 2ème conférence "IAS" sur la pathogenèse et le traitement du VIH à Paris a dévoilé d'autres avancées dans ce secteur et était un point central de la réunion.

L'allaitement au sein est la cause de 44% de la transmission globale du VIH, selon Dr. Ruth Nduati, de l'Université de Nairobi au Kenya. La probabilité de transmettre le virus par le lait maternel est directement liée au stade de la maladie et à la charge virale de la mère: plus la charge virale dans la circulation sanguine est élevée, plus il y a de virus dans le lait maternel. Les études ont trouvé que chez les femmes infectées au VIH, 80% des échantillons de lait maternel ont testé positif pour le virus.

Dans les pays les plus riches, les mères infectées au VIH nourriront leurs bébés au lait maternisé pour diminuer ou éliminer le risque de transmission. Toutefois, ceci n'est pas toujours pratique dans les pays en voie de développement. Même dans les centres urbains d'Ouganda, où les femmes peuvent se permettre le lait maternisé et ont accès à l'eau propre, beaucoup choisissent toujours d'allaiter au sein. C'est dû aux stigmates liés à l'allaitement au sein, selon Dr. Pius Okong, un gynécologue de l'hôpital St Francis à Kampala, Ouganda. "Si une mère n'allait pas son bébé au sein, c'est un signe de l'infection au VIH" a dit Okong. Même si le lait maternisé est une option, "tout le monde n'a pas le courage de l'utiliser" a-t-il ajouté.

Il peut maintenant y avoir une approche plus sûre pour les femmes qui allaitent au sein, si on se base sur les résultats de l'étude SIMBA (résumé #LB7) — Arrêter l'infection de la mère à l'enfant par l'allaitement au sein en Afrique. Les praticiens ont donné aux mères de l'AZT et du ddI, et à leurs bébés du 3TC ou de la nevirapine, de la naissance jusqu'à un mois après l'arrêt de l'allaitement au sein; les femmes allaitent leurs bébés pendant six mois. Traiter les bébés pendant qu'ils recevaient le lait maternel infecté a ramené le taux de transmission à seulement 1%. (L'étude n'a trouvé aucune différence entre la nevirapine et le 3TC chez les 397 enfants étudiés.) Ces résultats étaient étonnamment inférieurs aux taux de transmission enregistrés lors d'essais antérieurs sur la transmission mère-enfant dont les résultats étaient autour de 15%. "Si vous allez allaiter au sein, il est également possible de protéger le bébé" déclara Okong.

Cette stratégie de prévention devra avoir une recommandation de l'Organisation Mondiale de la Santé avant d'entrer en pratique courante. Cependant, Joep Lange, actuel président de l'IAS et auteur principal de l'étude, conseille de mettre la stratégie immédiatement en application. "Il est utile dans les circonstances où l'allaitement au sein est la coutume," dit Lange. "Je recommande que nous nous organisions et que nous traitons les personnes qui ont besoin de médicament."

Un avantage important de la stratégie de l'étude SIMBA était d'avoir épargné à la mère de prendre la nevirapine, autrefois considérée comme médicament de choix pour empêcher la transmission mère-enfant. Alors que le non-nucléosidique simple est de loin le plus commode, et peut-être le plus accessible, il limite strictement les options de traitement de la femme.

Ceci est dû au fait que la résistance à la nevirapine se développe rapidement chez la mère. Dans l'étude PHPT-2, également présenté à l'IAS, 19% des femmes thaïlandaises, ayant reçu une dose unique de nevirapine pendant le travail, ont eu des mutations de résistance liées au médicament (résumé #62). Celles-ci incluent le K103N, G190A et Y181C, qui confèrent également une résistance à l'efavirenz, l'autre non-nucléosidique. Les praticiens n'ont pas encore déterminé combien de temps une telle résistance persiste, comment elle limite les options de traitement ou comment elle influence la prévention de la transmission du VIH de la mère à ses futurs enfants.

Malgré l'avantage d'éviter l'utilisation de la nevirapine, l'étude SIMBA a eu quelques faiblesses. À l'accouchement, les femmes avaient une infection légère au VIH, avec un

compte moyen de CD4 de 428 et une charge virale de 400 copies/mL. Le stade léger de la maladie est la conséquence de l'administration de traitement médicamenteux à partir de la 36^{ème} semaine de leur grossesse. Sans connaître leur charge virale au moment où le traitement a débuté, il n'est toujours pas clair si cette stratégie sera aussi efficace chez les femmes ayant une infection plus avancée.

Une autre anomalie est la durée limitée de l'allaitement — une moyenne de trois à quatre mois — grâce à des conseils soutenus des coordonnateurs de l'essai qui ont encouragé le sevrage précoce. Que ce sevrage précoce soit pratique ou non, ou qu'il soit culturellement acceptable en dehors des études cliniques est une autre histoire.

Selon Lange, le coût ne devrait pas être une pierre d'achoppement à l'exécution. Les bébés ont reçu un équivalent de deux bouteilles de médicament. "Le prix réel est quasiment insignifiant. C'est extrêmement bon marché et extrêmement simple," déclara-t-il.

Le prix exact pour cette stratégie dépend de GlaxoSmithKline et de Bristol-Myers Squibb. On espère qu'une version bon marché de leurs médicaments pourrait être disponible. Depuis juillet 2000, la Nevirapine (Viramune) a été fournie gratuitement par son fabricant, Boehringer Ingelheim, dans un effort de soutien des programmes de prévention de la transmission mère-enfant dans les pays en voie de développement. Pourtant, peu de gens ont réellement bénéficié de l'offre de Boehringer. Les chercheurs pensent que ceci est partiellement dû à un manque d'infrastructure et à un manque de publicité à l'in-

attention des travailleurs de la santé. "Il y a un manque de mobilisation communautaire autour de la transmission mère-enfant dans ces régions," déclara Dabis, de l'Université de Bordeaux. "Nous devons bouger dans la même direction à un rythme plus rapide."

Tandis que des combinaisons de médicaments courants sont étudiés, d'autres options, telle que l'alimentation au lait maternisé, sont également explorées. Une étude présentée par le Dr. David Coetzee de l'Université de Cape Town, en Afrique du Sud, a constaté que quand le lait maternisé a été fourni gratuitement à 113 femmes de Western Cape, 95% ont choisi de ne pas du tout allaiter au sein (résumé #220). Il a attribué le succès de l'étude aux groupes qui ont donné leur support aux femmes. Cependant, le caractère pratique de cette étude est limité par le coût du lait maternisé et le revenu des familles impliquées. Dans cette région, 71% des femmes ont de l'eau potable dans leurs maisons. Ceci est inhabituel ailleurs, et c'est une autre barrière à l'alimentation au lait maternisé.

Pour toutes les femmes dans les pays en voie de développement, la solution idéale est d'avoir un accès constant aux médicaments anti-VIH longtemps après l'accouchement, un élément qui manque à la conception de la plupart des essais sur la prévention de la transmission mère-enfant. En plus de faire baisser de manière drastique les taux de transmission, cela augmente leur chance de survivre assez longtemps pour prendre soin de leur progéniture. "Il serait encore mieux de traiter les mères" déclara Lange. "Pourquoi ne pas réduire le risque à zéro?"

Le FTC approuvé : Un Nouveau Médicament à Dosage Quotidien Unique

par Kristen Kresge

Moins de deux semaines après que la FDA (Agence américaine de contrôle de médicaments) ait approuvé un inhibiteur de protéase pour le traitement du VIH, un autre médicament a obtenu l'autorisation de vente sur le marché. Le Emtriva, également connu sous le nom emtricitabine ou FTC, a été approuvé le 2 juillet et rejoint la catégorie nucléosidique des médicaments anti-VIH existants.

Le FTC représente une autre étape vers des régimes plus indulgents et plus simples de médicaments anti-VIH. Tout comme l'atazanavir (Reyataz), qui a été approuvé le mois dernier, c'est un traitement à dose quotidienne unique, disponible comme une simple capsule de 200 mg.

Découvert initialement à l'Université Emory, le FTC était en développement par Triangle Pharmaceuticals jusqu'à ce que Gilead Sciences ait acheté la compagnie au début cette année. Avec l'approbation du FTC — et celui du

de tenofovir au début de 2001 — Gilead est devenu un protagoniste important sur le marché des médicaments anti-VIH durant les deux dernières années.

La structure du FTC est apparentée à celui du 3TC (lamivudine ou Epivir). Un essai de phase III trouva que la puissance et le profil de sûreté des deux médicaments étaient étonnamment semblables. Dans le cadre de l'étude FTC-303 qui a duré une année, des volontaires recevant un régime stable de trois médicaments contenant le 3TC ont été randomisés pour passer au FTC ou pour continuer avec le 3TC. Parmi les 294 patients qui ont fait la transition, 67% (197/294) ont eu une charge virale en dessous de 50 copies/mL, comparé à 72% (105/146) de ceux qui sont restés sur 3TC.

Les similitudes vont au delà de la structure. Le profil de toxicité du FTC semble refléter celui du 3TC, bien que son

profil de sûreté complet doit encore être défini. Tout comme pour le 3TC, le dosage du FTC doit être ajusté pour les personnes ayant des problèmes rénaux, qui peuvent éliminer le médicament plus lentement. Le FTC est également actif contre le virus de l'hépatite B: aussi, les cliniciens devraient prudemment considérer de le donner aux patients ayant une infection associée VIH / virus de l'hépatite B.

Malheureusement, la similitude du FTC au 3TC se traduit aussi en un profil de résistance semblable. La principale mutation qui cause la résistance au 3TC — M184V — est aussi responsable de la résistance au FTC. Pour cette raison, ceux pour qui le traitement au 3TC a échoué auraient moins de bénéfices à utiliser le FTC. Ceci limite la puissance du FTC chez les patients déjà traités, chez qui l'exposition antérieure au 3TC est courante. Cependant, quelques études ont prouvé que la prise continue du 3TC, même après que la résistance se soit développée, est avantageuse. Bien qu'on puisse obtenir une plus petite réduction de la charge virale, ces drogues ont toujours leur importance, selon Dr. Michael Saag, directeur de la clinique de VIH à l'Université d'Alabama à Birmingham.

De plus, en dépit de la comparabilité du FTC au 3TC, quelques cliniciens mettent en garde contre la tentation de le taxer de médicament "identique" — ceci impliquerait qu'il n'offre aucun avantage particulier aux médicaments existants. "Chaque nouveau médicament approuvé ajoute, à la longue, quelque chose à notre capacité de prendre soin de nos patients," déclara Dr. Donald Abrams de l'Hôpital Général de San Francisco.

La marque de distinction du FTC est sa stabilité, une fois dans le corps. Après une dose de FTC, la concentration plasmatique reste élevée pour une durée allant jusqu'à 38 heures, par comparaison à 13 heures pour le 3TC. "Anquer une dose [de FTC] n'est probablement pas un danger important," précisa Saag. "C'est un peu plus indulgent que pour le 3TC. De plus, toutes choses égales, on aura tendance à utiliser un médicament ayant une demi-vie plus longue."

Toutefois, Saag a averti qu'on ne souhaite pas qu'un patient manque une dose d'anti-VIH.

Lors de réunions communautaires, les représentants de Gilead ont reconnu que la puissance du FTC et son profil de résistance ne justifiaient pas le prix plus élevé par rapport aux médicaments établis, une tendance dans la fixation du prix des nouveaux médicaments. Aussi, Gilead n'espère pas tirer un grand profit du FTC tout seul. Avec un prix fixé juste au dessus de \$250 pour un approvisionnement d'un mois, le FTC revient au même prix que le 3TC.

Cependant, Gilead espère encaisser d'énormes bénéfices en associant le FTC au tenofovir, son inhibiteur de nucléotide qui a eu beaucoup de succès. Cette pilule simple à prise quotidienne unique pourrait concurrencer le Combivir (AZT/3TC), médicament populaire pris deux fois par jour. GlaxoSmithKline fabrique le Combivir et le vend pour moins de \$600, pour un approvisionnement 30 jours. Séparément, le Tenofovir se vend pour environ \$455 par mois.

Gilead compte lancer cette formulation combinée au début de 2005 et va rencontrer la FDA pour décider des études d'équivalence nécessaires pour son approbation. La compagnie a déjà développé une pilule unique contenant les deux médicaments et est confiante que la fabrication ne va pas retarder la disponibilité ou affecter le prix de la combinaison FTC / tenofovir.

Une étude commanditée par Gilead (934) comparant le FTC, le tenofovir et l'efavirenz avec le Combivir et l'efavirenz commence à inscrire des participants cet été. Abbott entame également une étude comparant le Kaletra — pris une ou deux fois par jour — avec le FTC et le tenofovir. Les résultats partiels à 24 semaines de l'étude sont prévus pour cet automne. En attendant, le FTC est une option plus simple, mais pas extraordinairement unique, dans l'arsenal des médicaments anti-VIH. "C'est une version du 3TC à plus longue durée d'action," déclara Saag. "Je l'aurais utilisé exactement de la même manière."

Le Modèle Brésilien pour le Sida: un Projet Global?

par Anne-Christine d'Adesky

En juin 2003, un accord historique a été signé à Washington entre deux alliés inhabituels: le président américain Georges W. Bush et l'ancien leader travailliste charismatique et radical "Lula," comme le Président brésilien Luiz Ignacio Lula da Silva est appelé chez lui. Les deux se sont entendus pour développer un programme national de traitement du sida dans deux pays africains lusophones (de langue portugaise), d'abord au Mozambique, puis en

Angola. Cet effort reposera sur de nouveaux partenariats entre les Etats-Unis, le Brésil et des groupes et institutions d'Afrique lusophone.

De par son succès chez lui, le Brésil, en tant que pionnier du traitement du sida, supervisera plusieurs détails relatifs à ces programmes. Cela inclut, par exemple, un transfert de connaissances techniques pour la fabrication d'anti-rétroviraux génériques et la supervision de leur utili-

sation dans des pays où la population n'a pas accès à des soins de santé adéquats. Ces programmes font partie de l'effort de Bush pour rendre le traitement du sida disponible dans les pays les plus touchés de l'Afrique et des Caraïbes, à travers son plan quinquennal d'urgence pour l'assistance aux personnes vivant avec le sida, plan récemment approuvé, avec un budget de 15 milliards de dollars.

Pour les brésiliens, cet accord conjoint est la victoire la plus agréable remportée jusqu'à date dans l'effort global en cours pour fournir un accès universel aux soins et aux anti-rétroviraux à environ 30 millions de personnes vivant en Afrique et dans d'autres régions en voie de développement.

Jusqu'à présent les Etats-Unis s'étaient solidement associés aux grandes compagnies pharmaceutiques pour se battre, du bec et des ongles, contre les officiels brésiliens, pour empêcher la compétition des génériques dans l'arène des médicaments anti-rétroviraux contre le sida. Après avoir échoué dans leur tentative de négocier des rabais avec les détenteurs de patentes multinationales, le Brésil, la Thaïlande et Cuba ont choisi de fabriquer des génériques.

Ce qui était en jeu pour les grandes compagnies pharmaceutiques, ce n'était pas vraiment le petit marché africain du sida, qui ne représente que 1% du marché de milliards de dollars du sida; c'était plutôt le système plus large des patentes. Les fabricants de nouveaux produits ou procédés sont assurés d'un monopole de 20 ans sur le marché selon un accord de l'OMC (Organisation Mondiale du Commerce) sur les Aspects des Droits de la Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce et la Santé Publique ou APDIP. Les officiels américains du commerce craignaient que le fait d'assouplir les règles de l'APDIP, pour des médicaments sauvant des vies durant une pandémie, déclencherait la compétition des génériques pour d'autres produits.

Sans se décourager, le Brésil répliqua, avec comme argument que l'article 68 de la loi brésilienne de 1997 sur les patentes lui permettait de fabriquer des génériques pour faire face à son urgence nationale. Ces médicaments — conçus uniquement pour son programme national du sida, et non pour l'exportation — n'enfreignent pas les patentes. En 1990, le Brésil, 2ème pays le plus peuplé de l'hémisphère occidental, était confronté à une épidémie explosive de sida — le temps moyen de survie était de moins de six mois après un diagnostic clinique. La plupart des brésiliens n'avaient pas accès aux tests et aux médicaments du VIH. En 1993, la compagnie privée brésilienne Microbiologics a commencé à fabriquer de l'AZT générique, et, en 1994, l'Etat en fit de même, fournissant

de l'AZT gratuitement à travers son système de santé publique. Les prix de l'AZT baissèrent de façon spectaculaire. En 1997, le gouvernement fabriquait le ddc et le d4t et, en l'espace de 2 ans, d'autres nucléosidiques étaient disponibles. En l'an 2000, l'indinavir fut ajouté, puis ce fut le cas de la névirapine.

Le Brésil a effectué sur ces deux derniers produits une économie estimée à 80 millions [de dollars], soit 30% des dépenses globales en médicaments pour l'année. Au moment de la contestation des Etats-Unis et de l'Organisation Mondiale du Commerce en 2001, les prix des médicaments anti-rétroviraux avaient chuté de 70%, ainsi que les décès liés au sida. Le système de santé avait économisé \$677 millions et libéré des lits d'hôpitaux. Fort de tels résultats positifs et rentables, le Brésil était présenté comme un David fougueux contre le Goliath des grands groupes pharmaceutiques avides.

Quatre mois après avoir déposé leur plainte, les Etats-Unis l'abandonnèrent. Le Brésil a continué à augmenter la mise, menaçant d'émettre des licences obligatoires pour négocier des escomptes nets de 40 et 65% sur les anti-rétroviraux patentés de la compagnie suisse Roche et de la compagnie américaine Merck. Ensuite, en novembre, le Brésil a aidé à décrocher une victoire pour les pays en voie de développement, au Congrès Ministériel réunissant 142 pays de l'OMC à Doha, Qatar. Une nouvelle décision garantissait aux nations les plus pauvres faisant face à des urgences nationales le droit de recourir à l'importation parallèle ou d'émettre des licences obligatoires pour importer ou fabriquer des médicaments génériques.

Cependant, l'accord de Doha n'était qu'une victoire partielle, à cause d'une clause interdisant l'exportation et exigeant aux pays de développer la capacité de fabriquer leurs propres génériques, capacité qui leur fait défaut à tous. En 2002, les membres de l'OMC ont encore échoué dans le nivellement de cet obstacle. Bien que 31 pays aient exécuté les protocoles du Brésil pour le traitement et la prévention, seulement la Guyane a adopté son modèle pour les génériques.

“Pourquoi aucun pays ne l'a adopté? Nous avons besoin de l'accord des pays,” affirma Paolo Teixeira, le loquace responsable sortant du programme de lutte contre le sida du ministère brésilien de la santé. “Nous pouvons seulement dire que certains pays ont essayé de le considérer, mais se sont arrêtés par crainte de représailles des Etats-Unis.” Pour les pays très pauvres, menacer de suspendre l'aide étrangère est une arme efficace.

La Pression pour Exporter

L'opposition des Etats-Unis n'est pas la seule raison de la réticence générale à produire des génériques. En réalité,

fabriquer des médicaments anti-rétroviraux de qualité n'est ni bon marché, ni facile, même pour les pays les plus riches. Cela requiert un investissement substantiel, une base industrielle de fabrication et une main d'œuvre technique. A part les programmes étatiques du Brésil, de la Thaïlande et de Cuba, seulement une demi-douzaine de compagnies privées en Inde et en Chine réunit les critères pour fabriquer les comprimés. En général, ils ne sont pas nombreux à pouvoir même produire les matériaux de base nécessaires. En se basant sur leur capacité industrielle actuelle et sur leur expérience, les analystes prédisent que peu de pays en voie de développement seront en mesure de fabriquer les médicaments anti-rétroviraux génériques. Le commerce des génériques est difficile, surtout quand le marché local pour les médicaments anti-rétroviraux n'est pas bien établi. Même quand les compagnies réussissent, les prix des génériques peuvent ne pas être inférieurs à ceux des médicaments importés.

Face à cette réalité, il y a une demande internationale croissante pour que le Brésil n'exporte pas juste son savoir-faire technique, mais aussi ses médicaments de haute qualité. Toutefois, même avec un accord possible de l'OMC, ce ne sera pas facile. Le Brésil importe toujours 80% de ses matières premières de l'Inde, ce qui est coûteux. "Plusieurs médicaments pourraient être produits au Brésil et un grand nombre d'entre eux ne sont pas couverts par une patente," déclara le docteur Noberto Rech, responsable de la division technologique du gouvernement. La production d'anti-rétroviraux actuelle "est insuffisante pour faire face aux besoins nationaux," précisa-t-il.

Six des 17 laboratoires publics produisent 15 anti-rétroviraux. Le Brésil espère en ajouter quatre d'ici 2005, dont deux nouvelles combinaisons "à dose fixe" et, bientôt, de nouveaux médicaments contre la tuberculose et contre la malaria "à dose fixe." Pourtant, il doit acheter 13 autres anti-rétroviraux des compagnies privées, 9 desquels sont importés. Un seul médicament de marque importé — le Viracept (nelfinavir) — absorbe jusqu'à 27% du budget actuel destiné au sida.

L'agence brésilienne de régulation a approuvé la qualité des médicaments anti-rétroviraux produits par l'Etat. Cependant, l'OMS n'a effectué aucune inspection de contrôle de la qualité dans les usines ou les laboratoires de l'Etat, une étape cruciale avant l'inclusion à la liste des médicaments approuvés. Une inspection de l'OMS est prévue pour plus tard cette année à Far Manguinhos, l'usine de médicaments génériques dirigée par l'Etat. Bien que Rech et Teixeira écartent les rumeurs d'exportation de médicaments, pour un étranger, il semblerait que le Brésil se prépare au cas où l'appel global se ferait entendre.

"Nous ne violerons pas les patentes," déclara Teixeira

avec insistance. "Nous nous concentrons sur le transfert des technologies. Notre question est concentrée sur comment aborder la résolution de Doha pour les pays en voie de développement sans capacité ou production. Nous essayons d'obtenir de l'OMC l'adoption d'une résolution permettant, par exemple, au Paraguay d'adopter des licences obligatoires et de demander au Brésil de produire; ce serait une façon de surmonter ces barrières."

Avec Bush lançant son nouvel agenda international contre le sida, il y a des indices que les Etats-Unis acceptent une telle décision selon Teixeira. Toutefois, les critiques disent que même cette révision ne fera pas l'affaire, puisque les pays manqueraient encore de pouvoir politique pour délivrer des licences obligatoires pour l'importation de génériques. En septembre, l'OMC se réunira encore à Cancun, où une épreuve de force est prévue, ainsi qu'une certaine entente.

Tout en attendant la décision de l'OMC, le Brésil a investi 1 million de dollars pour mettre en place dix usines nationales pilotes de production d'anti-rétroviraux, cinq en Amérique Latine et dans les Caraïbes et cinq en Afrique. Il travaille avec l'OMS pour développer ces projets capables de prouver le concept. Teixeira, un négociateur tenace, a aussi été sélectionné pour assister le nouveau directeur de l'OMS, le docteur Jong-Wook Lee, dans le but d'aider l'agence dans son objectif de traiter 3 millions de personnes d'ici 2005. Teixeira a commencé, en mai, à développer un plan mondial à grande échelle pour la prévention et le traitement du sida basé sur le modèle brésilien. En juillet, Lee l'a nommé directeur du programme du sida à l'OMS pour mettre en œuvre ce plan. Dès ce moment, le Brésil avait commencé à transférer la technologie et à envoyer des équipes de Far Manguinhos en Guyane et au Mozambique pour y entraîner des techniciens. Le nouvel accord Bush-Lula fait partie de cette nouvelle ère de coopération.

"Nous utiliserons cela comme une sorte d'approbation de la politique brésilienne," dit Teixeira à propos de cette aventure conjointe américano-brésilienne. "Nous rendons ceci public comme un signe que l'OMS, la nouvelle administration et officiellement le gouvernement américain - après quelques hésitations — m'ont offert leur support. Nous allons l'utiliser, parce que nous comprenons qu'il n'est pas facile de dépenser cet argent [\$15 milliards]. Ils auront besoin de l'aide de l'OMS, du Brésil, et des ONG (organisations non gouvernementales)."

Mobilisation de la Société Civile

Avec l'attention générale fixée sur le Brésil, la question demeure: qu'en est-il de l'utilité de son modèle tant vanté pour les pays plus pauvres? Après tout, les génériques ne représentent qu'une partie de son succès. Le programme du

sida Brésil a été construit sur un système de santé décentralisé et unifié qui offre des médicaments et des soins de santé gratuits à tous. Il allie la prévention aux soins et au traitement, et favorise les campagnes et les stratégies innovatrices. Non seulement, le gouvernement distribue largement des préservatifs, mais il a aussi aidé à financer une fabrique de condoms dans la forêt amazonienne utilisant le latex recueilli d'hévéas vivants. Il appuie des campagnes faisant clairement la promotion de la pratique sécuritaire du sexe dans les médias et a étendu l'éducation sur le sida aux écoles primaires publiques dans le cadre d'un curriculum de santé générale et d'éducation sexuelle. Bien que le Brésil ait des lois contre l'utilisation de drogues illicites, le gouvernement supporte les programmes de réduction des risques et de réhabilitation pour les drogués. Des politiques aussi progressistes sont le reflet d'une ouverture générale de la société brésilienne aux sujets tels que la sexualité et l'abus de drogues intraveineuses dures, sujets qui demeurent tabous ailleurs. Aujourd'hui, à travers le Brésil, la sensibilisation autour du sida est élevée.

Selon Teixeira, le programme national reflète la mobilisation d'un large secteur de la société civile et des ONG qui, dès le début, ont perçu la bataille contre le sida d'un point de vue droits civil et humain. Ces droits sont importants pour une société qui a récemment expérimenté la redémocratisation. En 1988, les brésiliens ont évincé une dictature militaire de vingt ans et rédigé une nouvelle constitution, puis adopté leur système de santé pour tous. L'accès universel aux médicaments anti-rétroviraux débuta en 1991. Un an plus tard, les brésiliens se débarrassèrent d'un autre président accusé de siphonner le trésor public. Cet engagement politique des activistes homosexuels et de la société civile s'est étendu à la lutte contre le sida. Aujourd'hui, une poignée des premiers activistes, y compris Teixeira, occupent des postes-clés dans les programmes gouvernementaux du sida.

“En gros, le programme du sida fonctionne très bien et, je lui apporte mon soutien. Toutefois, j'aime souvent le répéter: c'est ainsi parce que nous étions les premiers,” a expliqué Ezio Tevora dos Santos Filho, directeur de Grupo Pela Vidda (pour la vie), une ONG travaillant dans le domaine du sida à Rio de Janeiro. En tant qu'activiste porteur du VIH et ouvertement homosexuel, il peut témoigner d'une bataille difficile: “ Les activistes de la communauté étaient là avant pour pousser le gouvernement à faire quelque chose. Les gens mouraient comme des mouches. Nous détestions justement le gouvernement. Si j'étais allé à n'importe quel hôpital dire que j'avais le sida, on m'aurait mis à la porte.” Comme confirmé les activistes, l'homophobie était à la base de la lente réponse à au début de l'épidémie et les a forcé à recourir à des moyens légaux

pour face à la discrimination.

Le rôle joué par l'église au Brésil est aussi un peu différent de celui joué ailleurs en Amérique Latine. Près de 75% des citoyens sont des catholiques et beaucoup appartiennent à une aile progressiste de l'Eglise qui comprend des théologiens radicaux de la libération qui se vouent à aider les pauvres. Ces groupes religieux ont apporté leur support aux efforts du gouvernement pour la prévention du sida, allant à l'encontre de l'opposition d'une minorité de catholiques conservateurs et de groupes protestants évangéliques.

Un Tableau Encourageant

Aujourd'hui, il y a 600.000 brésiliens vivant avec le VIH, la moitié du chiffre prédit il y a dix ans. Deux cent cinquante mille personnes bénéficient de soins, et 130.000 reçoivent des médicaments anti-rétroviraux, la trithérapie pour la plupart. Au niveau national, 70 laboratoires de diagnostic mesurent la charge virale et les cellules T trois fois l'an pour ceux qui sont sous traitement. Officiellement, quiconque est positif et s'inscrit auprès du système de santé publique a droit à des médicaments et à des soins gratuits. Le programme fournit également des anti-rétroviraux prophylactiques aux femmes enceintes et aux travailleurs de la santé en cas d'exposition accidentelle au VIH.

Les derniers résultats nationaux demeurent très encourageants, démontrant que les brésiliens vivant avec le sida continuent de bénéficier de traitement d'où un rétablissement rapide et un retour à la productivité. La plupart des patients sous traitement sont maintenant vus en ambulatoire. Ceci a renforcé leur qualité de vie et a permis au système de santé d'économiser de l'argent.

Pour la plupart, ils suivent fidèlement la posologie de leurs régimes. Une enquête faite en avril rapporta un taux de 6,6% de résistance parmi les cas de VIH récemment diagnostiqués au Brésil — beaucoup moins que pour des études semblables sur la résistance faits aux Etats-Unis (15–26%), en Grande Bretagne (14%), en Espagne (23–26%) ou dans l'Argentine voisine (15,4%). On s'attendait à des cas de résistance au Brésil puisque l'AZT, moins efficace en monothérapie, et des régimes à deux nucléosides avaient été utilisés avant 1995 et 1996, lorsque les inhibiteurs de protéase étaient introduits. Mais, c'est une bonne nouvelle car cela montre que la pauvreté et le manque d'infrastructures ne se traduit pas automatiquement en résistance aux médicaments, argument que les critiques avancent encore comme raison de refuser la monothérapie aux pays pauvres.

Du côté négatif, les effets secondaires des médicaments, comme la lipodystrophie — un trouble métabolique qui cause une redistribution défigurante de la graisse corporelle — représentent un problème croissant. Les taux ne

sont pas aussi élevés qu'aux Etats-Unis ou qu'en Europe occidentale mais demeurent encore une cause de souci, d'après Teixeira. Là encore, le Brésil a montré son côté humain, en aidant les patients ayant une lipodystrophie sévère à retrouver une apparence de santé en couvrant les frais de la chirurgie esthétique ou de la liposuction.

Un Travail Inachevé

L'image rose que renvoie le Brésil tend à dissimuler les défaillances. Pourtant, elles existent, et reflètent des obstacles sérieux. La pauvreté du Brésil, selon les officiels de la santé, limite encore la disponibilité des soins universels de santé, particulièrement dans les zones rurales. "Il est très important de se rappeler que nous avons fait beaucoup de progrès, mais que nous n'avons pas solutionné le problème de manière définitive," a affirmé Teixeira. "Nous avons de sérieux problèmes en ce qui concerne l'accès et la prévention. Je crains qu'ils ne seront pas résolus dans les cinq prochaines années, particulièrement ceux qui dépendent de la situation économique du pays."

Un autre défi est à l'épreuve. Près de 20% de la population brésilienne a été testée pour le VIH — impressionnant pour un pays de 170 millions d'habitants. Néanmoins, cela laisse encore quatre brésiliens sur cinq ignorant leur statut sérologique. Le gouvernement est en train de faire un effort pour augmenter le taux de dépistage volontaire, surtout chez les femmes enceintes; la moitié d'entre elles sont actuellement testées. "C'est inacceptable," admet Teixeira.

Les prisons représentent un autre problème. On estime que 15 à 20% de la population carcérale totale de 200.000 est infectée par le virus. Selon Teixeira, les conditions à l'intérieur de ces prisons sont terribles, avec une surpopulation sévère et des facilités inadéquates pour fournir les soins et les médicaments aux détenus avec le VIH ou le sida.

Entre temps, les activistes soutiennent que l'accès universel aux soins existe sur le papier, mais que la réalité peut s'avérer différente. "Officiellement, ce que le gouvernement affirme, c'est que tous ceux qui ont besoin de médicaments sont sous traitement: ce n'est pas vrai," a affirmé dos Santos Filho. Si vous êtes malade et que vous n'êtes pas à Río ou à São Paulo ou

dans une grande ville, cela prendra du temps pour obtenir vos médicaments. "Il n'y a pas de médicaments sur l'étagère de la pharmacie du centre de santé publique. Il y a des médicaments pour un nombre de personnes inscrites. Pour les nouveaux cas, ça peut prendre des mois."

Pour les résidents des campagnes, la dimension énorme du Brésil représente un obstacle. "Le seul hôpital de référence pour le sida de l'état de l'Amazone est Manaus," affirme dos Santos Filho. "Nous avons vu des cas de gens qui ont dû voyager dix jours pour aller à Manaus pour obtenir leur traitement."

Finalement, la structure de financement décentralisé du système de santé a ses limites. Il est devenu plus facile de d'obtenir les anti-rétroviraux mais pas les autres médicaments subventionnés par l'Etat contre les maladies opportunistes, la malaria ou l'hépatite. "C'est très inconsistant parce que la majorité des 27 états n'y mettent pas un sou," précisa dos Santos Filho. "La malaria est terrible dans ce pays. J'ai rencontré des gens qui ont eu la malaria 12 fois à Manaus, une ville de 4 millions d'habitants en plein milieu de la jungle amazonienne. En février, il y avait 40.000 cas dans une zone urbaine."

Pour contrer ce problème, les ONG du sida commencent maintenant à travailler avec des groupes de lutte contre la tuberculose et d'autres maladies. "Pendant longtemps, le sida a été perçu comme le cousin riche parmi les maladies," déclara Ana Paola Prado de Arco Iris (Arc-en-ciel), une ONG luttant contre le sida à Brasilia. Aujourd'hui, nous commençons le mouvement opposé — un véritable mouvement pour le contrôle social de la santé comme un tout.

Le modèle brésilien, quoique imparfait, est un guide utile aux autres. Ses principes essentiels sont accessibles à toutes les sociétés: un engagement à la santé en tant que droit civil, et l'application ou le passage de lois qui protègent les citoyens les plus vulnérables contre la discrimination. Les activistes pro-démocratie et ceux qui luttent contre le sida, les groupes progressistes des églises, les leaders téméraires du parlement et les talentueux officiels de la santé ont également joué des rôles importants. "Le succès de l'expérience brésilienne est dû au fait qu'elle a été construite par plusieurs mains," souligna Prado. "Nous n'avons pas le meilleur modèle du monde, mais notre modèle répond aux besoins du Brésil."

amfAR
AIDS RESEARCH

Service d'Information sur les Traitements

Gretchen Schmelz Armstrong
**Directeur du
Programme et Editeur**

Elizabeth Paukstis
**Rédactrice de l'Annuaire
des Traitements**

Kristen Kresge
Journaliste Permanente

Melissa Laurie
Adjointe à la Rédaction

Bernard Boey
**Webmestre / Directeur
Artistique**

W. Keith Henry
Médecin Consultant

Raoul Norman-Tenazas
Yolande Hunter
Conception et Graphiques

Version Espagnole
Grupo de Trabajo sobre
Tratamientos de VIH (gTt)
Barcelone, Espagne

Version Française
Haïti Medical
Haitimedical.com
Rochester, NY

Version Chinoise
President Translation
Service Group International

© 2003, Tous Droits Réservés