

# Infection à VIH 2002 : progrès et limites

**S'il existe maintenant, dans les pays riches, des traitements pour soigner l'infection à VIH, ces traitements sont lourds et coûteux. Ils présentent des effets secondaires et un taux d'échecs non négligeable. Enfin, ils ne sont quasiment pas accessibles dans les pays du Sud, où l'épidémie fait des ravages.**

**Jean-François Delfraissy**  
Professeur, chef de service de médecine interne, CHU Bicêtre

**L'**infection à VIH a connu une véritable révolution thérapeutique depuis la prescription des traitements antirétroviraux en association. Certes, la bataille n'est pas gagnée, l'épidémie continue dans les pays du Nord, le virus n'est pas éradiqué par les antiviraux actuels, les effets indésirables liés aux traitements sont sévères et fréquents, mais fondamentalement le pronostic de l'infection à VIH a changé depuis l'arrivée en 1996 des multithérapies.

Les progrès thérapeutiques intervenus dans les pays du Nord ne doivent pas masquer que l'infection à VIH demeure une épidémie dramatique en Afrique, en Asie du Sud et du Sud-Est. Il existe de grandes inégalités dans l'accessibilité aux traitements entre les pays du Nord et les pays du Sud.

## Le succès des multithérapies

En Europe et aux États-Unis, le pronostic de l'infection à VIH s'est nettement amélioré au cours des quatre dernières années grâce à l'utilisation des multithérapies (combinaison de plusieurs antiviraux). Sous traitement, le contrôle partiel de la multiplication du virus s'accompagne d'une restauration fonctionnelle du système immunitaire et d'une amélioration clinique. On a observé une diminution d'environ deux tiers des cas de sida, des décès ou du nombre de journées en hospitalisation classique. Parmi les patients suivis en France, environ 85 % reçoivent un traitement, et on peut donc parler d'une « maladie chronique sous traitement » (tableau ci-dessous).

On estime que le nombre de patients VIH+ est autour de 110 000 et que le nombre de

## Infection à VIH 2002 : une maladie chronique sous traitement

88 % des patients suivis à l'hôpital sont traités

11 % des patients reçoivent une bithérapie

58 % des patients traités sont en succès virologique prolongé

42 % des patients traités ont une charge virale détectable

Adhésion incomplète

Résistance

Problèmes pharmacologiques

70 % des patients traités ont des CD4 > 200/mm<sup>3</sup>

6 % des patients sont en échec thérapeutique sévère

Patients vus au stade sida, non traités, souvent migrants et en situation de précarité



nouvelles contaminations en France est stable (autour de 5 000 par an environ). L'épidémie continue donc en France. L'expérience quotidienne montre que les services cliniques prennent de plus en plus en charge des personnes d'origine étrangère et/ou en situation de précarité, renforçant la nécessité des liens avec les travailleurs sociaux. La déclaration obligatoire et anonyme de l'infection à VIH, au moment du dépistage, devrait être prochainement généralisée en France et permettra de mieux connaître l'épidémiologie de l'infection à VIH. Cette déclaration devra être effectuée par le prescripteur du test ou le laboratoire le réalisant ; elle complètera la déclaration des cas de sida, non modifiée. En 1999, 20 % des patients ne connaissaient pas leur séropositivité au moment du diagnostic de sida.

### Les limites des multithérapies

Quatre ans après l'arrivée des multithérapies, leur efficacité à moyen terme s'est bien confirmée, mais cette efficacité a un coût. Cette efficacité a un coût que l'on apprécie quotidiennement en termes de tolérance, de toxicité et d'acceptabilité du traitement par les patients. Comprendre les éléments déterminants de ce coût est un enjeu essentiel. En effet, le prix à payer peut se traduire par des effets secondaires notables, en particulier au niveau des anomalies métaboliques, rendant difficile la perspective d'un traitement continu sur de nombreuses années, mais aussi par un certain nombre d'échecs thérapeutiques.

Plusieurs points importants, confirmés ces derniers mois, sont susceptibles de modifier les stratégies thérapeutiques dans les années à venir :

- l'efficacité confirmée des multithérapies permet d'obtenir de façon durable une charge virale plasmatique (ARN VIH) non détectable (<200 ou 50 copies/ml) chez un grand nombre de patients, mais sans baisse significative du DNA viral (virus intégré) ;
- la notion d'une prise en charge au long court avec des effets indésirables plus fréquents que prévus conduit à nuancer le moment de l'initiation au traitement et à renforcer la relation entre les soignants et les soignés ;
- la persistance du virus, sous une forme intégrée, quiescente ou plutôt faiblement répliquative, au niveau des lymphocytes CD4 et des monocytes du sang périphérique, y compris chez les patients ayant depuis plus de deux ans un virus indétectable au niveau du sang ;
- une restauration immunitaire sous trai-

tement retardée, efficace vis-à-vis des agents infectieux endogènes ou exogènes, mais incomplète vis-à-vis du VIH lui-même en particulier au niveau de la fonction CD4 amplificatrice.

Ces données suggèrent qu'en l'absence de nouvelles classes d'antiviraux, l'éradication n'est plus l'objectif à court-moyen terme, mais que l'on s'oriente plutôt vers l'obtention d'un état d'équilibre immunovirologique éventuellement favorisé par une immunothérapie.

### Les échecs thérapeutiques

À côté du succès virologique, déjà cité, il faut souligner que 40 % des patients traités gardent une charge virale détectable. Les causes d'insuccès sont essentiellement liées à des problèmes d'adhésion au traitement (observance) et aux problèmes de résistance acquise. Environ 6 % des patients sont en échec thérapeutique sévère. Il s'agit surtout de patients traités de longue date. Cette catégorie de patients nécessite à court terme l'obtention de nouvelles molécules en association, avec la collaboration active des différentes agences et de l'industrie pharmaceutique.

Les facteurs d'échec peuvent être liés (i) au virus lui-même : charge virale très élevée, présence de mutations de résistance aux différents antirétroviraux, (ii) au traitement prescrit, interactions pharmacocinétiques réduisant le taux sérique des médicaments ou leur métabolisme intracellulaire, puissance thérapeutique insuffisante, en particulier en cas de charge virale élevée, difficultés d'adhésion (on estime qu'environ 30 % des patients ont une adhésion incomplète à leur traitement). On dispose maintenant d'outils permettant d'expliquer l'échec et d'aider au choix du nouveau schéma antirétroviral de relais. Les dosages plasmatiques des inhibiteurs de protéase permettent d'authentifier un éventuel sous-dosage lié à des problèmes d'absorption ou d'interactions médicamenteuses.

Les tests génotypiques de résistance (« virogramme ») permettent de guider le choix vers des molécules encore actives, en sachant que de nombreuses molécules de même classe thérapeutique ont une résistance croisée et que, par exemple, l'échappement à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse donné s'accompagne généralement d'une résistance à l'ensemble de ce type d'inhibiteurs. Chez des patients en multiéchec, avec des virus résistants à tous les antirétroviraux, des protocoles de mégathérapies comportant six à huit antirétroviraux ou d'interruption thérapeutique pour re-sensibiliser le virus sont à l'étude.

### Toxicité fréquente des antiviraux

La toxicité des analogues nucléosidiques est bien connue probablement par un mécanisme d'atteinte mitochondriale : toxicité hématologique, hépatique, musculaire, neurologique... L'ère des multithérapies a fait émerger de nouveaux effets secondaires, inconnus jusqu'alors dans cette population. Plus de 50 % des patients traités présentent un syndrome lipodystrophique caractérisé par une anomalie de la répartition des graisses, avec des signes de lipotrophie. Ce syndrome entraîne un aspect dysmorphique avec un préjudice esthétique parfois majeur, très difficile à accepter par le patient atteint. Des hyperlipidémies et des intolérances glucidiques peuvent également survenir, nécessitant une prise en charge diététique voire médicamenteuse correctrice. Le mécanisme de ces anomalies métaboliques n'est pas connu. Les inhibiteurs de protéase initialement suspectés ne sont pas seuls en cause. La réversibilité de ces anomalies est inconstante en cas de modification thérapeutique. Des conséquences à long terme, en particulier cardiovasculaires, sont redoutées et l'interrogatoire d'un patient infecté par le VIH doit maintenant comporter la recherche de facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier le tabac.

### Quelles stratégies pour le long terme ?

La prise en charge d'un patient infecté par le VIH s'envisage donc maintenant dans la chronicité. Cet allongement de l'espérance de vie s'observe chez des patients dont l'état de santé est préservé ou a été amélioré par la restauration immunitaire sous traitement. Un traitement démarré doit être poursuivi à vie. Chez les patients traités, il persiste du virus latent intégré dans les cellules sanguines circulantes et dans les organes lymphoïdes. Ce virus peut reprendre son cycle replicatif sous divers stimuli, ou en cas d'arrêt de traitement. Cela explique l'apparition inéluctable d'un rebond virologique en cas d'arrêt de traitement, même chez des patients parfaitement contrôlés sous traitement prolongé. Les modèles mathématiques estiment à plusieurs dizaines d'années la durée nécessaire pour aboutir à une éradication virale avec les traitements actuels, ce qui oblige à envisager d'autres approches thérapeutiques.

Dans de rares cas d'arrêt de traitement, l'existence d'une réponse immune cellulaire anti-VIH permettrait de contrôler la répllication virale, mais cette stratégie d'interruption thérapeutique programmée n'est pas encore validée et pourrait avoir

des effets délétérés. Par ailleurs, on sait que certains patients sont infectés depuis plus de huit à dix ans, mais gardent un taux de lymphocytes CD4 normal et une charge virale basse. Ces patients « non progresseurs » présentent également une réponse immune spécifique anti-VIH qui a disparu chez les patients « progresseurs ». Cela mène à développer des approches visant à stimuler la réponse anti-VIH efficace, soit par le biais de cytokines telles que l'interleukine-2, soit par une immunothérapie spécifique avec des peptides immunogènes du VIH. L'interleukine-2 a d'ores et déjà prouvé son efficacité avec l'observation d'une restauration immunitaire quantitative — augmentation du taux de CD4 — et qualitative — restauration des réponses spécifiques d'antigènes — lorsqu'elle est associée à un traitement antirétroviral actif. Des protocoles d'immunothérapie spécifique (vaccins de type lipopeptides), associés ou non à l'Interleukine-2, sont en cours chez des patients ayant une charge virale indétectable en chronique ou après primo-infection traitée.

D'autres pistes sont à envisager : simplification des traitements avec une prise par jour, apparition de la deuxième ou troisième génération des inhibiteurs de protéase actifs sur des virus multirésistants, inhibiteurs de fusion T20, ligands modifiés des récepteurs de chemokines, inhibiteurs d'Intégrase, mais il s'agit de perspectives à deux ou trois ans.

Une autre approche consiste en une prescription thérapeutique plus individualisée prenant en compte en particulier les différences immuno-génétiques. Des mutations ou des délétions sur les récepteurs de chimiokines (récepteurs du virus) peuvent influencer l'histoire naturelle, en retardant ou au contraire en accélérant l'évolution par le sida. Il est donc logique de proposer des traitements plus ou moins lourds, avec des stratégies d'interruption et/ou d'immunothérapie de façon plus individualisée en fonction du risque évolutif.

### Les pays du Sud

L'ampleur de l'épidémie, son extension à l'Asie et probablement maintenant aux pays de l'Est est encore trop souvent méconnue ou sous-estimée par les pays du Nord. L'accès aux médicaments antiviraux, très limité pour l'instant en raison des coûts, est devenu un enjeu politique et associatif important. La prévention de la transmission de la mère à l'enfant par un traitement court (Névirapine ou AZT) est considérée comme un objectif

prioritaire ou en tout cas raisonnable à court-moyen terme.

On doit souligner que la lutte contre le sida dans les pays du Sud ne doit pas se focaliser sur tel ou tel aspect, en opposant par exemple prévention et soins. On ne peut pas faire de bonne prévention si l'on ne fournit pas aux personnes atteintes un minimum de prise en charge. Il serait illusoire également de consacrer la totalité des budgets à l'aide thérapeutique, mais celle-ci doit se mettre en place pour montrer que c'est possible, y compris dans les pays du Sud. 

### Référence bibliographique

Delfraissy J. F. *Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Recommandations du Groupe d'Experts*. Paris : Flammarion, Médecine sciences, 2002.



# Sida et pays du Sud : traiter maintenant

**Au-delà de tous les discours, de toutes les hésitations au nom des coûts, des difficultés de mise en œuvre, pour Médecins sans frontières l'accès au traitement antirétroviral est une absolue nécessité dans les pays pauvres.**

**Pierre Chirac**  
Consultant, Campagne d'accès  
aux médicaments essentiels,  
Médecins sans frontières

**D**e très nombreuses raisons expliquent que les millions de personnes qui nécessiteraient un traitement antirétroviral dans les pays en développement n'ont pas accès aux médicaments. Toutes sortes de raisons sont évoquées, ou ont été évoquées, des plus techniques aux plus idéologiques, des plus réalistes aux plus honteuses, du « il est impossible de faire une charge virale au fond de la brousse », au « ils ne savent même pas quelle heure il est », ou « ils baisent comme des lapins, c'est de leur faute ». Au total, l'opinion la plus répandue pendant longtemps a été de considérer que la mise sous antirétroviraux des personnes malades du sida dans les pays en développement n'était pas possible, ni même souhaitable, compte tenu du risque de détournement des efforts nécessaires à la lutte contre le paludisme, la rougeole, la diarrhée, etc. La mise sous antirétroviraux des personnes malades du sida dans les pays en développement était seulement une idée « sexy », comme me l'expliqua un distingué expert de médecine tropicale de Liverpool, il y a près de deux ans.

Cette idée « sexy » a quand même bien avancé depuis deux ans. Cette idée progresse par la force de conviction de ses adeptes, mais aussi grâce au terrible pouvoir de conviction des données épidémiologiques elles-mêmes, qui s'emballent. Ceux des experts de santé publique qui s'arc-boutent encore sur la comparaison des charges de la maladie entre paludisme et sida sont amenés chaque année à apporter quelques nuances à leurs propos. Ils savent déjà que la partie est perdue ; ou alors ils ne lisent pas les rapports d'Onusida, trop « sexy ».

Certains économistes de la santé ont cru prendre le pouvoir de la santé publique dans les pays en développement, grâce au sida : « Trop cher, monsieur le président. » Les prix des médicaments baissent ? « Trop cher par vie sauvée par rapport à d'autres interventions. » Là aussi, il suffisait d'attendre que la maladie se répande, ce qu'elle n'a pas manqué de faire. Et d'autres économistes, moins économètres, ou plus macroéconomiques, nous calculent désormais des « points de PNB perdus », en parallèle aux années de vie perdues des épidémiologistes. Il suffisait d'y penser. Et le Bureau international du travail reconnaît aujourd'hui que les conséquences du sida sur l'économie des pays en développement ont été beaucoup sous-estimées.

Reste une question importante qui divise encore les historiens de la santé publique : cette épidémie est-elle la plus importante de l'Histoire, oui ou non ? « Pardon cher ami, vous voulez dire en nombre absolu de morts ou en ratio par rapport à la population mondiale ? » Et des épidémiologistes statisticiens affinent encore leurs modèles pour estimer quelle devrait être l'incidence maximale de la maladie dans un pays donné, à 0,1 % près, compte tenu notamment du nombre de personnes qui n'ont pas de relations sexuelles. Certains d'entre eux vous diront très sérieusement que l'on exagère les conséquences de l'épidémie : aucun pays ne devrait être rayé de la carte !

## **Une idée qui progresse....**

Les derniers chiffres de l'Onusida sont quand même porteurs d'espoir. L'explosion annoncée du sida en Chine, en Russie et en Europe de

l'Est va faire de la lutte contre le sida dans le monde une préoccupation enfin sérieuse, ce que le sida en Afrique n'avait pas réussi à faire. Car les « points de PNB » perdus en Chine, en Russie et en Europe de l'Est n'ont rien à voir avec ceux du Malawi, c'est un fait. Il suffit d'attendre un tout petit peu, là encore.

L'idée selon laquelle il faut traiter les malades du sida dans les pays en développement a quand même fait un bout de chemin au cours des deux à trois dernières années. Il existe encore de nombreuses difficultés à surmonter, mais l'opinion selon laquelle il est de toute manière inévitable de mettre à grande échelle les malades sous antirétroviraux progresse fortement. Les firmes pharmaceutiques ont baissé le prix de certains antirétroviraux de manière importante, sous la pression notamment de la concurrence des génériques brésiliens, thaïlandais et indiens. Parallèlement, les déclarations politiques appelant au traitement se sont multipliées au sein des instances internationales, des gouvernements du Nord et du Sud. L'ONU a lancé son fonds pour le sida, le paludisme et la tuberculose.

L'idée selon laquelle il faut traiter a donc progressé ; le traitement, beaucoup moins. Il reste en effet de nombreux obstacles. L'obstacle absolu que représentait le prix des antirétroviraux a apparemment disparu, mais en pratique le problème reste presque entier dans le cas des antiprotéases par exemple, avec le Nelfinavir de la firme Roche commercialisé à plus de 2 500 dollars par an, même dans le cadre de l'Accelerating Access Initiative. Cette initiative a d'ailleurs en général de très nombreuses limites : par exemple, si elle s'applique globalement à l'Afrique sub-saharienne, elle ne concerne d'autres pays en développement qu'au cas par cas, certaines firmes en excluant par exemple toute l'Amérique centrale.

### ... une mise en œuvre qui tarde

Les déclarations politiques, préalables importants, n'ont pas toujours de conséquences bien palpables. Le fonds de l'ONU peine à trouver les ressources nécessaires, les contributions des pays riches étant insuffisantes et nettement en dessous de leurs capacités. Les gouvernements des pays en développement tardent à prendre les mesures qui s'imposent, l'Afrique du Sud étant à cet égard caricaturale dans son refus de mettre en place les traitements. Au total, un plus grand nombre de patients sont aujourd'hui sous antirétroviraux dans les pays en développement, mais ce nombre ne représente qu'une petite fraction des besoins.

La conférence internationale sur le sida de Barcelone a renforcé le message de celle de Durban : il est temps de traiter les malades. Reste à savoir comment s'organiser pour traiter progressivement toutes les personnes qui nécessitent un traitement.

À Barcelone, plusieurs équipes, notamment de l'ANRS et de l'IRD, sont venues présenter les résultats de leurs études portant sur des programmes de prise d'antirétroviraux dans divers pays en développement. Paul Farmer résume bien ces résultats, tels qu'il a pu les constater dans son projet en Haïti. « *Oui, les patients s'améliorent. Ce n'est pas comme si les pauvres appartenaient à une autre espèce ; ça marche chez tout le monde.* »\*

Médecins sans frontières a également présenté à Barcelone les résultats obtenus chez 743 malades suivis dans ses programmes menés en Afrique du Sud, au Malawi, au Kenya, au Cameroun, au Cambodge, en Thaïlande et au Guatemala. Les patients inclus dans les centres sont à un stade avancé de la maladie, avec 48 CD4 par mm<sup>3</sup> en moyenne (n = 684). À six mois, la probabilité de survie de ces patients a été de 93 % (n = 743 patients) ; sur les 118 patients des trois projets qui testaient la charge virale, 82 % avaient une charge virale indétectable ; les CD4 avaient augmenté de 104 par mm<sup>3</sup> (n = 200). 95 % des 743 patients suivaient toujours correctement leur traitement après 6 mois [41]. Comment ne pas conclure là encore en plagiant les mots de Farmer ? : les pauvres suivent bien leur traitement antirétroviral, qui les améliore nettement, en Amérique centrale, en Asie, et même en Afrique.

Pour MSF, la priorité maintenant est d'appeler à la conception et à la mise en œuvre dans les pays en développement d'approches de traitements simplifiés. Il est urgent pour cela d'introduire des outils de suivi du patient à des prix abordables, de promouvoir des associations de médicaments à prise unique, et de mettre en place une recherche opérationnelle pour adapter les traitements aux réalités de terrain [11, 41]. Quant au prix des médicaments, il devrait encore baisser ; l'accroissement des volumes de production et la mise en concurrence des producteurs de matière première pourraient permettre de nouvelles baisses de prix spectaculaires.

Mais le témoignage restera encore essentiel, et MSF est appelé à faire la mouche du coche et « à donner des leçons » pendant encore un certain temps. Car finalement, au cours des

dernières années, il s'agissait de convaincre qu'il fallait traiter, et cela a entraîné discussions, polémiques, empoignades, en tout cas un vrai débat public. Maintenant que tout le monde est d'accord, ou fait semblant, le silence pourrait bien retomber sur l'Afrique. Car lorsque le prix des médicaments aura encore baissé grâce aux génériques, et que les pays riches auront mis sérieusement la main à la poche, qui soignera les malades ? 

\* *Washington Post*, 12 juillet 2002.



# Industrie pharmaceutique et sida dans les pays pauvres

**Quelles sont les responsabilités de l'industrie pharmaceutique de recherche et développement vis-à-vis de l'amélioration de l'accès aux soins et aux médicaments dans les pays en voie de développement ? Point de vue d'un de ses représentants.**

**D' Jean-François Chambon**  
Responsable des affaires publiques et gouvernementales, secrétaire général de la Fondation GSK France, GlaxoSmithKline France  
[jfc78179@gsk.com](mailto:jfc78179@gsk.com)

« On a assisté à la fin du *xx*<sup>e</sup> siècle à une transformation sans précédent en matière de santé. Or, malgré les réalisations remarquables des dernières décennies (auxquelles l'industrie pharmaceutique a contribué en apportant de nouveaux médicaments et vaccins, ndl), plus d'un milliard d'êtres humains n'ont pu bénéficier des avantages du développement économique et des progrès scientifiques qui ont permis d'accroître considérablement l'espérance de vie et la qualité de vie pour la majorité de la population dans le monde » (OMS, Budget Programme 2002-2005). Cette situation constitue aujourd'hui une crise sanitaire internationale. Des maladies, notamment infectieuses, nouvelles et anciennes, telles que l'infection par le VIH, la tuberculose et le paludisme se développent dans des pays qui n'ont ni les moyens, ni les infrastructures qui leur permettraient de faire face à ces épidémies. « L'interprétation des causes et des conséquences des problèmes de santé évolue. Il apparaît cependant clairement aujourd'hui que l'amélioration de l'état de santé dépend, outre de la qualité des services de santé et de la disponibilité de médicaments efficaces, de nombreux facteurs, notamment sociaux, économiques, politiques et culturels » (id.). L'accès aux soins et le développement d'une offre de soins de qualité dans les pays en développement constituent donc aujourd'hui un défi exceptionnel lancé à la communauté internationale. La pauvreté en est à l'origine. Pour y répondre, une mobilisation importante de ressources additionnelles, un sens de l'urgence sans précédent et de nouvelles formes de partenariats doivent être mis en place. Si nous voulons améliorer la situation sanitaire

des pays en développement, il faudra que tous les acteurs de la société, tant au niveau national qu'international, c'est-à-dire les gouvernements, les institutions internationales, le secteur privé et la société civile dans son ensemble, travaillent côte à côte en créant de nouvelles formes de partenariat. Il faudra également que leurs efforts soient soutenus par un financement additionnel à très grande échelle. C'est l'objectif de la démarche du secrétaire général des Nations unies, Kofi Annan, qui a abouti à la création, il y a dix-huit mois maintenant, du Fonds mondial sida-paludisme-tuberculose destiné à soutenir et à financer des programmes nationaux d'envieure dans les pays concernés. Il apparaît ainsi clairement que la question de l'accès aux médicaments est certes une question centrale, mais qu'elle ne résume pas la question de l'accès aux soins.

Face à cette situation, l'industrie pharmaceutique de recherche et de développement doit assumer les responsabilités qui sont les siennes et, comme certaines entreprises de ce secteur l'ont déjà fait, s'engager publiquement dans des politiques responsables et surtout durables pour faire face à ces défis et rendre compte régulièrement des résultats de cet engagement.

## Les obstacles à l'accès aux médicaments

Si l'on se concentre sur la question de la disponibilité des médicaments et que l'on se place du point de vue du patient ou du soignant dans un pays en développement, il y a trois problèmes différents, mais complémentaires, qui se posent :

- Le premier problème est que des médica-

ments qui seraient nécessaires n'existent tout simplement pas. Ce problème renvoie à la question des investissements et à celle de la productivité en matière de recherche et développement de nouveaux médicaments dans le domaine des pathologies tropicales et des pathologies qui touchent plus particulièrement les pays en développement.

- Le deuxième problème est celui des difficultés d'accès aux nouveaux médicaments existants compte tenu de leur prix en regard des capacités économiques des pays et des populations. C'est dans ce cadre que la question de l'accès aux antirétroviraux ou à certains des traitements des infections opportunistes se pose.

- Le troisième problème est celui de l'accès aux médicaments en général, y compris aux médicaments génériques, quel que soit leur prix. L'OMS estime ainsi que plus de 30 % de la population des pays en développement n'a pas accès aux médicaments, y compris à ceux dont le brevet est dans le domaine public, alors que 95 % des médicaments de la liste des médicaments essentiels proposée par l'OMS sont dans cette catégorie. Cette question renvoie plus globalement à celle des moyens financiers disponibles et par conséquent aux investissements dans le domaine de la santé et aux infrastructures sanitaires existantes. Dans le domaine de l'infection par le VIH, cette difficulté est illustrée par la question de l'accès au cotrimoxazole qui, dans de très nombreux cas, n'est pas meilleur qu'aux antirétroviraux, alors que l'on sait que ce traitement simple et peu coûteux, utilisé préventivement par les personnes séropositives, permet de réduire l'incidence des infections opportunistes et d'améliorer l'espérance de vie.

La reconnaissance et la prise en compte de la question de l'accès aux médicaments dans ces trois dimensions sont essentielles car les solutions que l'on peut proposer pour l'un ou l'autre de ces problèmes ne doivent pas, dans le même temps, hypothéquer l'élaboration de solutions pour les deux autres.

L'industrie pharmaceutique de recherche et de développement n'a ni le mandat, ni le savoir-faire, ni les moyens de fournir des soins de santé de façon unilatérale. Il y a cependant trois domaines clés qui relèvent de ses responsabilités et de ses compétences, dans lesquels elle peut apporter une contribution de nature à répondre point par point à ces différents niveaux de la problématique et fournir des résultats tangibles et durables :

- Premièrement : poursuivre des investisse-

ments en recherche et développement sur les maladies qui touchent plus particulièrement les pays pauvres ;

- Deuxièmement : offrir des tarifs préférentiels et reductibles à long terme aux pays qui en ont le plus besoin, c'est-à-dire aux pays les moins avancés (PMA) et à ceux qui ont à faire face à des situations épidémiologiques particulièrement graves ; plus généralement, expérimenter toutes les solutions, telles que l'octroi de licences volontaires, qui permettraient un meilleur accès aux médicaments innovants ;

- Troisièmement : en tant qu'entreprises socialement responsables et en tant qu'entreprises de santé, jouer un rôle moteur et financer des activités de proximité en faveur de soins de santé efficaces.

### La politique de médicaments à « tarifs réduits »

La question de l'accès aux médicaments innovants, dont le prix est important compte tenu de l'innovation qu'ils représentent — ce qui constitue un obstacle pour les pays et les populations les plus pauvres —, est celle qui a dominé le débat public ces dernières années. Cette question se pose avec une particulière acuité dans le domaine de l'infection par le VIH, mais n'est pas en fait une question nouvelle, et l'industrie pharmaceutique y a déjà apporté des réponses dans certains domaines. La meilleure réponse, du point

de vue de l'industrie pharmaceutique mais aussi du point de vue général, si l'on prend en compte la nécessité de préserver l'incitation nécessaire aux investissements en recherche et développement, est la mise en œuvre de politiques de tarifs préférentiels. Cette politique, dite de « tiered pricing » ou segmentation des prix en fonction des capacités économiques des pays et des populations, existe par exemple depuis plus de vingt ans dans le domaine des vaccins et a significativement contribué au succès que l'on connaît des grandes campagnes de vaccination.

Schématiquement, sur le plan économique dans un système de prix de ce type, les pays développés financent par l'achat de médicaments à tarif « normal » les investissements nécessaires en matière de recherche et développement, tandis que les pays les plus pauvres peuvent bénéficier de tarifs extrêmement réduits équivalents ou proches des coûts de production de ces médicaments.

C'est cette même politique qui a été initiée par certaines firmes dans le domaine des antirétroviraux dès 1997, soit l'année qui a suivi l'apparition des trithérapies dans les pays développés, et qui a été depuis largement promue et renforcée dans le cadre de programmes internationaux impliquant la majorité des laboratoires producteurs d'antirétroviraux ainsi que plusieurs agences des Nations unies.

Ces dernières années, chacun de ces laboratoires a développé cette politique avec pour

### Faire face au défi

Le groupe GlaxoSmithKline est né en janvier 2001 de la fusion des deux sociétés GlaxoWellcome et SmithKline Beecham. Il est aujourd'hui l'un des premiers groupes de l'industrie pharmaceutique, et celui dont les investissements en recherche et développement sont les plus importants non seulement dans le domaine de l'infection par le VIH, mais aussi dans de nombreux domaines qui concernent en premier lieu les pays en développement (vaccins, paludisme, tuberculose, antiparasitaires et anti-diarrhéiques). Dans la continuité des actions menées par les deux sociétés, quelquefois depuis plusieurs décennies, le groupe GSK a fait de l'accès aux médicaments et de l'amélioration des soins de santé dans les pays pauvres l'une de ses

priorités. Il s'est engagé publiquement à assumer ses responsabilités en adoptant une approche à la fois novatrice, responsable et surtout durable pour faire face à ces défis.

Cet engagement et l'ensemble des initiatives prises dans le cadre de cette politique ont été publiés en mai 2001 dans une brochure intitulée *Facing the Challenge*. Les résultats à un an de cette initiative ont été également rendus publics en juillet 2002 lors de la conférence internationale sur le sida de Barcelone : « Facing the Challenge – one year on ».

Ces deux rapports sont disponibles auprès du laboratoire GlaxoSmithKline France et consultables sur le site [gsk.com](http://gsk.com). 



objectif de répondre à des attentes et sollicitations extrêmement variées. En termes de prix, l'ensemble de ces initiatives offre aujourd'hui à un grand nombre d'organismes (agences internationales, gouvernements, centres de santé, associations, employeurs, etc.), dans un grand nombre de pays, la possibilité d'accéder à un traitement antirétroviral à un tarif réduit de l'ordre de 85 à 95 % par rapport au prix moyen de ces médicaments dans les pays développés.

Mettre à disposition des traitements antirétroviraux et assurer la dispensation au long cours de ces traitements s'avère cependant sur le plan pratique et logistique beaucoup plus difficile que de mettre en place des campagnes de vaccination. Les résultats sur le terrain ne sont donc pas aujourd'hui aussi significatifs que ceux enregistrés pour l'éradication de certaines pathologies infectieuses par la vaccination. Il faut donc que ces offres s'améliorent encore. L'amplification et l'amélioration de cette politique dans le domaine des antirétroviraux, qui a été initialement menée de façon volontariste par les industriels, nécessitent aujourd'hui trois conditions :

- Il faut qu'elle s'inscrive dans le cadre de partenariats, car au-delà de la disponibilité des médicaments, il faut assurer leur distribution et leur bonne utilisation, ce que l'industrie pharmaceutique ne peut pas faire seule ;
- Il faut garantir une sécurisation du circuit du médicament, car une re-exportation des médicaments vendus à tarifs préférentiels en dehors des pays pour lesquels cette politique a été acceptée rendrait son maintien impossible ;
- Et il est nécessaire de garantir à l'industrie pharmaceutique l'équilibre économique dans le cadre duquel elle fonctionne dans les pays développés, c'est-à-dire garantir les prix du médicament innovant et la rémunération de l'innovation.

Depuis plus de deux ans, ce cadre et ces conditions ont été soumis par plusieurs laboratoires et organismes représentatifs de l'industrie à un grand nombre d'acteurs clés, politiques, institutionnels et associatifs.

Plus qu'aucun autre acteur dans la société, l'industrie pharmaceutique a mis à disposition le temps et les capitaux requis pour proposer de nouveaux médicaments et vaccins aux patients. Ce cadre de travail fondamental, sur lequel reposent les avancées de la médecine et qui a permis de pérenniser des investissements en recherche, requiert une protection de la propriété intellectuelle. Les brevets stimulent,

mieux ils sous-tendent fondamentalement les efforts de recherche et développement de nouveaux médicaments plus efficaces, y compris ceux destinés aux maladies qui affectent les pays en développement. Considérer que les brevets sont le principal obstacle à un accès large aux médicaments dans les pays en développement est erroné et contre-productif. De nombreux habitants des pays en développement n'ont pas les moyens d'accéder à quelque médicament que ce soit, pas même aux médicaments peu onéreux. L'accord sur les droits de la propriété intellectuelle appliquée au commerce (accord TRIPS) prévoit des normes minimales pour les droits de propriété intellectuelle et contient des clauses de sauvegarde qui doivent permettre aux États de satisfaire les besoins de leur population quand les circonstances l'exigent. C'est cela qui a été réaffirmé dans la déclaration de Doha (Qatar). L'accord Trips constitue un équilibre : il favorise l'innovation, élément indispensable si nous voulons voir progresser les traitements et les vaccins contre les maladies des pays en développement, tout en proposant des garde-fous qui donnent aux États une marge de manœuvre leur permettant de faire face à des circonstances exceptionnelles.

En regard de la situation sanitaire mondiale, l'accès aux médicaments constitue un défi auquel l'industrie pharmaceutique doit répondre en contribuant à l'instauration de nouveaux processus pour rendre ces médicaments disponibles et accessibles dans les pays en développement, selon une approche plus globale des soins de santé. Mais l'industrie ne peut mener seule cette démarche. Beaucoup a été fait, il reste encore beaucoup à faire. Les différentes initiatives de l'industrie seront poursuivies et améliorées par l'expérience acquise, mais il faut que toutes les parties concernées prennent également leur part de responsabilité et s'engagent dans le cadre de partenariats. L'affirmation d'une réelle volonté politique et l'apport de nouveaux financements importants sont désormais incontournables. Sans cela, tous les efforts individuels conjugués resteront vains.

Le défi que représente l'amélioration des soins de santé dans les pays en voie de développement est immense. C'est un de ceux que la communauté mondiale doit relever. 