

MINISTERE DE L'EDUCATION

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE – UN BUT – UNE FOI

UNIVERSITE DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE
ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE (FMPOS)

Année Scolaire 2001-2002

N° _____

A PROPOS DE LA PRISE EN
CHARGE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH : CAS DE
L'INITIATIVE MALIENNE D'ACCES AUX ANTIRETROVIRAUX

THESE

Présentée et soutenue publiquement le _____ devant
la faculté de Médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie du Mali

Par

Sanaba Karamoko TOURE

Pour obtenir le grade de docteur en pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

PRESIDENT : Pr Hamar A . TRAORE

MEMBRES : Pr Flabou BOUGOUDOOGO

: Dr Daouda K. MINTA

DIRECTEUR DE THESE : Pr Ousmane DOUMBIA

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2001 - 2002

ADMINISTRATION

DOYEN: **MOUSSA TRAORE** - PROFESSEUR

1^{ER} ASSESSEUR : **MASSA SANOGO** - MAITRE DE CONFERENCES

2^{EME} ASSESSEUR : **GANGALY DIALLO** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

SECRETAIRE PRINCIPAL : **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** -MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

AGENT COMPTABLE : **YEHIHA HIMINE MAIGA** - CONTROLEUR DE TRESOR

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie, Chef de D.E.R.
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aïssata SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE
 Mr. Mamadou TRAORE
 Mr Sadio YENA
 Mr Filifing SISSOKO

Gynéco-Obstétrique
 Gynéco-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale

5. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Abdoulaye DIALLO
 Mr Mamadou L. DIOMBANA
 Mr Sékou SIDIBE
 Mr Abdoulaye DIALLO
 Mr Tiéman COULIBALY
 Mme TRAORE J. THOMAS
 Mr Nouhoum ONGOIBA
 Mr Zanafon OUATTARA
 Mr Zimogo Zié SANOGO
 Mr Adama SANGARE
 Mr Youssouf COULIBALY
 Mr Samba Karim TIMBO
 Mme TOGOLA Fanta KONIPO
 Mr Sanoussi BAMANI
 Mr Doulaye SACKO
 Mr Issa DIARRA
 Mr Ibrahim ALWATA

Ophtalmologie
 Stomatologie
 Orthopédie. Traumatologie
 Anesthésie - Réanimation
 Orthopédie Traumatologie
 Ophtalmologie
 Anatomie & Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Orthopédie - Traumatologie
 Anesthésie - Réanimation
 ORL
 ORL
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Gynéco-obstétrique
 Orthopédie - Traumatologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES**1. PROFESSEURS**

Mr Daouda DIALLO
 Mr Bréhima KOUMARE
 Mr Siné BAYO
 Mr Gaoussou KANOUTE
 Mr Yéya T. TOURE
 Mr Amadou DIALLO
 Mr Moussa HARAMA
 Mr Ogobara DOUMBO

Chimie Générale & Minérale
 Bactériologie-Virologie
 Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
 Chimie analytique
 Biologie
 Biologie
 Chimie Organique
 Parasitologie – Mycologie **Chef de D.E.R.**

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE
 Mr Anatole TOUNKARA
 Mr Amadou TOURE
 Mr. Flabou Bougoudogo

Chimie Organique
 Immunologie
 Histoembryologie
 Bactériologie-Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bakary M. CISSE
 Mr Abdrahamane S. MAIGA
 Mr Adama DIARRA
 Mr Mamadou KONE
 Mr.Massa SANOGO

Biochimie
 Parasitologie
 Physiologie
 Physiologie
 Chimie Analytique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE
 Mr Sékou F.M. TRAORE
 Mr Abdoulaye DABO
 Mr Abdrahamane TOUNKARA

Biologie
 Entomologie médicale
 Malacologie, Biologie Animale
 Biochimie

Mr Ibrahim I. MAIGA
 Mr Bénéoit KOUMARE
 Mr Moussa Issa DIARRA
 Mr Amagana DOLO
 Mr Kaourou DOUCOURE

Bactériologie - Virologie
 Chimie Analytique
 Biophysique
 Parasitologie
 Biologie

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY
 Mr Mahamadou A. THERA

Hématologie
 Parasitologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY
 Mr Mamadou K. TOURE
 Mr Mahamane MAIGA
 Mr Baba KOUMARE
 Mr Moussa TRAORE
 Mr Issa TRAORE
 Mr Mamadou M. KEITA
 Mr Hamar A. TRAORE
 Mr Dapa Aly DIALLO

Médecine Interne
 Cardiologie
 Néphrologie
 Psychiatrie, **Chef de DER**
 Neurologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Interne
 Hématologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE
 Mr Bah KEITA
 Mr Boubacar DIALLO
 Mr Somita KEITA
 Mr Moussa Y. MAIGA
 Mr Abdel Kader TRAORE

Pédiatrie
 Pneumo-Phtisiologie
 Cardiologie
 Dermato-Leprologie
 Gastro-entérologie
 Médecine Interne

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamadou DEMBELE
 Mr Mamady KANE
 Mme Tatiana KEITA
 Mr Diankiné KAYENTAO †
 Mme TRAORE Mariam SYLLA
 Mr Siaka SIDIBE
 Mr Adama D. KEITA
 Mme SIDIBE Assa TRAORE

Médecine Interne
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pneumo-Phtisiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Endocrinologie

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE
 Mr Bougouzié SANOGO
 Mr Saharé FONGORO
 Mr Bakoroba COULIBALY
 Mr Kassoum SANOGO
 Mr Seydou DIAKITE
 Mme Habibatou DIAWARA
 Mr Mamadou B. CISSE
 Mr Arouna TOGORA

Psychiatrie
 Gastro-entérologie
 Néphrologie
 Psychiatrie
 Cardiologie
 Cardiologie
 Dermatologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie

5. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUINTO

Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Boubacar Sidiki CISSE Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA † Matière Médicale
Mr Ousmane DOUMBIA Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA Législation
Mr Elimane MARIKO Pharmacologie, **Chef de D.E.R.**

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Drissa DIALLO Matières Médicales
Mr Alou KEITA Galénique
Mr Ababacar I. MAIGA Toxicologie
Mr Yaya KANE Galénique

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA Santé Publique, **Chef de D.E.R.**

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA Santé Publique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sanoussi KONATE Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE Santé Publique
Mr Adama DIAWARA Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique
Mr Massambou SACKO Santé Publique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA Botanique
Mr Bouba DIARRA Bactériologie
Mr Salikou SANOGO Physique
Mr Bokary Y. SACKO Biochimie
Mr Boubacar KANTE Galénique
Mr Souléyman GUINDO Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA Mathématiques
Mr Modibo DIARRA Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA Hygiène du Milieu

Mr Arouna COULIBALY
Mr Mahamadou TRAORE
Mr Souleymane COULIBALY
Mr Yaya COULIBALY

Mathématiques
Génétique
Psychologie Médicale
Législation

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA
Pr. Babacar FAYE
Pr. Eric PICHARD
Pr. Mounirou CISS
Pr. Amadou Papa DIOP

BROMATOLOGIE
PHARMACODYNAMIE
PATHOLOGIE INFECTIEUSE
HYDROLOGIE
BIOCHIMIE

A notre maître et président de jury
Monsieur le professeur Hamar A Traoré
Agrégé de médecine interne
Chef de service de médecine interne C et D de l'hôpital
national du point « G »
Chargé des cours de sémiologie médicale, de rhumatologie et
de thérapeutique à la faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odonto-stomatologie(FMPOS)

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse.

Nous avons été séduits par votre qualité d'accueil et d'encadrement, votre disponibilité et votre rigueur scientifique font de vous un maître exemplaire

Veillez agréer cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance .

A notre maître et juge
Monsieur le professeur Flabou Bougoudogo
Agrégé en bactériologie, virologie à la FMPOS
Chef du service de bactériologie-virologie de L'INRSP.

Votre humanisme, votre disponibilité permanente, vos remarquables connaissances et votre maîtrise de la bactériologie nous ont toujours impressionnés. Accepter notre entière considération.

A notre maître et juge
Monsieur le docteur Daouda K Minta

**Assistant chef de clinique, service d'infectiologie de l'hôpital
du point « G »
Coordinateur du programme national de lutte contre le SIDA.**

Accepter de juger ce travail, nous gratifie car vous l'avez fait malgré vos occupations .Homme de rigueur, vous avez toujours le soucis du travail bien fait. Nous voulons en ce jour vous témoigner l'expression de notre profond respect.

**A notre maître et directeur de thèse
Monsieur le professeur Ousmane Doumbia
Agrégé de chimie thérapeutique
Directeur du laboratoire national de la santé
Professeur de chimie thérapeutique à la FMPOS**

Cher maître, nous ne vous remercierons jamais assez d'avoir voulu nous confier ce travail et surtout de nous avoir aidé à le réaliser grâce à votre humanisme, votre connaissance scientifique et votre disponibilité permanente.
Homme de principe, votre rigueur scientifique est reconnue de tous. Votre souci du travail bien fait nous à amener à croire en nos propres capacités. Nous vous prions d'accepter ici l'expression de notre profond respect.

DEDICACES

Je dédie cette thèse :

- ❖ A Allah
- ❖ A la mémoire de ma mère : Dr Touré nassanaba née Fanny, merci et pardon.
- ❖ A mon père : Dr Touré lanciné : merci pour tout.
- ❖ A mes frères et sœurs.

Mais aussi :

- A la mémoire de mes tantes Touré parties ces dernières années
- A la mémoire de mon oncle :le colonel Fanny siriki
- A la famille Touré : Odiéné, Daloa, abidjan et Dabou.
- A la famille Fanny : Kaniasso, Duékoué, et Abidjan
- A la famille Timbo : Djicôrôni-para (Bamako)
- A Ousmane Ba et famille : Torokôrôbougou (Bamako)
- A la famille Ba : Fasso-kanou (Bamako)
- A la famille Cissé : Lafiabougou (Bamako)
- Au Dr Seydou Sow et famille
- A la famille Diarra : Korofina-Nord (Bamako)
- A : krimo et Nadia, bocamp, st mad (le tonton), ydo(UNESCO) et Edith, veron, massé, xavier- coca, ssanako, fof, mouss-ti, bimang, don-fé, vicente, oumarou, la daba, chaka-hamilton, uyé, koss, adjouss, dêtou, kadi, moses-malone, miller, sali, bernard ssoisson, tirera, Pr griff, kono de kono, manbass, kouakou, balo, boubou.
- A mes cousines, cousins, nièces et neveux en RCI.
- A tous mes collègues de la FMPOS : Mankan Sidibé, Dr Alain Cyr, Dr N'deli, Dr Grah, nafib, Boro bruno, Dr yatara notamment.

REMERCIEMENTS

Nous remercions sincèrement :

- Toute l'équipe du CESAC : aux Dr Sylla, Traoré O, Diallo, Cissé, et Dembélé.
- Tout le personnel du Laboratoire National de la Santé
- Les pharmaciens de l'HGT
- L'ONUSIDA à Bamako
- Le personnel du PNLS
- A Saki de l'Association Française Raoul Follereau et Ami du CESAC pour leur aide inestimable
- Laborex Mali
- Le personnel de la pharmacie Lafia
- L'officine Coura
- L'officine Dia
- Le Pr B. Faye : FMPOS à Dakar
- A la PPM.

GLOSSAIRE

Explication des abréviations utilisées dans notre travail :

ARV : Antirétroviral/aux

PPM : Pharmacie Populaire du Mali

CESAC : Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil

HGT : Hôpital Gabriel Touré

HPG : Hôpital du Point « G »

INTI ou IN : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

INNTI ou INN : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

IP : Inhibiteur des protéases

Comp : comprimé

Gél : gélule

Sol : solution buvable

M : Masculin

F : Féminin

BMS : Bristol – Myers – Squibb

MSD : Merck –Sharp – Dohme

GW : Glaxowellcome

INRSP : Institut National de Recherche en Santé Publique

B : Boite

Fl : Flacon

PVVIH : Personne vivant avec le VIH

CYP : Les cytochromes P450 hépatiques

M : Mois

SOMMAIRE

	PAGE
INTRODUCTION-OBJECTIFS.....	5
GENERALITE.....	7
L'INFECTION A VIH.....	8
1- Définition.....	8
2- Ampleur de l'épidémie.....	8
3- Epidémiologie.....	8
4- Clinique.....	9
LES ANTIRETROVIRAUX.....	10
1- Définition.....	10
2- Bases physiopathologiques de leur utilisation.....	10
3- Classification pharmacologique et clinique.....	12
3.1- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).....	12

3.2- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).....	19
3.3- Les inhibiteurs de protéases (IP).....	23
4- Traitement antiretroviral.....	28
4.1- Intérêt.....	28
4.2- Conditions d'instauration.....	28
4.3- Stratégies.....	29
5 - Résistance du VIH aux antirétroviraux.....	33
6- Quelques aspects législatifs et réglementaires au sujet des ARV.....	33
6.4 –Quelques définitions.....	33
6.1- Au plan national.....	35
6.2- Au plan international	35
6.3- Les génériques d'ARV :espoir mais prudence.....	37
7- L'Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux (IMAARV).....	37
7.1- Historique.....	37

7.2- Objectifs.....	38
7.3- Gestion des ARV.....	39
8- Le programme « accélérer l'accès	41
NOTRE ETUDE.....	43
1- Méthodologie.....	44
2- Résultats.....	46
3- Commentaires et discussions.....	73
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	79
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	82
ANNEXE 1 : Accords sur les aspects des droits de propriété Intellectuelle qui touchent au commerce.....	86
ANNEXE 2 : Liste des antiretroviraux autorisés (AMM) au Mali.....	101
ANNEXE 3 : ARV figurant sur la liste 2000 des médicaments essentiels au Mali.....	103
ANNEXE 4 : Nom commercial et DCI.....	104
ANNEXE 5 et 6 :Fiches d'enquête Fiche signalétique.....	

INTRODUCTION-OBJECTIFS

Vingt ans après sa découverte en 1981, l'infection à VIH constitue un des graves problèmes de santé publique dans le monde, notamment au Mali avec un taux de prévalence autour de 3% [22]. L'ONUSIDA estime à plus de 3 millions le nombre de décès dus à cette infection dans le monde pour la seule année 2001[20]. L'impact considérable de cette affection sur la morbidité et la mortalité a amené la communauté internationale à plus d'engagement dans la lutte contre celle-ci. Ces dernières années, cette lutte s'est particulièrement renforcée[6]. Ainsi à l'organisation des systèmes de santé et la promotion des mesures de prévention, s'est ajouté le traitement à base de médicaments antirétroviraux [4,5].

Si les ARV représentent le premier espoir réel pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA, il faut noter cependant que ces traitements sont très coûteux voire prohibitifs pour les pays à revenu moyen ou faible comme le Mali. Outre le coût, ces médicaments supposent un contrôle biologique complexe, une stricte observance de la part du malade, un recours à des praticiens qualifiés, un système sanitaire et social assurant un suivi sérieux des malades, et un système de réglementation pharmaceutique capable de garantir un approvisionnement fiable en produits sûrs et de qualité.[17]

En mai 1997, les essais des nouveaux traitements antirétroviraux dans les pays industrialisés, notamment la trithérapie, indiquent des résultats à court terme impressionnants permettant de prolonger la vie, de réduire les infections opportunistes et de laisser entrevoir une situation où le VIH/SIDA ne serait plus qu'une infection chronique nécessitant avant tout des soins ambulatoires. La trithérapie dans ces pays a permis de réduire les hospitalisations et la mortalité dues au SIDA.[17]

Les premiers essais de thérapie antirétrovirale au Mali datent de 1997 au moins [21] notamment au centre d'écoute de soins d'animation et de conseil (CESAC) pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA.

Depuis 2001, la disponibilité des anti-rétroviraux(ARV) à prix subventionné est désormais une réalité au Mali avec l'Initiative Malienne d'Accès aux anti-rétroviraux (IMAARV) [19].

Nous avons voulu en savoir plus sur l'utilisation au Mali de ces médicaments. Nos objectifs étaient :

OBJECTIF GENERAL

Contribuer à une meilleure gestion des ARV.

OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Inventorier les examens cliniques et biologiques demandées aux patients.
- Evaluer les circuits d'approvisionnements et de distribution des ARV.
- Identifier les prescripteurs et recenser les ARV prescrits
- Evaluer l'observance et recenser les principaux effets indésirables chez les personnes sous traitement antirétroviral.
- Réaliser un premier bilan de la mise en œuvre de l'IMAARV

GENERALITES

L'INFECTION A VIH

1- Définition

L'infection à VIH est une affection d'évolution lente et chronique aboutissant au SIDA. Elle se caractérise par une dépression massive du système immunitaire entraînant l'apparition d'infections opportunistes et le développement de divers cancers tel que les lymphomes et le sarcome de Kaposi [1].

2- Ampleur de l'épidémie

L'infection à VIH/SIDA est une affection cosmopolite .Fin 2001, l'OMS estimait à près de 40 millions le nombre de PVVIH à travers le monde avec environ 70% des cas en Afrique.

L'analyse de la situation effectuée en 1999 sur l'épidémie VIH/SIDA à permis au programme national de lutte contre le sida (PNLS) d'estimer à au moins 130.000 le nombre de PVVIH au Mali . Cette même analyse à permis également d'estimer à 33000 le nombre d'orphelins du SIDA au Mali [13].

3- Epidémiologie

3.1- Réservoir

C'est l'homme, le VIH/SIDA est une maladie spécifiquement humaine. A partir du sujet malade, les sujets sains sont contaminés.

3.2- Agents pathogènes

Deux virus sont impliqués : le VIH1 ubiquitaire et le VIH2 spécifique à l'Afrique occidentale. Il y a des possibilités de co-infection entre VIH1 et VIH2 ; il y a une communauté antigénique. Ces deux virus entraînent les mêmes manifestations cliniques.

3.3- Mode de transmission

- Sexe
- Materno-fœtale
- Sanguin
- Lait maternel (1/3 des femmes)[10]

4- Clinique

1. La primo infection : elle passe généralement inaperçue
2. Phase asymptomatique : phase de séropositivité : peut durer de 10 à 15 ans mais parfois moins.
3. Stade SIDA : symptomatique , présente des manifestations cliniques (pulmonaires , neuro-psychiatriques , gastro-enterologiques ,...) dites opportunistes[10]

LES ANTIRETROVIRAUX

1- DEFINITION

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments anti - infectueux , antiviraux , actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH 1 et 2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique[14]. A l'heure actuelle, seuls sont commercialisés des médicament appartenant à deux classes pharmacologiques et trois classes chimiques :

- Les inhibiteurs de la transcriptase inverse analogue nucléosidiques (INTI) ou non (INNTI) qui bloquent la transcription de l'ARN viral en ADN proviral.
- Les inhibiteurs de la protéase virale (IP) qui inhibent le clivage des protéines virales[10].

2- BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'INFECTION A VIH (figure 1)

Le VIH est un parasite intracellulaire obligatoire. Il a pour cibles les cellules qui interviennent à différents niveaux de la réponse immunitaire et qui expriment à leur surface le récepteur membranaire CD4. Il s'agit entre autres des lymphocytes T4 et des cellules présentatrices d'antigène.

Le virus VIH a une structure commune à tous les lentivirus classés dans la famille des rétrovirus : une enveloppe composée de deux glycoprotéines (gp),gp 120 reconnaissant le CD4 et gp 41 transmembranaire qui assure la fusion virus-cellule cible.

A l'intérieur, la capsid (protéine p24, protéine p17) renferme 2 brins d'ARN génomiques et 3 enzymes : la transcriptase inverse , une intégrase et une protéase. Ce sont des enzymes qui permettent la transcription du génome et l'intégration de l'ADN cellulaire. Ces enzymes de réplication ont la particularité de commettre un nombre d'erreurs relativement important, cette particularité associée à un taux de réplication très

rapide explique la variabilité antigénique du virus et donc sa capacité à échapper progressivement à la réponse immune ou à l'action des ARV. On peut schématiquement décrire le cycle réplcatif du VIH comme suit :

- Reconnaissance et entrée du virus dans la cellule hôte : fixation du virus sur le récepteur CD4 associé à un corécepteur puis fusion des membranes virale et cellulaire.
- Retrotranscription de l'ARN viral en un ADN complémentaire (grâce à la transcriptase inverse).
- Intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte (grâce à l'intégrase)
- Fabrication des éléments constitutifs de nouveaux virions .
- Découpage et assemblage des composants de nouvelles particules virales matures (grâce à la protéase).
- Bourgeonnement et libération de virions matures infectieux[10].

Toutes ces étapes sont théoriquement des points d'impact pouvant servir au développement de molécules anti-VIH , mais seules les étapes de transcription inverse et de la maturation ont donné naissance aux antirétroviraux actuellement connus.

3- CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE ET CHIMIQUES

3.1- LES INTI

3.1.1- Structures chimiques (figure 2)

3.1.2- Mécanisme d'action

Les analogues nucléosidiques sont des prodrogues qui inhibent la réplication du virus VIH par l'intermédiaire de leur dérivé triphosphorylé intracellulaire. En se liant à la transcriptase inverse, ces dérivés empêchent l'incorporation du nucléoside naturel dans l'ADN viral et induisent la terminaison de l'élongation de sa chaîne puisqu'ils ne possèdent pas le groupement 3'hydroxy du nucléoside naturel qui permet la liaison à la base suivante [10].

3.1.3- Monographie

Zidovudine (AZT) : Retrovir * laboratoire G-W (1988)	
Présentation	Gélules à 100 , 250 mg ; comprimés à 300mg ; solution buvable à 1g /100ml ; forme injectable ,flacon de 200mg.
Pharmacocinétique	Absorption bonne ; faible fixation aux protéines plasmatique ; forte élimination rénale sous forme inchangée. Les métabolites formés n'impliquent pas les cytochromes p450(CYP) hépatiques. Il en est de même pour les autres INTI. T(1/2) = 1.0 à 1.5 heures.
Posologie	Adulte =500 à 600 mg / jour en deux ou trois prises. Enfant =180mg / m2 soit 5 mg/kg toutes les 6 heures per os. Prise pendant ou en dehors des repas Nouveau né =2 mg / kg per os ou perfusion d'au moins 30 minutes de 1.5 mg / kg toutes les 6 heures.
Contre-indication	- troubles hématologiques sévères (taux hémoglobine < 7.5 g /100 ml ou polynucléaires <0.75 .10 ⁹ / l). - nouveau né ayant une hyperbilirubinémie nécessitant un autre traitement que la photothérapie ou ayant un taux de transaminases de plus de 5 fois la limite supérieure à la normale.
Interactions	Association contre-indiquée = stavudine (Zerit*) Association déconseillée = ribavirine ; autres molécules hématotoxiques (cotrimoxazole, pyrimethamine...).
Effets indésirables	Hématotoxicité : anémie , neutropénie ; nausées ; vomissements ; myopathies.

Stavudine (d4T) : Zerit* laboratoire BMS (1996).	
Présentation	Gélules à 15 ,20 ,30 , 40 mg ; solution buvable à 1mg / ml. T(1/2) = 1.0 à 1.5 heure.
Posologie	Adulte = 60 à 80 mg/jour en 2 prises poids <60 kg :60mg/jour ; poids > 60 kg : 80mg / jour. Prise pendant ou en dehors des repas. Enfant = 1mg / kg deux fois par jour
Associations déconseillées	doxorubicine , zalcitabine
Effets indésirables	pancréatites , hépatotoxicité , neuropathie périphérique

Didanosine (ddi) = videx* laboratoire BMS (1989).	
Présentation	Comprimés à 25 , 50 , 100 , 150 , 200 mg . Poudre orale à 2 et 4 g. $T(1/2) = 1.0$ à 2.0 heure
Posologie	Adulte = 200 à 400 mg/jour en deux prises ; poids > 60kg : 300 à 400 mg/jour , poids <60kg : 200 à 250 mg/jour. Enfant : 5mg / kg deux fois par jour ; enfant > 1 an : 2 comprimés à chaque prise ; enfant < 1 an : 1 comprimé à chaque prise. Nouveau né : 50 mg / m ² / jour en deux prises.
Recommandations	Prise de 2 comprimés ensemble, croqués ou dissous (dans plus de 30 ml d'eau ou de jus de pomme) et à jeun ; une heure avant un repas ou plus de deux après un repas. Ne pas mélanger à d'autres jus de fruits, ni à l'eau gazeuse, ni à tout autre liquide acide. En cas d'association didanosine-indinavir, les deux prises doivent être séparés d'au moins une heure.
Associations déconseillées	Ganciclovir , zalcitabine .
Effets indésirables	Diarrhées , pancréatites , hyperuricémie , neuropathies périphériques.

Zalcitabine (ddc) = Hivid * laboratoire Roche (1993)	
Présentation	Comprimés à 0.375 mg et 0.750 mg . T(1/2) = 1.5 à 2.5 heure.
Posologie	Adulte , 2.25 mg / jour en 3 prises . Enfant , 0.01 mg / kg trois fois par jour . Prise pendant ou en dehors des repas.
Associations déconseillées	Lamivudine , didanosine , stavudine .
Effets indésirables	Ulcérations buccales et oesophagiennes ; pancréatites ; neuropathie périphériques.

Lamivudine (3TC) = Epivir* laboratoire G-W (1996)	
Présentation	Comprimés à 150 mg Solution buvable à 10 mg / ml T(1/2) = 2.0 à 3.0 heures.
Posologie	Adulte , 300 mg / jour en deux prises. Enfant , 4 mg / kg deux fois par jour . Nouveau né , 2 mg /kg deux fois par jour. Prise pendant ou en dehors des repas.
Associations déconseillées	Zalcitabine.
Effets indésirables	Myélotoxicité en association avec l'AZT.

Abacavir (ABC) Ziagen* laboratoire G-W (2000)	
Présentation	Comprimés 300 mg Solution buvable 20mg / ml $T(1/2) = 0.8$ à 1.5 heure
Posologie	Adulte, 600mg / jour en deux prises. Prise pendant ou en dehors des repas.
Contre indication	Réintroduire un traitement par l'ABC s'il a été précédemment arrêté du fait de l'apparition d'un syndrome d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée) et ce en raison du risque de décès.

AZT(300mg) + 3TC(150mg) Combivir* laboratoire G-W	
Présentation	Comprimés Posologie : 1comprimé 2 fois / jour.

3.2- LES INNTI

3.2.1- Structures chimiques (figure3)

3.2.2- Mécanisme d'action

De structure chimique différente des analogues nucléosidiques, ces composés sont des inhibiteurs non compétitifs de la transcriptase inverse du VIH-1 mais sont inactifs vis à vis du VIH-2. Ils diminuent l'activité de l'enzyme sans interférer avec la fixation de l'ARN viral, des amorces d'ADN ou des désoxynucléotides triphosphates. Ils ont la particularité de se fixer au niveau d'une poche hydrophobe adjacente au site catalytique de l'enzyme dont ils modifient la mobilité et la conformation. Ces produits peuvent

présenter une activité antirétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique [10].

3.2.3- Pharmacocinétique

Les INNTI sont rapidement absorbés au niveau digestif avec des biodisponibilités allant de 60 à 99%. Ils se fixent fortement aux protéines plasmatiques. Ils sont essentiellement métabolisés par le CYP. Ils diffusent faiblement dans les différents tissus et sont éliminés par le rein et les fécès.

3.2.4- Monographie

Névirapine = Viramune* laboratoire Boehringer (1998)	
Présentation	Comprimés à 200 mg Solution buvable T(1/2) = 30 à 45 h
Posologie	Adulte : 200 mg / jour les 14 premiers jours puis 400 mg / jour en deux prises. Nouveau né et enfant : moins de 8 ans : 4 mg/kg x 1/j pendant 15 jours puis 7 mg/kg x 2/j. Plus de 8 ans 4 mg/kg/ x 1/j pendant 15 jours puis 4 mg/kg x 2/j. Prise pendant ou en dehors des repas.
Interactions médicamenteuses	La névirapine a un effet inducteur sur le CYP d'où une diminution de l'efficacité des molécules métabolisées par cette voie (indinavir, oestroprogestatifs , antiépileptiques par exemple).
Effets indésirables	éruptions cutanées, hépatotoxicité

Delavirdine = Rescriptor*	
Présentation	Comprimés à 100mg T(1/2) = 2 à 11 heures
Posologie	1200mg /jour en 3 prises.
Effets indésirables	Eruptions cutanées.

Efavirenz = Sustiva*(laboratoire dupont-pharma 1999) ou Stocrin*	
Présentation	Gélules à 200mg T(1/2) = 50 à 60 heures
Posologie	Adulte , 600mg / jour en une prise au coucher . Prise pendant ou en dehors des repas.
Contre indications	Insuffisance hépatique et/ou rénale sévère ; allaitement.
Effets indésirables	Toxidermies ; sensations ébrieuses.
Interactions médicamenteuses	L'efavirenz a un effet inducteur sur le CYP

3.3- Les IP

3.3.1- Structures chimiques (figure4)

3.3.2- Mécanisme d'action

A l'inverse des inhibiteurs de la transcriptase inverse actifs sur des cellules activées non encore infectées ou en voie de l'être, les IP bloquent la phase tardive de la maturation virale. Ils sont donc actifs sur les cellules chroniquement infectées, telles que les lymphocytes CD4 activés produisant du virus, mais aussi sur des cellules simplement présentatrices d'antigène telles que les macrophages. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs produits par les gènes gag et pol, permettant de générer les protéines structurelles et enzymatiques du virion. En présence d'un inhibiteur de protéase, des virions immatures sont produits incapables d'infecter de nouvelles cellules.

3.3.3- Pharmacocinétique

Elle est complexe ; la biodisponibilité est souvent faible du fait d'un effet de premier passage important. Ils sont à la fois substrats et inhibiteurs du CYP.

Fixation aux protéines plasmatiques importantes sauf pour l'indinavir.

Faible passage dans le Liquide céphalo rachidien (LCR).

3.3.4- Monographie

Indinavir = crixivan* laboratoire MSD (1997)	
Présentation	Gélules à 200 et 400 mg
Posologie	Adulte , 2400 mg / jour en trois prises à 8 heures d'intervalle. Enfant , 500mg / m ² trois fois par jour
Recommandations concernant les prises	A jeun , une heure avant et deux heures après un repas . Prises avec de l'eau ou d'autres liquides (lait écrémé , demi-écrémé , jus de fruits , café et thé) ou encore à défaut avec une collation glucidique sans graisses. Prises à au moins une heure d'intervalle d'une prise de didanosine. Boire 1.5 à 2 litres d'eau non alcaline par jour , surtout dans les trois heures qui suivent les prises.
Effets indésirables	Hyperbilirubinémie ; anémie hémolytique ; lithiases urinaires ; insuffisance rénale.

Nelfinavir = Viracept* laboratoire Roche (1998)	
Présentation	Comprimés à 250 mg Solution buvable à 50 mg / ml. Prise au cours d'un repas.
posologie	Adulte, 2250 mg/jour en trois prises Enfant, 20 à 30 mg/ kg en trois prises Nouveau-né, 10 mg/ kg en trois prises.
Interaction médicamenteuse	Le nelfinavir est métabolisé par le CYP et a un faible effet inhibiteur. Ne pas associer au cisapride (prépulsid*) ou à l'astémizole (hismanal*)
Effets indésirables	Diarrhées plus fréquentes qu'avec les autres molécules [10]

Saquinavir mésylate (invirase* du laboratoire roche 1997) gélules à 200 mg et Saquinavir base (fortonase*) capsules molles à 200mg	
Posologies respectives	1800mg et 3600 mg / jour en 3 prises. Prises au cours ou dans les 2 heures qui suivent un repas .
Effets indésirables	Ulcérations buccales, mais il semble être le mieux tolérés des IP.

Ritonavir = Norvir* du laboratoire abbot (1997)	
Présentation	Gélules à 100mg Solution buvable à 80 mg /ml.
Posologie	Adulte, 1200mg /jour en deux prises . Enfant 350 à 400 mg/m ² deux fois / jour. Prise au cours d'un repas.
Contre indication	Insuffisance hépatique sévère (prothrombine < 50%)
Effets indésirables	Hyperuricémie ; la solution buvable contient 43% d'alcool d'où risque de somnolence et de vertiges.
Interactions médicamenteuses	Le ritonavir est un puissant inhibiteur du CYP donc une prudence est conseillée avec les médicaments utilisant cette voie. Ils augmentent la biodisponibilité des autres IP métabolisés par le CYP et ainsi permet de diminuer le nombre de comprimés et/ou de prises de ces autres IP.

Amprénavir = agénérase* du laboratoire G-W	
Présentation	Capsule à 150 mg
Posologie	Adulte 2400mg /jour en 2 prises

Effets indésirables communs à tous les IP

- Gastralgies, vomissement, diarrhées.
- Altération du goût, irritation de la gorge , peau et bouche sèches.
- Asthénies , céphalées.
- Somnolence ,anxiété et insomnie.
- Paresthésie péri-buccales , neuropathie périphérique.

- Elevation des enzymes hépatiques.
- Lipodystrophies.
- Intolérance glucidique.
- Prudence chez les hémophiles de type A et B : risque d'aggravation du syndrome hémorragique.

4-TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

4.1- Intérêt

Les ARV sont des molécules chimiques susceptibles d'entraver et de ralentir la réplication du VIH/SIDA dans l'organisme. Le traitement antirétroviral a pour but de réduire la charge virale (ARN-VIH < 20copies/ml) à un niveau inférieur au seuil de détection et le plus longtemps possible ainsi que d'augmenter le taux de CD4 de la personne infectée. L'objectif est de stabiliser l'infection sans réplication, ni évolution clinique. Il peut être également administré dans un but préventif dans le cadre de la transmission mère-enfant du VIH. Par ailleurs en cas de contact accidentel potentiellement infestant avec le VIH, le traitement antirétroviral permet de diminuer le risque de contamination[10].

4.2- Conditions d'instauration du traitement

4.2.1- Modalités d'initiations

Avant d'initier le traitement antirétroviral, il convient de faire un bilan préthérapeutique qui permet d'apprécier le retentissement de l'infection à VIH sur l'état général (poids, score de Karnofsky), sur le système immunitaire par la mesure du taux des lymphocytes CD4 (exprimé en nombre de lymphocytes CD4/mm³), de quantifier l'ARN-VIH plasmatique (charge virale, exprimée en nombres de copies /ml ou en log₁₀) et de disposer d'éléments biologiques de références tels que : le taux d'hémoglobine, la numération formule sanguine, la glycémie, les transaminases, la bilirubinémie, la

lipidémie totale , la cholestérolémie , la créatinémie , l'urémie et l'uricémie , paramètres pouvant être modifiés par le traitement antirétroviral.Ce bilan permet également de chercher des co-infections par les virus des hépatites A , B , C , de débiter si possible le traitement antirétroviral et un traitement des infections opportunistes. Enfin , il offre l'occasion d'établir entre le patient , éventuellement son entourage et son médecin traitant , une relation de confiance facilitant le suivi ultérieur , la compréhension et l'adhésion au traitement[7].

4.2.2- Critères d'inclusion

En 1999 le rapport d'experts en France recommande l'instauration du traitement chez les patients qui ont des CD4 inférieurs à 350 /mm³ et chez ceux ayant des CD4 compris entre 350 et 500 /mm³ et un taux d'ARN viral plasmatique > 10.000 copies /ml et ce quel que soit le stade clinique. Le traitement est également recommandé chez tous les patients symptomatiques ou dont le taux de CD4 >500/mm³ mais la charge virale >30000-50000 copies /ml[10].

4.3- Stratégies

4.3.1- Les différents schémas thérapeutiques

Le Traitement de première intention

Le traitement le plus approprié est celui qui a la probabilité la plus forte de réduire l'ARN viral plasmatique à un niveau inférieur au seuil de détection, et cela le plus longtemps possible. A ce jour, le traitement qui répond le mieux à ces objectifs est l'association de deux analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (2INTI) et d'un inhibiteur de protéase (1 IP). Il est absolument nécessaire de s'assurer de l'adhésion des malades au traitement.

Traitements alternatifs

- 2INTI + 1INNTI
- 3INTI
- 2INTI + 2IP

Traitements non recommandés

2INTI= bithérapie.

Traitements contre indiqués

Monothérapie.

4.3.2- Les Changements de traitement*Les raisons*

- les échecs thérapeutiques définis par : une élévation confirmée de l'ARN viral plasmatique ou échec à obtenir la réduction à un niveau souhaité ; une diminution du taux de lymphocytes CD4 ainsi qu'une progression clinique.
- Des effets indésirables graves, une intolérance, une mauvaise adhésion au traitement...

Les traitements de deuxième ou troisième intention

La prescription d'un traitement de deuxième ou troisième intention est à l'heure actuelle un exercice difficile (rapport d'experts 1999, France). De nombreux facteurs sont à prendre en considération lorsque la décision de changer un traitement a été prise : les raisons initiales du changement (échecs , intolérance , toxicité ou non observance) ; le traitement antiretroviral antérieur ; les options thérapeutiques disponibles ; les résistances croisées potentielles ; le résultat des tests de résistance ; les pathologies intercurrentes ; le

résultat du dosage plasmatique de l'inhibiteur de protéases, le principe est de changer tous les médicaments de l'association ou d'en introduire au moins deux nouveaux.

Toutefois, si des concentrations basses d'IP ont été mises en évidence, l'association avec le ritonavir permet de ralentir l'élimination et d'augmenter les concentrations.

Si la raison du changement est une mauvaise adhésion au traitement, l'attitude peut dépendre des causes de cette mauvaise adhésion :

- S'il s'agit d'effets indésirables mineurs, la modification de l'un des médicaments de l'association peut suffire.
- Si c'est la complexité des prises qui est en cause, un traitement plus simple peut être envisagé.

Si le changement est dû à la toxicité d'un traitement par ailleurs efficace et que le médicament peut être identifié, celui-ci peut être remplacé alors par un nouvel antirétroviral[10].

4.3.3- Les cas particuliers

Traitement de la primo infection par le VIH

L'objectif de ce traitement très précoce, à cette phase, est avant tout de diminuer rapidement la phase d'expansion virale. C'est une pratique encore à l'essai[10].

Prophylaxie après accident d'exposition au sang ou d'exposition sexuelle

Seule l'efficacité de l'AZT a été démontrée. Durant les 48 heures maximum qui suivent l'exposition au risque 2INTI + 1IP en priorité et ce pendant 4 semaines . Il a été démontré qu'un traitement par l'AZT diminue de 80% le risque de contamination lors de ce type d'accident[3].

Prévention de la transmission materno-fœtale

A débiter à partir de la 34-36^{ème} semaine de la grossesse et poursuivre le traitement jusqu'au début du travail à raison de 600mg d'AZT par jour soit 300 mg matin et soir per os puis 300mg toutes les 3 heures pendant l'accouchement jusqu'au clampage du cordon.

Pour les femmes vues tardivement : névirapine (200mg per os) au moment de l'accouchement , cette méthode a montré des résultats très encourageants en Afrique[12].

Notons que le risque de transmission materno-fœtale qui est estimé à 20% en l'absence de traitement a été réduit à moins de 5% par l'administration d'AZT durant la grossesse[24].

NB1 : Le traitement post natal de l'enfant par l'AZT pendant 6 semaines est devenu la règle en pratique quotidienne[10].

NB2 : La Zalcitabine (Hivid*) et l'éfavirenz (stocrin*,sustiva*) sont contre indiqués chez la femme enceinte[10].

4.3. 4- Suivi des patients

Ce sont des critères de surveillance biologique, immunologique et virologique.

En effet outre le suivi clinique mensuel, la thérapie antirétroviral implique un suivi biologique et biochimique qu'on peut présenter comme suit :

- NFS, plaquettes ; CD4 ; ASAT ; ALAT ; amylasémie , lipasémie ; créatinémie, tous les trois mois.
- Charge virale tous les ans[23].

4.3.5- Appréciation de l'efficacité du traitement

Le traitement est dit efficace s'il y a absence d'événement clinique définissant SIDA et que l'on observe une baisse d'au moins 0.5log de la charge virale et un gain concomitant d'au moins 200CD4/mm³.

La réponse thérapeutique est dite paradoxale en cas de discordance entre l'évolution de la charge virale et le taux de CD4.

L'échec thérapeutique se définit par l'apparition d'événement classant SIDA et par l'augmentation de la charge virale (échec virologique) associée à une baisse des lymphocytes CD4 (échec immunologique).

5- RESISTANCE DU VIH AUX ANTIRETROVIRAUX

La résistance aux antirétroviraux est une des principales causes d'échec thérapeutique. Elle est liée à des mutations qui surviennent sur des gènes codant pour la transcriptase inverse et/ou la protéase. Ces enzymes deviennent alors insensibles aux antirétroviraux. Un des soucis majeurs, résultant de la multiplication attendue des patients traités, est l'augmentation des résistances aux ARV. Il faut rappeler que « échappement » ne correspond pas à résistance. L'échappement, dont la définition n'est pas univoque, peut être provoqué par :

- Une adhésion incomplète au traitement ;
- Une insuffisante disponibilité pharmacologique du médicament ;
- L'existence de « sanctuaires » pour le virus ;
- Des mécanismes de résistance cellulaire ;
- Une résistance vraie.

Il est donc primordial que les stratégies de traitement soient bien structurées et supervisées. Une surveillance active des résistances doit accompagner tout programme de traitement ARV. Une formation, éducation et sensibilisation à la bonne observance doit précéder tout programme de traitement[23].

6- QUELQUES ASPECTS LEGISLATIFS ET REGLEMENTAIRES AU SUJET DES ARV

6.1- Quelques définitions

Médicament essentiels(annexe 3)

Ce sont ceux qui satisfont aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé. Ils doivent donc être disponibles à tout moment en quantité suffisante et sous la forme pharmaceutique appropriée. Le choix de ces médicaments dépend de nombreux facteurs, tels que la prévalence locale des maladies, les moyens matériels de

traitement, la formation et l'expérience du personnel disponible, les ressources financières et les facteurs génétiques , démographiques et environnementaux[18].

visa pharmaceutique

Autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un produit pharmaceutique.

Enregistrement d'un produit

Reconnaissance d'un produit par l'autorité sanitaire avant sa commercialisation ou sa distribution à quel que titre que ce soit , une fois que le produit est passé par le processus d'évaluation et qu'il est inscrit sous un numéro d'ordre sur un registre spécial. L'enregistrement d'un produit par l'autorité sanitaire se fait contre le paiement d'un droit appelé droit d'enregistrement.

Produit pharmaceutique ou médicament

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer , corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Matière première

Toute substance active ou inactive qui intervient directement dans la fabrication d'un produit , soit en restant inaltérable soit en étant modifiée ou éliminée du cours du processus de production.

Cosmétique

Toute préparation à usage externe destinée à l'embellissement , la modification de l'aspect physique ou la conservation des caractéristiques physico-chimiques normales de la peau et de ses annexes notamment les cheveux , les ongles et les dents.

Spécialités pharmaceutiques

Produit pharmaceutique présenté dans un emballage uniforme et caractéristique , conditionné pour l'utilisation et portant une dénomination spéciale (nom de fantaisie ,

dénomination commune assortie d'une marque ou du nom du fabricant , dénomination scientifique usuelle assortie d'une marque ou du nom du fabricant).

Médicaments génériques

Médicament identique par sa composition, sa forme pharmaceutique et son dosage unitaire à un médicament déjà présent sur le marché et commercialisé sous sa dénomination commune internationale suivie ou non du nom du fabricant ou sous une dénomination spéciale.

6.2- Au plan national

La cession de tout produit ou spécialité pharmaceutique tel que défini ci-dessus est soumise aux dispositions du décret n°95-009/P-RM du 11 janvier 1995 instituant un visa des produits pharmaceutique et au décret n°01-232/P-RM du 06 Juin 2001 modifiant ce dernier. Les ARV sont dès lors soumis à ces dispositions.

Certains ARV (annexe 3) figurent sur la liste des médicaments essentiels et sont par ce fait concernés par le décret n°94-350/P-RM portant exonération au cordon douanier des médicaments essentiels, réactifs, produits à usage odonto-stomatologique, produit et matériels de diagnostic et de soins.

6.3- Au plan international (annexe 1)

Les laboratoires pharmaceutiques qui fabriquent les médicaments antirétroviraux sont en situation de monopole , détiennent les brevets de ces derniers et fixent les prix en fonction des capacités de paiement des pays développés . Dans une logique de profit exacerbée par la pression des marchés financiers , ils adaptent recherches , productions et ventes en fonction de la rentabilité immédiate de ces dernières , délaissant par exemple les besoins des pays les plus pauvres . Ils sont situés principalement aux Etats unis et en Europe .Nous devons leurs demander de permettre la production locale de leurs médicaments sous licence obligatoire ou de vendre leurs médicaments à des prix adaptés aux pays du sud.

Dans le cadre de l'organisation mondiale du commerce (OMC), l'accord sur les aspects des droits de propriétés intellectuelle qui touchent au commerce (Accord sur les ADPIC, Agreement on TRIPS), protège au niveau mondial les brevets industriels dont ceux sur les médicaments déposés par les grands laboratoires pharmaceutiques. Tout pays désirent intégrer l'OMC doit accorder sa législation nationale en matière de propriété intellectuelle avec les normes minimales définies par l'ADPIC. La règle de base consiste en la protection par brevet de 20 ans aux inventions de produits et procédés, dont les médicaments. En ce qui concerne les traitements antirétroviraux, les groupes pharmaceutiques occidentaux sont en situation de monopole, prenant ainsi en otage les pays pauvres.

L'ADPIC comporte pourtant quelques brèches utilisables par ces pays. Dans le cadre de cet accord sont instituées des dérogations possibles au strict contrôle de ces brevets par leurs propriétaires : elles permettent l'organisation de licences obligatoires. Ces dernières permettent à un Etat d'autoriser, en raison de l'intérêt public, la production locale d'un médicament en ne versant que de faibles royalties au détenteur du brevet, ce qui lui permet d'obtenir, en raison du faible coût de production dans le domaine pharmaceutique, des médicaments meilleur marché. Actuellement, des Etats qui tentent d'appliquer ce droit (Inde, Thaïlande, Afrique du Sud, Brésil) sont menacés de rétorsions commerciales de la part des Etats-Unis, où se trouvent les principaux laboratoires pharmaceutiques. Ce droit est pourtant légitime quand il s'agit de répondre à un problème aussi grave que celui du sida. Mais les pressions exercées par l'industrie pharmaceutique par l'intermédiaire des gouvernements des pays du Nord, le caractère flou et propice à de multiples interprétations de certains points de l'ADPIC, l'ignorance de nombreux pays du sud de leurs droits en la matière font des licences obligatoires un droit fragile. Il doit être défendu lors des négociations de l'OMC. L'accord ADPIC permet aussi, de manière dérogatoire et limitée, les importations parallèles, auxquelles tout Etat peut recourir. Leur intérêt est de permettre à un Etat d'importer des médicaments de marque à partir d'un pays où ils sont moins chers. Cette mesure s'appliquerait davantage au traitement des maladies opportunistes du Sida, les

médicaments antirétroviraux étant pour l'instant partout vendus à des prix hors de portée des pays du Sud.

6.4- Les Génériques d'ARV : espoir mais prudence

L'utilisation des génériques est le moyen le plus évident de rendre les médicaments essentiels accessibles à une large part de la population mondiale notamment les pays pauvres. Ceci est encore plus valable pour les ARV dont la demande est actuellement grande.

Cependant, tous ceux qui participent à la chaîne de production pharmaceutique, depuis les précurseurs des matières premières jusqu'à la fabrication du produit fini, ont la responsabilité de leurs activités qui doivent être documentées sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) établies.

Tous ces points doivent être vérifiés par l'acheteur.

Il est évident que, dans le cas des médicaments antiviraux ; un produit dont la biodisponibilité est par exemple réduite risquera de favoriser des phénomènes de résistance, ce qui peut devenir un problème de santé publique à l'échelon planétaire.

7- L'INITIATIVE MALIENNE D'ACCES AUX ARV (IMAARV)

7.1- Historique

Un document intitulé « Initiative Malienne d'accès aux antirétroviraux (IMAARV) a été élaboré en janvier 2001, sous forme d'un plan d'action, validé par le conseil élargi du cabinet du Ministre de la Santé [13].

Des négociations ont été engagées avec les firmes pharmaceutiques productrices d'antirétroviraux, afin d'obtenir une réduction de leurs prix de vente. Une négociation directe a eu lieu avec les laboratoires G-W et MSD. Des échanges de courriers officiels avec BMS et Boehringer ont abouti pour BMS à la mise en route au Mali du programme "Access to HIV/AIDS care and treatment" ; Boehringer s'est engagé, par l'intermédiaire

de l'UNICEF à livrer gratuitement la névirapine destinée à la prévention de la transmission mère-enfant.

Une décision ministérielle a mis en place quatre commissions techniques pour la gestion de l'initiative :

- Un comité médical chargé des schémas de traitement et de la formation du personnel ;
- Un comité pour les aspects sociaux ;
- Un comité d'éligibilité au traitement et de suivi ;
- Un comité de gestion des médicaments et réactifs.

Il faut rappeler que l'accord signé avec GW et MSD le 26 avril 2001 met un accent particulier sur la maîtrise du circuit des médicaments pour éviter qu'ils ne se retrouvent dans la rue ou dans d'autres pays.

Le lancement officiel de cette initiative a eu lieu début avril 2001 par le Ministre de la Santé.

Trois sites ont été retenus pour le démarrage, deux centres hospitaliers universitaires et un centre spécialisé géré par une ONG, le CESAC, tous à Bamako.

7.2- Objectifs

- Améliorer la qualité de vie des PVVIH
- Améliorer la prise en charge thérapeutique en rendant accessible les ARV (400 personnes bénéficieront du traitement à prix subventionné en 2001 suivi de 200 malades supplémentaires en 2002).

7.3- Gestion des ARV

7.3.1- Approvisionnement des ARV

Sont concernés :

7.3.1.1- *Le secteur public*

La pharmacie populaire du Mali (PPM) : c'est la pharmacie centrale chargée de la distribution des médicaments essentiels aux formations sanitaires publics. Dans le cadre de l'IMAARV, la PPM a pour rôle de commander, de stocker et d'approvisionner les centres accrédités (le CESAC, l'hôpital du Point G et l'hôpital Gabriel Touré) en ARV.

7.3.1.2- *Le secteur privé*

L'approvisionnement se fait à partir de la PPM ou des grossistes répartiteurs (LABOREX) vers le CESAC.

NB :

- Le cas des officines sera examiné ultérieurement avec des critères à définir.
- La PPM et les grossistes répartiteurs, n'appliqueront pas de marge bénéficiaire sur les ARV.

7.3.2- Dispensation

Il s'agit d'actes pharmaceutiques donc assurés par un pharmacien exclusivement il faut assurer :

- Dispensations : C'est la délivrance d'un ou de plusieurs substances médicamenteuses à un patient tout en prodiguant des conseils pratiques lui permettant d'observer son traitement

- Adhésion au traitement
- Bonne observance : c'est le respect par le malade d'une prescription ou d'un régime
- Confidentialité

7.3.3- Financement

Quatre principales sources de financement ont été identifiées : l'Etat Malien ; les partenaires au développement ; le secteur privé ; et la participation du malade selon ses moyens, à ce sujet en cas d'indigence le traitement peut être gratuit. Ainsi le gouvernement Malien a alloué une somme de 800 000 000 F CFA pour l'année 2001 avec promesse de doubler cette allocation en 2002. L'apport de l'Etat Malien a lieu dans le cadre d'un accord entre la Banque Mondiale et certains pays pauvres très endettés (PPTE). Cet accord prévoit qu'une partie du remboursement de la dette du Mali servira à l'achat des ARV.

Notons que dans cette allocation :

- On a 700 000 000 F CFA pour l'achat des ARV et des médicaments onéreux pour le traitement des infections opportunistes ;
- Et 100 000 000 F CFA pour le fonctionnement des laboratoires (bilan initial, charge virale, CD4, diagnostic des infections opportunistes, bilan biologique, logistique, etc.).

8- LE PROGRAMME « ACCELERER L'ACCES »

8.1- Introduction

L'ONUSIDA est une structure de l'ONU créé pour mieux coordonner les différentes agences internationales dans la lutte contre le SIDA : OMS, UNICEF, FNUAP, PNUCID, UNESCO, Banque Mondiale, PNUD et OIT. Le 11 Mai 2000 l'ONUSIDA dans son rôle de facilitateurs obtient un accord avec cinq des plus grandes firmes pharmaceutiques mondiales à savoir : Boehringer Ingelheim , Bristol-Myers Squib, Glaxo Wellcome, Merckxco , Hoffmann la Roche. De ce fait, le coût d'un traitement par personne et par an devrait désormais varier entre 1.300 dollars (955.075 F CFA) et 504 dollars (370.290 F CFA) selon les cas.

8.2- Conditions du programme

- a) Les gouvernements doivent exprimer auprès de l'ONUSIDA leur intérêt à faire partie du programme « Accélérer l'accès ».
- b) Un plan d'action national qui servira de plate forme de négociation avec les compagnies pharmaceutiques ,est élaboré. Facultatif mais vivement recommandé, ce plan doit comporter des actions bien définies ,incluant, outre les conditions d'accès aux médicament (fournitures gratuites aux malades, achat direct par les malades avec ou sans subvention de l'état),une campagne de dépistage volontaire et gratuite, le traitement et la prévention des affections opportunistes ainsi qu'un appui psychosocial aux malades .Ceci est une sorte de garantie pour ces firmes.
- c) Puis débutent les négociations avec les firmes. Pour l'heure 72 pays ont manifestés leur intérêt pour l'initiative « accélérer l'accès » et 14 ont signés des accords, dont 10

pays Africains :le Burkina-Faso, le Burundi, le Cameroun, la Côte d'Ivoire, le Gabon, le Mali, le Maroc, le Rwanda, le Sénégal et l'Ouganda

NB : la signature d'un accord permet aussi à ces firmes un accès privilégié aux marchés des pays bénéficiaires[2].

NOTRE ETUDE

Méthodologie

Nous avons mené une enquête sur l'utilisation des médicaments Antirétroviraux à Bamako de Août 2001 à Avril 2002. Cette enquête comprenait deux volets :

1. Première étude : Circulation des médicaments antirétroviraux à Bamako

1.1. Lieu

Elle a été réalisée dans les établissements de vente en gros des produits pharmaceutiques (grossistes) disposants d'ARV : Laborex, la pharmacie populaire du Mali (PPM) et auprès de deux des trois sites de l'IMAARV : le CESAC et l'Hôpital Gabriel Touré.

1.2. Durée

L'enquête s'est établie tout au long de notre étude. Elle a été rétrospective depuis 1999 pour Laborex et prospective pour la PPM et les deux sites de l'IMAARV.

1.3. Collecte des données

L'enquête a été menée sur la base d'entretien au sujet de la gestion des ARV avec les responsables de la PPM et de Laborex. Par ailleurs nous avons dans les sites du CESAC et de l'Hôpital Gabriel Touré assistés aux commandes et livraisons. Nous avons également eu accès aux fiches de stock. L'unité servant à quantifier les spécialités antirétrovirales était le conditionnement (boîte, flacon) de contenu quantitativement et qualitativement identique pour les grossistes et portant un nom commercial. Il en fût de même pour les génériques de marque.

Nous avons extrapolé les ventes de Laborex 2002 à partir de celles de Janvier à Avril 2002.

2. Deuxième étude : Prescriptions et consommation des médicaments antirétroviraux

2.1 Lieu

Elle a été menée dans deux des trois sites accrédités par l'IMAARV : Le CESAC et l'Hôpital Gabriel Touré (HGT).

2.2 Durée

Elle a été prospective de Janvier 2002 à Avril 2002 à raison de 2 mois par site sur une cohorte de patients notamment.

2.3 Collecte des données

Nous retenions systématiquement toutes les prescriptions renfermant des médicaments antirétroviraux. Les patients concernés ont pour ceux qui le souhaitaient été soumis à un interrogatoire sur la base d'une fiche d'enquête. Un questionnaire a été également remis aux prescripteurs disponibles.

RESULTATS

1- A PROPOS DE L'IMPORTATION DES ARV

1.1- Laborex – Mali

- LABOREX commande auprès de leur centrale d'achats en France : continental pharmaceutique.
- Les médicaments sont acheminés par avion avec un délai de 33 jours environ.
- LABOREX-Mali enlève les médicaments au niveau de la douane par le biais de son transitaire.

N.B.: les clients achètent sur place :c'est une vente au comptant sans marge, sinon les frais d'approche.

1.2- PPM

- la commande est faxée auprès de la firme pharmaceutique.
- la PPM reçoit la facture proforma.
- La PPM obtient suite à une demande introduite auprès du département des affaires économiques :la levée d'intention d'importation.
- Le fournisseur en possession de cette levée d'intention procède au contrôle SGS.
- Le fournisseur envoie les produits avec la facture commerciale.
- Le transitaire enlève les médicaments au niveau de la douane Malienne.

1.3- Prix de cession des ARV

Les prix de cession à l'Etat Malien sont obtenus à partir des prix de cession à la PPM (par les firmes pharmaceutiques) majorés des frais d'approches.

1.3.1- *Définition FOB*

FOB

Free on Bord ou Franco Bord(.....Port d'embarquement convenu).

Le vendeur prend en charge la totalité des frais supportés par la marchandise au port d'embarquement.

FOB = Total factures + préacheminement + Transit

CIF

Landed ou CIF débarqué

Le vendeur prend en charge les frais de débarquement au port d'arrivée mais n'en supporte pas les risques.

1.3.2- *Calcul des frais d'approche*

Ils comportent :

- Pour le transport FOB
 - L'assurance
 - Le cordon douanier soit le RS(redevance statistique), le PCS(prélèvement commun de solidarité), le PC (le prélèvement commun) et l'ADIT (5%) remboursable :Taux cumulés = 7,5%
 - Le transit local
 - Droit d'enregistrement

- Pour le transport CIF
 - Les coûts de fret

- Exceptionnellement certaines commandes se font par courrier express notamment la société DHL

2- **EVOLUTION DES VENTES DES MEDICAMENTS
ANTIRETROVIRAUX CHEZ LABOREX DES DEBUTS (1999) A NOS
JOURS (2002)**

Tableau 1 : Listes des spécialités antirétrovirales commercialisées, les quantités, les formes, les classes pharmacologiques.

Désignation	C	Classe	Quantités en 1999	Quantités en 2000	Quantités en 2001	Quantités en 2002
Videx 50mg comp	B/60	INTI	40	14	12	8
Videx 100mg comp	B/60	INTI	180	120	93	18
Videx 150mg comp	B/60	INTI	40	6	10	0
Zent 30mg gel	B/56	INTI	120	52	59	8
Zent 40mg gel	B/56	INTI	60	67	37	14
Retrovir 100mg comp	B/100	INTI		1		
Retrovir 250mg	B/40	INTI	36	41	54	8
Epivir 150 mg comp	B/60	INTI		10	35	10
Combivir 300/250mg comp	B/60	INTI		23	41	18
Crixivan 400mg gel	B/180	IP	120	122	95	46
<u>Total</u>			596	456	436	130

*** C= Conditionnement**

Il ressort de ce tableau que 6 molécules antirétrovirales ont été vendues par Laborex de 1999 à 2002 : 5 INTI et 1 IP.

Tableau 2 : Prix de vente au public des spécialités antirétrovirales en Francs CFA depuis 1999 et les fournisseurs.

Désignation	Prix cession 1999	Prix cession 2002	Réduction (%)	Fournisseurs
Videx 50mg	16.400	9.100	44,5	BMS USA / FR
Videx 100mg	30.155	11.900	60,5	
Videx 150mg	48.700	16.900	65,3	
Zérit 30mg	86.500	3.500	96,0	
Zérit 40mg	88.000	4.000	95,0	
Retrovir 100mg	65.000			G – W USA
Retrovir 250mg	65.000	55.400	14,8	
Epivir 150 mg	97.000	93.000	4,1	
Combivir 300/250mg	219.000	175.000	20,1	
Crixivan 400mg	207.345	48.750	76,5	MSD USA

Il ressort de ce table que Laborex s'est approvisionné auprès de 3 fournisseurs : les firmes BMS, G-W et MSD.

3- APPROVISIONNEMENT DES ARV PAR LA PHARMACIE POPULAIRE DU MALI (PPM) DE JUIN 2001 A AVRIL 2002

Tableau 3 : Liste des spécialités antirétrovirales commandées, les quantités, les formes, les classes pharmacologiques.

Désignation	Conditionnement	Classe	Quantité
Videx 2g sol	FL / 2g	INTI	180

Videx 4g sol	FL / 4g	INTI	180
Videx 150 mg comp	B / 60	INTI	250
Videx 200mg comp	B / 60	INTI	370
Videx 100mg comp	B / 60	INTI	550
Videx 50mg comp	B / 60	INTI	85
Zérit 1mg / ml sol	FL / 200ml	INTI	200
Zérit 30mg gel	B / 56	INTI	365
Zérit 40mg gel	B / 56	INTI	430
Epivir 150mg comp	B / 60	INTI	250
Epivir 10mg / ml sol	FL / 240ml	INTI	100
Retrovir 300mg comp	B / 60	INTI	325
Retrovir 10mg / sol	FL / 200ml	INTI	725
Combivir 300/150mg comp	B / 60	INTI	550
Crixivan 400mg gel	B / 180	IP	950
Stocrin 200mg gel	B / 90	INNTI	455
Viramune 50mg / 5ml sol	FL / 240ml	INNTI	160
Viramune 200mg comp	B / 60	INNTI	205
Viracept 50mg/ml sol	FL / 144g	IP	200

Il ressort de ce tableau que 9 spécialités antirétrovirales ont été commandées par la PPM : 5INTI, 2INNTI et 2IP.

Tableau 4 : Prix de cession des spécialités antirétrovirales de la PPM à l'état Malien via l'IMAARV en Francs CFA, et les fournisseurs.

Désignations dosages et formes	Prix cession	Fournisseur
Videx 2g sol	14.125	BMS USA / FR
Videx 4g sol	21.895	
Videx 150 mg comp	17.725	
Videx 200mg comp	24.435	
Videx 100mg comp	12.215	
Videx 50mg comp	9.100	
Zérit 1mg / ml sol	9.100	
Zérit 30mg gel	3.545	
Zérit 40mg gel	4.025	
Epivir 150mg comp	19.575	G-W USA
Epivir 10mg / ml sol	11.165	
Retrovir 300mg comp	46.110	
Retrovir 10mg comp	18.270	
Combivir 300/150mg comp	62.785	
Crixivian 400mg gel	48.750	MSD
Stocrin 200mg gel	40.630	USA
Viramune 50mg / 5ml sol	17.480	BOEHRINGER Allemagne
Viramune 200mg comp	35.815	
Viracept 50mg/ml sol	35.235	ROCHE France

Il ressort de ce tableau que la PPM s'approvisionne auprès de 5 firmes : BMS, GW, MSD, Boehringer et la Roche, par ordre d'importance.

Tableau 5 : Listes des génériques de marque antirétroviraux commandés, les quantités, les formes, les classes pharmacologiques.

Désignation	Conditionnement	Classe	Quantité
Avostav 40mg gel	B / 60	INTI	400
Avolan 150mg comp	B / 60	INTI	100
Aviroz 300mg comp	B / 60	INTI	130
Avocomb 300/150mg comp	B / 60	INTI	400
Nevipan 200mg comp	B / 60	INNTI	188

Il ressort de ce tableau que 5 génériques ont été commandés dont 4 INTI et 1 INNTI.

Tableau 6 : Prix de cession des génériques de marque antirétroviraux de la PPM à l'état Malien via l'IMAARV en Francs CFA, et les fournisseurs.

Désignation	Prix cession	Fournisseur
Avostav 40mg gel	3.705	RANBAXY (INDE)
Avolan 150mg comp	15.340	
Aviroz 300mg comp	24.960	
Avocomb 300/150mg comp	38.220	
Nevipan 200mg comp	29.175	

Il ressort de ce tableau que les génériques de marque proviennent d'une seule firme : Ranbaxy.

4- COMMANDES ET LIVRAISONS AU NIVEAU DES SITES DE L'IMAARV

Tableau 7 : Cas de l'HGT

Désignation	Quantités commandées	Quantités livrées	% Livré
Videx 2g sol	10	10	100
Videx 4g sol	168	10	6
Videx 200mg comp	30	30	100
Videx 100mg comp	30	30	100
Videx 50mg comp	10	10	100
Zerit 1mg / ml sol	743	223	30
Zerit30mg gel	120	60	50
Epivir 150mg comp	60	60	100
Epivir10mg / ml sol	495	95	20
Retrovir 300mg comp	50	50	100
Retrovir 100mg comp	775	144	19
Combivir 300/150mg comp	170	50	30
Crixivian 400mg gel	50	50	100
Stocrin 200mg gel	120	70	60
Viramune 50mg / 5ml sol	615	120	20
Viramune 200mg comp	30	0	0
Viracept 50mg/ml sol	938	258	28

Provenance des médicaments ARV = PPM

Délai de livraison allant de 0 à 23 jours.

Tableau 8 : Le cas du CESAC

Désignation	Commandé	Livrée	% Livrée
Videx 100 mg comp	109	80	73,4
Videx 150 mg comp	35	35	100
Zérit 30 mg gel	23	23	
Zérit 40 mg gel	51	51	
Retrovir 300 mg comp	06	06	
Combivir 300/150 mg comp	41	41	
Crixivan 400 mg gel	57	57	
Viramune 200 mg comp	30	30	
Viracept 250 mg comp	10	0	0

Provenance des médicaments ARV

- 1) PPM = 99%
- 2) Dons de pays étrangers = 1%

Délai de livraison allant de 0 à 3 jours.

5- PRESCRIPTIONS ET CONSOMMATIONS DES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX

5.1- Caractéristiques des patients

Tableau 9 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	Nombre	%
]0 – 15 ans]	11	18,97
[16 – 20 ans]	1	1,72
[21- 30 ans]	12	20,69
[31 –61 ans]	34	58,62
Total	58	100

Les sujets âgés de 31 à 61 ans ont été les plus représentés soit 58,62 %.

Tableau 10 : Répartition des patients selon leur activité quotidienne

Activité	Nombre	%
Ménagère	17	29,31
Employé, ouvrier	15	25,86
Elève, étudiant	6	10,35
Commerçant	3	5,17
Enseignant	3	5,17
Autres	14	24,14
Total	58	100

Les ménagères ont été les plus représentées soit 29,31%.

Tableau 11 : Répartition des patients selon leur résidence

Résidence	Nombre	%
Bamako	57	98,3
Ségou	1	1,7
Total	58	100

Les Bamakois ont été les plus représentés soit 98,3%.

Tableau 12 : Répartition des patients selon leur mode de paiement des ARV.

Mode de paiement	Nombre	%
Fonds propre	11	18,97
Aide parents	20	34,48
Gratuit	27	46,55
Total	58	100

Les patients bénéficiant de la gratuité ont été les moins représentés soit 46,55%.

Pour ceux qui ne bénéficiaient pas de la gratuité, les patients aidés par leurs parents ont été les plus représentés soit 20 cas sur 31 (64,52%).

Tableau 13 : Répartition des patients selon le critère « satisfait ou non du traitement »

Satisfait	Nombre	%
Oui	37	63,79
Non	21	36,21
Total	58	100

Les patients satisfaits ont été les plus représentés 63,79%.

Tableau 14 : Répartition des patients selon qu'ils rencontrent des difficultés d'adhésion au traitement ou non

Difficulté d'adhésion	Nombre	%
Oui	28	48,28
Non	30	51,72
Total	58	100

Les patients n'ayant pas de difficultés à adhérer au traitement ont été les plus représentés soit 51,72 %.

Tableau 15 : Répartition des patients selon l'observance

Observant	Nombre	%
Oui	32	55,17
Non	26	44,83
Total	58	100

Les patients observants ont été les plus représentés soit 55,17%.

Tableau 16: Répartition des patients selon l'observance au CESAC

Observants	Nombre	%
Oui	22	66,67
Non	11	33,33
Total	33	100

Les patients observants ont été les plus représentés soit 66,67 %

Tableau 17 : Répartition des patients selon l'observance à l'HGT

Observant	Nombre	%
Oui	10	40,00
Non	15	60,00
Total	25	100

Les patients non observants ont été les plus représentés soit 60,00 %.

Une analyse plus détaillée de la tranche d'âge]0-11ans] a montré 7 enfants non observants sur 11 soit 63,64 %.

Tableau 18 : Répartition des patients non observants selon le type de schéma thérapeutique

Schéma	Nombre	%
2IN+1IP	19	73,08
2IN+1NN	7	26,92
Total	26	100

Les patients non observants pour le schéma 2IN+IP ont été les plus représentés soit 73,08 %.

Tableau 19 : répartition des patients selon les causes d'inobservance

Causes d'inobservance	Nombre	%
Incompréhension de la posologie	6	23,08
Horaires et nombre de prise	6	23,08
Finances	5	19,23
Intolérance	2	7,70
Problèmes familiaux	1	3,85
Voyage	1	3,85
Absence médecin	1	3,85
Autres	4	15,39
Total	26	100

L'incompréhension de la posologie ainsi que les horaires et nombres de prises ont été les plus représentés soit chacun 23,08 %.

Tableau 20 : Répartition des patients selon la durée du traitement

Durée	Nombre	%
1-5 mois	43	74,14
6 mois – 1 an	7	12,07
]1-3 ans]	6	10,34
4-6 ans	2	3,45
Total	58	100

Les patients sous traitement depuis 1 à 5 mois ont été les plus représentés soit 74,14 %.

5.2- Les médicaments

5.2-1- Etude des classes de médicaments prescrits et utilisés pendant l'étude

Tableau 21 : Les différents schémas thérapeutiques utilisés

Schémas	Nombre	%
2IN+1IP	34	58,62
2IN+1INN	22	37,93
3IN	2	3,45
Total	58	100

Le schéma 2IN+1IP a été le plus représenté soit 58,62 %.

Tableau 22 : les différents schémas thérapeutiques utilisés au CESAC

Schéma	Nombre	%
2IN+1IP	23	67,70
2IN+1INN	10	30,30
3IN	0	0
Total	33	100

Le schéma 2IN+1IP a été le plus représenté au CESAC soit 67,70%.

Tableau 23 : les différents schémas thérapeutiques utilisés à l'HGT

Schemas	Nombre	%
2IN+1IP	11	44,00
2IN+1INN	12	48,00
3IN	2	8,00
Total	25	100

Le schéma 2IN+1INN a été le plus représenté à l'HGT soit 48,00 %.

Presentation des médicaments

Les spécialités ont été les seules prescrites.

Voie d'administration des médicaments

La voie orale a été la seule représentée.

Tableau 24 : Formes des médicaments et tranche d'âge

Tranche d'âge	Forme	Nombre de patient	%
]0-11]	Solution/poudre	11	18,97
[12-61]	Gélule/Comprimé	47	81,03
Total		58	100

Les formes de gélule/comprimé ont été les plus représentées soit 81,03 %.

5.2.2- Analyse détaillée des antirétroviraux utilisés pendant l'étude

Tableau 25 : spécialités antirétrovirales utilisées

Désignation	Nombre	%
Combivir – Crixivan	15	25,86
Combivir – Stocrin	11	19
Videx – Zérit – Crixivan	9	15,52
Epivir – Zérit – Crixivan	5	8,62
Retrovir – Videx – Viramune	4	6,89
Epivir – Retrovir – Viramune	3	5,17
Videx – Zérit – Stocrin	2	3,45
Epivir – Videx – Zérit	2	3,45
Combivir – Viramune	1	1,72
Epivir – Retrovir – Crixivan	1	1,72
Retrovir – Videx – Crixivan	1	1,72
Epivir – Zérit – Stocrin	1	1,72
Videx – Zérit – Viracept	1	1,72
Epivir – Retrovir – Viracept	1	1,72
Epivir – Zérit – Viracept	1	1,72
Total	58	100

L'association Combivir – Crixivan a été la plus représentée soit 25,86 % suivi de l'association Combivir – Stocrin soit 19 %

Tableau 26 : Spécialités antirétrovirales utilisées à l'HGT

Désignation	Nombre	%
Combivir – Crixivan	1	4
Combivir – Stocrin	5	20
Epivir – Zérit – Crixivan	5	20
Retrovir – Videx – Viramune	3	12
Epivir – Retrovir – Viramune	3	12
Epivir – Videx – Zérit	2	8
Epivir – Retrovir – Crixivan	1	4
Retrovir – Videx – Crixivan	1	4
Epivir – Zérit – Stocrin	1	4
Videx – Zérit – Viracept	1	4
Epivir – Retrovir – Viracept	1	4
Epivir – Zérit – Viracept	1	4
Total	25	100

L'association Combivir – Stocrin a été la plus représentée tout comme l'association Epivir-Zérit-Crixivan soit 20 % chacun.

Tableau 27 : Spécialisés antirétrovirales utilisées au CESAC

Désignation	Nombre	%
Combivir – Crixivan	14	42,4
Videx – Zérit – Crixivan	9	27,3
Combivir – Stocrin	6	18,2
Videx – Zérit – Stocrin	2	6,1
Combivir – Viramune	1	3
Retrovir – Videx – Viramune	1	3
Total	33	100

L'association Combivir – Crixivan a été la plus représentée soit 42,4 % suivi de Videx – Zérit – Crixivan 27,3 %.

Tableau 28: Répartition des patients selon qu'ils aient eu à changer ou non de traitement.

Changement	Nombre	%
Oui	20	34,48
Non	38	65,52
Total	58	100

Les patients n'ayant pas changé de traitement ont été les plus présentés soit 65,52 %.

Type de changement rencontrés

2IN+1IP en lieu et place de 2IN+1NN ou l'inverse

Tableau 29: causes du changement

Causes du changement	Nombre	%
CD4 bas	1	5,00
Intolérances	5	25,00
Rupture de stock	10	50,00
Stock disponibles	4	20,00
Total	20	100

La cause « rupture de stock » a été la plus représentée soit 50,00 %.

La cause stock disponible concerne les patients ayant débutés leur traitement à l'étranger avec d'autres molécules.

Tableau 30 : Les effets indésirables dus aux ARV utilisés

Effets indésirables	Nombre	%
Troubles gastriques	8	18,1
Nausées	7	16,3
Vomissement	6	13,95
Fourmillement des membres inférieurs	4	9,3
Dermatoses	3	7
Céphalées	2	4,65
Sécheresse buccale	2	4,65
Fièvre	2	4,65
Insomnie	2	4,65
Accouphène	1	2,32
Faim	1	2,32
Hémorragie	1	2,32
Diurèse	1	2,32
Ebriété	1	2,32
Asthénie	1	2,32
Sécheresse oculaire	1	2,32
Total	43	100

Les troubles gastriques ont été les plus représentés soit 18,61 %.

5.3- Prescripteurs et prescriptions

Huit Molécules antirétrovirales ont servi à traiter les patients infectés par le VIH. Dans 94,83 % des cas, les ARV utilisés étaient autorisés au Mali (annexe 2)

Dans 5,17 % des cas, l'utilisation des ARV était non autorisée car le Nelfinavir (Viracept*) n'est pas encore autorisé au Mali (annexe 2)

5.3.1- Descriptions des ordonnances (ci-dessous)

Il s'agissait d'ordonnances standards

Nous avons constaté que la totalité des prescriptions comportaient pour chaque ordonnance :

- L'identification du prescripteur
- L'identité (numéro du ticket modérateur le plus souvent), le sexe, l'âge, le poids du patient
- La date de rédaction de l'ordonnance
- La durée du traitement (en occurrence 1 mois)
- 2 (si Combivir *) ou 3 molécules antirétrovirales au plus : c'est la trithérapie.

5.3.2- Caractéristiques des prescripteurs

Il existe à travers l'IMAARV 16 personnes habilitées à prescrire des ARV au Mali : 5 à l'HPG, 7 à l'HGT et 4 au CESAC. Dans notre étude, nous en avons rencontré 9.

- 100 % étaient des médecins
- 66 % étaient spécialisés
- 55 % étaient des chefs d'unité
- 66 % ont reçu une ou plusieurs formations à l'extérieur et à l'intérieur du Mali sur les ARV
- Sexe : hommes : 77,8 %
Femmes : 22,2 %
- Type d'exercice : hospitalier : 55,6 %
Autre : 44,4 %
- Nombre de patients suivi :
<10 : 3 : 33,3 %
entre 10 et 50 : 4 : 44,5 %
> 50 : 2 : 22,2 %
- Les spécialisés
Médecine interne : 1 : 22,2 %
Hépatogastro-entérologie : 2 : 22,2 %
Pédiatrie : 2 : 22,2 %
Parasitologie : 1 : 22,2 %
Autres : 3 : 33,4 %
- 55 % des prescripteurs se faisaient secondés dans leur tâche par les étudiants internes en médecine

5.3.3- Répartition des difficultés liées à l'utilisation correcte des ARV selon les prescripteurs : Tableau 31

Difficultés citées	Fréquence (%) N=100
Coût des ARV et des analyses exigées	37
Remplissage des dossiers IMAARV	23
Intolérances aux ARV	12
Manque de Temps pour un entretien suffisant avec les patients	12
Réunions de l'IMAARV	4
Rupture de stock	4
Conservation des formes pédiatriques	4
Posologie complexe des ARV	4
Total	100

Le coût des ARV et des analyses exigées ont été les plus représentés soit 37 %.

53.4- A propos de la posologie

La totalité des spécialités prescrites était suivie de la mention QSP 1 mois (quantité suffisante pour un mois) et les pharmaciens des différents sites y veillaient.

L'entretien obligatoire lors de la dispensation de ARV dans le cadre de l'IMAARV concernant les modalités de prise et les mesures d'accompagnement a garanti la conformité de la totalité des prescriptions quant à la posologie

6- DEBOURS EFFECTUES PAR LES PATIENTS

6.1- Les ARV

On distingue les patients subventionnés à 100 % : ce sont les associatifs, les agents de santé ainsi que les enfants. Ils ont été les moins représentés soit 46,55 %.

Coût de la trithérapie/mois : 0 F CFA

Les autres patients de notre étude étaient les plus représentés soit 53,45 % : ce sont ceux subventionnés à 50 %

Coût de la trithérapie/mois : 45 000 F CFA, par patient quelque soit le schéma thérapeutique.

L'apport de l'Etat Malien pour notre étude de 58 malades était de :

$90\ 000 \times 27 + 45\ 000 \times 31 = 3\ 825\ 000$ F CFA pour un mois de traitement

6.2. Le suivi biologique, biochimique et radiographique exigé avec le traitement antirétroviral

6.2.1- Avant la première prescription d'ARV

Nos 58 malades ont effectués les analyses suivantes : NFS, créatinémie, transaminase, glycémie, CD4, lipasémie, radio pulmonaire.

Coût moyen/patient = 15 700 F CFA.

6.2.2- Coût moyen pendant le traitement :

✓ Patient après 1 mois de traitement (M_1)

Cette catégorie a effectué les analyses suivantes : NFS, créatinémie, et transaminase .

coût moyen / patient = 5000 F CFA

✓ Patient M_2

Cette catégorie a effectué les analyses suivantes : NFS, créatinémie, transaminase, glycémie, lipasémie, cholestérolémie, triglycéridémie.

Coût moyen /patient = 16 900 F CFA.

✓ Patient $M_6, M_{12}, M_{18}, M_{24}$.

Cette catégorie a effectué les analyses suivantes : NFS, créatinémie, transaminase, glycémie, lipasémie, cholestérolémie, triglycéridémie, CD4.

Coût moyen/patient = 16 900 F CFA car le CD4 s'est fait gratuitement à l'INRSP sur rendez vous.

NB :L'appareil servant à effectuer le CD4 a connu au cours de notre étude une défaillance technique temporaire obligeant certains patients a effectuer cette analyse ailleurs qu'à l'INRSP : le coût moyen /patient a varié entre 10 000 et 15 000 F CFA.

La charge virale ne se fait pas au Mali , les tests de résistance non plus.

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

I- Approvisionnement des ARV à Bamako

A travers le terme approvisionnement, nous avons voulu contribuer à faire l'état des lieux sur la circulation des ARV à Bamako.

Nous avons constaté dans notre étude que seul Laborex approvisionnait le Mali en ARV de 1999 à 2001 avec un monopole des fournisseurs Américains et Européens : BMS, MSD et GW. Les ventes d'ARV de Laborex n'ont cessé de décroître depuis 1999, ceci s'expliquerait soit : par le coût élevé des molécules, l'existence progressive d'autres circuits d'approvisionnement à Bamako, par l'abandon des malades.

L'approvisionnement en ARV pour Laborex en 4 années (1618 conditionnements) a représenté en quantité 24,78 % de celui de la PPM en 6 mois (6530 conditionnements). La baisse des prix avec l'IMAARV expliquerait cette arrivée massive d'ARV. Avant 2002 le coût d'une trithérapie chez Laborex variaient entre 200 000 et 400 000 F CFA selon le schéma 2IN+IP, il en était de même dans la sous région notamment en Côte d'Ivoire [11]. Une trithérapie chez Laborex revient toujours plus coûteuse par rapport à l'IMAARV malgré la baisse des prix (cf tableau 2) par exemple l'association Combivir* - Crixivan * reviendrait à 223 750 F CFA /mois à Laborex contre 111 535 F CFA/mois à la PPM.

L'inégalité des coûts entre ces deux circuits est marquée pour l'Epivir 150 mg (93 000 F CFA à Laborex contre 19 575 F CFA à la PPM) et le Combivir (175 000 F CFA à Laborex contre 62 785 F CFA à la PPM).

Laborex et la PPM possèdent pourtant 3 fournisseurs en commun : BMS, GW, MSD notamment pour les 2 spécialités ci-dessus. Le seul IP disponible sous forme solide(généralement réservé à l'adulte) au Mali est l'Indinavir (Crixivan *), ce n'est pas le cas au Burkina Faso où existent en plus le Nelfinavir 250 mg B/270 comp (Viracep*) et le Saquinavir 200 mg B/270 (Invirase*).

En effet une étude menée dans ce pays a révélé que le crixivan pose de nombreux problèmes d'intolérance (surtout dans les pays chauds) et qu'à terme il sera sûrement retiré du marché compte tenu de sa toxicité [23]. Cependant, il reste l'IP le plus abordable au Burkina : 39 500 F CFA contre 213 900 F CFA et 199 400 F CFA respectivement pour le Viracept* et l'Invirase*[23].

Le Combivir et les IP seraient les ARV les moins accessibles.

La prédominance des INTI Videx et Zérit dans les approvisionnements pourrait être expliquée par leur prescription majoritaire, ce qui serait proche du constat de Goré en Côte d'Ivoire pour la même période [11]. Notons que les INTI Combivir et Epivir 150 ont fait leur apparition au Mali en 2000 et que le Retrovir est très toxique.

Il est à noter que la PPM s'est approvisionné en générique de marque, cela peut s'expliquer par les ADPIC (cf annexe 1). Il ressort de notre étude que ces produits étaient moins coûteux que les spécialités déjà commercialisées au Mali et pour preuve l'Avocomb*, l'équivalent du Combivir* revient à 38 220 F CFA soit environ 61 % moins cher ! Cela changera-t-il l'accessibilité à la trithérapie ?

Notre étude a montré une distribution d'ARV insatisfaisante au niveau des sites, occasionnant des ruptures de stock ; elles-mêmes à la base de 50 % des changements de schéma thérapeutique, l'étude de Goré a trouvé en Côte d'Ivoire 63, 46 %. Chez les patients bien contrôlés au plan immuno-virologique avec une première trithérapie comportant 2IN+1IP, il est possible de changer l'IP par 1INN et probablement par l'Abacavir sans risque d'échappement virologique [8]. Considérant d'une part l'infaisabilité de la charge virale et des tests de résistance au Mali et d'autre part la difficulté de prescrire un traitement de deuxième ou troisième intention [10], les changements de schéma non volontaires devraient être évités.

II- LES PRESCRIPTIONS

Il existe 3 sites de dispensation des ARV à Bamako, cette étude multicentrique a été réalisée sur deux de ces trois centres : le CESAC qui est plus ancien en matière de traitement antirétroviral et l'HGT plus récent dans ce domaine .

Aussi notre commentaire se limitera t-il à l'analyse des problèmes liés à l'utilisation des ARV dont ce travail fait état. Le rappel des caractéristiques des patients est nécessaire pour la compréhension de ces difficultés.

Dans notre travail, 58 patients dont l'âge variait entre [0-61 ans] ont été recensés. La tranche d'âge [31-61] a été la plus représentée soit 58,62 %, ce résultat est proche de celui de Goré en Côte d'Ivoire [11] qui constatait une population de malades dominés par les adultes, l'âge moyen a été de 33 ans. Ces résultats seraient confirmés par une étude de l'ONUSIDA [20] selon laquelle sur 40 millions de PVVIH au monde 37,2 millions seraient des adultes.

Dans notre étude, on a noté une prédominance féminine avec un sex ratio de 1,64 qui est supérieur à celui obtenu par Gorée [11] 1,09 ainsi qu'à celui obtenu par Sylla.O et Coll [25] 1,2 au Sénégal. Ces différences sont liées au fait que ces deux études étaient des bilans sur 27 et 19 mois respectivement contre une enquête de 9 Mois pour notre étude.

Dans notre étude, on a noté une prédominance des ménagères soit 29,31 %, il en ressort que le VIH touche de plus en plus la structure familiale au Mali.

Dans notre étude, les Bamakois ont été les plus représentés soit 98,3 %, ceci peut s'expliquer d'une part par le fait que Bamako a une des plus forte prévalence du VIH au Mali (2,5 %) et d'autre part il faut noter que la distribution des ARV ne touche malheureusement pas encore les villes autres que la capitale où existent toutes les

structures. Ce phénomène est aussi observé pour Goré [11] en Côte d'Ivoire avec une prédominance des Abidjanais.

Le tableau 13 a montré que 64,52 % des patients dépendaient d'aides parentales pour le paiement des ARV, ceci constitue un problème pour l'adhésion au traitement d'autant plus que 19,23 % des cas d'inobservance ont été liés aux problèmes financiers dans notre étude.

Dans notre étude, l'inobservance chez les enfants de moins de 11 ans a été de 63,64 %, en effet il a été observé aux Etats Unis par Matsui [15] que chez les enfants scolarisés ou dont les parents travaillent pendant la journée, les schémas d'administration exigeant plus de 2 prises/jour ne sont probablement pas correctement ou fréquemment respectés. Les patients non observants pour le schéma 2IN+1IP ont été les plus représentés soit 73,08 % car le taux de non adhésion au traitement augmente avec la complexité du traitement [26].

Notre étude a démontré une nette prédominance de patient ayant moins de 6 mois de traitement, ceci démontre l'instauration récente de ces traitements au Mali à un plus grand nombre de PVVIH et donc qu'il est encore temps pour mieux faire ; aussi nous n'avons pas jugé opportun d'évaluer l'efficacité des traitements.

Notre étude a montré une généralisation de la trithérapie soit 100 %, ce résultat se rapproche de la valeur de la série de Goré [11] soit 98,2 % des délivrances.

Dans notre étude le schéma 2IN+1IP a été le plus représenté soit 58,62 % contre 100 % dans la série de Goré [11]. Ces résultats sont en accord avec les recommandations de l'IMAARV [13], et avec celles de la majorité des praticiens aujourd'hui à travers le monde selon Garrait V. [9].

Nos 58 patients ont tous bénéficié d'une subvention de l'état pour l'achat des ARV soit 100%, un taux semblable se retrouve chez Goré-bi en Côte d'Ivoire avec 95,23 % des

patients traités [11]. Pour nos 58 patients cette subvention de l'état a été pour un mois de traitement de 3 825 000 F CFA rien que pour l'achat des ARV. Notre étude a démontré que les ARV sans subvention ne permettent qu'une faible accessibilité aux traitements par les PVVIH. Alors vu le nombre de PVVIH au Mali, vu le coût des analyses complémentaires jusque là non subventionnées, il devient nécessaire de sensibiliser les partenaires identifiés par l'IMAARV pour une pérennisation du système.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'introduction des antirétroviraux en Afrique et singulièrement au Mali a suscité un engouement important auprès des praticiens et des personnes infectées par le VIH. Mais dans la pratique la dispensation des antirétroviraux est sujette à certaines difficultés qui limitent leur intérêt dans les pays en développement.

D'une part notre étude a montré :

- L'existence de deux portes d'entrées officielles d'ARV au Mali (laborex et la PPM) avec des prix de cession différents .
- Un approvisionnement insatisfaisant au niveau des sites occasionnant des ruptures de stock.
- Des délais de livraison au niveau des sites pouvant aller jusqu'à 23 jours à l'HGT.

D'autre part :

Nous avons colligé 58 PVVIH sous traitement antirétroviral ;

- Les sujets âgés sont les plus atteints (58,62 %) entre 31 et 61 ans.
- Les Bamakois ont été les plus représentés (98,3%)
- Tous les patients ont été à hauteur différente subventionnés pour l'achat des ARV(100%).
- Les patients observants ont été les plus représentés (55,17%) : 66,67% au CESAC contre 40% à l'HGT.
- Le schéma 2IN + 1IP a été le plus représenté (58,62%) : 67,70% au CESAC contre 44% à l'HGT.
- Les associations combivir-crixivan et combivir-stocrin ont été les plus représentés avec 25,86 et 19% respectivement.
- Les troubles gastriques ont été les effets indésirables les fréquemment rencontrés avec 18,1% suivi des nausées (16 ,3%) et des vomissements (13,95%).

Au terme de notre étude, qui s'est voulu un cliché de la situation du SIDA au Mali, nous notons une volonté politique fortement exprimée par le gouvernement Malien dans la

lutte contre la pandémie du SIDA. Cette volonté s'est traduite par la mise en place d'un programme national, une forte mobilisation sociale, l'adoption de la mise en œuvre de l'IMAARV.

Nous avons observé aussi que les objectifs de l'IMAARV pour 2001 en tout cas, n'ont pas été atteints car pour une prévision de 400 patients, nous avons colligés seulement 58 patients sur deux sites.

Cependant, malgré la complexité de la situation, force est de constater que les acquis majeurs sont nombreux et que l'espoir est permis. Aussi nous pensons qu'on peut raisonnablement espérer, dans un très proche avenir, sur une mise en œuvre correcte de l'IMAARV afin que la prise en charge totale des PVVIH soit une réalité au Mali.

Pour ce fait nous recommandons :

A L'IMAARV

1. Poursuivre les négociations avec les firmes pharmaceutiques afin d'obtenir des prix plus adaptés aux conditions locales.
2. Envisager des commandes trimestrielles afin de prévenir les ruptures de stock..
3. Subventionner le coût des analyses complémentaires au traitement antirétroviral.
4. Envisager l'importation des ARV génériques à une plus grande échelle.
5. Assurer la faisabilité de la charge virale et des tests de résistance au Mali.

AUX MEDECINS ET PHARMACIENS DES SITES

Créer des espaces de paroles et d'éducation des patients avant et sous traitement notamment en rendant accessibles les informations sur les ARV : ils seront des clubs d'observance.

AU MINISTERE DE LA SANTE

1. Renforcer la lutte préventive contre le VIH/SIDA .
2. Créer des conditions réglementaires spéciales pour les ARV visant à en alléger les conditions d'obtention du visa ainsi que les circuits d'importation.
3. Financer progressivement la recherche de remèdes locaux contre l'infection à VIH à travers le département de pharmacognosie de la faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie .

A LA DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT

Prendre des mesures pour uniformiser les prix de cession d'ARV au plan national.

AU PNLS

Amener les assurances à prendre entièrement en charge les frais des traitements antirétroviraux de leurs souscripteurs.

Références bibliographiques

1- Anonyme

Dictionnaire médical

Edition Masson 1999, Paris

2- **CISMA** : Conférence internationale sur le sida et les maladies sexuellement transmissibles : [http : www.cisma2001.bf](http://www.cisma2001.bf)

Ouagadougou 2001

3- **Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA et Al.** A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. N Engl J Med 1999 ; 337 : 1485-90.

4- **Dalgallarondo S.** Une recherche négociée : la thérapeutique VIH en France. Social travail 2000 ; 42 : 160-183.

5- **Daudel R.** L'emploi des antiretroviraux dans le traitement de l'infection à VIH. AIDS.1997 ; 11 : 16

6- **Dejong MD, De Boer RJ, DEWOLF, Lange JMA.** Overshoot of HIV-viraemia during discontinuation of antirétroviral treatment. AIDS.1997 ; 11 : 11

7- **Delfraissy JF.** Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Flammarion Médecine-Science, Paris 2000.

8- **Dormont J.** Stratégies d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH Médecine – Sciences Flammarion, Paris 2000.

- 9- **Garrait V, Molina JM.** Nouvelles Stratégies de traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH. *Pathol Biol.*2001 ; 49 :67-71.
- 10- **Gimenez F, Brazier M, Calop J, Dine T, Tchiakpé L.** Pharmacie clinique et thérapeutique. Edition n°000300, Paris, Masson, 2000 ; 1065.
- 11- **Goré-bi.** Suivi de la dispensation des antirétroviraux au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville d'Octobre 1998 en décembre 2000.Thèse, pharmacie, Abidjan, 2001
- 12- **Guay LA, Musore P, Fleming T, et al.** Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with Zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda : HIVNET012 romdomised trial. *Lancet* 1999 ; 345 : 795-802
- 13- **IMAARV :** Initiative Malienne d'accès aux antirétroviraux, Plan d'action, Atelier, Bamako, 2001
- 14- **Launay O, Joly V, Yeni P,** place des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dan la stratégie thérapeutique antirétrovirale. *Lettre infectiol.* 1998 ; 8 : 6-8.
- 15- **Matsui DM.** Drugs compliance in pediatrics : clinical and research issues. *Pediatric clinic North America* 1997 ; 44 : 1-12
- 16- **Mouschen M. Nkoghe D, Leonard P, Demonty J.** Pharma-clinics : comment je traite une infection par le VI. Bases pathogéniques des choix thérapeutiques. *Rev Med Liège.* 1997 ; 52 : 622-624
- 17- **OMS.** Traitements antirétroviraux contre VIH/SIDA. Aide mémoire. 1997.163

- 18- **OMS.** Série de rapport technique. 1997. 867 : 6
- 19- **OMS.** Rev info Mali. Septembre 2001. 23 : 8
- 20- ONUSIDA/OMS**
Report on the global HIV/AIDS epidemic. December 2001.
- 21- **Oueloguem Maimouna.** Analyse du secteur pharmaceutique au Mali : quelques aspects des procédures d'importation des médicaments et des consommables. Thèse, pharmacie, Bamako, 1998.
- 22- **PNLS.** Synthèse des rapports de l'analyse de la situation de l'épidémie du VIH/SIDA MST et de la réponse nationale au Mali. Octobre 1999.
- 23- **Remed.** Octobre 2001, 25
- 24- **Sperking RS, Strapino DE, Coob SRW, et Al.** Maternal viral load, Zidovudine treatment and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type I from mother to infant. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1621-9
- 25- **Sylla O, Laniece I, Sow NK, Bal D, N'Diaye M, Ciss M, Desclaux A, Moreira DT, Ndoye I,** Antiretroviral treatment initiative in Senegal : Financial accessibility of the national program and patients contribution levels. XIIIème International AIDS Conference Durban 2000, 9-14 July. Abstract 4585.
- 26- **Williams A, Friendland G.** Adhésion, observance et nouveaux traitements antiretroviraux hautement actifs. *Aids clinical care* 1997 ; 9 : 71-80.

ANNEXE 1

Création de l'Organisation mondiale du Commerce

L'organisation mondiale du Commerce (OMC) est l'organisation internationale qui s'occupe des règles régissant le commerce entre les pays. Bien que l'OMC ne soit devenue officiellement opérationnelle qu'en janvier 1995, elle succédait au système commercial multilatéral du GATT fondé en 1947. En devenant Membres de l'OMC, les pays s'engagent à respecter ses règles. Au 30 Novembre 2000, l'OMC comptait 140 membres.

L'OMC est chargée de fixer les règles juridiques de base pour la conduite du commerce international. Ses objectifs sont de promouvoir : 1) la non-discrimination, 2) la libéralisation progressive des obstacles au commerce, 3) la prévisibilité des politiques et la transparence, 4) la concurrence et 5) des dispositions spéciales en faveur des pays en développement.

Accords de l'OMC

En devenant Membres de l'OMC, les Membres adhèrent aux 18 accords spécialisés annexés à l'Accord instituant l'Organisation mondiale du Commerce. Ils ne peuvent pas choisir d'être parties à certains de ces accords mais pas à d'autres (à l'exception de quelques accords « plurilatéraux » auxquels ils ne sont pas tenus d'adhérer). Les accords qui intéressent le plus le secteur de la santé sont : l'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (Accord sur les ADPIC) ; L'Accord sur l'application des mesures sanitaires phytosanitaires (Accord SPS) ; l'Accord sur les obstacles techniques au commerce (Accord OCT) ; l'Accord général sur les tarifs douaniers et le commerce (GATT) et l'Accord général sur le commerce des services (AGCS).

Par mi ces accords, celui qui aura probablement la plus forte incidence sur le secteur pharmaceutique est l'Accord sur les APD/C. L'Accord OTC présente aussi un intérêt particulier pour les pays producteurs, car sa mise en œuvre risque d'avoir des répercussions sur les marchés d'exportation.

Article 3 Traitement national

1. Chaque Membre accordera aux ressortissants des autres Membres un traitement non moins favorable que celui qu'il accorde à ses propres ressortissants en ce qui concerne la protection (3) de la propriété intellectuelle, sous réserve des exceptions déjà prévues dans, respectivement, la Convention de Paris (1967), la Convention de Berne (1971), la Convention de Rome ou le Traité sur la propriété intellectuelle en matière de circuits intégrés. En ce qui concerne les artistes interprètes ou exécutants, les producteurs de phonogrammes et les organismes de radiodiffusion, cette obligation ne s'applique que pour ce qui est des droits visés par le présent accord. Tout Membre qui se prévaut des possibilités offertes par l'article 6 de la Convention de Berne (1971) ou par le paragraphe 1 b) de l'article 16 de la Convention de Rome présentera une notification au Conseil des ADPIC, comme il est prévu dans ces dispositions.
2. Les Membres pourront se prévaloir des exceptions autorisées en vertu du paragraphe 1 en ce qui concerne les procédures judiciaires et administratives, y compris l'élection de domicile ou la constitution d'un mandataire dans le ressort d'un Membre, uniquement dans les cas où ces exceptions seront nécessaires pour assurer le respect des lois et réglementations qui ne sont pas incompatibles avec les dispositions du présent accord et où de telles pratiques ne seront pas appliquées de façon à constituer une restriction déguisée au commerce.

Article 4 Traitement de la nation la plus favorisée

En ce qui concerne la protection de la propriété intellectuelle, tous avantages, faveurs, privilèges ou immunités accordés par un Membre aux ressortissants de tout autre pays

seront, immédiatement et sans condition, étendus aux ressortissants de tous les autres Membres. Sont exemptés de cette obligation tous les avantages, faveurs, privilèges ou immunités accordés par un Membre:

- a) qui découlent d'accords internationaux concernant l'entraide judiciaire ou l'exécution des lois en général et ne se limitent pas en particulier à la protection de la propriété intellectuelle;
- b) qui sont accordés conformément aux dispositions de la Convention de Berne (1971) ou de la Convention de Rome qui autorisent que le traitement accordé soit fonction non pas du traitement national mais du traitement accordé dans un autre pays;
- c) pour ce qui est des droits des artistes interprètes ou exécutants, des producteurs de phonogrammes et des organismes de radiodiffusion qui ne sont pas visés par le présent accord;
- d) qui découlent d'accords internationaux se rapportant à la protection de la propriété intellectuelle dont l'entrée en vigueur précède celle de l'Accord sur l'OMC, à condition que ces accords soient notifiés au Conseil des ADPIC et ne constituent pas une discrimination arbitraire ou injustifiable à l'égard des ressortissants d'autres Membres.

Article 6 Epuisement

Aux fins du règlement des différends dans le cadre du présent accord, sous réserve des dispositions des articles 3 et 4, aucune disposition du présent accord ne sera utilisée pour traiter la question de l'épuisement des droits de propriété intellectuelle.

Article 7 Objectifs

La protection et le respect des droits de propriété intellectuelle devraient contribuer à la promotion de l'innovation technologique et au transfert et à la diffusion de la technologie, à l'avantage mutuel de ceux qui génèrent et de ceux qui utilisent des

connaissances techniques et d'une manière propice au bien-être social et économique, et à assurer un équilibre de droits et d'obligations.

Article 8 Principes

1. Les Membres pourront, lorsqu'ils élaboreront ou modifieront leurs lois et réglementations, adopter les mesures nécessaires pour protéger la santé publique et la nutrition et pour promouvoir l'intérêt public dans des secteurs d'une importance vitale pour leur développement socio-économique et technologique, à condition que ces mesures soient compatibles avec les dispositions du présent accord.
2. Des mesures appropriées, à condition qu'elles soient compatibles avec les dispositions du présent accord, pourront être nécessaires afin d'éviter l'usage abusif des droits de propriété intellectuelle par les détenteurs de droits ou le recours à des pratiques qui restreignent de manière déraisonnable le commerce ou sont préjudiciables au transfert international de technologie.

Article 27 Objet brevetable

1. Sous réserve des dispositions des paragraphes 2 et 3, un brevet pourra être obtenu pour toute invention, de produit ou de procédé, dans tous les domaines technologiques, à condition qu'elle soit nouvelle, qu'elle implique une activité inventive et qu'elle soit susceptible d'application industrielle.(5) Sous réserve des dispositions du paragraphe 4 de l'article 65, du paragraphe 8 de l'article 70 et du paragraphe 3 du présent article, des brevets pourront être obtenus et il sera possible de jouir de droits de brevet sans discrimination quant au lieu d'origine de l'invention, au domaine technologique et au fait que les produits sont importés ou sont d'origine nationale.
2. Les Membres pourront exclure de la brevetabilité les inventions dont il est nécessaire d'empêcher l'exploitation commerciale sur leur territoire pour protéger l'ordre public ou la moralité, y compris pour protéger la santé et la vie des personnes et des

animaux ou préserver les végétaux, ou pour éviter de graves atteintes à l'environnement, à condition que cette exclusion ne tienne pas uniquement au fait que l'exploitation est interdite par leur législation.

3. Les Membres pourront aussi exclure de la brevetabilité:
 - a) les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicales pour le traitement des personnes ou des animaux;
 - b) les végétaux et les animaux autres que les micro-organismes, et les procédés essentiellement biologiques d'obtention de végétaux ou d'animaux, autres que les procédés non biologiques et micro biologiques. Toutefois, les Membres prévoiront la protection des variétés végétales par des brevets, par un système *sui generis* efficace, ou par une combinaison de ces deux moyens. Les dispositions du présent alinéa seront réexaminées quatre ans après la date d'entrée en vigueur de l'Accord sur l'OMC.

Article 30 Exceptions aux droits conférés

Les Membres pourront prévoir des exceptions limitées aux droits exclusifs conférés par un brevet, à condition que celles-ci ne portent pas atteinte de manière injustifiée à l'exploitation normale du brevet ni ne causent un préjudice injustifié aux intérêts légitimes du titulaire du brevet, compte tenu des intérêts légitimes des tiers.

Article 31 Autres utilisations sans autorisation du détenteur du droit

Dans les cas où la législation d'un Membre permet d'autres utilisations⁽⁷⁾ de l'objet d'un brevet sans l'autorisation du détenteur du droit, y compris l'utilisation par les pouvoirs publics ou des tiers autorisés par ceux-ci, les dispositions suivantes seront respectées:

- a) l'autorisation de cette utilisation sera examinée sur la base des circonstances qui lui sont propres;
- b) une telle utilisation pourra n'être permise que si, avant cette utilisation, le candidat utilisateur s'est efforcé d'obtenir l'autorisation du détenteur du droit, suivant des conditions et modalités commerciales raisonnables, et que si ses efforts n'ont pas

abouti dans un délai raisonnable. Un Membre pourra déroger à cette prescription dans des situations d'urgence nationale ou d'autres circonstances d'extrême urgence ou en cas d'utilisation publique à des fins non commerciales. Dans des situations d'urgence nationale ou d'autres circonstances d'extrême urgence, le détenteur du droit en sera néanmoins avisé aussitôt qu'il sera raisonnablement possible. En cas d'utilisation publique à des fins non commerciales, lorsque les pouvoirs publics ou l'entreprise contractante, sans faire de recherche de brevet, savent ou ont des raisons démontrables de savoir qu'un brevet valide est ou sera utilisé par les pouvoirs publics ou pour leur compte, le détenteur du droit en sera avisé dans les moindres délais;

- c) la portée et la durée d'une telle utilisation seront limitées aux fins auxquelles celle-ci a été autorisée, et dans le cas de la technologie des semi-conducteurs ladite utilisation sera uniquement destinée à des fins publiques non commerciales ou à remédier à une pratique dont il a été déterminé, à l'issue d'une procédure judiciaire ou administrative, qu'elle est anticoncurrentielle;
- d) une telle utilisation sera non exclusive;
- e) une telle utilisation sera incessible, sauf avec la partie de l'entreprise ou du fonds de commerce qui en a la jouissance;
- f) toute utilisation de ce genre sera autorisée principalement pour l'approvisionnement du marché intérieur du Membre qui a autorisé cette utilisation;
- g) l'autorisation d'une telle utilisation sera susceptible d'être rapportée, sous réserve que les intérêts légitimes des personnes ainsi autorisées soient protégés de façon adéquate, si et lorsque les circonstances y ayant conduit cessent d'exister et ne se reproduiront vraisemblablement pas. L'autorité compétente sera habilitée à réexaminer, sur demande motivée, si ces circonstances continuent d'exister;

- h) le détenteur du droit recevra une rémunération adéquate selon le cas d'espèce, compte tenu de la valeur économique de l'autorisation;
- i) la validité juridique de toute décision concernant l'autorisation d'une telle utilisation pourra faire l'objet d'une révision judiciaire ou autre révision indépendante par une autorité supérieure distincte de ce Membre;
- j) toute décision concernant la rémunération prévue en rapport avec une telle utilisation pourra faire l'objet d'une révision judiciaire ou autre révision indépendante par une autorité supérieure distincte de ce Membre;
- k) les Membres ne sont pas tenus d'appliquer les conditions énoncées aux alinéas b) et f) dans les cas où une telle utilisation est permise pour remédier à une pratique jugée anticoncurrentielle à l'issue d'une procédure judiciaire ou administrative. La nécessité de corriger les pratiques anticoncurrentielles peut être prise en compte dans la détermination de la rémunération dans de tels cas. Les autorités compétentes seront habilitées à refuser de rapporter l'autorisation si et lorsque les circonstances ayant conduit à cette autorisation risquent de se reproduire;
- l) dans les cas où une telle utilisation est autorisée pour permettre l'exploitation d'un brevet (le "second brevet") qui ne peut pas être exploité sans porter atteinte à un autre brevet (le "premier brevet"), les conditions additionnelles suivantes seront d'application:
 - i) l'invention revendiquée dans le second brevet supposera un progrès technique important, d'un intérêt économique considérable, par rapport à l'invention revendiquée dans le premier brevet;
 - ii) le titulaire du premier brevet aura droit à une licence réciproque à des conditions raisonnables pour utiliser l'invention revendiquée dans le second brevet; et

- iii) l'utilisation autorisée en rapport avec le premier brevet sera incessible sauf si le second brevet est également cédé.

Article 32 Révocation/Déchéance

Pour toute décision concernant la révocation ou la déchéance d'un brevet, une possibilité de révision judiciaire sera offerte.

Article 33 Durée de la protection

La durée de la protection offerte ne prendra pas fin avant l'expiration d'une période de 20 ans à compter de la date du dépôt.(8)

Article 34 Brevets de procédé: charge de la preuve

1. Aux fins de la procédure civile concernant l'atteinte aux droits du titulaire visés au paragraphe 1 b) de l'article 28, si l'objet du brevet est un procédé d'obtention d'un produit, les autorités judiciaires seront habilitées à ordonner au défendeur de prouver que le procédé utilisé pour obtenir un produit identique est différent du procédé breveté. En conséquence, les Membres disposeront, dans au moins une des situations ci-après, que tout produit identique fabriqué sans le consentement du titulaire du brevet sera, jusqu'à preuve du contraire, considéré comme ayant été obtenu par le procédé breveté:
 - a) le produit obtenu par le procédé breveté est nouveau;
 - b) la probabilité est grande que le produit identique a été obtenu par le procédé et le titulaire du brevet n'a pas pu, en dépit d'efforts raisonnables, déterminer quel procédé a été en fait utilisé.
2. Tout Membre sera libre de disposer que la charge de la preuve indiquée au paragraphe 1 incombera au prétendu contrevenant uniquement si la condition visée à l'alinéa a) est remplie ou uniquement si la condition visée à l'alinéa b) est remplie.

3. Lors de la présentation de la preuve du contraire, les intérêts légitimes des défendeurs pour la protection de leurs secrets de fabrication et de commerce seront pris en compte.

Article 39

1. En assurant une protection effective contre la concurrence déloyale conformément à l'article 10*bis* de la Convention de Paris (1967), les Membres protégeront les renseignements non divulgués conformément au paragraphe 2 et les données communiquées aux pouvoirs publics ou à leurs organismes conformément au paragraphe 3.
2. Les personnes physiques et morales auront la possibilité d'empêcher que des renseignements licitement sous leur contrôle ne soient divulgués à des tiers ou acquis ou utilisés par eux sans leur consentement et d'une manière contraire aux usages commerciaux honnêtes (10), sous réserve que ces renseignements:
 - a) soient secrets en ce sens que, dans leur globalité ou dans la configuration et l'assemblage exacts de leurs éléments, ils ne sont pas généralement connus de personnes appartenant aux milieux qui s'occupent normalement du genre de renseignements en question ou ne leur sont pas aisément accessibles;
 - b) aient une valeur commerciale parce qu'ils sont secrets; et
 - c) aient fait l'objet, de la part de la personne qui en a licitement le contrôle, de dispositions raisonnables, compte tenu des circonstances, destinées à les garder secrets.
3. Lorsqu'ils subordonnent l'approbation de la commercialisation de produits pharmaceutiques ou de produits chimiques pour l'agriculture qui comportent des entités chimiques nouvelles à la communication de données non divulguées résultant d'essais ou d'autres données non divulguées, dont l'établissement demande un effort considérable, les Membres protégeront ces données contre l'exploitation déloyale dans le commerce. En outre, les Membres protégeront ces données contre la divulgation, sauf si cela est nécessaire pour protéger le public, ou à moins que des

mesures ne soient prises pour s'assurer que les données sont protégées contre l'exploitation déloyale dans le commerce.

Article 65 Dispositions transitoires

1. Sous réserve des dispositions des paragraphes 2, 3 et 4, aucun Membre n'aura l'obligation d'appliquer les dispositions du présent accord avant l'expiration d'une période générale d'un an après la date d'entrée en vigueur de l'Accord sur l'OMC.
2. Un pays en développement Membre a le droit de différer pendant une nouvelle période de quatre ans la date d'application, telle qu'elle est définie au paragraphe 1, des dispositions du présent accord, à l'exclusion de celles des articles 3, 4 et 5.
3. Tout autre Membre dont le régime d'économie planifiée est en voie de transformation en une économie de marché axée sur la libre entreprise, et qui entreprend une réforme structurelle de son système de propriété intellectuelle et se heurte à des problèmes spéciaux dans l'élaboration et la mise en oeuvre de lois et réglementations en matière de propriété intellectuelle, pourra aussi bénéficier d'un délai comme il est prévu au paragraphe 2.
4. Dans la mesure où un pays en développement Membre a l'obligation, en vertu du présent accord, d'étendre la protection par des brevets de produits à des domaines de la technologie qui ne peuvent faire l'objet d'une telle protection sur son territoire à la date d'application générale du présent accord pour ce Membre, telle qu'elle est définie au paragraphe 2, ledit Membre pourra différer l'application des dispositions en matière de brevets de produits de la section 5 de la Partie II à ces domaines de la technologie pendant une période additionnelle de cinq ans.
5. Un Membre qui se prévaut des dispositions des paragraphes 1, 2, 3 ou 4 pour bénéficier d'une période de transition fera en sorte que les modifications apportées à ses lois, réglementations et pratiques pendant cette période n'aient pas pour effet de rendre celles-ci moins compatibles avec les dispositions du présent accord.

Article 66 Pays les moins avancés Membres

1. Etant donné les besoins et impératifs spéciaux des pays les moins avancés Membres, leurs contraintes économiques, financières et administratives et le fait qu'ils ont besoin de flexibilité pour se doter d'une base technologique viable, ces Membres ne seront pas tenus d'appliquer les dispositions du présent accord, à l'exclusion de celles des articles 3, 4 et 5, pendant une période de 10 ans à compter de la date d'application telle qu'elle est définie au paragraphe 1 de l'article 65. Sur demande dûment motivée d'un pays moins avancé Membre, le Conseil des ADPIC accordera des prorogations de ce délai.
2. Les pays développés Membres offriront des incitations aux entreprises et institutions sur leur territoire afin de promouvoir et d'encourager le transfert de technologie vers les pays les moins avancés Membres pour leur permettre de se doter d'une base technologique solide et viable.

Article 67 Coopération technique

Afin de faciliter la mise en oeuvre du présent accord, les pays développés Membres offriront, sur demande et selon des modalités et à des conditions mutuellement convenues, une coopération technique et financière aux pays en développement Membres et aux pays les moins avancés Membres. Cette coopération comprendra une assistance en matière d'élaboration des lois et réglementations relatives à la protection et au respect des droits de propriété intellectuelle ainsi qu'à la prévention des abus, et un soutien en ce qui concerne l'établissement ou le renforcement de bureaux et d'agences nationaux chargés de ces questions, y compris la formation de personnel.

Article 70 Protection des objets existants

8. Dans les cas où un Membre n'accorde pas, à la date d'entrée en vigueur de l'Accord sur l'OMC, pour les produits pharmaceutiques et les produits chimiques pour l'agriculture, la possibilité de bénéficier de la protection conférée par un brevet correspondant à ses obligations au titre de l'article 27, ce Membre:
- a) nonobstant les dispositions de la Partie VI, offrira, à compter de la date d'entrée en vigueur de l'Accord sur l'OMC, un moyen de déposer des demandes de brevet pour de telles inventions;
 - b) appliquera à ces demandes, à compter de la date d'application du présent accord, les critères de brevetabilité énoncés dans le présent accord comme s'ils étaient appliqués à la date de dépôt de la demande dans ce Membre ou, dans les cas où une priorité peut être obtenue et est revendiquée, à la date de priorité de la demande; et
 - c) accordera la protection conférée par un brevet conformément aux dispositions du présent accord à compter de la délivrance du brevet et pour le reste de la durée de validité du brevet fixée à partir de la date de dépôt de la demande conformément à l'article 33 du présent accord, pour celles de ces demandes qui satisfont aux critères de protection visés à l'alinéa b).

Article 71 Examen et amendements

1. A l'expiration de la période de transition visée au paragraphe 2 de l'article 65, le Conseil des ADPIC examinera la mise en oeuvre du présent accord. Il procédera à un nouvel examen, eu égard à l'expérience acquise au cours de la mise en oeuvre de l'accord, deux ans après cette date et par la suite à intervalles identiques. Le Conseil pourra aussi procéder à des examens en fonction de tout fait nouveau pertinent qui pourrait justifier une modification du présent accord ou un amendement à celui-ci.
1. Nous reconnaissons la gravité des problèmes de santé publique qui touchent de nombreux pays en développement et pays les moins avancés, en particulier ceux qui résultent du VIH/SIDA, de la tuberculose, du paludisme et d'autres épidémies.

2. Nous soulignons qu'il est nécessaire que l'Accord de l'OMC sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (Accord sur les ADPIC) fasse partie de l'action nationale et internationale plus large visant à remédier à ces problèmes.
3. Nous reconnaissons que la protection de la propriété intellectuelle est importante pour le développement de nouveaux médicaments. Nous reconnaissons aussi les préoccupations concernant ses effets sur les prix.
4. Nous convenons que l'Accord sur les ADPIC n'empêche pas et ne devrait pas empêcher les Membres de prendre des mesures pour protéger la santé publique. En conséquence, tout en réitérant notre attachement à l'Accord sur les ADPIC, nous affirmons que ledit accord peut et devrait être interprété et mis en œuvre d'une manière qui appuie le droit des Membres de l'OMC de protéger la santé publique et, en particulier, de promouvoir l'accès de tous aux médicaments. À ce sujet, nous réaffirmons le droit des Membres de l'OMC de recourir pleinement aux dispositions de l'Accord sur les ADPIC, qui ménagent une flexibilité à cet effet.
5. En conséquence et compte tenu du paragraphe 4 ci-dessus, tout en maintenant nos engagements dans le cadre de l'Accord sur les ADPIC, nous reconnaissons que ces flexibilités incluent ce qui suit:
 - a) Dans l'application des règles coutumières d'interprétation du droit international public, chaque disposition de l'Accord sur les ADPIC sera lue à la lumière de l'objet et du but de l'Accord tels qu'ils sont exprimés, en particulier, dans ses objectifs et principes.
 - b) Chaque Membre a le droit d'accorder des licences obligatoires et la liberté de déterminer les motifs pour lesquels de telles licences sont accordées.

- c) Chaque Membre a le droit de déterminer ce qui constitue une situation d'urgence nationale ou d'autres circonstances d'extrême urgence, étant entendu que les crises dans le domaine de la santé publique, y compris celles qui sont liées au VIH/SIDA, à la tuberculose, au paludisme et à d'autres épidémies, peuvent représenter une situation d'urgence nationale ou d'autres circonstances d'extrême urgence.
 - d) L'effet des dispositions de l'Accord sur les ADPIC qui se rapportent à l'épuisement des droits de propriété intellectuelle est de laisser à chaque Membre la liberté d'établir son propre régime en ce qui concerne cet épuisement sans contestation, sous réserve des dispositions en matière de traitement NPF et de traitement national des articles 3 et 4.
6. Nous reconnaissons que les Membres de l'OMC ayant des capacités de fabrication insuffisantes ou n'en disposant pas dans le secteur pharmaceutique pourraient avoir des difficultés à recourir de manière effective aux licences obligatoires dans le cadre de l'Accord sur les ADPIC. Nous donnons pour instruction au Conseil des ADPIC de trouver une solution rapide à ce problème et de faire rapport au Conseil général avant la fin de 2002.
7. Nous réaffirmons l'engagement des pays développés Membres d'offrir des incitations à leurs entreprises et institutions pour promouvoir et encourager le transfert de technologie vers les pays les moins avancés Membres conformément à l'article 66:2. Nous convenons aussi que les pays les moins avancés Membres ne seront pas obligés, en ce qui concerne les produits pharmaceutiques, de mettre en œuvre ou d'appliquer les sections 5 et 7 de la Partie II de l'Accord sur les ADPIC ni de faire respecter les droits que prévoient ces sections jusqu'au 1er janvier 2016, sans préjudice du droit des pays les moins avancés Membres de demander d'autres prorogations des périodes de transition ainsi qu'il est prévu à l'article 66:1 de l'Accord sur les ADPIC. Nous donnons pour instruction au Conseil des ADPIC de prendre les dispositions nécessaires pour donner effet à cela en application de l'article 66:1 de l'Accord sur les ADPIC.

ANNEXE 2

Liste des ARV ayant l'AMM au 25/06/2002

AVIROZ 300mg B/60	RANBAXY
AVOCOMB comp B/60	RANBAXY
AVOLAM 150 mg comp B/60	RANBAXY
COMBIVIR comp B/60	GLAXOWELLCOME
CRIXIVAN 200mg Gél B/360	MERCK SHARP AND DOHME
CRIXIVAN 400mg Gél B/180	MERCK SHARP AND DOHME
EPIVIR 150mg comp B/60	GLAXOWELLCOME
HIVID 0,375mg comp B/100	ROCHE SA
HIVID 0,750mg comp B/100	ROCHE SA
INVIRASE 200mg Gél B/270	ROCHE SA
NEVIPAN 200 mg comp B/60	RANBAXY
TRIXIVIR comp B/60	GLAXOWELLCOME
VIDEX 100mg comp FI/60	BRISTOL-MYERS-SQUIBB
VIDEX 150mg comp FI/60	BRISTOL-MYERS-SQUIBB
VIDEX 25mg comp FI/60	BRISTOL-MYERS-SQUIBB
VIDEX 50mg comp FI/60	BRISTOL-MYERS-SQUIBB
VIDEX sol FI/2g	BRISTOL-MYERS-SQUIBB
VIDEX sol FI/4g	BRISTOL-MYERS-SQUIBB
VIRAMUNE 200mg comp B/60	BOEHRINGER INGELHEM
VIRAMUNE 50mg/5ml sol FI/240	BOEHRINGER INGELHEM
ZERT 15mg Gél B/56	BRISTOL-MYERS-SQUIBB
ZERT 1mg/ml Pdre sol FI/200ml	BRISTOL-MYERS-SQUIBB
ZERT 20mg Gél B/56	BRISTOL-MYERS-SQUIBB
ZERT 30mg Gél B/56	BRISTOL-MYERS-SQUIBB
ZERT 40mg Gél B/56	BRISTOL-MYERS-SQUIBB
ZIAGEN 20mg/ml sol FI/240ml	GLAXOWELLCOME
ZIAGEN 300mg comp B/60	GLAXOWELLCOME

ANNEXE 3

Les antiretroviraux figurants sur la liste des médicaments essentiels en vigueur au Mali. Arrêté Interministériel n°00 2977/MS-MEF-SG du 3/11/2000

Didanosine (DDI)	Comp	150 mg
Didanosine (DDI)	Comp	100 mg
Didanosine (DDI)	Comp	50 mg
Didanosine (DDI)	Comp	25 mg
Didanosine (DDI)	Sol	2 g
Didanosine (DDI)	Sol	4 g
Indinavir	Gél	400 mg
Indinavir	Gél	200 mg
Lamivudine	Comp	150 mg
Lamivudine et Zidovudine	Comp	(150 + 300mg)
Lamivudine	Sol	10 mg/ml, 240 ml
Nevirapine	Comp	200 mg
Stavudine	Comp	40 mg
Stavudine	Comp	30 mg
Stavudine	Comp	20 mg
Stavudine	Comp	15 mg
Stavudine	Sol	1 mg/ml, 200 ml
Zidovudine (AZT)	Gél	250 mg

ANNEXE 4

CORRESPONDANCE ENTRE NOM COMMERCIAL ET DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE(DCI).

NOM COMMERCIAL	DCI
AGENERASE	AMPRENAVIR
AVIROZ	ZIDOVUDINE
AVOCOMB	ZIDOVUDINE+LAMIVUDINE
AVOLAM	LAMIVUDINE
AVOSTAV	STAVUDINE
COMBIVIR	ZIDOVUDINE+LAMIVUDINE
CRIXIVAN	INDINAVIR
EPIVIR	LAMIVUDINE
HIVID	ZALCITABINE
INVIRASE, FORTONASE	SAQUINAVIR
NEVIPAN	NEVIRAPINE
NORVIR	RITONAVIR
RESCRIPTOR	DELAVIRDINE
RETROVIR	ZIDOVUDINE
SUSTIVA, STOCRIN	EFAVIRENZ
VIDEX	DIDANOSINE
VIRACEPT	NELFINAVIR
VIRAMUNE	NEVIRAPINE
ZERT	STAVUDINE
ZIAGEN	ABACAVIR

ANNEXE 5

ANNEXE 6

FICHE SIGNATELIQUE

NOM :TOURE

PRENOMS :SANABA KARAMOKO

TITRE :A PROPOS DE LA PRISE EN CHARGE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH :CAS DE L'IMAARV.

ANNEE :2002

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la faculté de médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie du Mali.

RESUME

Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective, d'une part sur l'approvisionnement et la distribution des ARV et d'autre part sur les prescriptions d'ARV chez 58 patients dans deux des trois centres accrédités pour cela : l'hôpital Gabriel Touré et le Cesac de Bamako.

Cette étude a montré que deux grossistes approvisionnaient officiellement le Mali en ARV : la PPM pour le public (à prix subventionné) et Laborex pour le secteur privé. Au niveau des deux sites, 50% des changements de schéma thérapeutique ont eu pour cause la rupture de stock.

74,14% des patients étaient sous traitement antirétroviral depuis moins de 6 mois. 100% des patients étaient sous trithérapie dont 58,62% pour le schéma 2IN + 1IP. L'association Combivir-Crixivan a été la plus représentée soit 25,86%. Les patients observants ont été les plus représentés soit 55,17%. Les troubles gastriques ont été les effets indésirables les plus représentés soit 18,1%. Tous les patients étaient subventionnés par le gouvernement Malien pour l'achat de leurs ARV.

MOTS CLES : ARV , infection à VIH, IMAARV.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur engagement .

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leurs estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je soit couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.