

ANNÉE 2020

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mathilde Le Bihan

Présentée et soutenue publiquement le 3 Juin 2020

*Le circuit de distribution du médicament en Afrique : cas des pays membres de
l'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine.*

Président : **Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de
conférences Pharmacologie et Pharmacocinétique**

Membres du jury : **Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie
thérapeutique**
Mme Thuy Mai BUI VAN, Pharmacien
Mme Nathalie RADEMBINO, Docteur en Pharmacie

Remerciements

À mon directeur de thèse, Jean-Michel Robert, merci de m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse et d'avoir pris le temps de m'orienter non seulement, pour la rédaction de ma thèse, mais aussi vers la voie professionnelle. En effet, vos enseignements, vos conseils et votre confiance tout au long de mes études de pharmacie ont été précieux et ont su m'aiguiller dans ce début de carrière professionnelle.

À ma présidente de jury, Christine Bobin-Dubigeon, je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et pour vos enseignements au cours de mes études supérieures.

À Thuy Mai Bui Van, membre du jury, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe pendant deux ans. Je tenais sincèrement à vous remercier pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre confiance. Vos conseils, votre soutien, votre volonté de partager et de transmettre votre savoir ont été un véritable moteur et m'ont poussé chaque jour à donner le meilleur de moi-même. Je suis très reconnaissante envers vous pour toutes les opportunités que vous m'avez offertes.

À Nathalie Radembino, membre du jury, que je remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Merci pour tes précieux conseils, le partage de ton expérience et ta bonne humeur, j'ai été ravie de travailler à tes côtés pendant ces deux ans.

À Catherine, pour son aide et ses précieux conseils.

À tous mes enseignants et la faculté de Pharmacie de Nantes, pour m'avoir fourni, tout au long de ces années, les clés essentielles préparant mon avenir professionnel ; et particulièrement, Mme Sophie Fougeray, Mme Aurore Vergnoux, Mme Christine Herrenknecht, Mme Dominique Navas et Mr Stéphane Birklé de m'avoir accueilli dans leurs laboratoires et leurs services respectifs où j'ai appris beaucoup, non seulement sur le plan professionnel mais aussi sur le plan humain.

À mes parents, à Pierre, Juliette, Fiona, et la petite Lise, et à ma famille, pour tout leur soutien lors de ces longues années d'études semées d'embûches. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenu notamment lors de mes premières années qui furent très difficiles sur le plan physique ; sans vous je n'aurais pas eu la chance de finir ce parcours.

À mes amis d'enfance toujours présent dans chacune des étapes importantes de ma vie, Guillaume, Annie, Caroline, Gaëlle, Guillaume, Gauthier, Bastien et Clémence, pourvu que ça dure.

À Clémentine, mon binôme, pour tous ces petits instants de bonheurs. Sans toi les souvenirs de TP et de rédaction de compte rendu ne m'auraient pas donné autant le sourire. Merci d'avoir été là dans les bons moments, comme dans les mauvais. Je suis heureuse de t'avoir rencontré et d'avoir partagé toutes ces années à tes côtés. On finit par voir le bout de ces études finalement ! Je te souhaite une longue vie pleine de succès et de réussite tant sur le plan personnel que professionnel, car tu le mérites.

À Emmanuelle, connue sur les bancs de la fameuse première année, merci pour tous ces fous rires, ses larmes et ses joies. Tu as été une fidèle acolyte toutes ces années, toujours à l'écoute, malgré la distance et j'espère que cette amitié durera le plus longtemps possible.

À Clotilde, un grand merci pour ton soutien indéfectible lors de l'élaboration de cette thèse, merci pour tous ces moments passés au téléphone lors de nos rédactions respectives. Sans quoi, ce travail n'aurait pas eu la même saveur et je suis contente que tu m'es suivie de l'autre côté de l'atlantique pour que tu puisses toujours répondre à mes appels nocturnes !

À mes amis de faculté, pour tous ces cours, ces TP, ces soirées et bien plus encore, qui ont fait de mes années facultés ce qu'elles sont, merci Léa, Maureen, Dounia, Victoire, Pantéa, Camille, Vincent et tous les autres.

À mes amis de Master 2, pour cette laborieuse année passée ensemble, et pour toutes celles à venir. Merci Mathilde et Monica mes co-apprenties, Charlotte, Mathilde, Guillaume, Demanthi, Ghislain, Julie, Paul, Noémie, Rémi et Christelle pour votre bonne humeur et votre soutien.

À mes collègues de Gentilly, merci à Lysa, Vincent et Nolwenn pour leur aide et leur confiance lors de mon année d'alternance. À Patricia, Joséphine, Lucile, Charlie, Christine, Valérie, Eléonore, au COE et tout le département de la région AMEE, j'ai été ravie de travailler à vos côtés pendant ces deux belles années.

À mes maîtres de stages, Elise Chauvel et Vincent Fouché qui m'ont permis de connaître le métier de pharmacien et de trouver ma voie vers les affaires réglementaires.

Table des matières

Introduction	9
Partie 1 : Limites et enjeux du marché pharmaceutique en Union Economique et Monétaire d'Afrique de l'Ouest.	12
1.1. Historique.....	12
1.1.1. Les conséquences de la colonisation en l'Afrique de l'Ouest.....	12
1.1.2. Les organisations politiques et économiques d'Afrique de l'Ouest.....	15
1.2. Les réglementations s'appliquant aux industries pharmaceutiques en UEMOA	16
1.2.1. Cadre réglementaire et législatif s'appliquant aux industries de santé en UEMOA, exemple de la Côte d'Ivoire :.....	18
1.3. Les Agences nationales de réglementation pharmaceutique	19
1.3.1. Les agences nationales de réglementation pharmaceutique de l'UEMOA	20
1.3.2. L'Agence Africaine des Médicaments	28
1.4. Contexte socio-économique des pays de l'UEMOA.....	28
1.4.1. Bénin	29
1.4.2. Burkina Faso.....	29
1.4.3. Côte d'Ivoire.....	30
1.4.4. Guinée-Bissao	30
1.4.5. Mali	31
1.4.6. Niger.....	31
1.4.7. Sénégal	32
1.4.8. Togo.....	32
1.4.9. Un marché potentiel pour le secteur pharmaceutique ?.....	33
1.5. L'Etat de santé de la population de l'Afrique de l'Ouest	33
1.5.1. Mondialisation et apparition de nouvelles maladies.....	34
1.5.2. Mise en place de mesures sanitaires et prémisse d'un système de santé.....	34
1.5.3. L'état de santé actuel en Afrique de l'ouest.....	34
1.5.4. Une transition épidémiologique ?.....	39
Partie 2 : Les différentes procédures d'enregistrement au sein de l'UEMOA	41
2.1. Procédures Nationales	41
2.2. Procédures régionales.....	44
2.2.1. Procédure mutuelle de la CEDEAO	44
2.3. Procédures alternatives.....	44
2.3.1. La préqualification de l'OMS.....	45
2.3.2. Procédure alternative pour les produits finis pharmaceutiques préqualifiés par l'OMS	48
2.4. Les procédures collaboratives	48

2.4.1. Procédure collaborative accélérée pour les produits finis pharmaceutiques préqualifiés par l’OMS.....	48
2.4.2. Procédure collaborative accélérée pour les produits finis pharmaceutiques agréés par une autorité de réglementation stricte	50
2.5. Procédure collaborative de l’EMA : l’article 58	51
2.6. Procédure collaborative de la FDA : le PEPFAR (President's Emergency Plan for AIDS Relief)	54
2.7. Procédure collaborative de SwissMedic pour la délivrance d’avis scientifiques et l’autorisation de mise sur le marché de « global health products »	55
Partie 3 : Circuit du médicament et accessibilité.....	58
3.1. Les Bonnes Pratiques de fabrication : contextes et limites.	58
3.1.1. Un marché soumis à l’importation	58
3.1.2. Une fabrication locale en développement	59
3.1.3. Le défi de la mise en place des bonnes pratiques de fabrication	62
3.2. Le circuit de distribution	65
3.2.1. Un système fragmenté et des bonnes pratiques de distribution difficiles à mettre en place	65
3.2.2. Une sélection rationnelle des médicaments.....	65
3.2.3 Le système de santé ouest africain.	66
3.2.4. Les systèmes d’approvisionnement en UEMOA.....	70
3.2.3. La Fixation du prix du médicament.....	78
3.2.4. Financement des soins de santé.....	81
3.3. La contrefaçon, la gangrène du marché pharmaceutique africain	86
3.4. Le développement du marché des génériques	88
Discussion : Les partenariats public-privés sont-ils devenus essentiels au maintien de la Santé Publique en Afrique ?	92
Etude de cas : stratégie de mise à disposition du fexinidazole en Afrique Subsaharienne.....	100
La trypanosomiase humaine africaine.....	100
Cycle parasitaire	100
Clinique	102
Epidémiologie	102
Diagnostic et traitement.....	103
Programme de l’OMS pour l’élimination de la maladie du sommeil.....	104
Développement préclinique et clinique du fexinidazole	105
Article 58.....	109
Enregistrement en République Démocratique du Congo	111
Fabrication.....	111
Distribution.....	111
Conclusion.....	113
Références bibliographiques	115

Annexe 1 : Pays d’Afrique de l’ouest et de l’UEMOA.....	136
Annexe 2 : Maladies tropicales négligées	137
Annexe 3 : Fonctions des ANRP en UEMOA.....	138

Tableaux et figures

Figure 1: Importations et exportations de produits pharmaceutiques des principaux pays africains en 2014 (en millions de dollars US).....	59
Figure 2 : Systèmes d'approvisionnement et de distribution des médicaments et autres produits de santé au Mali.	74
Figure 3 : Cycle parasitaire de <i>Trypanosoma brucei</i>	101
Figure 4 : Procédure de demande d’opinion scientifique de l’EMA pour le Fexinidazole	110

Liste des sigles et abréviations

ACAME : Association africaine des centrales d'achats des médicaments essentiels

ADPIC : Aspects des droits de propriété intellectuelle touchant au commerce

AEF : l'Afrique équatoriale française

AMA : Agence africaine des médicaments

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMRH : l'Harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique

ANRP : Autorité nationale de réglementation pharmaceutique

ANVSSP : Agence nationale de la vaccination et des soins de santé primaires

AOF : l'Afrique occidentale française

APIMF : Active pharmaceutical ingredient master file

ASAQ : Artesunate + Amodiaquine

BPD : Business partners for development

BPD : Bonnes pratiques de distribution

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

CAF : Coût, assurance et fret

CAME : Centrale d'achat des médicaments essentiels et des consommables médicaux

CAMEG : Centrale d'achat de médicaments essentiels et générique et de consommables médicaux

CAMEG : Centrales d'achat de médicament génériques

CAMICS : Cellule d'appui aux mutuelles de santé, aux IPM et aux comités de santé

CDC : Contrôle et la prévention des maladies ou centers for disease control and prevention

CEDEAO : Communauté économique des États de l'Afrique de l'ouest

CHMP : Comité des médicaments à usage humain

CICS : Centre d'information sur la santé

CNAM : Centre national d'appui à la lutte contre la maladie

CNUCED : Conférence des Nations Unies sur le commerce et le développement

CPP : Certificat de produit pharmaceutique

CSU : Couverture de santé universelle

CTD : Commun technical document

CTEM : Commission technique d'enregistrement des médicaments et autres produits pharmaceutiques

DCI : Dénomination commune internationale

DGPML : Direction générale de la pharmacie, du médicament et des laboratoires

DIPHARM : Direction de la pharmacie et du médicament

DMPT : Direction de la médecine et pharmacopée traditionnelles

DNDi : Drugs for neglected diseases initiative

DPL : Direction de la pharmacie et des laboratoires

DPLET : Direction des pharmacies, des laboratoires et des équipements techniques

DPLMT : Direction de la pharmacie et des laboratoires et de la médecine traditionnelle

DPM : Direction des pharmacies et du médicament ou direction de la pharmacie et du médicament

DPMED : Direction de la pharmacie, du médicament et des explorations diagnostiques

DPML : Direction de la pharmacie, du médicament et des laboratoires

DRC : Dépôts répartiteurs des cercles

DRLP : Direction de la réglementation et des licences pharmaceutiques

ECOMOG : Economic community of west african states cease-fire monitoring group

EMA : European medicines agency

EPAR : European public assessment report

FDA : Food and drug administration

Franc CFA : Franc de la communauté financière africaine

GAVI : Alliance du vaccin ou global alliance for vaccines and immunization

GSDF : Fond mondial pour le développement durable

ICH : Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain

IRFS : Institut de recherche et de formation en sciences de la santé

LANSPEX : Laboratoire national de sante publique et d'expertise

LCR : liquide céphalo-rachidien

LNCQ : Laboratoire national de contrôle qualité

MAGHP : Marketing authorisation for global health products

MINUSMA : Mission multidimensionnelle intégrée des Nations Unies pour la stabilisation au Mali

MSF : Médecins sans frontières

NECT : nifurtimox-eflornithine combination therapy

NEPAD : New Partnership for African Development

OIT : Organisation internationale du travail

OMC : Organisation mondiale du commerce

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONG : Organisation non gouvernementale

ONPPC : Office national des produits pharmaceutiques et chimiques

ONU : Organisation des Nations Unies

ONUDI : Organisation des Nations Unies pour le développement industriel

OOAS : l'organisation ouest africaine de la santé

PEPFAR : President's emergency plan for AIDS relief

PIB : Produit intérieur brut

PMPA : Pharmaceutical manufacturing plan for Africa

PNA : Pharmacie nationale d'approvisionnement

PNUD : Programme des Nations Unies pour le développement

PPM : Pharmacie Populaire du Mali

PPP : Partenariats public-privé

PRAC : Pharmacovigilance risk assessment committee

PSUR : Periodic safety update report

RCAM : Régime canadien d'accès aux médicaments

SDAME : Schéma directeur d'approvisionnement et de distribution des médicaments essentiels

SIAPS : Systems for improved access to pharmaceuticals and services

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SPF : Social protection floor

SRA : Stringent regulatory authorities

TDPRVP : Tropical disease priority review voucher program

TgsGP : T. b. gambiense specific glycoprotein

THA : Trypanosomiase humaine africaine

UEMOA : Union économique et monétaire ouest Africaine

UNICEF : Fonds des Nations Unies pour l'enfance

USAID : United States agency for international development

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

WHO : World health organisation

ZaZiBoNa : le Zimbabwe, la Zambie, le Botswana et la Namibie de la Communauté de développement de l'Afrique australe

Introduction

L'accessibilité des produits de santé en Afrique Subsaharienne est un enjeu majeur de Santé Publique. Des mécanismes réglementaires sont actuellement mis en place pour améliorer le circuit de distribution donnant accès aux médicaments et aux produits de santé, en particulier dans les pays de l'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine (UEMOA) (Annexe 1). L'exposé décrira le circuit du médicament de la mise sur le marché, en passant par la fabrication et la distribution en gros, jusqu'à la délivrance aux patients. (1) (2)

Le budget alloué à la santé sur le continent Africain est faible, et cela nuit à la disponibilité des produits de santé. Les chiffres sont sans appel, ils montrent qu'à travers le monde, les dépenses dédiées à la santé des pays en développement ne représentent qu'en moyenne 3% de leurs Produit National Brut : c'est près de deux fois moins que les pays industrialisés. Dès lors, seulement 20% des dépenses totales de santé sont assurées par le secteur public alors que ce nombre s'élève à 63% dans les pays industrialisés. Ces données-sous entendent donc que les populations des pays en développement ont un reste à charge bien plus important que les populations des pays riches. (3)

Les contextes politiques, réglementaires et économiques peuvent expliquer ces difficultés d'accessibilité notamment en Afrique subsaharienne où dans plus de la moitié des pays seuls 10% de la population bénéficie d'une couverture sociale. L'Afrique subsaharienne connaît également un problème de distribution, en effet son circuit est très fragmenté, notamment à cause d'un manque d'infrastructure, cela contribue donc aussi à une mauvaise disponibilité des produits de santé. (1)

L'étude des systèmes mis en place dans la région de l'UEMOA va permettre de mettre en lumière quelques limites auxquelles sont confrontés les différents acteurs œuvrant à l'accessibilité des produits de santé en Afrique Subsaharienne. Ces limites, notamment économiques et réglementaires expliquent pourquoi, malgré une forte demande en produits de santé, l'offre reste inadaptée aux besoins de la population. Les gouvernements, les industriels et les partenaires de développement internationaux ont donc un rôle crucial à jouer pour mettre en œuvre des solutions.

En effet, les gouvernements de l'UEMOA sont récents et pour la plupart fragiles mais ils doivent œuvrer à établir des réglementations encadrant les produits de santé. Ainsi les agences nationales de réglementations pharmaceutiques (ANRP) manquent encore de ressources pour permettre un suivi des enregistrements, des variations, des contrôles qualité et des inspections.

Les conditions économiques rendent aussi difficiles l'application au niveau local des bonnes pratiques de fabrications et de distributions (BPF et BPD), quand elles existent. De plus, lorsque les sites de fabrications se trouvent en dehors du continent, cela rallonge beaucoup le circuit de distribution, les intermédiaires sont donc nombreux, ce qui rend leurs contrôles difficiles et augmentent les coûts. Par conséquent, les prix sont très élevés alors que généralement les patients ne possèdent aucune sécurité

sociale et vivent en dessous du seuil de pauvreté. Ces différents points provoquent donc l'essor des marchés parallèles souvent en proie à la contrefaçon et à la falsification. (1)

Les laboratoires pharmaceutiques ont également un rôle à jouer dans l'accessibilité des médicaments, mais ce n'est pas si simple. En effet, ces derniers sont tenus à des objectifs financiers pour assurer leurs viabilités, ils sont donc contraints de s'adapter au marché. Ainsi, les pays développés représentent près de 87% du marché total du médicament pour seulement 18,7% de la population mondiale. Les industries pharmaceutiques axent par conséquent leurs stratégies de recherche et de développement vers des pathologies courantes touchant les pays développés ce qui explique que certaines maladies tropicales sont parfois dites « *négligées* » (Annexe 2). Car les laboratoires pharmaceutiques doivent souvent renoncer à développer des molécules pour ces maladies ne possédant pas de traitement efficace, du fait d'un potentiel manque de retour sur investissement lié à la pauvreté des malades et à la défaillance des systèmes d'approvisionnement et de distribution en gros. La trypanosomiase humaine africaine (THA) était un exemple très concret, de ce paradoxe dans les années 2000. En effet, bien qu'à cette époque la maladie menaçait plus de 60 millions de personnes, les traitements pour les 300 000 personnes touchées étaient anciens et inadaptés.

Cela s'explique par la durée des travaux de recherche pour un médicament, qui est souvent longue, en moyenne 10 ans, avec des coûts très élevés. En 2012, ils atteignaient en moyenne à 900 millions de dollars \$. (2) Les brevets des médicaments étant octroyés pour 20 ans cela laisse environ dix ans au laboratoire pour obtenir son retour sur investissement avant l'arrivée des génériques sur le marché. Ces contraintes de coût et de temps expliquent les prix élevés des nouveaux médicaments. Les coûts sont régulés par des politiques particulières et pris en charge par la plupart des assurances maladies des pays développés pour garantir l'accessibilité des populations aux médicaments les plus innovants. Mais ce n'est pas le cas dans les pays en développement où les prix des médicaments peuvent atteindre des sommes records. L'accès aux médicaments est donc très inégal selon le lieu de vie sur la planète. Les maladies chroniques comme les cancers, le diabète ou encore les maladies neuropsychiatriques sont ainsi mal prises en charge dans les pays en développement et représentent une mortalité quatre fois plus élevée que dans les pays développés. Mais des solutions existent, en effet les laboratoires sont désormais de plus en plus encouragés à développer des produits pour les pays en voies développement notamment grâce au soutien de partenaires publics et privés qui participent à la recherche, au financement et à la distribution des produits.

Le soutien de partenaires de développement internationaux privés comme publics (comme l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la Banque Mondiale ou la Fondation Bill et Mélinna Gates) est donc majeur pour permettre le maintien de la Santé Publique dans le monde entier et en particulier dans les régions sous-développées. Ces organisations privées collectent des fonds pour permettre de financer des programmes de recherche fondamentale d'organismes publics. Ils soutiennent aussi les principales agences réglementaires internationales dans la mise en place de collaborations afin

d'améliorer la revue des dossiers et de raccourcir les délais d'enregistrements, permettant la mise sur le marché plus rapide des produits de santé essentiels. Ils participent également à améliorer les processus de fabrication et de distribution. Toutes ces mesures encouragent les laboratoires et les gouvernements, à améliorer l'accès aux soins. Confrontés à un enjeu éthique, de nombreux laboratoires s'engagent de plus en plus à améliorer l'accessibilité des soins à travers ces partenariats, tout en y trouvant des intérêts en contrepartie. Cela se traduit par des dons de médicaments, des réductions de prix, des participations à des programmes préventifs ou encore à des investissements en recherche et développement.

Le premier exemple marquant de ces partenariats furent les dons de traitements contre l'onchocercose, avec « *le programme africain de lutte contre l'onchocercose* » de 1987. Le laboratoire Merck & Co mit alors gratuitement à disposition de plus de 60 millions de personnes l'ivermectine. La distribution fut assurée par plusieurs organisations comme l'OMS, le Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) ou la Banque Mondiale en Afrique, puis au Moyen Orient et en Amérique du Sud. Un autre exemple du type, fut l'octroi de droits de licence et la cession par Gilead, des droits d'exploitation de certains de ses brevets de ses médicaments contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), afin de permettre la production de génériques et de favoriser l'accès aux traitements aux populations les plus défavorisées.

(3) (4) (5)

C'est dans ce contexte que plusieurs organisations comme la *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi) concentrent leurs travaux sur les maladies négligées comme la trypanosomiase humaine africaine, la leishmaniose ou la maladie de Chagas.

Les derniers exemples en date sont par exemple, le plan de vaccination dans le cadre de la l'éradication de la poliomyélite ou bien le développement d'un nouveau traitement contre la maladie du sommeil, le Fexinidazole détaillé à la fin de cet exposé. (6)

A l'heure actuelle, ces partenariats impliquant l'industrie pharmaceutique ont permis depuis 2000 de venir en aide à 539 millions de personnes, soit près de deux tiers de la population d'Afrique subsaharienne. En 2005, les dépenses allouées à ces partenariats public-privés (PPP) par les laboratoires représentaient une somme annuelle de 1,4 milliard de dollars pour un coût total de ces projets estimé à 4,4 milliards de dollars.(3)

Cet exposé va détailler le fonctionnement du circuit du médicament en UEMOA, ses acteurs et ses enjeux. La première partie va permettre de comprendre comment les institutions économiques et réglementaires sont actuellement structurées dans cette région et quels sont les actuels enjeux de santé. La seconde partie montrera les différentes stratégies d'enregistrement des produits de santé au sein de l'UEMOA. La troisième partie décrira l'actuel circuit de distribution du médicament et les enjeux d'accessibilité auxquels la région doit faire face. Enfin, l'exposé se terminera par une discussion sur le rôle des partenariats public-privés dans l'amélioration de l'accès aux médicaments, illustré par le cas particulier du Fexinidazole en Afrique Centrale qui est un bon exemple des futurs projets qui pourraient être mis en œuvre en UEMOA.

Partie 1 : Limites et enjeux du marché pharmaceutique en Union Economique et Monétaire d'Afrique de l'Ouest.

Les pays de l'Afrique de l'Ouest sont des pays récents et en pleine évolution. Ces États sont tous devenus indépendants il y a quelques décennies et la création de leurs frontières date seulement de la fin du XIX^{ème} siècle. Les institutions réglementaires et juridiques ont donc été mises en place récemment et doivent s'adapter rapidement au développement économique. Le développement économique inclut le marché de la santé et plus particulièrement le marché pharmaceutique.

1.1. Historique

Pour comprendre l'organisation actuelle de l'UEMOA, il faut comprendre son histoire et notamment celle du siècle dernier. En effet, les instances réglementaires, la législation et le système de santé sont nés à l'époque coloniale puis ont évolué par la suite, pour devenir ce qu'elles sont aujourd'hui. En comprenant leurs histoires il est possible de mieux comprendre leurs limites et tenter de trouver des points d'amélioration.

1.1.1. Les conséquences de la colonisation en l'Afrique de l'Ouest

Un découpage aléatoire

Du X^{ème} siècle jusqu'au début de la colonisation au XVI^{ème} siècle, l'Afrique subsaharienne était constituée d'empires, comme l'Empire du Ghana, du Mali ou du Kanem-Bornu (actuels Tchad et Nigéria). L'étatisation telle qu'elle est connue aujourd'hui est le résultat du traité de la Conférence de Berlin, signé le 26 février 1885. Ce traité a permis aux pays colonisateurs, d'établir des règles de conduites dans l'attribution de leurs colonies africaines en limitant les conflits armés. Mais, il a eu pour conséquence de scinder les empires préexistants au détriment des populations locales. Ce découpage aléatoire des frontières a eu un impact important sur le fonctionnement au long terme de la région. (7)

A l'issue de cette conférence, la France, le Portugal, le Royaume-Uni, la Belgique et l'Allemagne se sont partagé les territoires d'Afrique subsaharienne.

Ainsi, la position de l'Allemagne en Afrique centrale et en Afrique de l'ouest, fut redéfinie, elle prit possession du Togo, du Cameroun et de l'Afrique Orientale Allemande. Le Portugal conserva la souveraineté du Cap Vert et de la Guinée Bissao et plus tard, de l'embouchure du Congo grâce au traité du 26 février 1884 conclu avec les britanniques. L'empire Britannique quant à lui, gardât son emprise sur la Côte-de-l'Or (devenue Ghana), la Sierra Leone et le Nigéria. (8)

La France peu après la signature du traité, en 1895 fonda l'Afrique Occidentale Française (AOF) puis en 1910, l'Afrique équatoriale française (AEF). L'AOF regroupait le Dahomey (devenu Bénin), la Haute-Volta (devenue Burkina Faso), la Côte d'Ivoire, la Guinée, le Soudan français (devenu Mali), la Mauritanie, le Niger, le Sénégal, et le Togo. Tandis que l'AEF comprenait le Congo français, le Gabon, l'Oubangui-Chari (actuelle République Centrafricaine) et le Tchad.

Le Roi de Belgique, Léopold II conserva à titre privé, « *l'Etat indépendant du Congo* », où il exerça de nombreux actes de tortures. À la suite de nombreux scandales, le territoire fut confié à la Belgique en 1908 et renommé, le Congo Belge. (9) L'Espagne obtint, quant à elle, la Guinée Equatoriale.

Néanmoins à la fin de la première guerre mondiale, le Togo et le Cameroun, colonies allemandes, furent confiées par la Société Des Nations en 1920 à la France. Tandis que le Rwanda et le Burundi furent intégrés au Congo Belge. (10) (11)

Cette répartition explique aujourd'hui la plupart des langues officielles dans les pays d'Afrique de l'ouest et d'Afrique centrale. Ils sont donc principalement francophones et anglophones, à l'exception de la Guinée-Bissao, lusophone et de la Guinée Equatoriale, hispanophone.

Politiques centralisées et politiques libérales

Les fondements politiques et législatifs actuellement en vigueur, s'expliquent aussi en partie par les régimes mis en place durant l'époque coloniale. Par exemple, la France a mis en place un système de gouvernance directe « *direct rule* », centralisée depuis la métropole, tandis que les britanniques ont opté pour « *l'indirect rule* », installant une distance socio-culturelle entre les colons et les peuples colonisés. (12)

L'impact de cette gestion sur les systèmes pharmaceutiques actuels des pays africains anglophones et francophones est toujours visible, ces derniers prévoient un circuit de distribution encore largement encadré par l'Etat tandis que les pays anglophones possèdent un fonctionnement plus libéral. (13)

Les systèmes de Santé s'appuient également sur les formations sanitaires mises en place au début du XIX^{ème} siècle, dont des dispensaires, des hôpitaux, des maternités, et des établissements d'enseignements. Mais aussi les réglementations, par exemple les pharmacies d'officines furent réglementées dès 1826 au Sénégal et légiférées en 1926 au Cameroun. (14)

Ces deux types de politiques très différentes de gouvernance ont beaucoup impacté la façon dont la décolonisation s'est effectuée. La première indépendance en Afrique de l'Ouest fut déclarée par le Ghana le 6 mars 1957 à la suite des manifestations indépendantistes menées par Kwame Nkrumah. La configuration du système colonial britannique, en gérance indirecte, facilitera le départ des colons.

A l'inverse le départ de la France fut plus délicat. En effet, cette dernière opta d'abord pour une décentralisation des pouvoirs en 1956 par la loi-cadre Defferre, mettant en place des élites pro-françaises dans chaque colonie.

La politique directe ainsi menée par la France, explique d'ailleurs pourquoi des indépendantistes majeurs comme Léopold Senghor, Félix Houphouët-Boigny ou Modibo Keïta étaient auparavant des ministres Français, ou encore Sékou Touré qui était le vice-président de l'Assemblée. En 1957, Houphouët-Boigny créa le Conseil de l'Entente, un groupe d'entente diplomatique et financière regroupant le Niger, la Côte d'Ivoire, la Haute-Volta (Burkina Faso) et Dahomey (Bénin). La branche douanière de ce conseil sera le précurseur de la Communauté économique des États de l'Afrique de l'Ouest (CEDEAO).

En 1958, De Gaulle, alors président du Conseil des ministres français, se lança dans une tournée africaine et mit en place le Référendum du 28 septembre 1958 visant notamment à créer la « *Communauté Française* », institution pseudo-fédérale, accordant plus d'autonomie. La Guinée vota

contre et ainsi accéda à l'indépendance en le 2 octobre 1958. Par la suite, l'ensemble des colonies Françaises d'Afrique obtinrent leurs indépendances entre 1959 et 1960.

A Léopoldville au Congo Belge, le premier soulèvement indépendantiste eu lieu en Janvier 1959. Ce qui poussa alors le gouvernement Belge à autoriser les partis nationalistes et à organiser des élections législatives précipitées qui débouchèrent sur l'indépendance le 30 Juin 1960. Le Burundi et le Rwanda suivront et deviendront indépendants en 1962.

Les colonies britanniques obtiendront leurs indépendances aux mêmes périodes, le Nigéria le 1er octobre 1960, la Sierra Leone le 27 avril 1961 et enfin de la Gambie le 18 février 1965. Les anciennes colonies Allemandes, le Cameroun et le Togo, sous tutelle Française depuis 1919 deviennent autonomes puis indépendantes en janvier et avril 1960. (15) (16)

La Guinée Equatoriale, colonie espagnole très isolée et déjà autonome obtînt quant à elle son indépendance en 1968 mais sombrât aussitôt dans la dictature de son premier président Macias Nguema. (17)

Les derniers pays de la région à prendre leurs indépendances seront l'Angola, la Guinée-Bissao et le Cap-Vert, colonies portugaises, respectivement, le 11 novembre 1975, le 10 septembre 1974 et le 5 juillet 1975 après la chute de la dictature salazariste. (18) (19) (20)

Des instabilités politiques persistantes

À la suite de la vague de décolonisation, la revendication des frontières devient un enjeu de politique locale. Ainsi, la Haute-Volta séduit par un projet d'union africaine développé par l'idéologie panafricaine des années 1950, abolit sa frontière avec le Ghana jusqu'en 1964. A contrario, certains peuples menés par des élites nationalistes comme les Sanwi, les Ewé ou les Katangais séparés par la colonisation luttèrent pour la reconnaissance de nouvelles frontières, leurs assurant une unité ethnique. Les Ewé ont ainsi revendiqué, le Togoland, aux frontières fondées par les colons allemands et dissoutes après la première mondiale et non les frontières antérieures à la colonisation. Ce choix paradoxal, montre l'impact fort de la colonisation sur la distribution et la migration des peuples qui est encore à l'heure actuelle à l'origine de conflits.

Les frontières furent aussi et surtout instrumentalisées par les partis politiques prétendant au pouvoir. Ce fut le cas par exemple, au Sénégal où l'opposition à Senghor fut très importante à la frontière Guinéenne. (21)

Les coups d'États et les guerres civiles furent ainsi nombreux et le demeurent encore aujourd'hui. Le climat géopolitique instable de la région pousse les forces armées nationales et internationales à intervenir régulièrement en Afrique subsaharienne malgré les proclamations d'indépendance. Ces indépendances entraînant la mise en place d'une nouvelle configuration politique en Afrique et naturellement, la montée de plusieurs courants pouvant s'opposer, la question du maintien des intérêts économiques et de la sécurité des populations locales se posa donc rapidement.

1.1.2. Les organisations politiques et économiques d'Afrique de l'Ouest

La Communauté économique des États de l'Afrique de l'Ouest

A la suite des indépendances, les pays d'Afrique de l'ouest ont décidé de s'unir dans une organisation économique dans un objectif de développement économique de la région. Ainsi quinze pays furent signataires du traité signé le 28 Mai 1975 fondant la communauté économique des États de l'Afrique de l'ouest.

L'organisation initiale comprenait quinze pays : Bénin, Burkina-Faso, Côte d'Ivoire, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée-Bissao, Liberia, Mali, Mauritanie, Niger, Nigeria, Sénégal, Sierra Leone, Togo. Ils furent rejoints par le Cap-Vert l'année suivante mais la Mauritanie s'est retirée de la CEDEAO en 2000, ramenant à ce jour le nombre de pays membres à quinze.

En 1978, la CEDEAO prit une envergure plus politique en adoptant un pacte de non-agression dans le but de maintenir la paix dans la zone. La situation géopolitique se dégradant dans les années 1980, elle créa en 1990 une force armée multinationale chargée du maintien de la paix, l'*Economic Community of West African States Cease-fire Monitoring Group* (ECOMOG).

La CEDEAO est aujourd'hui composée de huit commissions principales siégeant à Abuja, au Nigéria : la Banque d'investissement et de développement de la CEDEAO, la Conférence des Chefs d'États et du gouvernement la plus haute instance qui dirige notamment l'ECOMOG, le Conseil des ministres, la Commission, le Conseil économique et social, la Cour de justice de la Communauté, le Parlement de la Communauté et enfin l'Organisation Ouest-Africaine de la santé. (22) (23)

L'Organisation Ouest Africaine de la Santé

L'Organisation Ouest Africaine de la Santé (OOAS) fut créée le 9 juillet 1987. Son siège se trouve à Bobo-Dioulasso au Burkina Faso.

Cette organisation, a pour objectif « *d'offrir le niveau le plus élevé en matière de prestations de soins de santé aux populations de la sous-région sur la base de l'harmonisation des politiques des États membres, de la mise en commun des ressources et de la coopération entre les États membres et les pays tiers en vue de trouver collectivement et stratégiquement des solutions aux problèmes de santé de la sous-région* ». (24)

L'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine

Les pays de l'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine constitue une organisation économique régionale. Elle est composée du Bénin, du Burkina Faso, de la Côte d'Ivoire, de la Guinée-Bissao, du Mali, du Niger, du Sénégal, du Togo.

L'UEMOA a été créée le 10 janvier 1994 à Dakar au Sénégal, elle poursuit le travail de l'organisation précédente l'Union Monétaire Ouest Africaine. Son traité répète et complète les objectifs de cette dernière, dès son quatrième article « *Sans préjudice des objectifs définis dans le Traité de l'UEMOA, l'Union poursuit, dans les conditions établies par le présent Traité, la réalisation des objectifs* ». Cette Union regroupe les huit pays utilisant le Franc de la Communauté Financière Africaine (le Franc CFA). (25) (26)

L'organisation a pour but la prise de décisions politiques coordonnées et convergentes pour créer un espace économique commun et un environnement juridique harmonisé. En effet, une unification permet d'améliorer la croissance en fluidifiant les échanges commerciaux de biens et de services tout en permettant la libre circulation des personnes à travers la région.

L'UEMAO est chargée de mettre en place la « *Conférence des Chefs d'Etat et de Gouvernements* » qui fixe annuellement des lignes directrices et suit la bonne réalisation des objectifs du traité. Un Conseil des ministres se réunit donc deux fois par an pour mettre en place les mesures qui suivent les orientations établies par cette conférence.

Une Commission de l'union représente, quant-à-elle, le pouvoir juridique de l'UEMAO, siégeant à Ouagadougou. Elle soumet des propositions et des recommandations au Conseil et à la Conférence qui ont le pouvoir décisionnaire. Elle exécute par la suite, les décisions du Conseil des ministres à travers la région. L'UEMAO dispose aussi de son propre Parlement, sa Cour de Justice, et sa Cour des Comptes et peut se faire assister par des institutions autonomes telles que la Banque Centrale des États de l'Afrique de l'Ouest. (27)

Ainsi l'UEMOA est une entité économique dans la CEDEAO, elle possède sa propre monnaie et son marché de libre échange qui est un puissant outil de développement économique et qui pourrait même s'étendre à l'avenir.

En effet, le président Ivoirien, Alassane Ouattara a annoncé le 21 décembre 2019 un accord entre la France et l'UEMOA sur la réforme du Franc CFA, qui devrait devenir l'Eco en 2020. L'Eco à terme deviendrait la monnaie commune de la CEDEAO, en déplaçant les réserves de changes de la monnaie de l'UEMOA hors de France mais en restant connectée au Trésor Français pour stabiliser le cours de la monnaie. (28)

Cette étape est cruciale, car une devise forte pourrait être aussi être à double tranchant en affectant la compétitivité et en décourageant la production locale. (29)

Cette réforme devrait à terme accorder plus d'indépendance économique vis-à-vis de la France, renforcer et harmoniser l'économie ouest africaine tout en rapprochant la collaboration entre l'UEMOA et la CEDEAO. (28)

1.2. Les réglementations s'appliquant aux industries pharmaceutiques en UEMOA

La CEDEAO et l'UEMOA travaillent d'ailleurs souvent en étroite collaboration, leurs objectifs sont très proches puisque l'UEMOA s'inscrit comme une sous-région de la CEDEAO. Pourtant l'UEMOA doit mener parfois ses propres réglementations pour assurer la stabilité de son marché. Il arrive donc que leurs missions se recoupent et qu'elles aient des difficultés à avancer sur certain sujet comme c'est le cas par exemple, dans le cadre du projet de l'Harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique (AMRH). (30)

Ces deux organisations régionales sont donc considérées comme supra-étatiques et peuvent selon leurs traités fondateurs adopter des mesures communautaires afin de mettre en place une réglementation

pharmaceutique dans la région. Bien que le traité fondateur de l'UEMOA précise que c'est une entité économique, elle peut agir sur le secteur pharmaceutique en partant du principe que les produits de santé sont des biens économiques. La primauté du droit communautaire permet ainsi aux deux entités de modifier les droits nationaux, ainsi lorsqu'une réglementation interne va à l'encontre d'une mesure communautaire, celle-ci est considérée comme abrogée.

L'UEMOA et la CEDEAO choisissent généralement de travailler en optant pour une stratégie d'uniformisation des règles. C'est à dire que chacun des législateurs nationaux peut avoir un droit de relecture et d'adaptation des textes communautaire avant de les retranscrire en loi. Contrairement à une unification qui suppose de retranscrire une règle communautaire telle qu'elle est dans le droit national sans donner de pouvoir aux législateurs nationaux.

Pour ce qui est du projet de l'Harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique, la CEDEAO et l'UEMOA vont privilégier une troisième méthode d'application : l'harmonisation. Cette dernière consiste à modifier des normes préexistantes pour les faire converger vers la même idée. Cette option a été choisie car elle permet au législateur de garder une importante marge de manœuvre. Ainsi, bien que cette méthode soit plus souple, elle est plus longue car elle nécessite une revue des textes en profondeur pour que les applications deviennent semblables d'un pays à l'autre. (31)

Les premières dispositions juridiques régissant le droit pharmaceutique en UEMOA sont apparues dans les années 1950, en effet la France a adopté la loi n°54-418 du 15 avril 1954, rendant applicable le code de la Santé Publique dans ces colonies. Ainsi tous les pays de l'UEMOA, à l'exception de la Guinée Bissao possèdent encore aujourd'hui malgré les indépendances, des dispositions du code de la Santé Publique français.

Des textes ont été par la suite ajoutés à ce socle, au grès des années et de l'évolution du secteur. Sont souvent citées comme mesures importantes, les dispositions prises à la suite de la dévaluation du Franc CFA de 1994. Elles ont, en effet poussé le législateur à mettre en place la promotion des médicaments génériques et ont ainsi modifié le code de déontologie pharmaceutique de 1962 pour autoriser le droit à la substitution de la prescription par le pharmacien. L'UEMOA a aussi dans le cadre du projet d'harmonisation de la réglementation du Nouveau Partenariat pour le Développement de l'Afrique (*New Partnership for African Development* (NEPAD devenu en 2019 l'Agence de Développement de l'Union Africaine)), adopté d'autres mesures majeures en 2010.

Les règlements ainsi adoptés ont progressivement été intégrés à la législation locale. Les mises à jour des textes sont longues, compte tenu de l'absence de code de la pharmacie. Cela nécessite de croiser l'ensemble des textes des différents codes nationaux (civil, pénal, de l'environnement, du commerce...), avec les dispositions internationales et régionales pour enfin parvenir à poser les mesures législatives et réglementaires encadrant la pharmacie et les industries de santé dans chacun des pays de la zone. (32)

1.2.1. Cadre réglementaire et législatif s'appliquant aux industries de santé en UEMOA, exemple de la Côte d'Ivoire :

En Côte d'Ivoire, comme dans les autres pays de l'UEMOA le circuit du médicament est règlementé. La réglementation doit donc être suivie par les industries. Plus particulièrement, cette réglementation s'applique aux acteurs de la production comme les fabricants mais aussi aux exploitants d'autorisation de mises sur le marché qui doivent se soumettre au contrôle des ANRP.

Cadre juridique de la production pharmaceutique :

Au niveau national, la production pharmaceutique est régulée par le code de la Santé Publique depuis 1954 suite à la loi n°54-418 du 15 avril 1954. Notamment par les articles L-596 et L-600 régissant la vente en gros et les activités de fabrication et de préparation de produits pharmaceutiques. Auxquels en 1986 vient s'ajouter l'arrêté n°173 MSP/DSPH/ du 18 avril 1986 encadrant la création, la modification et la fermeture des établissements d'industries pharmaceutiques. De surcroît, elle définit certaines responsabilités du Pharmacien Responsable et prend en compte pour la première fois dans la législation nationale, les Bonnes Pratiques de Fabrication.

En effet, ces dernières sont décrites par l'OMS en 1965, mais seulement mentionnées pour la première fois en Côte d'Ivoire dans cet arrêté de 1986. Elles seront ensuite intégrées dans le règlement de l'UEMOA n°08/2010/CM/UEMOA dans le cadre de l'harmonisation des réglementations, en suivant les recommandations de l'OMS.

Cadre juridique des établissements pharmaceutiques :

La loi n°54-418 du 15 avril 1954 sera finalement abrogée en 2015 par la loi n°2015-533 sur l'exercice de la pharmacie qui définit les champs d'action et les statuts de différents types d'établissements pharmaceutiques comme :

- Les établissements pharmaceutiques industriels,
- Les établissements pharmaceutiques de grossistes-répartiteurs,
- Les établissements de représentation pharmaceutique.

Cadre juridique s'appliquant aux pharmaciens industriels :

Les lois n°2015-535, 2015-533 et 2015-534 du 20 juillet 2015 décrivent respectivement l'organisation de l'Ordre National des Pharmaciens de Côte d'Ivoire, l'exercice de la pharmacie et le code de déontologie.

Ainsi depuis 2015, la loi de Côte d'Ivoire décrit de nouveaux métiers de la pharmacie déclinés dans quatre sections (1, 2, 3, 4), le pharmacien industriel étant dans la section 2. La loi redéfinit aussi le l'exercice de la pharmacie et le code de déontologie pharmaceutique créés initialement par la loi n° 62-249 du 31 juillet 1962.

Cadre juridique s'appliquant aux exploitants d'autorisations de mise sur le marché (AMM) :

- L'homologation des produits de santé : le règlement n°06/2010/CM/UEMOA d'octobre 2010 de l'UEMOA rend obligatoire les procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à

usage humain (enregistrement, variations et renouvellement) ces dernières incluant une évaluation du dossier au format CTD (*Commun Technical Document*) et un contrôle analytique.

- Le prix : les prix des médicaments sont calculés selon un arrêté interministériel (n°20 MIC/MSPAS du 20 janvier 1994) et un décret (n°94-667 du 21 décembre 1994).
- La publicité : les publicités sont encadrées par la décision de l'UEMOA N°10/2010/CM/UEMOA et son décret d'application (n°2016-717 du 14 septembre 2016).

Cadre juridique s'appliquant aux entreprises :

En outre, les industries pharmaceutiques et ses produits sont aussi régulés par les législations nationales de l'économie, de l'environnement et du commerce ainsi que le droit des affaires (concurrence, douanier, fiscal...), le code civil, le code du travail ou encore le code pénal. Mais aussi aux règlements communautaires de la CEDEAO et de l'UEMOA comme ceux portant par exemple sur les importations et exportations et qui soumet les produits au Tarif Extérieur Commun. De plus ils doivent appliquer les règles de propriété intellectuelle et l'accord ADPIC (aspects des droits de propriété intellectuelle touchant au commerce) retranscrit à travers la loi n°2013-865 du 23 décembre 2013 mais aussi au travers de la constitution (article 24) qui protège les œuvres.

L'environnement réglementaire des produits de santé est particulièrement complexe ainsi, afin d'assister les industriels dans leurs démarches et veiller au bon respect des réglementations en vigueur, les gouvernements de l'UEMOA se munissent d'agences nationales de réglementation pharmaceutique. (32)

1.3. Les Agences nationales de réglementation pharmaceutique

En Afrique, tous les pays, à l'exception de la République Arabe Sahraouie Démocratique (état non reconnu internationalement) possèdent une autorité nationale de réglementation pharmaceutique.

Afin d'assurer une qualité, une sécurité et une efficacité optimale des produits de santé au niveau national, il est nécessaire pour un pays de mettre en place un système réglementaire efficace, grâce à une autorité nationale de réglementation pharmaceutique. L'OMS estime que au moins 30% des agences existantes à ce jour dans le monde sont capables d'assurer pleinement leurs fonctions. Or, aujourd'hui aucun produit de santé ne peut être commercialisé dans un pays sans l'accord de son autorité nationale. La faiblesse des autorités réglementaires peut donc avoir un impact conséquent sur la Santé Publique d'un pays. (33)

En 2010, l'OMS a publié un rapport sur l'évaluation des systèmes de réglementation des médicaments dans plusieurs pays d'Afrique. En parallèle, l'Agence de Développement de l'Union Africaine (NEPAD) a lancé en 2009, le projet de l'Harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique (AMRH). Ces deux projets ont pu mettre en avant les forces et les faiblesses des systèmes de réglementation et ouvrir la voie à des améliorations :

- Manque d'autonomie

Il a été constaté à l'issue de ces projets que les systèmes réglementaires manquaient d'autonomie car la

plupart des ANRP sont rattachées aux ministères de la santé.

- Suivi incomplet

Les agences n'assurent pas l'intégralité du suivi du médicament. En effet, elles effectuent la délivrance d'autorisation de mise sur le marché des produits de santé mais elles ne parviennent pas à assurer la plupart des autres activités souvent imputées aux systèmes de réglementation des produits de santé comme : les autorisations d'imports/exports, les inspections, le contrôle qualité, la pharmacovigilance, le contrôle publicité ou encore le contrôle des essais cliniques. Ces activités sont alors effectuées par d'autres entités (quand c'est possible) mais la coopération entre ces entités est bien souvent mal assurée et contribue à un mauvais suivi des médicaments.

- Manque de moyen financier

Les revenus obtenus par les redevances liés aux dépôts de dossiers d'enregistrement ou de variation et aux inspections ne sont pas redistribués aux autorités réglementaires. De plus, les budgets alloués par les États restent très minimes et ne permettent pas d'assurer l'ensemble des fonctions.

- Manque de moyen humain

Le manque de moyen financier a une répercussion importante sur les ressources humaines, le personnel est insuffisant et n'est bien souvent pas qualifié pour les missions qui leurs sont confiées.

- Faiblesse réglementaire

Enfin, bien que des lois encadrant la réglementation des produits de santé aient été mises en place dans ces pays, elles sont très différentes d'un pays à l'autre. Elles sont souvent peu détaillées, le manque de lignes directrices et de décrets d'application, les rendent donc difficiles à suivre. (34) (33)

Des mesures d'amélioration ont donc été prises à la suite de cette évaluation et lors de la mise en place du projet du NEPAD, aujourd'hui appelé l'Agence de Développement de l'Union Africaine, portant sur l'Harmonisation de la Réglementation des Médicaments en Afrique (AMRH). Impliquée fortement dans ce projet, les communautés économiques régionales d'Afrique ont mis en place une politique d'harmonisation de leurs réglementations.

1.3.1. Les agences nationales de réglementation pharmaceutique de l'UEMOA

La décision d'harmonisation des réglementations de l'UEMOA a abouti à plusieurs directives mises en place dès 2010, touchant le marché pharmaceutique des huit pays de la région.

Parmi lesquelles se trouvent :

- Les « *Lignes directrices pour l'homologation des compléments nutritionnels dans les États membres de l'UEMOA* »
- Les « *Lignes directrices pour l'homologation des produits cosmétiques dans les États membres de l'UEMOA* »

- Le « *Guide de bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques à usage humain dans les États membres de l'UEMOA* »
- Les « *Guide de bonnes pratiques de distribution et d'importation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les États membres de l'UEMOA* »
- Les « *Lignes directrices pour le contrôle de l'information et la publicité sur les médicaments auprès des professionnels de la sante dans les États membres de l'UEMOA* »
- Le « *Règlement N° 06/2010/ CM/ UEMOA relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les États membres de l'UEMOA* ».

Ci-dessous, les autorités réglementaires de chaque membre de l'UEMOA sont ainsi décrites telles qu'elles existent aujourd'hui. Les différentes données disponibles montrent que de nombreux axes de leurs fonctionnements sont en cours d'amélioration.

Bénin- Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Explorations Diagnostiques

Au Bénin, l'autorité de réglementation pharmaceutique était jusqu'à fin 2019 la Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Explorations Diagnostiques (DPMED) anciennement, Direction des pharmacies et du médicament (DPM). Elle met en place les différentes politiques et les réglementations pharmaceutiques du pays et est aussi chargée d'encadrer la transfusion sanguine et les établissements pharmaceutiques, les laboratoires d'analyses biomédicales et l'imagerie médicale dans les secteurs aussi bien publics que privés. Enfin, elle encadre l'assurance qualité et la promotion les produits de la pharmacopée traditionnelle et des plantes médicinales. (35)

La DPMED encadre également deux entités, le Laboratoire National de Contrôle Qualité (LNCQ) qui se charge des analyses des produits de santé et la Centrale d'Achat des Médicaments Essentiels et des Consommables Médicaux (CAME) qui est le grossiste répartiteur publique du Bénin. (36)

A travers sa politique pharmaceutique nationale de 2008, la DPM fixe des axes d'amélioration de ses activités réglementaires. Elle constate la nécessité d'améliorer ses textes législatifs et réglementaires et de renforcer ses ressources. Elle décrit notamment des lacunes dans la réglementation béninoise sur les points suivants :

- La promotion relative aux médicaments
- Le prix des médicaments
- Le contrôle du circuit des médicaments
- Le contrôle de la qualité des médicaments
- La pharmacovigilance

En outre, il s'avère aussi nécessaire de renforcer l'accessibilité aux médicaments et à la pharmacopée traditionnelle, assurer un meilleur suivi qualité à travers les enregistrements, les analyses du LNCQ et les inspections. Il est aussi préconisé de rationaliser l'usage du médicament via un système de

pharmacovigilance et des campagnes d'information puis enfin de renforcer la coopération avec les ANRP de la région. (37)

Face à ces nombreux défis, le ministère de la santé béninois a fait appel en 2016 au SIAPS (*Systems for Improved Access to Pharmaceuticals and Services* ou programme des systèmes pour l'amélioration de l'accès aux produits et services pharmaceutiques) pour évaluer la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique du pays et pour évaluer son système d'enregistrement des médicaments par la DPMED. Le bilan de cette collaboration a mis en exergue de nombreux points d'amélioration. Le Bénin possède une réglementation du médicament, régie par plusieurs décrets et ordonnances, néanmoins le rapport du SIAPS montre le manque de guidelines pour les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché et le manque de procédure pour le personnel. De plus, le rapport montre que le personnel n'est pas toujours qualifié et ne dispose pas de programme de formation adéquat. En outre, le manque de ressources informatiques ne permet pas d'effectuer une bonne traçabilité, ni une sécurité et un bon stockage des documents. Ces défaillances, ralentissent le traitement des dossiers et leurs évaluations sont souvent incomplètes.

Le SIAPS recommande donc une revue du statut de la DPMED afin de lui faire gagner en indépendance et en autonomie de gestion, notamment financière, vis-à-vis du ministère de la santé. Cela permettrait d'améliorer l'allocation de ses ressources.(38)

Suite au scandale de 2017, le conseil des ministres Béninois a décidé le 25 septembre 2019 de dissoudre la DPMED, une nouvelle ANRP va donc être créée prochainement. En effet, une affaire de corruption entre les dirigeants grossistes-répartiteurs, l'ordre des pharmaciens et la DPMED a été révélée. Les responsables ont été condamnés à la prison et l'Ordre des pharmaciens a été suspendu. (39) (40)

Burkina Faso - Direction de la Réglementation et des Licences Pharmaceutiques

Au Burkina Faso jusqu'en 2017, l'organisme réglementaire des produits de santé était la Direction de la Réglementation et des Licences Pharmaceutiques (DRLP), une entité bien distincte de la Direction de la Médecine et Pharmacopée Traditionnelles (DMPT). La DRPL était dirigée par la Direction Générale de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires (DGPML) une branche du ministère de la santé.

Elle collaborait avec la Commission Technique d'Enregistrement des Médicaments et autres produits pharmaceutiques (CTEM). Puis les autorisations de mise sur le marché étaient accordées par le Ministère de la santé. (36)

L'autorité réglementaire s'appuyait sur des textes de lois notamment la Loi N°23/94/ADP du 19 mai 1994 portant sur le code de la Santé Publique ainsi que des décrets et des arrêtés, notamment l'arrêté n°2013 -1279/MS/CAB du 18 décembre 2013 qui définissait ses attributions.

Rattachée au ministère de la santé et donc dépendante financièrement, la DRLP avait la charge de l'élaboration des normes, des enregistrements des autorisations de mise sur le marché, de la régulation des prix, des inspections, du contrôle des importations et l'attribution de visas, des octrois de licences, du contrôle du marché, de la promotion pour les médicaments, du contrôle des essais cliniques et de la

pharmacovigilance.

Elle se chargeait également de la réglementation et de l'encadrement de la pharmacopée traditionnelle, des laboratoires d'analyses biomédicales. Le contrôle qualité et l'information médico-pharmaceutique étaient quant-à-elles assurées par d'autres entités.

En théorie le Laboratoire National de Santé Publique (LNSP) se chargeait des contrôles mais celui-ci ne bénéficiant pas de l'accréditation ISO 17025 pour les étalonnages et les essais, cette activité était par conséquent assurée par le Fond Mondial, la Banque Mondiale ou encore par l'OOAS. (41)

Dans le but d'acquérir plus d'indépendance, la DGPMML a lancé un projet de réorganisation dès 2007, afin de devenir plus autonome. Le 18 juillet 2018, le conseil des ministres Burkinabé a émis un décret spécifiant la création d'une autorité nationale de régulation pharmaceutique indépendante suivant les requis de l'OMS et de l'UEMOA. La création de cette agence est toujours en cours. (42) (43)

Cote d'Ivoire - Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires

L'agence Ivoirienne de régulation pharmaceutique est la DPML (Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires). Tout d'abord appelée DPM, la Direction de la Pharmacie et du Médicament, elle est nommée DPML à la suite de la réorganisation du ministère de la santé en 2015. (44)

Cette autorité, dépendante du ministère de la santé, voit ses attributions fixées par l'arrêté n°297/MSP/CAB/DGPS/DPM du 13 décembre 2006, ainsi elle élabore les textes législatifs et réglementaires liés aux produits de santé, met en œuvre les inspections des activités pharmaceutiques, réglemente les professions pharmaceutiques et les laboratoires d'analyses médicales, organise la pharmacovigilance et la lutte contre la contrefaçon. Elle a aussi la charge de la commission d'enregistrement des médicaments et du suivi post-commercialisation (la publicité, les essais cliniques, le contrôle qualité, le contrôle du marché et des importations). (45)

Sur le site de la DPML en 2019, sa présidente le Docteur Duncan déclare : « *Le changement de statut des DPM, conduit par l'UEMOA est de plus en plus d'actualité. Il s'agit de faire évoluer ce projet pour aboutir à une autonomisation réelle* ». Ainsi à l'instar de ses voisins, la DPML désire elle aussi, se conformer aux exigences de l'OMS et de l'UEMOA pour devenir une agence pleinement autonome. (46) (47)

Guinée Bissao - Direction de services Pharmaceutiques, de Laboratoire et du Médicament

La Guinée Bissao a une agence de régulation pharmaceutique nommée DIFARLM pour Direction de services Pharmaceutiques, de Laboratoire et du Médicament. C'est une entité du ministère de la santé. Elle est en charge des autorisations de mise sur le marché, des inspections, des contrôles des importations, des octrois de licences, des contrôles du marché, des contrôles qualité, du contrôle des essais cliniques, de la pharmacovigilance et de la politique pharmaceutique.

La promotion des médicaments est cogérée avec le Centre d'Information sur la Santé. La DIFARLM manque de financement, par conséquent elle dépend presque exclusivement de financements extérieurs

via des organisations comme l’OMS, le Fond Mondial et la Banque Mondiale.

Elle ne dispose pas, pour le moment, de suffisamment de moyens pour assurer l’ensemble des missions d’une autorité de réglementation pharmaceutique. Pour l’enregistrement des produits de santé, par exemple, le pays se repose exclusivement sur les reconnaissances mutuelles de la CEDEAO et de l’UEMOA. Bien qu’elle travaille depuis 2009 à la mise en place d’un système national d’enregistrement. Le pays ne dispose pas non plus de laboratoire de contrôle, il collabore donc avec des laboratoires pré-qualifiés par l’OMS.

Pour autant, la Guinée Bissao possède des dispositions juridiques pour la plupart des activités pharmaceutiques, à l’exception des bonnes pratiques de distribution qui sont publiées sans que des dispositions ne soit prises à l’intention des grossistes et des distributeurs. La réglementation de Guinée Bissao s’appuie à l’heure actuelle, sur la Politique Nationale de Santé et les Politiques Pharmaceutiques de 2009.

Pour ce qui est des inspections, le pays ne possédant pas de fabricants de produits pharmaceutiques, il n’est pas nécessaire que soit pris des dispositions vis-à-vis de l’application de bonnes pratiques de fabrication. (48)

Mali - Direction de la Pharmacie et du Médicament

L’agence du Mali est la DPM, la Direction de la Pharmacie et du Médicament, créée par l’Ordonnance n° 00-039 / P-RM, le 20 septembre 2000, ratifiée par la loi n° 01-040 du 07 juin 2001. Elle a pour rôle de délivrer les Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain et vétérinaire à la suite du Décret n° 04 – 557 / P-RM du 01 décembre 2004. Son fonctionnement et son budget dépendent du ministère de la santé.

La DPM comprend deux divisions :

- la Division « *Réglementation et suivi de l’exercice de la profession pharmaceutique* »,
- la Division « *Assurance de la qualité et économie du médicament* ».

La première division, réglementaire, a la charge de définir la réglementation des produits pharmaceutiques, des professions pharmaceutiques et des analyses biomédicales.

Elle assure le suivi des dossiers d’installation d’établissement pharmaceutiques privés, évalue la liste nationale des médicaments essentiels et les demandes d’autorisation de mise sur le marché. Ainsi, la DPM est pourvue d’une commission nationale évaluant les dossiers d’AMM, qui est composée de plusieurs membres notamment de deux médecins et d’un pharmacien hospitalier, des deux professeurs d’université et des deux experts de la médecine animale.

La décision d’octroyer, de refuser, de suspendre ou de modifier est confiée au Ministre de la santé à la suite de l’avis de cette commission nationale. Les médicaments ne possédant pas d’AMM peuvent aussi être importés s’ils bénéficient d’une autorisation du Ministre de la santé.

La seconde division « *Assurance de la qualité et Economie du médicament* » est chargée de principalement développer le système de pharmacovigilance et s'assurer du système de formation et de communication sur les produits du domaine pharmaceutique.

Tandis que le Laboratoire National de la Santé est chargé du contrôle qualité des médicaments et le Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM) une autre branche du ministère de la santé, assure le suivi technique des cas de pharmacovigilance. (49)

Bien que les missions de la DPM soient bien décrites, ses activités sont difficiles à mettre en place car les entités de réglementation sont très fragmentées et leurs rôles sont mal définis. Le Mali a participé au programme du SIAPS afin d'évaluer son système de réglementation des médicaments. Le rapport rendu en octobre 2017, dénonce un « *chevauchement des pouvoirs* » et un manque de communication.

Afin de faire gagner en autonomie la DPM, le SIAPS recommande de revoir la législation en profondeur afin d'intégrer dans la DPM les fonctions clés d'un organisme réglementaire, comme par exemple la gestion des inspections et de la pharmacovigilance. La DPM doit élaborer des réglementations et mettre en place des lignes directrices pour toutes les fonctions de réglementation qui lui sont conférées.

Dans un second temps, il est nécessaire de redéfinir la gestion de ses fonds afin de l'affranchir du budget du gouvernement.

Enfin, elle doit mettre en place un système de gestion de la qualité et un plan de développement des ressources humaines. (50)

Niger - Direction de la Pharmacie et des Laboratoires et de la Médecine Traditionnelle

L'organisme réglementaire au Niger est la Direction de la Pharmacie et des Laboratoires et de la Médecine Traditionnelle. C'est une branche du ministère de la Santé. (51)

La réglementation y est définie par l'ordonnance n°97-002 du 10 Janvier 1997, et le Décret d'application n°97-301/PRN/MSP du 06 Août 1997. (52) (53)

Ainsi la DPLMT assure la mise en place de la politique nationale en matière de médicament, de laboratoire et de Médecine traditionnelle et doit veiller à l'élaboration et l'application des réglementations s'appliquant à la pharmacie, aux produits chimiques, aux stupéfiants, aux médicaments et psychotropes, aux activités de médecine traditionnelle et aux activités de laboratoires.

La DPLMT est également chargée de s'assurer du bon approvisionnement et du bon fonctionnement des structures du système de Santé Publique et des établissements pharmaceutiques. Elle se doit aussi de contribuer, entre autres, à la recherche médicale et à la formation et l'information à destination des professionnels de santé et des patients. (54)

Pour ce qui est de la réglementation pharmaceutique, elle est en charge des autorisations de mise sur le marché, des contrôles des importations, des octrois de licences, des contrôles du marché, de la publicité et de la promotion des médicaments, du contrôle des essais cliniques, de la pharmacovigilance.

Néanmoins la DPLMT n'est pas responsable des contrôles qualité du médicament qui est réservé au LANSPEX (Laboratoire National de Santé Publique et d'Expertise) un Etablissement Public à caractère Administratif, qui possède quant à lui une autonomie de gestion administrative et financière. (55)

Bien que ces missions soient définies par un cadre législatif, celui-ci n'a pas été revu depuis 1997 et il n'existe pas de lignes directrices permettant le bon suivi de la réglementation des produits de santé. Cependant, le Niger travaille à l'amélioration de son système et a produit un rapport nommé « *La cartographie des établissements pharmaceutiques au Niger* » en 2018 pointant une partie des failles de son système réglementaire et législatif. (52)

Sénégal - Direction de la Pharmacie et du Médicament

L'autorité réglementaire du Sénégal est la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DIPHARM) anciennement appelée Direction de la Pharmacie et des Laboratoires (DPL). La première loi Sénégalaise relative à la réglementation pharmaceutique est la loi n° 65-33 du 19 mai 1965, portant modification des dispositions du code de la Santé Publique relatives à la préparation, à la vente et à la publicité des spécialités pharmaceutiques. Cette loi donne notamment le pouvoir au ministère de la Santé Publique, d'octroyer des Visas d'autorisation de mise sur le marché.

Le Sénégal depuis son indépendance à toujours eu un organisme réglementaire, l'organe actuel, la Direction de la Pharmacie et du Médicament a été créée par le décret n°2004-1404 du 04 novembre 2004.

Elle est chargée notamment d'élaborer les textes réglementaires et législatifs relatifs aux produits de santé, aux établissements de santé et aux professions de santé.

L'autorité est aussi responsable de l'octroi des autorisations de mise sur le marché, des contrôles des importations, des octrois de licences, des contrôles du marché, de la publicité et de la promotion des médicaments, du contrôle des essais cliniques, de la pharmacovigilance et du contrôle qualité des produits de santé. (56)

La Commission Nationale du Médicament à quant à elle été créée par l'arrêté ministériel n°17550 du 20 novembre 2014 en application du Règlement N°06/2010/CM/UEMOA relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les États membres de l'UEMOA. La commission donne un avis définitif sur les rapports d'évaluation du Comité d'Experts chargé d'évaluation les dossiers d'autorisation de mise sur le marché. (58)

Bien qu'un cadre réglementaire existe, le Sénégal rencontre encore des difficultés dans la mise en œuvre des activités de la DIPHARM. Le Sénégal met d'important moyens en place afin d'améliorer son système. Par exemple, constatant un manque d'efficacité dans les délais d'octroi des AMM, la DIPHARM, le ministère de la santé, l'Institut de recherche et de formation en sciences de la santé (IRFS) et l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar ont mis en place en 2019 le projet Sen-Ethic. Ce projet a pour but de former les membres du Comité d'Experts à l'évaluation des dossiers et d'ainsi réduire les délais d'obtention des AMM. (57)

Togo - Direction des Pharmacies, des Laboratoires et des Equipements Techniques

L'autorité de réglementation pharmaceutique du Togo est la Direction des Pharmacies, des Laboratoires et des Equipements Techniques (DPLET) créée par la loi n°2009-007 du code de la Santé Publique le 15 mai 2009. Cette entité dépend du ministère de la santé Togolais.

Ses missions principales sont d'élaborer la réglementation pharmaceutique du Togo, de se charger des inspections d'établissements pharmaceutiques, d'octroyer les autorisations de mise sur le marché, de s'assurer de la pharmacovigilance, de contrôler la de qualité des médicaments et des essais cliniques et enfin de s'assurer de l'information et du contrôle de la publicité.

La Commission nationale d'enregistrement des médicaments et autres produits pharmaceutiques a été créée par l'arrêté 149/MS/CAB/DGS/DPLET du 12 novembre 2007, elle est chargée d'émettre un avis favorable ou non aux octrois d'AMM.(36)

Comme ces pays voisins, le Togo rencontre des limites de moyens et de formations. Afin d'améliorer les capacités de la DPML, le pays a bénéficié de financements extérieurs. Ainsi en 2017, de tous nouveaux locaux ont été financés par le Projet d'appui à la Gestion des Ressources Humaines et du Médicaments (PAGRHSM), de l'Agence Française de Développement.

Ce projet ayant pour objectif : *« l'optimisation des principales fonctions de régulation du secteur pharmaceutique. Afin d'atteindre cet objectif, de nombreuses activités de renforcement du secteur ont été menées en parallèle de la construction de ce bâtiment, comme le renforcement des capacités de l'autorité de régulation du médicament et la formation des équipes, l'aménagement du cadre réglementaire ou encore la mise à jour de la politique pharmaceutique nationale »*. (58)

Ces différents exemples montrent que les pays de l'UEMOA n'ont pas encore des autorités nationales de réglementation pharmaceutiques totalement performantes. Le tableau en Annexe 3 résume les différents rôles remplis par chacune de ces ANRP.

Néanmoins, conscient de leurs lacunes, les différents gouvernements mettent en œuvre des moyens pour améliorer leurs systèmes nationaux de réglementation des produits de santé.

Les premières mesures d'harmonisation liées notamment aux règlements de 2010 en UEMOA sont progressivement mise en place.(59) A travers ces exemples, il est possible de voir que les règlements sont, dans les faits, difficilement retranscrit dans les réglementations nationales. (60)

De plus, la complexité à légiférer sur les produits de santé se caractérise par la définition des produits de santé eux-mêmes. Cette définition des produits de santé et notamment celle du médicament est évolutive et peut s'avérer être un obstacle à la mise en place d'une bonne réglementation. En effet, d'un pays à l'autre, la définition du médicament n'est pas la même. L'Union Européenne s'est aussi confrontée à ce problème et encore aujourd'hui la jurisprudence peut remettre en cause la définition d'un médicament. (61)

Enfin, la quasi-absence de contexte pénal autour du médicament en Afrique n'a pas poussé le législateur pour le moment à mettre en place des réformes autour des réglementations des produits de santé comme

ce fut le cas dans les pays développés. C'est en partie cela qui pourrait expliquer la faible réglementation demeurant autour des produits de santé.

Néanmoins la médiatique affaire Béninoise « *des faux médicaments* » débutée en 2017, est un exemple de modernisation de la réglementation pharmaceutique. Car cette affaire donne lieu en ce moment, à la réforme de la plupart des textes réglementaire du pays. (62)

1.3.2. L'Agence Africaine des Médicaments

Les faiblesses des autorités de santé nationales africaines à assurer le contrôle et la sécurité des produits de santé et des essais cliniques sur le continent ont mené l'OMS, les industries de santé et les gouvernements à coopérer sur un projet d'harmonisation et de support aux autorités réglementaires. En effet aujourd'hui en Afrique, sur quarante-cinq autorités nationales seules sept sont légalement habilités par la loi. Les harmonisations des réglementations au sein des communautés économiques régionales africaines comme l'UEMOA, la Communauté d'Afrique de l'Est, de la Communauté Economique et Monétaire d'Afrique Centrale et le ZaZiBoNa (pour la Zambie, le Zimbabwe, le Botswana et la Namibie de la Communauté de développement de l'Afrique australe) sont un exemple de cette coopération.

Ce projet de « *l'harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique (AMRH)* » a déjà permis d'initier la formation du personnel des autorités de réglementation et de les sensibiliser au signalement des produits médicaux de qualité inférieure. Depuis 2015, l'objectif est de s'appuyer sur les travaux sous-régionaux pour converger vers l'harmonisation des réglementations au sein du continent à travers la création d'une Agence Africaine des Médicaments (AMA). (63) (64)

Cette agence évaluera et encadrera les différentes agences réglementaires nationales et affectera les ressources nécessaires à leur renforcement ou à leur création si elles sont inexistantes. Elle mobilise en ce moment les acteurs politiques régionaux et nationaux afin de mettre en place des législations et des réglementations nationales.

L'ensemble de cette stratégie demande un effort financier non-négligeable à chaque États membres. Les pays doivent allouer une part suffisante de leur budget annuel, en plus des 40 millions de dollars \$ sur les dix ans garantit par l'OMS. (65)

La création officielle de l'Agence Africaine du Médicament date du 11 février 2019, mais elle n'est pour le moment pas encore opérationnelle. (66) (67)

1.4. Contexte socio-économique des pays de l'UEMOA

La mise en place de la réglementation est progressive et doit s'adapter au contexte économique et social des pays de l'UEMAO. En effet, bien que les pays de l'UEMOA aient une monnaie commune et des réglementations qui tendent à se rejoindre, leurs situations politiques, économiques et géographiques sont différentes et expliquent toutes les difficultés que génèrent la mise en œuvre de ces nouvelles réglementations. (68)

1.4.1. Bénin

Le Bénin est une république de 11,5 millions d'habitants. Le taux de croissance démographique est de 2,8% par an (2017), l'espérance de vie 60,7 ans (2016) et le taux d'alphabétisation est de 51% (2016). Ancienne colonie Française, sa capitale est Porto-Novo, la langue officielle est le Français et la monnaie le Franc CFA.

Le Bénin est une république stable contrairement aux autres pays de la région, les élections de 2016 se sont déroulées avec un fort taux de participation et sans incident majeur. Sur le plan international, le Bénin est connu pour sa diplomatie et est impliqué activement dans la lutte contre le mouvement terroriste Boko Haram. Sur le plan régional, il est membre de l'UEMOA et de la CEDEAO.

Le produit intérieur brut (PIB) atteint en 2017, près de 9,4 milliards de dollars \$ soit 842 dollars \$ par habitant, avec un taux de croissance de 5,6% et un taux d'inflation de 2%. Le principal secteur d'activité est le secteur tertiaire qui représente 50% du PIB, puis les secteurs primaire, surplombé par le marché du coton, et secondaire atteignant 25% du PIB chacun. Les principaux pays fournisseurs du Bénin sont les pays de l'Union Européenne (28%), l'Inde (15%), la Thaïlande (12%), la Chine (8%) et le pays voisin, le Togo (7%). Selon les douanes, les importations depuis l'Inde et la Thaïlande seraient majoritairement du riz réexporté vers le Nigéria. La France, serait le troisième fournisseur du Bénin avant, la Chine et le Togo qui exporte de l'électricité, leurs réseaux étant interdépendants. Bien que, le Nigéria touché par une récession, était auparavant un partenaire économique majeur du pays, sa récession en 2016 (-1,75 % de PIB) et la dévaluation du Naira, sa monnaie, ont réduit fortement les échanges avec le Bénin. Par conséquent, les principaux clients du Bénin en 2016 étaient l'Inde (15%), la Malaisie (13%), le Bangladesh (10%) et l'Union Européenne (8%). (69) (70)

1.4.2. Burkina Faso

Le Burkina-Faso est un pays de 18,6 millions d'habitants. Le taux de croissance démographique est de 2,9 % et l'espérance de vie de 60 ans en 2016. Le taux d'alphabétisation est de 35%. La capitale est Ouagadougou, ancienne colonie Française, la langue officielle est le Français et la monnaie le Franc CFA. Le gouvernement en place a été élu en 2015 après une insurrection populaire en 2014 menant à la chute du régime de Blaise Compaoré resté 27 ans au pouvoir. La relance économique et la sécurité est la priorité du gouvernement.

Le pays a été touché récemment par plusieurs attentats visant les civils, l'armée ou des intérêts français revendiqués par Al-Qaïda au Maghreb islamique et par le Groupe pour le soutien de l'islam et des musulmans, un sous-groupe d'Al-Qaïda. Face à ces mouvements terroristes du Sahel, le Burkina Faso est devenu un membre des forces transfrontalières du G5 Sahel et de l'opération de l'Organisation des Nations Unies (ONU), la Mission multidimensionnelle intégrée des Nations Unies pour la stabilisation au Mali (MINUSMA) mobilisant les casques bleus.

Sur le plan économique, le pays est membre de la CEDEAO. Son PIB est de 12,12 milliards de dollars \$ soit 640 dollars \$ par habitant, avec un taux de croissance de 5,9% et un taux d'inflation de 2%. Le service tertiaire représente 45% du PIB, l'agriculture 33% (mais représente à elle seule 80% des

emplois), et l'industrie 22 % notamment grâce au secteur minier. Ces principaux clients en 2015 sont la Chine, l'Inde, l'Indonésie et le Bangladesh. Le Burkina Faso est l'un des premiers importateurs de coton et est aussi un important producteur d'or. Ses premiers pays fournisseurs en 2015 sont la France, le Togo, la Chine et enfin la Côte d'Ivoire. La proximité économique avec ce dernier pays s'explique en grande partie par l'enclavement du Burkina Faso qui le rend grandement dépendant, les produits transitant principalement via le port d'Abidjan. (71) (72) (73) (74)

1.4.3. Côte d'Ivoire

La Côte d'Ivoire, est une république de 24,37 millions d'habitants en 2017, la croissance démographique est de 2,5%, l'espérance de vie est de 54,1 ans et le taux d'alphabétisation de 43% en 2015. Ancienne colonie française, la langue officielle demeure le français et la monnaie le franc CFA.

La capitale est Yamoussoukro, cette dernière a connu une importante crise, à la suite du refus de Laurent Gbagbo de quitter le pouvoir en novembre 2010, après la victoire de Alassane Ouattara à l'élection présidentielle. Elle prit fin lors la prise de fonction Ouattara en octobre 2011 qui d'ailleurs, fut réélu en 2015. Ce dernier a également occupé la présidence de la CEDEAO de 2012 et 2014.

La Côte d'Ivoire est sur le plan économique en plein développement, ainsi le pays affiche un taux de croissance important d'environ 8,6% par an depuis 2012. Son PIB est de 40,39 milliards de dollars \$ dont 28% d'agriculture, 25% d'industrie et 47% de services. Les principaux clients de la Côte d'Ivoire sont les Pays-Bas, les États-Unis et la France, ses fournisseurs sont la Chine, la France et le Nigéria.

Le pays est un pilier du secteur agricole africain, il est ainsi, le premier producteur mondial de cacao (35% du marché) et le premier exportateur africain d'ananas, de banane, de café, de caoutchouc, de cola, de coton, de noix de cajou et de l'éléis de Guinée. Pour ce qui est du secteur de l'industrie, naturellement le secteur agroalimentaire tient une place importante mais aussi, le bâtiment et le raffinage de pétrole. Enfin le secteur tertiaire, se distingue quant à lui par le secteur bancaire, le transport et le secteur de la communication.

A l'instar des pays voisins, la Côte d'Ivoire est elle aussi frappée par le terrorisme, le 13 mars 2016, Grand-Bassam, ville touristique, est touchée par un attentat revendiqué par Al-Qaïda au Maghreb Islamique. (75)

1.4.4. Guinée-Bissao

La République de Guinée-Bissao est un régime parlementaire dirigé par M. José Mario Vaz depuis 2014. Les différents gouvernements mis en place à la suite de la dernière élection présidentielle sont très instables, ils sont donc encadrés par la CEDEAO depuis 2016 par le biais de l'Accord de Conakry. Le pays est une ancienne colonie portugaise la langue officielle est restée le portugais à la suite de son indépendance. Néanmoins en 1997, elle a intégré la zone Franc face à la baisse de la valeur du Peso. Sa capitale est la ville de Bissao. La population est de 1,82 millions d'habitants en 2016, avec une croissance de 2,5%, l'espérance de vie est de 57ans et le taux d'alphabétisation de 54%.

La croissance économique de la Guinée Bissao est voisine de 5% avec un PIB de 1,16 milliard de dollars \$ en 2016 dont 49% en secteur primaire qui s'illustre notamment par l'exportation de noix de cajou, 14% en secondaire et 37% en service. Ainsi ses premiers clients sont l'Inde et Singapour et ses principaux fournisseurs sont les Pays-Bas, le Sénégal et le Portugal. (76)

1.4.5. Mali

Le Mali, est une république dirigée depuis 2013 par Ibrahim Boubacar Keïta, réélu en 2018. Son élection a fait suite à une importante crise politique, le Mali a en effet connu un coup d'état en 2012.

C'est un pays de 18,54 millions d'habitants dont la capitale est Bamako, la croissance démographique est de 3% en 2017, l'espérance de vie est de 57,9 ans et le taux d'alphabétisation est de 33,4%. La langue officielle est le français et la monnaie le Franc CFA. Avec une croissance de 5,4%, le PIB du Mali est de 15,29 milliards de dollars \$ en 2017 dont 38,5% en secteur primaire qui s'illustre notamment par l'exportation de noix de cajou, 24,4% en secondaire avec notamment un important secteur minier et 37% en service. Les principaux clients du Mali sont le Bangladesh, la Chine, l'Indonésie et l'Inde, les principaux fournisseurs sont la France, la Chine, la Côte d'Ivoire et le Sénégal.

Le Mali souffre beaucoup du terrorisme notamment au Nord du pays, où l'armée Maliennne, l'armée Française et les casques bleus sont principalement positionné. L'instabilité depuis 2012 a mis le pays en difficulté et a permis aux groupes rebelles d'étendre leur territoire plus au centre du pays, à proximité du Burkina Faso. Comme ses voisins, le Mali fait aussi partie des forces transfrontalières du G5 Sahel et naturellement de l'opération de l'ONU MINUSMA (Mission multidimensionnelle intégrée des Nations Unies pour la stabilisation au Mali).(77)

1.4.6. Niger

Le Niger est une république dirigée par Mahamadou Issoufou depuis 2011, ce mandat mettant fin à une période de transition faisant suite à un coup d'état en 2010.

La capitale est Niamey et la langue officielle est le Français tandis que la monnaie est le Franc CFA. Le Niger est un pays de 20,6 millions d'habitants en 2016 avec une croissance démographique de 3,8 %, l'espérance de vie est de 59,7 ans et le taux d'alphabétisation de 16%.

La croissance économique du Niger est de 5% et le PIB est de 7,5 milliards de dollars \$ en 2016. L'agriculture représente 36,5%, l'industrie 17,6% dont les revenus sont principalement issus de l'extraction de pétrole et d'uranium, et les services 45,9%. Les principaux clients sont le Nigéria, la France, la Chine et le Ghana et les principaux fournisseurs sont la Chine, la France, le Nigéria et le Togo. Le principal partenaire économique étant le Nigéria, le Niger a été lui aussi très touché par la baisse du Naira, monnaie dévaluée en 2016.

Du côté géopolitique, le pays membre du G5 Sahel, est victime de nombreuses attaques terroristes de Boko Haram depuis 2011, qui sont à l'origine de nombreuses vagues de migration de la population

locale. De plus, sa position géographique fait du Niger une zone importante de transit pour les réfugiés des pays voisins. (78)

1.4.7. Sénégal

La République du Sénégal est présidée par Macky Sall depuis 2012 et réélu en 2019. La capitale est Dakar, la langue officielle est le Français et la monnaie le Franc CFA.

Le Sénégal est un pays de 15,7 millions d'habitants en 2018, la croissance démographique est de 6,5%, l'espérance de vie est de 66,7 ans et le taux d'alphabétisation est de 55,6%.

La croissance économique est de 7,2 en 2017 avec un PIB de 16,37 milliards de dollars \$, 15% relève du secteur primaire notamment par la culture de canne à sucre et de riz, 21% du secondaire avec la production d'or, de pétrole, de phosphate et de l'industrie agroalimentaire et 64% du secteur tertiaire porté par les télécommunications.

Les principaux clients sont le Mali, la Suisse, l'Inde et la Côte d'Ivoire, les fournisseurs sont la France, le Nigéria, la Chine et l'Inde.

Depuis les années 1980, le pays était en proie avec une guerre civile, le conflit de Casamance, un cessez-le-feu a été obtenu en 2005, depuis le pays n'est plus engagé directement dans des conflits armés mais il participe néanmoins aux interventions de l'ONU notamment l'opération MINUSMA.(79)

1.4.8. Togo

La République Togolaise a pour capitale Lomé, l'un des ports les plus importants du golfe de Guinée, c'est un pays francophone, la monnaie est le franc CFA. La population atteint près de 7,6 millions d'habitants en 2016, l'espérance de vie de la population est de 59 ans et le taux d'alphabétisation est de 60%.

Cette république est dirigée par Faure Essozimna Gnassingbé depuis 2005. Depuis ses quatre élections contestées, le pays traverse une crise politique, sur la question de la prolongation de son mandat.

Sur le plan de sa politique extérieure, le pays maintien de bonnes relations sur le plan international, et participe notamment à plusieurs opérations militaires de maintien de la paix comme l'opération MINUSMA.

Le pays est par ailleurs candidat pour adhérer au Commonwealth. Ainsi, il pourrait devenir après le Rwanda le deuxième pays francophone d'Afrique, à rejoindre l'organisation. Ses motivations sont principalement économiques, la communauté de 52 pays pourrait en effet, soutenir certains financements lui permettant de soutenir l'éducation nationale, mais surtout gagner en visibilité de la part des investisseurs anglophones. (80)

Le PIB du Togo est de 4,8 milliards de dollars \$ en 2017 dont près de 10% du PIB sont issus des transferts d'argent venant des deux millions de Togolais vivant à l'étranger, avec un taux de croissance de 4,4%. La part du secteur primaire dans le PIB est de 41,3 % notamment avec la production de coton et de phosphate, le secteur secondaire représente 16,8 %, et le secteur tertiaire 41,9%. Les principaux clients

du Togo sont le Burkina Faso, le Bénin, et le Ghana, les principaux fournisseurs sont la Chine, la France et le Japon. (81)

1.4.9. Un marché potentiel pour le secteur pharmaceutique ?

Malgré une situation politique parfois instable, les taux de croissance économique sont positifs et les pays de l'UEMOA voient leurs économies s'améliorer et leurs populations sans cesse augmenter à l'instar de tout le continent.

L'Afrique devient peu à peu un territoire d'intérêt pour les investisseurs, qui sont comme on peut le voir surtout asiatiques et européens. Le secteur pharmaceutique, peut lui aussi profiter de cette croissance et du développement du marché de la santé. En effet, *McKinsey & Company* estime qu'entre 2013 et 2020 les médicaments sur ordonnance devraient croître à un taux de croissance annuel de 6%, les médicaments génériques à 9%, les médicaments en vente libre à 6% et les matériels médicaux à 11%.

Les trois facteurs à l'origine de cette croissance sont :

- L'urbanisation : En 2025, les deux cinquièmes de la croissance économique proviendra de 30 villes de deux millions d'habitants ou plus ; 22 de ces villes auront un PIB supérieur à 20 milliards de dollars \$. Les villes bénéficient de meilleures infrastructures logistiques et capacités de santé, et les ménages urbains ont plus de pouvoir d'achat et sont plus consommateurs de médicaments.
- L'augmentation de la capacité de soins : Entre 2005 et 2012, l'Afrique a ajouté 70 000 nouveaux lits d'hôpital, 16 000 médecins et 60 000 infirmières.
- Un environnement plus favorable aux entreprises : les gouvernements ont mis en place un contrôle des prix et des restrictions à l'importation pour encourager la fabrication de locale ; ils ont mis en place des étiquetages spécifiques aux pays pour réduire la contrefaçon et les importations ; et durcissent des lois sur les marges d'importation, de gros et de détail. (82)

Néanmoins bien que le marché de la santé se développe il faut prendre en compte les spécificités de l'état de santé de la population. En effet, avec une espérance de vie d'en moyenne 59 ans, l'UEMOA n'a pas les mêmes besoins que les pays plus développés. La transition économique provoque aussi des changements épidémiologiques et les réponses en matière de soins et de traitements doivent évoluer progressivement. (83)

1.5. L'Etat de santé de la population de l'Afrique de l'Ouest

Au regard du passé politique de l'Afrique de l'ouest, les données socio-démographiques sont difficiles à établir, notamment avant la seconde guerre mondiale, mais aussi lors des importants conflits de l'époque des indépendances jusqu'aux années 1990 à l'exception de certains pays qui connurent encore par la suite, de graves crises politiques comme le Tchad, le Burkina Faso et la Côte-d'Ivoire. Par conséquent, les données de santé disponibles pour la région de l'UEMOA sont incomplètes. Malgré tout à travers le temps, une tendance au développement des maladies non transmissibles se dessine. (84)

1.5.1. Mondialisation et apparition de nouvelles maladies

En effet, des études montrent que la démographie et l'état de santé de la population mondiale ont été profondément bousculées par l'époque coloniale du XVI^{ème} siècle et au XX^{ème} siècle.

En Afrique, l'arrivée des colons a provoqué l'apparition d'épidémies et de nouvelles pathologies comme la variole, la rougeole, la grippe, la peste Bubonique ou encore des maladies vénériennes. Leurs effets sur la démographie furent dévastateurs face à l'absence d'immunité de la population locale.

L'Afrique subsaharienne était effectivement, jusqu'alors restée une région isolée du système pathologique et microbien européen. La première vague de colons apparue au XVI^{ème} siècle fut vecteur de la variole et de la rougeole. A l'inverse, le continent européen vit arriver des vagues de choléra, de peste et de fièvre jaune au XVIII^{ème} et XIX^{ème} siècles.

Par la suite, à partir de 1880 et de la sédentarisation des colons, des maladies comme la trypanosomiase et certaines maladies vénériennes ont émergées. En réalité, la sédentarisation des colons et l'arrivée de taxes auraient entraîné une forte précarité et donc une augmentation des violences, une mobilité des populations par la migration des travailleurs et une augmentation de la prostitution. Ceci aurait eu un impact sur les sex-ratios et les mœurs sexuelles des populations pendant la période de colonisation. Ainsi les infestations vénériennes portées par les travailleurs migrants et colons ont pu se propager. La gonorrhée, pourrait expliquer une augmentation de la stérilité et la syphilis expliquerait l'augmentation de la mortalité infantile péri-partum. Ainsi une mortalité élevée, et une chute de la natalité, entraîna une tendance à la dépopulation en Afrique jusqu'à la seconde Guerre mondiale. (85) (86) (87)

1.5.2. Mise en place de mesures sanitaires et prémisse d'un système de santé

La sédentarisation des colons à néanmoins mené à la mise en place d'infrastructures médicales. Ainsi, la lutte contre les épidémies poussa les services de médecine militaire à mettre en place des politiques de Santé Publique, comme la lutte contre le péril fécal et à soigner les populations locales.

Lasnet et Gallieni, créèrent l'Assistance médicale indigène, prônant une médecine gratuite et ouverte à tous au début du XIX^{ème}. C'est d'ailleurs à partir de cette époque que les médecins, militaires pour la plupart, mirent en place des mesures importantes contre ces épidémies, notamment les premières vaccinations du docteur Calmette au début du 19^{ème}, la prophylaxie de Jamot dans la lutte contre de la maladie du sommeil, ou encore l'obtention du vaccin contre la fièvre Jaune en 1927, par le docteur Laigret à partir d'une souche virale de Dakar.

Ainsi d'importants centres de recherches furent créés dans certaines colonies c'est le cas par exemple, de l'institut de Marchoux à Bamako au Mali créé en 1935, qui était spécialisé dans la recherche sur la Lèpre ou du centre Muraz qui étudiait les maladies endémiques à Bobo-Dioulasso au Burkina Faso. A l'issue de la décolonisation, la plupart des infrastructures médicales et les facultés furent « *légués* » par la France à ses anciennes colonies, parmi lesquels les actuels pays de l'UEMOA.(86)

1.5.3. L'état de santé actuel en Afrique de l'ouest

A l'heure actuelle, le profil de santé de la région ouest africaine ne cesse d'évoluer. La croissance

démographique a trois conséquences majeures pour les maladies infectieuses.

Premièrement, la croissance démographique dans les zones urbaines pauvres augmente les taux de contact facilitant les épidémies. Deuxièmement, la grande échelle des villes fournit plus d'opportunités pour qu'une maladie persiste en touchant directement des personnes sensibles. Enfin, l'augmentation des déplacements et de la migration peut transformer les épidémies en pandémies.

Malgré les disparités économiques et politiques, certaines maladies touchent l'ensemble du territoire subsaharien. C'est le cas notamment des maladies transmissibles comme le VIH et la tuberculose. Ainsi selon l'OMS, en 2017 près de 25,7 millions de personnes étaient atteintes du VIH en Afrique, et deux-tiers des nouvelles infections étaient contractées sur le continent africain.(88) Bien que toujours touchée par des maladies transmissibles déjà présente aux siècles précédents, la région doit désormais progressivement faire face à une transition épidémiologique se traduisant par l'augmentation de l'incidence des maladies non transmissibles ce qui modifie considérablement leurs types de besoins en matière de santé. (84)

Maladies transmissibles à tendance épidémique (89)

Les pays d'Afrique de l'ouest sont principalement touchés par des épidémies récurrentes de choléra, de méningite, de rougeole, de fièvre de Lassa ou encore de dengue.

Choléra

D'après les données de l'Organisation Ouest Africaine de la Santé, le Choléra en 2017 a été détecté dans les pays suivants de la zone de l'UEMOA : le Bénin (10 cas et 1 décès), la Côte d'Ivoire (27 cas et 2 décès), le Niger (4 cas et aucun décès). Malgré le fait que le nombre de cas ait légèrement augmenté vis à vis de 2016 dans la région de la CEDEAO, la répartition de l'épidémie fut différente, le Bénin a par exemple connu 10 cas en 2017 contre 874 en 2016.

Méningite

La Méningite est l'une des maladies épidémiques les plus répandues de la région. Les cas sont aussi en augmentation en 2017. Le Niger (3 506 cas) et le Burkina Faso (2 648 cas) sont les pays de l'UEMOA les plus touchés par la maladie.

Rougeole

Au cours de l'année 2017, tous les pays de la région ouest africaine, à l'exception du Cap Vert ont présenté des cas de rougeole. Un total de 40 769 suspects ou des cas confirmés comprenant 153 décès ont été signalés en CEDEAO. Le Nigeria, la Guinée et la Sierra Leone comptent à eux seuls 80% des cas déclarés de la maladie, l'UEMOA est donc peu touchée. L'incidence de cette maladie est à la hausse ces dernières années, mais la létalité reste faible (0,4%). Ces données sont néanmoins peu fiables, des études ayant montrées que les diagnostics étaient remis en causes souvent au profit de la rubéole.

Fièvre Jaune

La fièvre jaune a été suspectée chez 6 414 personnes en 2017 ce qui représente près du double du nombre de cas détectés en 2015 (cela peut être expliquée par le renforcement des mesures de surveillance de la maladie). Tous les pays de l'UEMOA ont été touchés par ces suspicions à l'exception

de la Guinée-Bissao. Les cas sont principalement des jaunisses mais aucun cas de fièvre jaune n'a été officiellement confirmé. Le Burkina Faso, la Côte d'Ivoire, et le Togo sont les pays qui ont signalé le plus de cas de la zone.

Fièvre de Lassa

La Fièvre de Lassa en UEMOA, persiste au Bénin depuis 2016 avec 7 cas en 2017 mais affiche un net recul de la maladie vis-à-vis de l'année 2016 où y était recensé 101 cas. La fièvre de Lassa touche néanmoins d'autres pays de la CEDEAO comme le Nigeria et la Guinée.

Tétanos

Le tétanos néonatal a été signalé dans tous les pays de l'union à l'exception de la Guinée-Bissao.

Dengue

La dengue a touché en 2017, le Burkina Faso, la Côte d'Ivoire et le Sénégal. Le Burkina Faso a enregistré environ 15 000 cas et 52 décès. La Côte d'Ivoire a quant à elle enregistré environ 1200 cas et enfin le Sénégal a totalisé 754 cas à la fin de 2017. L'incidence de la dengue est en constante augmentation dans la région et pourrait augmenter le risque d'épidémie de fièvre jaune, car les deux maladies ont le même vecteur.

Paludisme

Le paludisme reste l'un des principaux problèmes de Santé Publique de l'Afrique de l'ouest. En 2015, le Mali était le pays le plus touché de l'union avec une incidence estimée de 449 nouveaux cas pour 1000 habitants. Il a été suivi par le Burkina Faso (389 pour 1 000), et le Niger (356 pour 1 000). Le Sénégal fut le moins touché avec un taux d'incidence de 97 cas pour 1000 personnes.

Globalement à l'échelle de la CEDEAO, l'incidence du paludisme est en baisse. Entre 2010 et 2015, elle a diminué de 15% alors que la mortalité liée à la maladie a diminué de 29% sur la même période.

Par rapport à la situation en 2000, le taux de mortalité par paludisme a diminué de plus de 62% dans la population générale et 69% chez les enfants de moins de 5 ans. En effet, de nombreux programmes ont été mis en œuvre pour lutter contre le paludisme dans la région de la CEDEAO, y compris la prévention par l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide de longue durée.

Les données disponibles pour 2012 et 2016 montrent différents niveaux d'utilisation des moustiquaires chez les enfants moins de 5 ans, allant de 20,1% au Niger à 80,6% en Guinée-Bissao. Selon l'OMS l'incidence du paludisme devrait réduire significativement dans les années à venir grâce à l'utilisation généralisée de ces moustiquaires.

Tuberculose

La tuberculose reste également un problème majeur de Santé Publique. Cette maladie est l'une des 10 principales causes de décès dans le monde. La prévalence estimée de la maladie varie de 46 pour 100 000 habitants au Togo à 374 sur 100 000 en Guinée-Bissao en 2016.

L'un des objectifs de la stratégie mondiale « *Mettre fin à la tuberculose* » est de réduire de 20% la prévalence de la maladie entre 2015 et 2020. Dans cette perspective, les plus fortes baisses de la

prévalence de la tuberculose entre 2015 et 2016 ont été observées au Togo (- 11,5%), en Côte d'Ivoire (- 3,8%), et au Niger (- 2,1%). Inversement, la prévalence a augmenté en Guinée-Bissao (+0,3%) et au Sénégal (+0,7%).(89)

Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)

Les dernières statistiques de l'ONUSIDA indiquent que 36,9 millions de personnes dans le monde vivaient avec le VIH en 2017, dont 5 millions de personnes en CEDEAO. En 2017, environ 21,7 millions de personnes vivant avec le VIH suivait un traitement antirétroviral. Les femmes représentaient 58% des adultes touchés. (90)

Depuis 2010, la prévalence du VIH dans la région de la UEMOA s'est stabilisée dans la population en général, la Guinée-Bissao et le Côte-d'Ivoire sont les pays de l'union où la prévalence demeure la plus forte. Malgré cette tendance à la stabilisation, il existe des poches de prévalence chez certaines populations clés présentant un risque d'infection plus élevé, y compris les prostituées hommes et femmes ayant des rapports sexuels avec des hommes. Des efforts ont été déployés pour améliorer l'accès de ces populations au dépistage du VIH. Des programmes ont aussi été mis en place en faveur d'autres type de population comme par exemple pour la prévention de la transmission mère-enfant. Cette couverture préventive va de 31% au Mali à 92% au Burkina Faso en 2017, ce qui est encore bien en deçà de l'objectif d'un programme visant à éliminer ce mode transmission du VIH. En outre, l'accès des nouveau-nés de mères séropositives au diagnostic précoce l'infection à VIH reste très faible, allant de 10% au Niger à 40% en Côte-d'Ivoire. (89)

Ainsi, la couverture des traitements antirétroviraux dans l'UEMOA, varie de 30% en Guinée-Bissao à 65% au Burkina Faso. Mais l'observance aux traitements n'est pas supérieure à 75%. Ainsi le taux de personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral dont la charge virale est indétectable, est généralement inférieure à 60%. (91)

Ebola

Bien que le virus Ebola n'ait pas touché les pays de l'UEMOA récemment, il est important de noter que la CEDEAO a été la région la plus touchée par l'épidémie de 2016. Dans l'UEMOA, le Mali a connu 8 cas et le Sénégal un cas. (89) (92)

Maladies non transmissibles (89)

Les maladies non transmissibles sont aujourd'hui les principales causes de décès dans le monde.

Selon les estimations de l'OMS sur la charge mondiale de morbidité, les maladies non transmissibles tuent environ 40 millions de personnes par an et constituent 70% des causes de décès dans le monde.

Dans la région de la CEDEAO, 29,5% des décès en moyenne sont imputables à des maladies non transmissibles en 2015, ce qui représente environ 1,1 million de décès. La proportion de décès varie de 25,9% au Nigéria à 67,6% au Cap-Vert.

Pour faire face à l'incidence croissante des maladies non transmissibles dans la CEDEAO, l'organisation de la santé ouest africaine a mis au point un plan stratégique en 2016. Les quatre principaux piliers du

plan sont :

- la sensibilisation à ces maladies,
- la sensibilisation aux facteurs de risques,
- la promotion de la surveillance,
- développement des capacités de soins.

Les maladies cardiovasculaires sont de loin la principale cause de décès parmi les maladies non transmissibles (425 000 décès). Ils sont suivis par les maladies digestives (153 000 décès) et les cancers (144 000 décès). Bien que la mortalité globale ait sensiblement diminué dans tous les pays de la CEDEAO, le nombre de décès dus aux maladies non transmissibles a augmenté en moyenne 37% entre 2000 et 2015, voire même de plus 60% au Bénin et en Côte-d'Ivoire.

Diabète

La prévalence du diabète chez les adultes en UEMOA en 2014 est d'en moyenne 7,3%, alors que par exemple en France elle est de 6,3%. Cette prévalence est généralement plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Le Niger (7,5%) et le Burkina Faso (8,2%) ont les taux les plus bas, tandis que le Sénégal affiche le taux le plus élevé (9,1%). (89) (93)

Hypertension

Selon les estimations de l'OMS de 2015, la prévalence la plus élevée de l'hypertension chez les femmes se trouve au Niger (35,8% chez les femmes adultes, 31,1% chez les hommes), tandis que la prévalence estimée la plus faible a été constatée au Ghana (22,8% de femmes, 24% d'hommes) et au Nigeria (25% d'hommes, 22,7% de femmes). En moyenne, la prévalence de l'hypertension est plus élevée femmes dans la plupart des pays de la CEDEAO, contrairement à la situation dans de nombreuses régions hors Afrique.

Cancer

Selon une estimation de l'OMS, 182 000 nouveaux cas de cancer, à l'exclusion des mélanomes, sont enregistrés chaque année en Afrique de l'Ouest. Le taux d'incidence du cancer selon l'âge est de 95 pour 100 000 habitants. Les cancers les plus courants dans la région sont les cancers du sein, du col utérin, de la prostate, du foie, colorectal et le lymphome.(89)

Santé des mères, des nouveau-nés, des enfants, des adolescents, des adolescents et des personnes âgées (89)

En 2017, les huit pays de l'UEMOA ont déclaré un total de 3793 décès maternels dans les établissements de santé. Ce nombre, sous-estimé car beaucoup de causes de décès ne sont pas déclarées, est en réalité plus élevé que le nombre total de décès causés par toutes les maladies à tendance épidémique de la région. Ainsi, la mortalité maternelle reste l'un des principaux problèmes de Santé Publique. La plupart des pays ont un ratio supérieur à 300 décès par an sur 100 000 naissances vivantes. La Côte d'Ivoire (645), la Guinée-Bissao (549), le Mali (587) et le Niger (553) ont les taux les plus haut de mortalité maternelle de la zone. (94) (95)

La mortalité néonatale reste élevée dans la région de la CEDEAO. Néanmoins, il y a une tendance vers une amélioration de la survie des nouveau-nés dans tous les pays. Entre 2011 et 2016, la plus grande baisse de la mortalité néonatale est enregistrée en Guinée-Bissao, selon l'UNICEF, il est passé de 43,7 pour 1 000 naissances vivantes en 2011 à 38,2 en 2016. En considérant le taux de variation moyen au cours de la même période, le Sénégal a enregistré la plus forte diminution de la mortalité néonatale (-3,7%) et le Bénin le plus bas (-1,3%).

La couverture vaccinale a généralement stagné, voire diminué, au cours de la dernière décennie. Seulement deux pays de l'UEMOA (Burkina Faso et Sénégal) ont été en mesure d'atteindre l'objectif de vaccination d'au moins 90% fixé par le Plan d'action mondial pour les vaccins 2011-2020.

Ainsi 5,4 millions d'enfants de moins de cinq ans sont morts en 2017. Plus de la moitié de ces décès sont dus à des maladies qui peuvent être prévenues ou traitées de façon peu coûteuses. Les complications associées aux naissances prématurées, l'asphyxie à naissance, la pneumonie, la diarrhée et le paludisme sont les principales causes de décès chez les enfants de moins de 5 ans. En Afrique subsaharienne, la probabilité que des enfants décèdent avant l'âge de 5 ans est 14 fois plus grande que dans les pays à revenu élevé. Il convient de rappeler que le taux de mortalité en 2017 est de 39 décès d'enfants de moins de 5 ans pour 1 000 naissances vivantes dans le monde, tandis que celui de la région africaine est de 76 décès d'enfants de moins de 5 ans pour 1 000 naissances vivantes, soit près du double.(89) (94)

1.5.4. Une transition épidémiologique ?

L'Afrique de l'ouest a été l'objet de nombreux plans sanitaires qui ont augmenté l'accès aux soins primaires ces dernières années et contribué à réduire le développement des maladies transmissibles. Mais l'augmentation des niveaux de vie et l'augmentation de l'espérance de vie exposent la population à de nouveaux problèmes de Santé Publique. (96) (97)

On entend par transition épidémiologique le concept qui traduit l'impact des changements démographiques, économiques et sociologiques sur les causes de mortalités d'une population. Cette théorie montre que les maladies non transmissibles tendent à remplacer les maladies infectieuses comme principales causes de morbidité dans les pays développés. (98)

Face au développement démographique et économique en cours, des chercheurs souhaitent démontrer si cette théorie pourrait s'appliquer aux pays d'Afrique subsaharienne. Une étude faite à Dakar, examine les tendances de morbidité de 2005 à 2014 et montre des résultats.

En effet, elle montre que sur dix ans, les maladies non transmissibles ont augmenté, dépassant les maladies infectieuses en termes de cause de consultations aux urgences. L'étude montre que cette tendance est remarquable chez les femmes et augmente avec l'âge. Au contraire, chez les hommes les admissions aux urgences restent encore dues majoritairement aux maladies infectieuses sauf chez les hommes âgés. La transition épidémiologique n'est donc pas encore très marquée mais suggère un besoin de réorientation des politiques de santé pour lutter contre les maladies non transmissibles en Afrique subsaharienne. (99)

En conclusion, il est difficile de prédire la fiabilité de la transition épidémiologique car les données de santé, passées et actuelles, en Afrique sont faibles. Des études sur les données de pays africains entre 1950 et 2010 montrent que les tendances d'évolution démographique et des causes de décès semblent prendre des chemins contraires vis-à-vis des profils de l'Europe et de l'Amérique du Nord. Ainsi, établir des prédictions sur les besoins de santé en Afrique dans le futur s'annonce difficile. (97)

La nouvelle demande en produits de santé sera certainement importante mais les besoins peu prévisibles. Ainsi les différents acteurs du marché et notamment les industriels devront s'adapter rapidement. Il est donc nécessaire pour le bien de tous que l'arbitre soit réactif. Ainsi le législateur et les agences nationales de réglementation pharmaceutique vont devoir de plus en plus, être efficace face aux enjeux futurs.

Partie 2 : Les différentes procédures d'enregistrement au sein de l'UEMOA

L'accessibilité des médicaments sur un marché nécessite en premier lieu une « *autorisation de mise sur le marché* » encore appelée une « *AMM* ». L'obtention de ces AMM passe par une procédure dite « *d'enregistrement* ». Le maintien des AMM est ensuite garanti par des procédures de « *variations* » qui prennent en compte les changements, comme des modifications de paramètres de fabrications ou des changements administratifs, qui surviennent au cours de la vie du médicament. Il existe aussi parfois des procédures de « *renouvellements* » qui se traduisent généralement par une revue périodique de l'ensemble du dossier d'AMM permettant la prolongation de l'AMM lorsque celle-ci n'est pas illimité dans le temps.

Ces procédures nécessitent des évaluations plus ou moins complexes selon la technicité des médicaments. En effet, plus ils sont innovants plus l'évaluation nécessite une expertise pointue. Là où un médicament générique va demander la revue d'une étude de bioéquivalence, du dossier administratif et des bonnes pratiques de fabrication du site fabriquant, un médicament innovant quant à lui, va demander une expertise plus approfondie comme par exemple, la revue des dossiers cliniques et précliniques. (100)

Le manque de ressources des ANRP de l'UEMOA rend difficile de telles expertises. En 2010, l'Organisation mondiale de la santé a conclu que 90% des ANRP d'Afrique subsaharienne étaient incapable de remplir correctement leurs fonctions réglementaires. Ainsi, afin de garantir l'efficacité et la sécurité des médicaments au sein des pays de l'UEMOA, des méthodes parallèles d'enregistrement ont vu le jour. (101)

Cette deuxième partie va exposer les différentes stratégies d'enregistrement pouvant être utilisées dans la zone de l'UEMOA, leurs avantages et leurs inconvénients.

2.1. Procédures Nationales (102)

La procédure nationale est la voie la plus classique et la plus couramment utilisée. Ces voies nationales suivent plus ou moins les mêmes lignes directrices dans la région. Notamment depuis la mise en place du projet d'harmonisation des réglementations et du « *Règlement relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les États membres de l'UEMOA* » qui s'applique aux spécialités pharmaceutiques, aux médicaments génériques et aux vaccins. Le règlement de 2010 pose les conditions de mise sur le marché des produits pharmaceutiques dans la sous-région.

La demande d'autorisation de mise sur le marché, doit se faire auprès des ministères de la santé des pays de l'UEMOA concernés. Elle s'effectue moyennant une redevance fixée par arrêté ministériel. Afin de privilégier les productions locales, la redevance est réduite de 50% lorsque les produits sont fabriqués en CEDEAO.

Le dossier déposé auprès des instances réglementaires doit être constitué de cinq modules conformément aux lignes directrices du dossier CTD « *Common Technical Document for Registration of*

Pharmaceuticals for Human Use », dictée par la Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH).

Le module 1 est administratif, il contient des formulaires d'information sur le produit et le demandeur. Sont joint également, les bordereaux de redevance, la notice et le résumé des caractéristiques du produit, les maquettes des conditionnements et des échantillons des principes actifs et du produit fini. Les pays de l'UEMOA exigent aussi une AMM du pays importateur ou un Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP). (102)

Le CPP est un document attestant l'enregistrement et le statut de commercialisation d'un produit dans le pays émetteur du document. Il est spécifique à un produit, à un dosage, à conditionnement et au pays auquel il est destiné. La demande de ce document, ainsi que de son éventuelle authentification, se fait auprès de l'Autorité de compétente du pays de référence, le plus souvent les autorités de santé. Il peut aussi en Europe, être délivré par l'EMA, si le produit fait l'objet d'une procédure centralisée ou d'un article 58. Un CPP peut être demandé lors d'un premier enregistrement, d'un renouvellement ou des variations selon la réglementation du pays concerné. Le format du CPP a été harmonisé par l'Organisation Mondiale de la Santé mais les annexes du CPP peuvent différer d'un pays à l'autre, il est utilisé pour échanger des informations sur la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits pharmaceutiques importés. Ce certificat est un gage de la qualité du produit importé et il permet ainsi de simplifier l'évaluation du produit par les autorités de santé. (100) (103)

En plus du module 1, le dossier comprend aussi les modules techniques 2, 3, 4, 5 comprenant respectivement :

- le résumé du dossier technique,
- le dossier qualité,
- le dossier non clinique avec la documentation pharmacologique et toxicologique,
- le dossier clinique contenant la documentation clinique et lorsqu'il s'agit d'un médicament générique, les données de bioéquivalence ou des tests de dissolution.

Le dossier d'autorisation de mise sur le marché peut parfois être abrégé lorsqu'il s'agit de produits préqualifiés par l'Organisation Mondiale de la Santé ou ayant été au préalable évalué par une autorité de santé du groupe de Conférence Internationale pour l'Harmonisation.

Cette autorité de santé peut être l'*European Medicines Agency* (EMA) ou une autorité nationale d'un pays dit alors « *pays de référence* ».

Dans la pratique, les dossiers déposés dans l'union sont toujours abrégés. Ils ne contiennent alors que les modules 1 (accompagné du dossier de préqualification de l'OMS ou du CPP ou de l'AMM du pays de référence), les modules 2 et 3.

En effet, le marché de l'UEMOA n'est généralement pas le premier marché où est enregistré un nouveau produit par les compagnies pharmaceutique. Elles ont tendance à viser des marchés plus rentables dans

un premier temps comme l'Europe ou les États-Unis, puis elles soumettent ensuite un dossier en Afrique de l'Ouest où la réglementation s'est adaptée en demandant un CPP pour faciliter l'évaluation.

Pour autant, il y a des exceptions comme c'est par exemple le cas pour les maladies négligées ne touchant que les pays en voies de développement.

Une fois le dossier soumis par le laboratoire, il est évalué par l'ANRP. La durée de traitement est de maximum 120 jours. Dans le cas où des informations doivent être apportées au dossier, un temps d'arrêt dit « *clock-stop* », est accordé et le décompte est mis en suspens par la commission, il ne reprend que lorsque les informations sont transmises par le demandeur.

L'évaluation diffère quelque peu selon l'organisation de l'ANRP du pays, mais le principe décrit dans l'annexe 3 du règlement de l'UEMOA, reste le même.

L'évaluation débute par une revue purement administrative par l'autorité de réglementation pharmaceutique qui détermine si le dossier est complet ou non. Le dossier complet subit ensuite une évaluation technique de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit par le comité d'experts, indépendant, qui octroi « *un avis technique* ».

La commission nationale du médicament est ensuite responsable d'émettre un avis sur les octrois d'AMM, mais aussi sur les suspensions temporaires ou les retraits ou les transferts d'AMM, et elle étudie également les demandes de variations et de renouvellements.

La Commission se base sur plusieurs critères pour accorder son avis sur un dossier :

- l'avis technique du comité d'experts ;
- l'innocuité dans les conditions normales d'emploi ;
- l'intérêt et l'efficacité thérapeutiques ;
- le coût des traitements journalier et total ;
- le Prix Grossiste Hors Taxe (PGHT) ;
- le nombre de produits finis similaires sur le marché.

Si l'avis de la commission est positif, elle émet une notification puis c'est généralement le ministre de la santé qui octroie une autorisation de mise sur le marché nationale valable cinq ans.

Bien entendu, l'autorisation peut être refusée si le dossier ne répond pas aux attentes requises des autorités en matière d'efficacité, de qualité ou de sécurité. La décision de refus doit alors être notifiée au demandeur dans les trente jours ouvrables. (102) (104)

Les ANRP souffrent malheureusement de peu de moyens pour prendre en charge l'ensemble des demandes d'enregistrement. Si bien qu'elles se retrouvent rapidement engorger par les demandes croissantes.

Ainsi pour faciliter les enregistrements dans la zone de la CEDEAO, notamment dans les pays aux ANRP peu développées comme la Guinée Bissao, la région CEDEAO a mis en place une procédure régionale.

2.2. Procédures régionales

2.2.1. Procédure mutuelle de la CEDEAO

La procédure mutuelle existe entre les pays de la CEDEAO, les différentes homologations faites par les agences nationales de réglementations pharmaceutiques peuvent être reconnues d'un pays à l'autre selon l'article 15 du règlement. En effet, le Secrétariat de la Cellule pour l'Harmonisation de la Réglementation et la Coopération Pharmaceutiques de l'UEMOA rend publique le rapport d'évaluation technique afin que les États membres de l'UEMOA puissent se référer à l'expertise technique d'un autre état membre et ainsi permettre l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché s'ils ne disposent pas de moyens suffisant pour mettre en place eux-mêmes cette expertise. (104) (102) (105)

On constate que le règlement de l'UEMOA a pris en compte les besoins de la région et a su répondre aux contraintes de ressources en mettant en place des dossiers de soumissions abrégés se basant sur des pays de référence et des procédures collaboratives. Néanmoins ces procédures facilitées dépendent généralement de l'obtention au préalable d'une AMM dans un pays de référence. Il a donc fallu mettre en place des procédures alternatives afin de répondre aux besoins spécifiques des pays en voie de développement.

2.3. Procédures alternatives

L'Afrique subsaharienne connaît des besoins de santé différents des pays développés. Les médicaments répondant à leurs besoins ne sont pas toujours indiqués pour être enregistrés dans d'autres régions du monde.

Les procédures les plus couramment employées par les laboratoires sont les procédures traditionnelles de l'EMA (procédure centralisée, procédure par reconnaissance mutuelle ou procédure décentralisée) ou des procédures nationales, généralement des pays européens ou des États-Unis.

Mais l'obtention d'une AMM dans un pays de référence présente plusieurs inconvénients :

- le maintien de l'AMM a un coût non négligeable,
- l'accès au médicament est retardé dans le pays cible (bien qu'il existe des procédures de l'EMA tel que la procédure conditionnelle et le « *fast track* » qui permettent une procédure plus rapide sous certaines conditions ou bien la procédure accélérée, le « *fast track* » ou le « *priority review* » à la *Food and Drug Administration* (FDA)),
- les experts qualifiés dans les maladies tropicales sont rares dans les pays de référence,
- les essais cliniques et les rapports bénéfiques/risques doivent être développés pour ces pays de référence, et finalement deviennent peu ciblés pour la véritable population cible. (100)

Bien que certaines procédures incitatives aient été mises en place par des autorités de santé à destination des pays étrangers comme par exemple le *Tropical Disease Priority Review Voucher Program*

(TDPRVP), elles sont peu adoptées car soumises à des conditions très strictes. En effet, créé en 2007 le TDPRVP vise à accélérer les procédures nationales des pays en voies de développement en passant en amont par une procédure d'enregistrement aux États-Unis.

Ce programme consiste à obtenir une autorisation de mise sur le marché via la FDA pour un produit visant des maladies tropicales négligées listées par l'agence, tout en obtenant en échange un « *bon* » pour une procédure accélérée d'environ 6 mois au lieu des 10 mois en moyenne, pour le prochain dépôt du laboratoire aux États-Unis. Un dépôt en 2020 s'élève à 2 167 116 de dollars \$. Ainsi l'obtention de l'AMM aux États-Unis permet de mettre à disposition le rapport d'évaluation à destination des maladies tropicales négligées et de procéder aux procédures nationales par un dossier « *abrégé* ». (106) (107)

2.3.1. La préqualification de l'OMS

L'Organisation Mondiale de la Santé, créée à l'issue de la seconde guerre mondiale en 1945, a pour but dès l'article premier de sa Constitution de 1946 « *d'amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible* ». Elle a élargi considérablement le champ d'action des organisations de santé la précédant qui ne tenaient pas compte de l'ensemble de la population mondiale.

Dans le préambule de la Constitution de l'OMS, la santé y est définie comme « *un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité* ». Cette définition prend en compte non seulement, l'aspect physique et mental, mais également l'aspect social ce qui est une évolution cruciale de la définition de la santé, c'est une "définition positive". Qui plus est, cette définition démedicalise la santé et la politise. C'est un moyen entre autres, de responsabiliser les États. « *Les gouvernements ont la responsabilité de la santé de leurs peuples ; ils ne peuvent y faire face qu'en prenant les mesures sanitaires et sociales appropriées.* » (108) (109)

Il est donc de son devoir d'assister les États à mettre en place des mesures d'amélioration de l'accès au médicament. C'est pourquoi, face au manque de moyen de certaines ANRP, l'OMS crée la procédure de préqualification.

Cette dernière permet, une fois qu'une autorisation de mise sur le marché a été délivrée par une autorité de réglementation stricte (*Stringent Regulatory Authority* (SRA)), de faciliter l'évaluation et d'accélérer l'enregistrement au niveau national des produits en fournissant un rapport d'évaluation « *clef en main* ».

L'OMS définit les SRA comme des autorités réglementaires étant soit membres de l'ICH, comme les autorités réglementaires des États-Unis, du Japon ou de la commission européenne ; soit un membre observateur de l'ICH, comme par exemple pour la Suisse et le Canada ; ou encore une autorité réglementaire associée à un membre de l'ICH par le biais d'un accord de reconnaissance mutuelle, c'est le cas des autorités réglementaires de l'Australie, de l'Islande, du Liechtenstein et de la Norvège. (110)

Le programme de préqualification des médicaments de l'OMS

Le programme de préqualification de l'OMS de médicaments et de principes actifs a été créé en 2001 par les Nations Unies afin de faciliter l'accès au marché de médicaments répondant à un besoin de Santé Publique. (111)

Elle est définie comme « *La préqualification est un des éléments clés garantissant l'achat et la fourniture de médicaments de qualité acceptable. Le processus de préqualification comprend deux grandes parties : l'évaluation du produit et l'inspection chez le fabricant.* » (112)

Dans un premier temps, la liste de médicaments présélectionnés était réservée aux médicaments traitant uniquement le VIH, le paludisme et la tuberculose. Par la suite, les indications se sont élargies à la santé reproductive en 2006, puis à la prise en charge des diarrhées aiguës sévères de l'enfant en 2008. Cette préqualification permet de s'assurer la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament déjà au préalable enregistré par une SRA, en amont de son évaluation par les ANRP.

Cette préqualification est un prérequis d'accès au marché des médicaments essentiels notamment par le biais d'organisations à but non lucratif ou via des appels d'offre du secteur public mais aussi par le biais de certaines ANRP grâce aux « *procédures abrégées* ».

Il existe deux types de préqualifications :

- La procédure complète : pour les produits génériques dont le princeps a été approuvé par les autorités réglementaires strictes.
- La procédure abrégée : pour les produits déjà approuvés par les autorités réglementaires strictes et commercialisés dans le pays approbateur. (113) (114) (100) (115)

L'ensemble de ces procédures gratuites jusqu'en 2013, demandent désormais une contribution des laboratoires. Ainsi le coût de la procédure dépend du type de produit (Produits finis, Principes Actifs) et du type de procédure (procédure abrégée ou procédure complète). Soit pour un produit fini en 2017, les frais s'élevaient à 25 000 dollars \$ en procédure complète et 6000 dollars \$ en abrégée. Tandis que pour un principe actif, les frais sont de 20 000 dollars \$ en procédure complète et 10 000 dollars \$ en accélérée.

Pour d'autres produits plus particuliers à l'instar des vaccins, des dispositifs d'immunisation ou des diagnostics in vitro, les frais sont basés sur le service fourni par l'OMS (évaluation, inspection de site) ou/et sur la complexité du produit (vaccin simple ou complexe).

Ensuite la redevance annuelle s'applique pour les médicaments et les vaccins. Les médicaments ont une redevance annuelle dont les frais sont fixés selon le type de procédure : en 2017, 20 000 dollars \$ pour la procédure complète (et 3000 dollars \$ par variations) et 5000 dollars \$ pour la procédure abrégée.

Pour les vaccins la redevance est déterminée en fonction du niveau de revenus générés par les ventes des Nations Unies et de la Fondation de vaccination de Bill et Melinda Gates, *Global Alliance for Vaccines and Immunization*.

En outre, il faut savoir que les demandeurs dont les produits ne génèrent qu'une faible marge, peuvent parfois se voir réduire les frais de redevance par l'OMS. (116)

Bien qu'elle soit peu coûteuse et apporte l'avantage de fournir des conseils d'experts spécialisés particulièrement dans les problématiques africaines et des inspections de sites en amont de la

soumission. Cette procédure ne se destine qu'à certaines indications et a été utilisée principalement pour la mise sur le marché de génériques indiqués dans la prise en charge du VIH/Sida. Ces génériqueurs ont souvent du mal à appréhender les contraintes de fabrications, ainsi les mises aux normes des sites de fabrication ont tendance à ralentir la procédure qui dure en moyenne deux ans. (100)

Procédure complète pour les produits finis pharmaceutiques préqualifiés par l'OMS (117)

Le processus de la procédure complète contient cinq étapes :

- l'invitation : la première étape nécessite la soumission d'une déclaration d'intérêt, rendue publique sur le site de l'OMS. Le produit soumis par le laboratoire doit cibler une des aires thérapeutiques du programme et appartenir à la liste des médicaments essentiels de l'OMS ou bien, doit être recommandé par les lignes directrices de l'OMS. La liste des médicaments essentiels créée en 1977, est une liste destinée aux États afin d'établir des listes nationales correspondant à leurs besoins en matière de Santé Publique. Les médicaments sur cette liste sont choisis pour leur efficacité, leur innocuité et leur rapport coût/efficacité.
- la présentation du dossier : Pour cela il est nécessaire que le laboratoire soumette un dossier complet au format CTD contenant entre autres :
 - o des données sur le principe actif tel qu'un API Master File (APIMF) contenant les informations sur la fabrication de la substance active, les résultats des contrôles de qualité et les données de stabilité de la substance active et un certificat de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne (CEP),
 - o les données techniques du module 3 comme celles, permettant notamment la caractérisation du produit fini (*Quality Overall Summary –Product Dossier*) contenant par exemple, les spécifications, les données qualités, ou encore la composition,
 - o les études de stabilité du produit fini et de la substance active,
 - o et enfin pour les génériques, les études de bioéquivalence.

Au dossier s'ajoute un échantillon de produit fini d'au moins 100 000 unités pour un produit pharmaceutique fini oral solide. Mais en cas de marché limité, la taille de lot peut-être plus petite.

- l'évaluation : le dossier et les échantillons sont ensuite évalués par des experts de l'OMS et des experts issus de diverses autorités de santé à travers le monde.
- l'inspection : une phase d'inspection chez le fabricant consiste à vérifier que le fabricant respecte les bonnes pratiques de fabrication (BPF) de l'OMS pour ce faire, le site de fabrication du médicament candidat doit passer une inspection effectuée un organisme réglementaire reconnu par l'OMS. (117) (118) (119) (120)
- la décision : le processus de préqualification dure au minimum trois mois s'il n'y a pas de questions. A l'issue des démarches, si le produit et les sites de fabrications répondent à toutes

les normes, le produit peut être inscrit sur la liste des produits préqualifiés de l'OMS et ce dernier publie un rapport d'évaluation (*WHO public assessment report*) et le rapport d'inspection (*WHO public inspection report*). (118)

A la suite de la première préqualification, des inspections régulières des sites et des contrôles qualité inopinés sur des échantillons de produits finis sont effectués par l'OMS. Ces inspections permettent de s'assurer que les produits continuent à satisfaire les normes de la préqualification à travers le temps.

En cas de changements des spécificités du produits, les laboratoires déposent des variations auprès de l'OMS et tous les cinq ans, les produits préqualifiés sont à nouveau ré-évalués pour pouvoir être réinscrits sur la liste.

Pour certains changements majeurs, un nouveau dépôt de dossier de préqualification complet est parfois nécessaire. C'est le cas notamment pour les changements suivants :

- Changement de principe actif,
- Inclusion ou suppression d'un principe actif,
- Modification de la concentration en principe actif,
- Passage d'un produit à libération immédiate à un produit à libération prolongée ou retardée,
- Changement de forme pharmaceutique (forme liquide vers une forme solide ou inversement),
- Modifications de la voie d'administration (121)

Procédure abrégée pour les produits finis pharmaceutiques préqualifiés par l'OMS

Une procédure de préqualification d'un produit qui a déjà fait l'objet d'une approbation par une SRA peut s'affranchir de l'évaluation du dossier (le dossier est alors abrégé) et des étapes d'inspections (lorsque celui-ci a déjà fait l'objet d'une évaluation par une agence réglementaire stricte) pour être plus rapide. Dans ce cas le laboratoire s'engage à partager les informations et les dossiers d'évaluation nécessaires à l'OMS. La procédure est alors considérée comme accélérée. (122) (123)

2.3.2. Procédure alternative pour les produits finis pharmaceutiques préqualifiés par l'OMS

Les produits ne disposant pas d'une AMM européenne car uniquement évalués via l'article 58 de l'EMA (non commercialisé en Union Européenne) ou ayant une approbation provisoire de la FDA via le programme *President's Emergency Plan for AIDS Relief* (non commercialisé aux États-Unis pour des raisons de brevets) peuvent aussi être ajoutés à la liste des médicaments préqualifiés par l'OMS, sur la base des évaluations et des inspections menées lors de ces procédures d'évaluation. Comme pour la procédure abrégée de préqualification, les agences partagent leurs rapports avec l'OMS et permettent la préparation d'un dossier abrégé. (124)

2.4. Les procédures collaboratives

2.4.1. Procédure collaborative accélérée pour les produits finis pharmaceutiques préqualifiés par l'OMS

Cette procédure accélérée a pour but de faciliter les enregistrements dans les pays en développement pour les produits déjà préqualifiés conformément aux procédures de l'OMS de préqualification ou à la procédure d'évaluation de l'acceptabilité de principe des vaccins destinés aux Nations Unies.

Ainsi, la préqualification qui permettait d'apporter des conseils techniques aux fabricants peut, désormais à travers ce système, accélérer les procédures d'enregistrement auprès des ANRP, en permettant la soumission du dossier de préqualification souvent simultanément dans plusieurs pays.

Cette procédure appelée « *Collaborative procedure between the World Health Organization Prequalification Team and national regulatory authorities in the assessment and accelerated national registration of WHO-prequalified pharmaceutical products and vaccines* » a été mise en place par l'OMS en 2012.

Dans le cadre de cette procédure, les autorités nationales de réglementation pharmaceutique peuvent avoir accès aux dossiers de préqualification de l'OMS afin de faciliter leurs évaluations des produits et ainsi les enregistrements.

Cette procédure collaborative profite également aux fabricants de produits pharmaceutiques et de vaccins préqualifiés grâce à des approbations réglementaires plus rapides via des dossiers abrégés et mieux harmonisées dans les pays participants.

Pour être éligible le produit doit apparaître dans la liste de médicaments présélectionnés par l'OMS et ne doit pas avoir déjà fait l'objet d'une évaluation par une autorité de réglementation (contrairement à la procédure abrégée classique).

Ainsi à la demande du laboratoire, la procédure peut être initiée. L'OMS et le laboratoire signe alors un accord autorisant le laboratoire à utiliser ses rapports d'évaluation, en contrepartie, ce dernier s'engage alors à soumettre auprès de l'autorité de santé prédéfinie le dossier de préqualification strictement à l'identique.

L'autorité nationale de réglementation pharmaceutique notifie l'OMS de l'acceptation de la procédure et s'engage à respecter la confidentialité des informations fournies.

La phase d'évaluation du dossier doit ensuite durer 90 jours, en s'appuyant sur les rapports d'évaluation de l'OMS. Ainsi les autorités réglementaires des pays cibles concentrent leurs évaluations sur les caractéristiques propres à leurs pays tel que les données de stabilités dans leurs zones climatiques ou encore la mise en place d'un plan de gestion de risque et l'évaluation du labelling national.

Une fois l'approbation obtenue, le laboratoire demandeur notifie l'OMS. (125) (126)

Cette procédure est un gain de temps considérable pour les fabricants qui ne font pas évaluer le produit par une SRA en amont. Pour autant, elle permet au pays cible de profiter d'une préqualification par l'OMS garantissant ainsi une évaluation du dossier au format CTD et une inspection du site fabriquant. Entre 2014 et 2019, 456 autorisations de mise sur le marché ont été obtenues par cette procédure à travers le monde dont 371 en Afrique.

Parmi les 20 AMM obtenues par cette procédure en UEMOA, les détenteurs d'AMM sont exclusivement des laboratoires génériqueurs Indiens (Strides Shasun Ltd, Hetero Labs Ltd, Macleods Pharmaceuticals Ltd).

Cette procédure, destinée aux médicaments préqualifiés se prête particulièrement aux laboratoires génériques qui ont peu d'intérêts à passer par des SRA pour faire évaluer leurs médicaments. Ils passent donc par une préqualification suivie de cette procédure collaborative afin d'atteindre plus facilement plusieurs pays. (127)

2.4.2. Procédure collaborative accélérée pour les produits finis pharmaceutiques agréés par une autorité de réglementation stricte

Les produits pharmaceutiques approuvés par une autorité de réglementation stricte (SRA) peuvent depuis peu bénéficier d'une procédure accélérée sans passer préalablement par la procédure abrégée de préqualification de l'OMS. (110)

Ce dispositif, appelé « *Collaborative procedure in the assessment and accelerated national registration of pharmaceutical products and vaccines approved by stringent regulatory authorities* » a été mis en place par l'OMS en 2015. En phase pilote, elle est pour l'instant réservée à vingt-deux pays dont le Burkina Faso, la Côte d'Ivoire, le Mali et le Sénégal pour l'UEMOA.

Cette procédure repose sur la collaboration entre les autorités et sur le partage des résultats des évaluations et des inspections. Très similaire à la procédure abrégée de la préqualification de l'OMS, elle se distingue par le fait que l'OMS n'est pas impliquée directement dans le processus d'évaluation, la procédure d'échange des données s'effectuant directement entre la SRA qui a déjà délivré une AMM au produit et l'autorité réglementaire du pays où le laboratoire souhaite enregistrer son produit.

La procédure est ouverte à tout produit fini (innovateur ou générique) approuvé par une SRA et répondant aux besoins de Santé Publique. Le demandeur doit obtenir l'accord préalable de l'OMS, de la SRA et de l'autorité de santé nationale pour initier la procédure. Si le pays où le laboratoire souhaite enregistrer son produit, ne fait pas partie de la liste de l'OMS, l'autorité réglementaire nationale doit faire une demande préalable à l'OMS pour pouvoir y participer. La SRA quant à elle, doit s'engager à fournir toute la documentation nécessaire et si besoin un support additionnel en cas de question.

En amont de la procédure, chaque acteur, le laboratoire, l'OMS et les deux autorités réglementaires signent un accord de confidentialité. Le laboratoire doit soumettre une demande d'enregistrement pour un produit fini parfaitement identique au produit préalablement approuvé par la SRA. Il doit posséder la même formulation qualitative et quantitative, les mêmes sites de fabrication, les mêmes spécifications et les mêmes unités de production pour le principe actif et le produit fini ainsi que les mêmes éléments essentiels d'information sur le produit. Ainsi, le dossier soumis doit être au format CTD, il doit l'accord de confidentialité, un module 1 adapté à chaque pays cibles et des modules 2 et 3 identiques au dossier soumis dans le pays de référence, sauf pour les données climatiques. Les modules 4 et 5 ne sont pas obligatoires mais doivent être fournis en cas de demande.

En cas de divergences par rapport au produit approuvé par la SRA, celles-ci doivent être spécifiées par le demandeur. Ce dernier devra ainsi fournir des données supplémentaires documentant les écarts potentiels par rapport au produit approuvé.

La procédure se déroule en cinq étapes :

- La phase de pré-soumission dure 30 jours, pendant lesquels la SRA s'engage à fournir toute sa documentation au demandeur et à notifier l'OMS de ses délais.
- La phase de soumission se déroule en 90 jours, le dossier doit être déposé sous le format CTD est évalué suivant les requis et la redevance de l'agence nationale. Il s'accompagne des rapports d'évaluation et d'inspection fournis par la SRA.
- Cette phase est suivie par l'acceptation du dossier par l'autorité réglementaire du pays cible qui doit prononcer sous 30 jours sa décision d'évaluer ou non le dossier.
- La phase d'évaluation du dossier doit ensuite durer 90 jours, l'intérêt de la procédure étant d'éviter la réévaluation complète du dossier en s'appuyant sur les rapports d'évaluation de la SRA pour gagner du temps. Ainsi les autorités réglementaires du pays cible concentrent leurs évaluations sur les caractéristiques propres à leurs pays telles que les données de stabilité dans leurs zones climatiques ou encore la mise en place d'un plan de gestion de risque et l'évaluation du labelling national.
- Une fois l'approbation obtenue, le laboratoire demandeur notifie l'OMS.

Pour garantir que le produit fini autorisé dans le pays cible reste identique au produit fini approuvé par la SRA de référence ou que tout écart soit clairement signalé à l'autorité de santé du pays cible, il y a une gestion des modifications postérieures à l'enregistrement. Cette gestion des modifications suit des principes similaires à ceux appliqués lors de la procédure d'enregistrement.

Cette procédure apporte donc beaucoup d'avantages aux laboratoires car elle permet d'interagir avec plusieurs pays tout en ayant le soutien de l'OMS. Elle permet d'obtenir un gain de temps conséquent comparé à la procédure de préqualification, de plus l'harmonisation de la procédure permet de préparer un seul dossier pour plusieurs pays.

Depuis 2015, 42 autorisations de mises sur le marché ont été obtenues par cette voie, exclusivement en Afrique. Ainsi, pour l'UEMOA, Intelence® (etravirine 25mg Dispersible Tablets) de Janssen Cilag International a été enregistré en Côte D'Ivoire et au Burkina Faso et Sayana® Press (medroxyprogesterone acetate (MPA) 104mg/0.65 mL suspension for injection) de Pfizer Ltd a été enregistré au Mali, au Sénégal et en Côte D'Ivoire.

Néanmoins elle en est encore à sa phase pilote donc les retours quant à son efficacité sont peu nombreux.
(128)

2.5. Procédure collaborative de l'EMA : l'article 58

L'article 58 est une procédure collaborative de l'agence européenne du médicament créée en 2004.
(100)

Cette procédure a pour but de mettre sur le marché des médicaments à usage humain en dehors de l'Union Européenne. Pour ce faire, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) collabore avec l'OMS, en donnant une opinion scientifique sur un médicament. Cette opinion scientifique se traduit par la rédaction d'un EPAR (*European Public Assessment Report*) qui pourra par la suite servir

de support à la préqualification de l'OMS et lors des soumissions de dossier d'AMM via les instances nationales en dehors de l'Union.

Les médicaments éligibles doivent s'inscrire dans le traitement de maladies ayant un impact important sur la Santé Publique. Ainsi sont considérées par la procédure les pathologies inscrites sur la liste des maladies prioritaires de l'OMS mais aussi certaines maladies touchant la mère et l'enfant.

Le médicament doit être destiné exclusivement à un marché non européen, pour pouvoir être éligible. Néanmoins, les produits éligibles peuvent inclure de nouvelles formulations, de nouvelles formes pharmaceutiques ou voies d'administration de médicaments déjà autorisés dans l'Union Européenne, des associations à dose fixe et des médicaments génériques. Cependant, il n'est pas exclu de pouvoir par la suite l'enregistrer sur le marché de l'Union Européenne.

Pour être certains de respecter les critères précités, les demandeurs doivent en amont demander l'éligibilité du médicament avant de présenter une demande en vertu de l'article 58. Cette demande sera évaluée par le CHMP et l'OMS.(129)

A l'instar des procédures européennes, les demandeurs passant par l'article 58 peuvent demander un avis scientifique. Cet avis, bien que facultatif est préférablement à demander avant le début de la procédure. L'avis scientifique permet d'obtenir des conseils scientifiques et réglementaires sur les éléments et notamment les études précliniques et cliniques contribuant au dossier.

Le dossier de soumission est très proche du dossier demandé lors d'une procédure centralisée de l'EMA, c'est le format CTD et ses cinq modules. Cependant il est exempté des requis suivants :

- nom de marque,
- plan d'investigation pédiatrique,
- maquettes et spécimens,
- évaluation des risques environnementaux,
- exigences relatives à l'emplacement des entités et des activités.

Si les demandeurs demandent une évaluation accélérée, ils doivent justifier leur demande pour des raisons d'intérêt de Santé Publique dans les pays cibles. Ils doivent alors soumettre leur demande d'évaluation accélérée le plus tôt possible et au moins 2 à 3 mois avant le dépôt de la demande.

La Procédure de l'article 58 se déroule en cinq étapes.

- L'éligibilité : la première étape est la demande d'éligibilité qui doit être faite entre 7 et 18 mois avant la soumission du dossier. Elle se traduit par l'émission d'un formulaire de demande de pré-soumission contenant notamment les indications et la date de soumission envisagée. La demande est reçue par l'EMA puis envoyé à l'OMS. Lorsque l'EMA reçoit la notification, le CHMP et le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)*) désignent des rapporteurs pour effectuer l'évaluation scientifique. Des experts nommés par l'OMS et des observateurs des

autorités des pays peuvent participer à l'évaluation afin de fournir une expertise et une contribution locales spécifiques.

- La réunion de pré-soumission : une ou des réunions préalables à la soumission peuvent avoir lieu 6 à 7 mois avant le dépôt à la demande du laboratoire. Ces réunions permettent d'obtenir une présentation détaillée du déroulement de la procédure et des conseils réglementaires de l'EMA.
- La soumission de l'application : la soumission se fait par une plateforme électronique.
- L'évaluation scientifique : cette étape réalisée par le CHMP, les experts de l'OMS et les différents observateurs des pays cibles dure au total 210 jours. La première période de 120 jours est suivie d'une période d'arrêt dite « *clock-stop* » dédiée à la réponse aux éventuelles questions du comité. Puis une seconde période de 90 jours. Le PRAC quant à lui, mesure les risques liés à l'utilisation du médicament et émet un avis sur les mesures de gestion des risques. Cette étape peut aussi s'accompagner en parallèle, d'inspections de site de fabrication ou des essais cliniques ou des systèmes de pharmacovigilance.
- L'opinion scientifique du CHMP est ensuite finalisé avec l'OMS pour donner l'EPAR publié sur le site internet de l'EMA. (130)

Les phases de suivi du dossier après l'opinion du CHMP doivent faire l'objet d'un suivi par l'EMA même si des AMM sont accordées en dehors de l'Union Européenne. Néanmoins, les obligations de pharmacovigilance liées à l'article 58 ne se substituent pas à aux exigences nationales. L'EMA exige ainsi d'être informée de toutes modifications qui risque d'affecter le rapport bénéfice / risque du dossier via :

- La notification des effets indésirables en suivant les bonnes pratiques de pharmacovigilance,
- Les rapports périodiques de mise à jour de la sécurité (*periodic safety update report* (PSUR)),
- La soumission des mesures postérieures à l'autorisation.(131)

Le prix de cette procédure est identique à celui d'une procédure centralisée soit 291 800 euros € en 2019, auquel s'ajoute les frais d'inspection, les frais de suivi de dossier et de l'avis scientifique si ce dernier a été demandé.(132)

Depuis sa création, seuls 11 produits ont fait l'objet d'une procédure via l'article 58, celle-ci résultant souvent d'un choix par défaut, et seuls 6 produits ont finalisé la procédure en faisant l'objet d'un EPAR.(133)(134)

En effet, bien que cette procédure soit complète, soit combinée à l'expertise de l'OMS et prenne en compte uniquement les données cliniques et les rapports bénéfiques/risques de la population cible, elle comporte aussi des inconvénients qui freinent les laboratoires.

En effet, le fait que l'article ne soit destiné qu'au marché extérieur à l'union européenne fut un sujet de mécompréhension pour les laboratoires et de méfiance de la part des autorités africaines. De plus l'EMA

n'a pas mis en place de mesure incitatives pour les laboratoires à l'instar par exemple de la FDA et de son TDPRVP. De plus sa durée de 210 jours n'est pas négligeable. (100)

Par conséquent, les utilisations de la procédure jusqu'alors, n'ont pas donné suite aux attentes des fabricants dans la mesure où les produits évalués par l'EMA connaissent des difficultés à obtenir des approbations dans les pays cibles. En effet, les ANRP de ces pays méconnaissent la procédure, l'implication de l'OMS est peu définie et la procédure est couteuse.

Face à ces difficultés l'EMA a mis en place en 2015 un groupe de travail avec l'OMS et une stratégie de relance de l'article 58. Cette stratégie vise à renforcer le partenariat avec l'OMS et notamment faciliter la préqualification et la procédure collaborative. Pour ce faire, elle met notamment en place une réunion entre le CHMP et les ANRP des pays cibles après chaque émission d'un avis positif. (134)

2.6. Procédure collaborative de la FDA : le PEPFAR (*President's Emergency Plan for AIDS Relief*)

Le gouvernement américain de Georges W. Bush et la FDA ont mis en place en 2003, le « *plan d'urgence de lutte contre le SIDA du président américain* ». Le PEPFAR, en anglais, est un plan quinquennal permettant l'accès aux traitements antiviraux dans les 53 pays cibles du programme, via la procédure d'enregistrement de la FDA. (135)

La procédure s'ouvre uniquement aux traitements ayant obtenus une AMM aux États-Unis, même si la molécule est toujours brevetée. Les médicaments doivent être indiqués pour le traitement du VIH et être en une forme unique, en combinaison fixe ou co-conditionnés.

Le programme s'articule en quatre points :

- Une évaluation de l'AMM conforme aux exigences du marché américain : la FDA examine les dossiers d'AMM en suivant sa procédure habituelle. Si le produit bénéficie toujours d'un brevet ou d'une protection sur le marché aux États-Unis, la FDA émet une approbation provisoire au lieu d'une approbation dite « *complète* ». Cette homologation « *provisoire* » sous-entend que les exigences en termes de normes de sécurité, d'efficacité et de qualité de la FDA sont respectées, néanmoins le produit ne peut pas être commercialisé aux États-Unis pour des raisons de protection de marché.
- Une évaluation rapide : les produits étant prioritaires en raison de leurs impacts sur la Santé Publique, la FDA s'engage à évaluer le dossier dans un délais de deux à six semaines.
- Une préparation en amont : la FDA s'engage à travailler en amont avec les demandeurs n'ayant jamais collaboré avec la FDA pour préparer leurs dossiers soumis à l'évaluation ainsi que pour préparer leurs sites de fabrications et leurs essais cliniques aux inspections.
- Une collaboration avec les ANRP des pays cibles : la FDA travaille avec les agences réglementaires locales et l'unité de préqualification de l'OMS pour faciliter les enregistrements dans les pays cibles. Les produits reçoivent donc automatiquement la préqualification de l'OMS lorsqu'ils obtiennent l'approbation de la FDA. (100)(136)

Un enregistrement à la FDA coûte plusieurs millions de dollars \$. En 2019, les frais lors du dépôt de la demande sont de 2 588 478 dollars \$ auxquels s'ajoutent les frais du programme de 309 915 dollars \$.(137)

Pour autant, il existe trois causes d'exemption des frais de la FDA : pour des raisons de Santé Publique, pour une raison de mise en jeu de la survie d'une petite entreprise ou pour raison d'obstacle à l'innovation. Les médicaments du programme PEPFAR rentrent dans cette dernière catégorie. En effet, la FDA considère les deux points suivants pour l'exemption liée à un obstacle à l'innovation :

- Le produit est-il innovant ? La FDA considère actuellement, en l'absence d'alternative, les traitements antirétroviraux du VIH comme innovant dans les pays en développement.
- Les frais constitueraient-ils un obstacle important à la capacité du demandeur de se développer, fabriquer, commercialiser des produits innovants ou poursuivre une technologie innovante ? La FDA considère le PEPFAR dans cette catégorie s'il s'agit d'un produit cité dans « *l'Annexe B de l'association à combinaison fixe de 2006 orientation* » ou bien si le demandeur sollicite uniquement une approbation provisoire et qu'il s'engage à exercer des prix compétitifs. (138)

Bien que son coût soit élevé, ce programme a su mettre en place des mesures pour faciliter son accès. Le PEPFAR est à ce jour le programme contre le VIH/SIDA le plus important du monde. Il était initialement d'un budget de 15 milliards de dollars \$ pour cinq ans. Aujourd'hui ce dernier s'élève à plus de 70 milliards de dollars \$. (139)

En 2019, ce programme était mis en place dans 53 pays parmi lesquels se trouvent quatre pays de l'UEMOA : le Sénégal, le Mali, la Côte d'Ivoire et le Sénégal.(140)

Ce programme en 2017 avait déjà permis d'aider 13,3 millions de séropositifs sur les 21,7 millions de personnes sous traitement dans le monde. (139)

Son seul inconvénient reste sa restriction d'indication, en effet il est dédié uniquement au traitement contre le VIH et ne s'adresse donc pas, par exemple, aux maladies tropicales négligées.

2.7. Procédure collaborative de SwissMedic pour la délivrance d'avis scientifiques et l'autorisation de mise sur le marché de « *global health products* »

SwissMedic est l'agence suisse de réglementation des produits de santé ; elle a mis en place en 2014 la procédure *Marketing Authorisation for Global Health Products* (MAGHP) en collaboration avec la Fondation Bill & Melinda Gates, le Département fédéral de l'intérieur et le Département fédéral des affaires étrangères et l'appui de l'OMS. (141) Ce projet s'inscrit dans la continuité de l'Initiative africaine d'harmonisation de la réglementation des médicaments (AMRH) dont SwissMedic est l'un des représentants.

Cette nouvelle procédure a pour but d'améliorer et d'accélérer l'accès aux interventions sanitaires et aux produits thérapeutiques, principalement dans les pays d'Afrique subsaharienne, en renforçant les systèmes de réglementation. (142)

La procédure est divisée en deux processus indépendants :

- Le conseil scientifique qui clarifie les questions scientifiques avant la soumission du dossier.
- L'évaluation de l'autorisation de mise sur le marché en collaboration avec l'agence réglementaire du pays cible et de l'OMS.

La procédure est éligible pour les médicaments présentant un nouveau principe actif ou un médicament connu avec une nouvelle indication qui n'est pas déjà enregistrée en Suisse.

La notification de demande de procédure MAGHP se fait environ six à trois mois avant la soumission prévue par le demandeur. La validation se fait ensuite sous 30 jours par SwissMedic, qui prend contact avec les ANRP des pays concernés et avec l'OMS pour déterminer les membres actifs et passifs à l'évaluation.

S'en suit la première phase d'évaluation de 120 jours qui donne lieu à une première série de question et à l'émission d'une évaluation préliminaire rendue aux autorités réglementaires des pays cibles et de l'OMS.

Lorsque le laboratoire, l'OMS et les autorités réglementaires ont rendu leurs réponses et leurs commentaires sous 90 jours, la deuxième phase de l'évaluation par SwissMedic commence.

La deuxième phase, elle aussi de 90 jours, aboutit alors à une décision préliminaire. Si cette dernière est favorable la phase d'évaluation de l'étiquetage commence, cette phase également de 90 jours, permet la finalisation des textes du résumé des caractéristiques du produit (RCP), de la notice et des emballages.

A la fin de la procédure de 330 jours au total, la décision finale de SwissMedic est transmise au demandeur, aux ANRP des pays concernés et à l'OMS. Ces deux derniers peuvent alors accordés ou non leurs avis respectifs selon leurs critères d'évaluation. Si tous les avis sont favorables, la procédure débouche sur des AMM nationales et une préqualification par l'OMS.(143) Cette procédure coûte 80 000 Francs Suisses (soit près de 75 000 euros en 2019), auxquels il faut ajouter le prix de la préqualification abrégée de l'OMS et les prix des demandes d'AMM dans les pays cibles. (144)

L'accès au médicament est un enjeu majeur de Santé Publique mondiale et les voies réglementaires misent en place pour faciliter l'évaluation des ANRP des pays en développement prouve que les principaux acteurs mondiaux ont su se mobiliser. Bien que ces procédures collaboratives ne soient pas parfaites, elles ont le mérite de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments mis sur le marché notamment en Afrique. En attendant la mise en place progressive d'une réglementation harmonisée et efficiente, l'existence de ces procédures est aujourd'hui essentielle pour la plupart des pays en développement, comme ceux de l'UEMOA, pour garantir l'accès à des médicaments innovants.

Cette revue permet de voir notamment qu'elles trouvent chacune des usages différents. En effet, au niveau des indications, la procédure suisse va s'adresser à tous les médicaments non enregistrés en Suisse, l'EMA et son article 58 va elle aussi avoir une couverture plutôt large avec des indications inscrites sur la liste des maladies prioritaires de l'OMS (comme le VIH, la tuberculose, le paludisme, ou les maladies négligées, ...) mais aussi des pathologies touchant la mère et l'enfant. La préqualification de l'OMS est ouverte quant à elle a une liste un peu plus restreinte (maladie diarrhéique, hépatite B et

C, grippe, VIH/SIDA, paludisme, santé maternelle et infantile, maladies tropicales négligées, santé reproductive et tuberculose) tout comme la FDA et son programme PEPFAR qui ne prend compte uniquement que les médicaments indiqués contre le VIH ou le programme TDPRVP qui lui est ouvert à une liste restreinte de maladies tropicales.

Ces procédures ont aussi des types d'évaluation différentes, en effet la Suisse et l'Europe ne délivrent que des avis positifs mais offre l'avantage de travailler en collaboration directe avec l'OMS, ce qui assure une expertise et une préqualification facilitée. La FDA quant à elle, accorde une procédure d'évaluation complète avec une AMM aux États-Unis avec son TDPRVP ou une AMM conditionnelle en procédure accélérée avec le PEPFAR, mais ils ne s'appuient pas sur une expertise de l'OMS.

Les procédures n'ont pas aussi la même durée, l'article 58 de l'EMA et le TDPRVP sont longues et durent respectivement 210 jours et environ 10 mois alors que le PEPFAR quant à lui dure entre un et deux mois. Ces procédures doivent ensuite être suivies d'une demande d'AMM dans le pays cible ou d'une procédure collaborative. Conditionnée par une AMM préalable délivrée par une SRA, la procédure collaborative accélérée de l'OMS pour les produits déjà approuvés par une SRA, dure 90 jours mais finit par aboutir à une soumission d'AMM dans le pays cible. C'est aussi le cas pour la procédure collaborative accélérée de l'OMS pour les produits qualifiés qui dure 90 jours. La procédure suisse quant à elle, dure 420 jours et inclut l'évaluation par l'agence et la procédure collaborative aboutissant à une soumission d'AMM.

Les prix de ces procédures sont aussi très différents, les prix des procédures des SRA comme la FDA ou l'EMA s'élèvent à plusieurs millions d'euros. La procédure suisse est quant à elle, nettement moins chère et le programme du PEPFAR est lui, totalement gratuit si le demandeur est éligible à l'exemption de frais. Il faut ensuite plus rajouter à ces frais, bien souvent les frais de préqualification de l'OMS et bien sûr les frais de soumissions dans les pays cibles. Tous ces paramètres doivent donc être pris en compte dans la mise en place d'une stratégie d'enregistrement en UEMOA.

Partie 3 : Circuit du médicament et accessibilité

L'Afrique subsaharienne est touchée par d'importantes failles de qualité dans sa chaîne de distribution du médicament. En effet, le circuit de distribution du médicament est très fragmenté. Les intervenants dans le circuit sont nombreux ce qui entraîne parfois une baisse de la qualité et une hausse des prix importante. Le manque d'accessibilité engendre alors des marchés parallèles qui ouvrent la porte à la contrefaçon. Encadrer les prix et réduire le nombre d'intervenants dans le circuit, en privilégiant la production locale, serait donc une solution à ce problème. Néanmoins l'UEMOA rencontre d'importantes limites à ce développement à l'heure actuelle, bien que la demande de produits de santé n'ait jamais été aussi forte.

3.1. Les Bonnes Pratiques de fabrication : contextes et limites.

3.1.1. Un marché soumis à l'importation

Le continent africain produit 3% des médicaments dans le monde selon un rapport de 2017, il est donc fortement dépendant de l'importation. Les principaux pays producteurs africains sont l'Afrique du Sud et le Maroc, qui importent moins de 30% de leurs médicaments tandis que le reste du continent importe en moyenne 95% de leurs produits. Les producteurs locaux, comme le laboratoire Aspen en Afrique du Sud, réservent en grande majorité leur production au marché intérieur et aux pays limitrophes ce qui explique ces chiffres. (1)

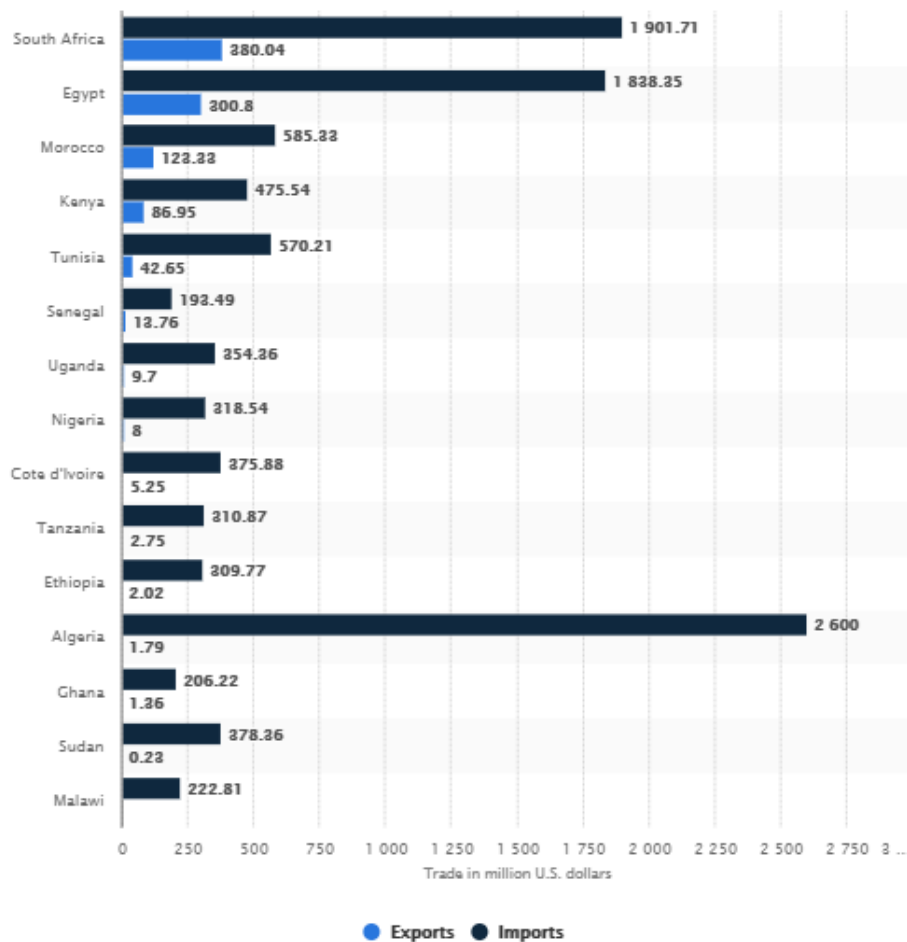


Figure 1: Importations et exportations de produits pharmaceutiques des principaux pays africains en 2014 (en millions de dollars US)(145)

C'est pourquoi, pour la plupart des pays d'Afrique subsaharienne, les fournisseurs de médicament restent principalement l'Europe et l'Asie comme le montre les chiffres de l'UEMOA : en 2012 les importations étaient issues principalement de la France (55%), puis de l'Inde (12%), de la Chine (4,2%), des Pays Bas (3,1%) et enfin du Maroc (2%). Les importations de médicament en UEMOA représentaient alors plus de 512 milliards de Franc CFA, soit plus de 50 milliers de tonnes de marchandises. (146)

3.1.2. Une fabrication locale en développement

Le continent africain possède néanmoins des sites locaux de production depuis presque un siècle. Les premiers sites de fabrication en Afrique sont apparus dans les années 1930 et 1940 en Afrique du Sud, au Nigeria et au Kenya. Au Kenya, Glaxo a ouvert ses portes en 1930, en Afrique du Sud, Abbott a été créé en 1935 et enfin, May and Baker a été créé en 1944 au Nigeria.

Cette industrialisation locale fut liée premièrement à la révolution industrielle dans ces pays. Elle fut également créée afin de faciliter l'approvisionnement en médicament sur le continent pendant la seconde

guerre mondiale et pour ainsi éviter les ruptures de stock. Les sites de fabrication restent à ce jour principalement concentrés en Afrique du Nord. Néanmoins en 2005, sur 46 pays d'Afrique subsaharienne, 37 pays possèdent une capacité de fabrication. Les producteurs locaux fabriquent en grande partie des médicaments génériques dont les principes actifs et les excipients proviennent principalement d'Inde et de Chine. (147)

Bien que les sites soient de plus en plus nombreux en Afrique, ils restent concentrés dans quelques pays. D'autant plus que la valeur du marché pharmaceutique subsaharien en 2015, reste relativement faible, elle représente environ 14 milliards de dollars \$ tandis que le marché chinois atteint à lui seul, une valeur de 120 milliards de dollars \$ et celui de l'Inde 19 milliards de dollars \$. (148)

Ainsi en 2015, l'UEMOA avait 1 fabricant au Bénin, 2 en Côte d'Ivoire, 1 au Mali, 2 au Sénégal et 2 au Togo, soit 8 unités de fabrication sur les 166 que compte la région de la CEDEAO. Les autres sites étant quasi-exclusivement situés au Nigéria et au Ghana qui eux, en comptaient cette même année, respectivement 120 et 36.(149)

Pour autant, ces fabricants restent grandement dépendant des continents étrangers. En effet, les usines ne fabriquent pratiquement que des produits finis et parfois, ils ne font que du conditionnement et de la libération de lot. En effet, il y a seulement trois pays fabricants de matières premières en Afrique : l'Egypte, le Ghana et l'Afrique du Sud.(148) (150)

Le faible développement de la production locale UEMOA s'explique notamment par le manque de ressources humaines, financières et réglementaires.

Tout d'abord, la région fait face à un manque d'infrastructures matérielles, car le développement économique récent des pays de la zone fait que les réseaux de transports et les systèmes de communication et d'alimentation électrique sont encore peu efficaces.

Ensuite, les coûts de production sont bien souvent très élevés car les différents équipements et les matières premières doivent être importés. De surcroit, en raison de la faible valeur du Franc CFA, les taux de change sont élevés à l'importation. Cela augmente les coûts de production tandis que les marges envisageables vis-à-vis du pouvoir d'achat de la population ouest africaine sont trop faibles et ne sont donc pas intéressantes pour les industriels.

De plus, le système de fabrication pharmaceutique nécessite des compétences spécialisées et donc des ressources humaines qualifiées dans un certain nombre de disciplines comme la biologie, la pharmacie, la chimie et les sciences de l'ingénierie. Le manque d'infrastructures locales, aussi bien éducatives qu'industrielles, entraînent une pénurie de personnel compétent et quand celui-ci est formé, bien souvent il est observé « *une fuite des cerveaux* » vers d'autres régions plus équipées et aux niveaux de vie plus élevés. (151)

Enfin, les fabricants sont souvent submergés par les exigences relatives aux BPF et l'incapacité des autorités réglementaires à s'aligner sur les réglementations internationales. Ainsi, en raison de l'absence d'exigences harmonisées entre les BFP et les autorités locales, les entreprises essayent individuellement d'améliorer leurs processus de fabrication. Mais rester compétitifs face à des concurrents peu rigoureux n'incite pas vraiment à faire les investissements nécessaires à la mise en conformité. D'autant plus qu'il n'existe pas en Afrique de l'ouest, d'organisme de recherche clinique et de centre de bioéquivalence pour contrôler la qualité des médicaments génériques.

En conclusion, le manque d'infrastructures, de personnel et de contrôle de la part des autorités peut parfois décourager les producteurs à investir localement. (152)

Pourtant, les laboratoires pharmaceutiques commencent à miser sur les productions locales en Afrique subsaharienne. Certains des principaux laboratoires comme Johnson and Johnson, Sanofi, Sandoz et Ranbaxy ont des sites de fabrication dans divers pays africains.

Quelques sociétés internationales sont également impliquées dans des co-entreprises avec des fabricants locaux ou établissent des contrats de licence. Parmi eux, se trouvent des grands fabricants de médicaments génériques comme Cipla, qui a un accord avec Quality Chemicals of Uganda, Zydus Cadila, qui collabore avec Almeta Impex en Éthiopie et Ranbaxy, qui travaille avec Community Investment Holdings en Afrique de Sud.

Cette tendance de partenariat ne se limite pas aux entreprises locales. Sanofi par exemple, possède des accords de partenariat avec des fabricants Indiens comme Hetero of India qui lui fournit des matières premières nécessaires à la fabrication d'antirétroviraux en Afrique du Sud. De plus, Sanofi Pasteur (la branche vaccins de Sanofi) a récemment annoncé la signature d'un accord de transfert de technologie avec l'Institut Biovac en Afrique du Sud. (150)

En effet, aujourd'hui pour les industriels, faire le pari de la production locale c'est se donner des chances d'être plus compétitif sur un marché en plein développement. En 2017, le marché du médicament mondial représentait plus de 1000 milliards de dollars \$ de chiffre d'affaires, soit une croissance de 6 % en un an. L'Afrique n'occupe toutefois que 0,7% de ce marché bien qu'il soit le deuxième continent le plus peuplé au monde après l'Asie.(153) (154)

Et ce, alors que la croissance diminue en Europe, et dans les principaux marchés pharmaceutiques, tandis que l'Afrique affiche une croissance dynamique. Sous l'effet de la convergence des changements démographiques, de l'augmentation de la richesse, des investissements dans les systèmes de santé et de la demande croissante de médicaments pour traiter les maladies chroniques, ce marché représenterait une opportunité de 45 milliards de dollars \$ entre 2014 et 2020. (155)

Les parts de marché potentielles sont donc importantes, et la production locale offre l'avantage de faciliter les demandes d'autorisation de mise sur le marché et de réduire les coûts de distribution,

l'UEMOA pourrait donc profiter de cette dynamique. Mais les requis des BPF sont difficiles à mettre en place, et la désorganisation du marché local freine les investisseurs face à la concurrence des génériques, notamment asiatiques. (1)

3.1.3. Le défi de la mise en place des bonnes pratiques de fabrication

Bien que des mesures soient mises en place pour privilégier la production locale, comme par exemple la baisse des redevances réglementaires, les BPF sont difficiles à mettre en place. En Afrique, ce sont généralement des fabricants majeurs comme Aspen (Afrique du Sud) ou Medis (Tunisie), exportant vers l'international, qui possèdent des pratiques de fabrication équivalentes aux requis internationaux. En effet, en Afrique Subsaharienne seul trois sites avaient en 2011, réussi à obtenir la préqualification de leur site par l'OMS :

- Varichem au Zimbabwe
- Universal au Kenya
- Quality Chemicals en Ouganda

Pour atteindre les requis de l'OMS, certains pays commencent à prendre des mesures. C'est le cas de Nigéria où le NAFDAC, l'ANRP nationale, a mis en place une collaboration avec l'OMS afin de préqualifier onze de ses sites. (150)

Pour le moment en 2019, quatre sites du pays ont obtenu la certification ISO-17025 (validant la compétence pour pouvoir effectuer des essais et/ou des étalonnages). Pourtant à terme le Nigéria souhaiterait que la production locale représente 60% de son marché. Pour ce faire, le Nigéria met en place des mesures incitatives comme avait pu le faire auparavant d'autres pays d'Afrique notamment les pays du Maghreb. Ainsi l'agence encourage les fabricants locaux en accordant une exclusivité de marché de cinq ans aux nouveaux enregistrements de médicaments fabriqués localement.(156) (157)

Consciente des difficultés du continent, l'Union Africaine avec le soutien de l'OMS et de l'Organisation des Nations Unies pour le Développement Industriel (ONUDI) a mis en place dès 2007, le *Pharmaceutical Manufacturing Plan for Africa* (PMPA). Ce plan a pour objectif d'augmenter la qualité des médicaments tout en réduisant leurs coûts en priorisant la fabrication locale. Ainsi, l'Union Africaine collabore étroitement avec l'ONUDI, pour mettre en place un plan d'amélioration des bonnes pratiques de fabrication. La stratégie se base sur trois étapes :

- La collecte de données sur les pratiques de fabrication existantes,
- L'évaluation des informations et identification des défis techniques communs,
- La conception d'un certificat des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou en anglais, *Good Manufacturing Practices* (GMP).

Ce plan s'inscrit dans le projet de l'harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique (AMRH) de l'Agence de Développement de l'Union Africaine. La première phase du plan devait se dérouler sur cinq ans à compter de 2013, mais pour le moment aucun résultat n'a été rendu public sur les avancées du projet. (151)

En outre, en 2015, l'ONUDI (le Conseil du développement industriel des Nations Unies) a mis en place un projet visant à améliorer les normes de fabrication de produits pharmaceutiques dans le monde. Ce projet établit, notamment, une feuille de route pour aider les pays en développement et les industriels à mettre en place les BPF de l'OMS dans un temps donné. Pour ce faire, l'ONUDI a fixé par pays, des objectifs annuels pour les industriels. Le conseil de l'ONUDI a tout d'abord identifié les risques, les a évalués pour cibler les points à améliorer et enfin, a élaboré la feuille de route appropriée. Ainsi les industriels ont été évalués pendant deux jours, sur 17 critères des BPF :

- L'assurance qualité,
- Le personnel,
- Les services publics impactant les BPF,
- La formation,
- L'Hygiène du personnel,
- Assainissement et hygiène,
- Les locaux,
- La qualification et la validation,
- L'équipement,
- Les plaintes,
- Le matériel,
- Les bonnes pratiques de production,
- Les rappels de produits,
- La documentation,
- Les contrats de production et l'analyse,
- L'auto-inspection et les audits de qualité,
- Les bonnes pratiques en matière de contrôle de la qualité.

Cette démarche a permis d'identifier les éléments de qualité clés pour lesquels il existe des déficiences graves par rapport aux BPF de l'OMS. Ils ont ainsi pu identifier les principales difficultés techniques des pays participants.

La feuille de route fournit des conseils parfois complétés par des plans de mise en œuvre, pour atteindre les objectifs permettant le respect des BPF de l'OMS. Ainsi elle permet aux entreprises d'effectuer une analyse des écarts entre leur conformité aux BPF et de suivre une approche progressive de conformité.

Par ailleurs, les autorités de réglementation chargée d'examiner les critères d'octroi de licences se servent aussi de cette feuille de route pour s'aligner au mieux sur les critères internationaux de bonnes pratiques de fabrication. Cette approche globale permet alors, de garantir la production de médicament de meilleure qualité. (150)

Depuis la mise en place du plan, l'ONUDI a réalisé plus d'une centaine d'évaluation de référence à travers l'Afrique (107 évaluations dont 26 au Ghana, 34 au Kenya et 18 au Nigéria selon les chiffres de janvier 2019). Le Kenya est à ce jour, le pays qui a obtenu les résultats les plus significatifs de la mise à jour de ses Bonnes Pratiques de Fabrication.

Pour ce qui est des pays de l'UEMOA, l'ONUDI s'est associé avec l'OOAS pour mettre en œuvre le Plan Pharmaceutique Régional de la CEDEAO et établir des feuilles de route à visée régionale pour les 15 pays de la CEDEAO. Ces feuilles de routes serviront de base pour élaborer un programme complet d'optimisation de la production pharmaceutique locale dans la région.

Toutes ces mesures ont un coût significatif pour les industriels comme pour les autorités, en effet, les bonnes pratiques de fabrications sont très difficiles à mettre en place, car cela demande un important financement matériel ainsi qu'une main d'œuvre particulièrement formée. L'ONUDI a donc mis en place un programme de tutorat dans 19 pays d'Afrique et des partenariats « *privé-privés* » et « *public-privés* » pour aider dix entreprises africaines. Ces fabricants africains ont pu alors mettre en place avec l'aide de l'ONUDI, des stratégies de croissance et rencontrer des investisseurs avec qui ils ont établi des lignes directrices. A ce jour, trois des dix entreprises africaines sont en négociations avec des organismes de financement pour établir des transferts de technologies.

L'ONUDI a également mis en place une réponse pour pallier au besoin de main d'œuvre qualifiée. Elle soutient un partenariat entre l'École de pharmacie de Kilimandjaro en Tanzanie et les universités d'Howard et Purdue aux États-Unis, qui depuis 2008 développent un diplôme de Master dans le cadre d'une Formation Avancée en Pharmacie Industrielle. L'ONUDI incite aussi les industriels locaux et les associations de professionnels à proposer des offres de stages pour les étudiants en pharmacie. Ces actions ont progressivement renforcé localement les liens entre les universités et le secteur pharmaceutique.

Finalement, les mesures de l'ONUDI ont contribué à établir des objectifs précis et réalisables sur un plus ou moins moyen terme. C'est donc tout naturellement que le PMPA s'inscrit dans le projet d'harmonisation des réglementations pharmaceutiques. La mise en place des bonnes pratiques de fabrications étant indissociable du bon fonctionnement des ANRP. Il en est de même pour les bonnes pratiques de distribution. (158)

3.2. Le circuit de distribution

3.2.1. Un système fragmenté et des bonnes pratiques de distribution difficiles à mettre en place

Par définition, la distribution est le système par lequel les médicaments parviennent aux destinations cibles (les patients) depuis leurs origines (le site de fabrication). Le système de distribution des médicaments affecte donc le patient, car il implique l'accès en temps opportun aux médicaments essentiels à tous les niveaux du système de santé et les rappels possibles de médicaments si nécessaire.

En Afrique de l'ouest, la distribution peut être effectuée par le gouvernement (via des établissements médicaux publics), par les grossistes-répartiteurs, les importateurs ou par les fabricants via leurs propres canaux de distribution, vers les hôpitaux et les pharmacies d'officine. Mais, le système de santé en UEMOA est très chaotique, il n'y a pas de canaux de distribution clairement définis. Ainsi une proportion élevée de médicaments est distribuée par ces canaux privés non réglementés. Les acteurs intervenant dans la distribution des produits de santé sont donc très nombreux et ont du mal à communiquer, ce qui donne un système d'approvisionnement très fragmenté. (151)

Pour améliorer ce problème, l'OMS recommandait en 2004 de cibler quatre points :

- Une sélection rationnelle des médicaments,
- Un système de santé et d'approvisionnement fiable,
- Un prix abordable,
- Un financement durable.

Depuis cette recommandation, les pays de l'UEMOA essayent de mettre en œuvre des mesures pour améliorer l'accessibilité des médicaments dans la région. (159)

3.2.2. Une sélection rationnelle des médicaments

En raison des coûts médicaments et du nombre de spécialité existantes il est important de pouvoir réguler les marchés publics du médicament en sélectionnant des spécialités pouvant prétendre au marché. Ainsi, les pays mettent généralement en place des sélections de médicaments indispensables au besoin de leurs populations. Bien souvent cette sélection est réalisée par le biais de la liste de médicaments essentiels à travers leur politique pharmaceutique nationale. (159)

Cette liste est généralement établie en suivant la « *liste modèle de médicaments essentiels de l'OMS* », créée en 1977. Cette dernière est actualisée tous les deux ans et permet à chaque pays de consulter les recommandations de l'OMS et d'élaborer des recommandations nationales. (160)

La « *liste nationale* » permet par la suite, à chaque pays d'avoir un contrôle sur son marché notamment en termes d'achat, de remboursement, et des dons de médicaments. Elle permet aussi de réduire les gaspillages liés à la prescription et l'usage irrationnel de médicaments. (159)

Une étude de 2010 menée dans les huit pays de l'UEMOA, à chercher à savoir si les recommandations de l'OMS étaient suivies et si l'utilisation de ces listes menait à une rationalisation de l'usage des médicaments. L'étude a été menée sur les listes suivantes :

- la liste des médicaments essentiels du Bénin (2006) ;
- la liste des médicaments essentiels du Burkina-Faso (2007)
- la liste des médicaments essentiels de Côte d'Ivoire (2007) ;
- la liste des médicaments essentiels en cours d'approbation de Guinée-Bissau (2008) ;
- la liste des médicaments essentiels du Mali (2006) ;
- la liste des médicaments essentiels en cours d'approbation du Niger (2006) ;
- la liste des médicaments essentiels du Sénégal (2006) ;
- la liste des médicaments essentiels du Togo (2006).
- la 15^{ème} édition de la Liste modèle OMS des médicaments essentiels (2007).

Les résultats de cette étude ont montré que 91 médicaments (dont 41% d'anti-infectieux) sur la liste de l'OMS n'étaient pas sur les listes des pays de l'UEMOA, tandis que 560 autres médicaments figuraient dans les listes des pays mais pas sur la liste de l'OMS. De plus ces huit pays, aux conditions épidémiologiques très proches et faisant face à des besoins de santé similaires possédaient des listes très différentes.

Cette étude a permis de pointer les défaillances des listes de chaque pays et de mettre en place des recommandations pour améliorer leurs contenus et leurs usages au niveau national. Ces listes permettent une rationalisation de l'usage des médicaments en guidant au mieux les choix thérapeutiques des soignants ou des patients et garanti un meilleur accès aux médicaments. (161)

3.2.3 Le système de santé ouest africain.

Le manque d'accès aux médicaments conduit, chaque année, à des millions de morts en Afrique. Des maladies comme le VIH/sida, la tuberculose ou paludisme, qui sont à l'heure actuelle traitables avec les médicaments existants, tuent environ 6 millions de personnes chaque année, principalement en Afrique subsaharienne.

Ainsi, l'OMS estimait en 2005, que plus de 270 millions de personnes en Afrique subsaharienne n'avaient pas accès aux médicaments essentiels. Ce manque d'accès touchant principalement, les pauvres, les femmes et les enfants. Des organisations internationales tentent pourtant de mettre en œuvre des mesures pour améliorer les conditions d'approvisionnement des médicaments. C'est notamment le cas de l'OMS, de la banque mondiale et de l'UNICEF. Cette dernière a lancé en 1987, l'initiative de Bamako. (162)

L'initiative de Bamako est une politique de relance des stratégies de soins primaires définies lors de la conférence d'Alma Alta de 1978 qui établissaient les objectifs des politiques de Santé Publique à travers le monde. Mais les résultats escomptés n'ont jamais été atteints, car les principaux acteurs ont focalisé leurs actions sur les objectifs de mise en place du projet plutôt que sur les axes prioritaires garantissant des résultats. (163) (164)

Aujourd'hui, la pauvreté, la géographie et les instabilités politiques en Afrique subsaharienne contribuent à maintenir les problèmes d'accès. En effet, le secteur public bénéficie d'un financement insuffisant, d'un mauvais système de gestion, et du manque de personnel de santé. Tandis que le secteur privé formel se limite généralement aux zones urbaines. De plus, bien que les entités de services de soins confessionnelles et non gouvernementales soient bien gérées, elles représentent moins de 15% du marché pharmaceutique. Il est donc nécessaire de réfléchir à un réalignement des responsabilités entre le secteur public et privé en mettant en place des politiques de financement adaptées et en encadrant la réglementation des deux secteurs. (162)

Le système de santé public

Les systèmes de santé en Afrique subsaharienne sont assez similaires d'un pays à l'autre. L'organisation actuelle, découle du système pyramidal mis en place dans les années 1920. Les anciennes colonies françaises et portugaises ont conservé l'organisation mise en place par les services de santé des armées, où l'hôpital public occupe une place prépondérante. Cette importance se ressent d'ailleurs au niveau du budget. Au Sénégal par exemple, entre 51% à 62% du budget de la Santé Publique furent alloués à l'hôpital public de 1961 à 1981, grâce aux plans de développement.

Le système public est organisé en différents niveaux, les premiers niveaux sont les structures de soins de proximité, permettant la prise en charge de pathologie courantes et d'urgences : ce sont généralement des dispensaires locaux. Le second niveau correspond généralement aux hôpitaux régionaux d'une cinquantaine à une centaine de lits. Les zones rassemblant ces deux niveaux de soins sont appelées des districts sanitaires et sont généralement destinées à des populations entre 100 000 à 200 000 habitants. Ainsi, en moyenne il existe un dispensaire pour 6000 habitants en milieu rural et un seul pour 10 000 habitants en milieu urbain. Le troisième niveau sont les hôpitaux d'envergure nationale, généralement des centres hospitalo-universitaires offrant des soins de spécialité.

Les systèmes de santé comportent aussi des secteurs privés et confessionnels importants ainsi que des praticiens traditionnels qui permettent de façon non négligeable de compléter la couverture des soins. (165)

Système de santé privé

Le secteur privé intervient à chaque niveau du système de santé. En 2005 en Afrique subsaharienne, environ 60% du financement de la santé sont issus de sources privées et 50 % des dépenses de santé bénéficiaient au secteur privé. Le secteur privé ici sous-entend, des fabricants de produits de santé, des pharmacies, des organisations non gouvernementales (ONG), ou encore des institutions confessionnelles ; il touche donc toutes les catégories de la population. Ainsi la Société Financière Internationale dénombre en 2008, deux tiers du secteur privé avec une activité commerciale et un tiers avec une activité caritative, ce secteur est donc très fragmenté et la qualité des services est très difficile

à évaluer et à superviser. Le rôle des autorités réglementaires est donc essentiel pour encadrer ce système. (166)

Système de santé informel

Le secteur informel comprend les praticiens traditionnels, les guérisseurs et les vendeurs ambulants de médicaments. Il appartient essentiellement au secteur privé et, est souvent sollicité dans les milieux modestes et en zones rurales.(167)

D'après l'OMS, l'Afrique compte près d'un guérisseur pour 500 personnes alors que le continent possède une densité de médecin de seulement un pour près de 40 000 personnes. (168)

Ainsi l'OMS met en place régulièrement des lignes directrices et des plans d'action permettant de combler le manque de régulation autour des médecines traditionnelles et des médecines complémentaires. Un rapport de 2013 décrit certaines mesures mises en place. Ainsi, le Burkina Faso a inclus les médicaments traditionnels dans sa liste de médicaments essentiels, la Côte d'Ivoire a élaborés des inventaires nationaux de plantes médicinales, tandis que d'autre pays comme le Bénin, le Burkina Faso ou la Cote d'Ivoire ont autorisé des AMM à des médicaments traditionnels. La plupart des pays de l'UEMOA (le Bénin, le Burkina Faso, le Mali, le Niger et le Sénégal) ont aussi mis en place en 2010, des programmes de formations destinés aux praticiens traditionnels et aux étudiants dans le domaine de la santé. (168) (169)

Dans son plan stratégique pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023, l'OMS souhaite développer les objectifs suivants :

- Renforcer la base des connaissances sur les médecines traditionnelles et complémentaires et permettre des politiques nationales adéquates,
- Renforcer l'assurance-qualité, et réglementer les médecines traditionnelles et complémentaires,
- Promouvoir une couverture de soins universelle en y intégrant des médecines traditionnelles et complémentaires.

Ainsi, il existe dans ces pays un système de santé important, mélangeant plusieurs acteurs mais qui restent parfois mal définis.

Exemple du système de santé en Guinée Bissao

La Guinée-Bissao dispose d'un système de santé reflétant bien les limites auxquels sont confrontés la plupart des pays d'Afrique subsaharienne.

Le pays possède un système de Santé Publique pyramidal à trois niveaux. Un premier niveau local qui comprend les unités de santé communautaire et les centres de santé, un second niveau régional avec cinq hôpitaux de régions et un dernier niveau national avec l'hôpital national Simão Mendes et un centre de

référence, l'Hôpital Raoul Follereau. Ces établissements, à l'image des districts cités plus haut, sont répartis dans onze régions sanitaires.

Sur le plan privé, il existe des hôpitaux privés comme l'hôpital pédiatrique São José Em Bôr, et des cliniques. Néanmoins ces établissements ne sont pas contrôlés et la qualité des soins peut-être très inégale d'un site à l'autre. En effet, les cliniques ne disposent d'aucune accréditation, ni d'évaluation de ses soins par les autorités.

Pour ce qui est du secteur informel, le recours aux médecines traditionnelles est très commun notamment dans les campagnes, l'accès au soin y étant plus difficile. Pourtant, ils sont souvent la cause d'une prise en charge tardive par le système de soin conventionnel. En plus de la coutume traditionnelle, la proximité, la pénurie de médicament et le prix sont des facteurs non négligeables qui poussent les populations vers ces médecines. En effet, les populations ne bénéficient pas de protection sociale sauf pour les pathologies rentrant dans le cadre d'un programme national de prise en charge (tuberculose, paludisme, VIH/Sida, santé maternelle et infantile.).

De plus, la Guinée Bissao à l'instar des pays voisins souffre du manque de médecins spécialisés, ainsi les traitements relevant de spécialités sont généralement prodigués par des généralistes. Ce manque de spécialiste s'explique en partie par l'impossibilité de se spécialiser dans les facultés de médecine de Guinée Bissao.

Enfin, le manque de médicament et leurs prix sont un obstacle majeur à l'accès aux soins. La Guinée Bissao face à cette situation fait appel à de nombreux investisseurs privés pour financer ses systèmes de soin public et privé. Ainsi en 2013, la Guinée Bissao devait financer son système de santé à hauteur de 15% de son budget. Ce qui explique pourquoi, la lutte contre le sida par exemple, était financée en 2010 à plus de 75% par l'aide internationale, notamment par la Banque Mondiale.

L'instabilité politique du pays depuis le coup d'état de 2012 a eu un impact majeur sur la Santé Publique en entraînant la baisse des investissements étrangers dans le pays. (170)

Cet exemple reflète les trois limites principales des systèmes de santé de l'UEMOA :

- Un manque de formation du personnel soignant
- Un manque d'information de la population
- Un manque de contrôle de la part des autorités

Des mesures politiques sont donc nécessaires pour améliorer l'efficacité des systèmes de santé en UEMOA, mais souvent le manque de moyens est la cause limitante de l'amélioration de ces systèmes en Afrique qui sont de plus en plus dépendants des aides de partenariats public-privés. (171)

3.2.4. Les systèmes d'approvisionnement en UEMOA

Le circuit de distribution du médicament est en Afrique, à l'image du système de santé : fragmenté. Ceci engendre des problèmes de stock, des problèmes de conservation et des problèmes de contrôle qualité. La multiplication des intervenants dans le circuit comme par exemple, le nombre de distributeurs et de grossistes, engendre la hausse des prix et la baisse de la qualité. Cette fragmentation est l'une des causes de l'importante présence de contrefaçon sur le marché africain. La plupart des médicaments étant issus de l'importation, la difficulté de maintenir la qualité du produit pendant la distribution est d'autant plus grande que le circuit est long.

En effet, les acteurs du circuit sont multiples, les laboratoires pharmaceutiques souvent des multinationales sélectionnent des distributeurs qui par suite, choisissent à leur tour des grossistes et des détaillants. Les producteurs locaux quant à eux, s'affranchissent généralement des distributeurs et sélectionnent directement leurs prestataires.

Les acteurs de la distribution sont nombreux et parfois informels. De plus, ils ne respectent bien souvent, pas les conditions de stockage et de traçabilité des produits. Dans le secteur public, l'organisation est souvent mieux structurée car elle passe par des organismes nationaux qui approvisionnent le circuit grâce à des centrales d'achat de médicament génériques (CAMEG) et des pharmacies centrales. (149)

Le système d'approvisionnement public

Le circuit public de l'UEMOA est régi par les centrales nationales d'achats de médicaments essentiels. L'ensemble de ces centrales de l'UEMOA adhèrent à l'ACAME (Association Africaine des centrales d'achats des Médicaments Essentiels). Cette association fut créée en 1996 par le Burkina Faso, le Mali, le Niger, le Sénégal et le Tchad pour permettre un approvisionnement commun des médicaments à la suite de la dévaluation du Franc CFA. Elle a évolué depuis et compte à ce jour 22 États membres. Depuis 2017, c'est un acteur non étatique de l'organisation mondiale de la santé. (172)

Les centrales d'achats procèdent à des appels d'offres internationaux sous dénomination commune internationale pour acheter leurs médicaments. Les appels d'offres permettent, pour une liste de produits donnés, de s'octroyer un fournisseur pour une période pouvant aller jusqu'à plusieurs années.

Ces appels d'offres sont restreints car les fournisseurs subissent une étape de présélection. Elle se base sur plusieurs critères par exemple, ceux de la CAMEG du Burkina Faso sont :

- L'autorisation d'exercice de l'établissement pharmaceutique
- Personnel qualifié en contrôle qualité (*Curriculum Vitae* des responsables qualité)
- Certificat de produit pharmaceutique de l'OMS (CPP) ou Certificat de libre vente (*Free Sale Certificate*)

- AMM du Burkina Faso ou à défaut une AMM du pays d'origine.
- Certificat de « *Négoce* » des fournisseurs négociants.
- Echantillons de produits finis. (173) (174)

Ces appels d'offres permettent ainsi d'éviter les lourdeurs administratives ralentissant l'accessibilité des médicaments au sein des centrales. Ces centrales d'achat sont, en UEMOA, généralement en haut d'une organisation pyramidale qui s'étend sur les territoires nationaux comme c'est le cas au Bénin.

Au Bénin, la CAME est l'unique répartiteur public à assurer l'approvisionnement de médicaments génériques. Elle compte deux centres régionaux à Parakou et à Natitingou qui permettent la distribution de quatre départements du nord du Bénin. La CAME dispose également de plusieurs dépôts-répartiteurs dans le pays qui assurent la distribution dans les pharmacies de cession. En 2005, elle en comptait quatorze : Adjohoun, Banikoara, Bassila, Comé, Cotonou V, Covè, Djougou, Natitingou, Klouékanmé, Kouandé, Kandi, Pobè, Savalou et Tanguiéta.

En parallèle, le Bénin possède aussi d'une Agence Nationale de la Vaccination et des Soins de Santé Primaires (ANVSSP) rattachée au ministère de la santé, qui a la charge de la distribution des vaccins dans le pays. L'ANVSSP s'approvisionne annuellement auprès de la centrale d'achat de l'UNICEF. L'ANVSSP est responsable du stockage en chambre froide, de la logistique des commandes et de l'approvisionnement dans le respect de la chaîne du froid, des équipes fixes et mobiles des services départementaux, des centres de santé d'arrondissement et des centres de santé de commune. (175)

Ainsi le système public est un système plutôt fermé car il s'approvisionne seul, bien qu'il puisse fournir le secteur privé. Néanmoins ce système fait face à de nombreuses difficultés de mise en place d'un système qualité efficace. C'est pourquoi, en UEMOA, un plan de renforcement a été mis en place dans onze centrales d'achat de l'ACAME en Avril 2014. Ce plan vise à améliorer le fonctionnement des centrales avec pour objectif leur mise en conformité vis-à-vis des exigences qualité du Fond Mondial. (176)

Le système d'approvisionnement privé

Le secteur privé gère à la fois l'approvisionnement, la distribution en gros et la distribution au détail des produits de santé. Cette mission est assurée par des grossistes répartiteurs s'approvisionnant auprès de fabricants locaux ou internationaux ou bien des distributeurs en gros internationaux. La distribution au détail est quant à elle, effectuée par des pharmacies d'officines, des cliniques privées ainsi que par des ONG ou des structures confessionnelles. Ces structures sont toutes soumises aux réglementations nationales des territoires où elles se trouvent et chaque distributeur international doit composer avec chaque réglementation de pays où il est amené à distribuer des produits de santé. Pour autant le manque de cadre réglementaire dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne a conduit au développement anarchique des réseaux de distribution. Ainsi, la plupart des pays de l'UEMOA et d'Afrique

Subsaharienne ne sont pas « *en mesure de donner le nombre exact de répartiteurs et de détaillants en pharmacie* ». (177)

Exemple du système de distribution privé au Mali

Dans sa cartographie, réalisée en 2008, des « *systèmes d'approvisionnement et de distribution des médicaments et autres produits de santé* », le Mali différencie un secteur d'approvisionnement public et un secteur privé.

Le secteur public d'approvisionnement est calqué sur le système pyramidal public.

- Au sommet, la plus grande entité d'approvisionnement est la Pharmacie Populaire du Mali (PPM) qui est une branche du Ministère de la santé et de l'hygiène Publique. La PPM est une centrale d'achat en médicaments essentiels dont le siège est à Bamako ainsi que huit de ses dépôts-vente.
- La PPM possède sept départements centraux qui approvisionnent des départements régionaux.
- Les huit départements régionaux de la PPM, sont présents sur tout le territoire excepté dans la région de Kidal qui dépend uniquement du département de Gao. Les départements régionaux et la PPM centrale ont les mêmes missions, à l'exception des appels d'offre qui sont gérés exclusivement par la PPM.
- Il existe aussi des dépôts dans les directions régionales de la santé qui stockent des produits de programmes nationaux, comme les produits antituberculeux, les antilépreux, les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, les tests VIH et les vaccins.

Le secteur privé se compose d'organisations à but non lucratif comme : des dépôts répartiteurs de cercle, des pharmacies hospitalières, des dépôts de vente des formations publiques et communautaires, des dépôts des structures confessionnelles, des fondations et des mutualités. Il peut être composé également d'organisations à but lucratif comme les grossistes (23), les officines privées (321) et les dépôts privés.

- Les huit pharmacies hospitalières du pays, dont les appels d'offres sont centralisés à la pharmacie de l'hôpital Gabriel Touré, distribuent toutes les catégories de produits à l'exception de quelques produits antituberculeux, de l'ensemble des vaccins et des réactifs sanguins.
- Les dépôts répartiteurs des cercles (DRC) distribuent toutes les catégories de produits à l'exception de quelques produits antituberculeux, de l'ensemble des vaccins et des réactifs sanguins.
- Les 64 dépôts de vente du pays dispensent les médicaments aux malades des centres de soins. Ils dispensent toutes les catégories de médicament à l'exception des réactifs sanguins qui sont exclusivement réservés à l'usage des laboratoires. Les antituberculeux, les vaccins et les antirétroviraux sont quant à eux, gérés au sein des dépôts par des points focaux de programmes de santé.

La PPM est l'unique entité du pays à pouvoir importer et distribuer des médicaments de la liste nationale de médicaments essentiels. Elle couvre ainsi 50% des besoins du pays, le reste étant assuré par le système privé. Elle approvisionne essentiellement le secteur public, au niveau national (la PPM fournit le planning familial et les programmes de santé nationaux à l'exception du Programme Élargi de Vaccination), au niveau régional (le département régional de la PPM approvisionne les hôpitaux et les magasins de district) et au niveau district (les magasins de district où s'approvisionnent les centres de santé communautaires). (178) (179)

L'approvisionnement du secteur privé est en partie assuré par la PPM pour les médicaments essentiels sous dénomination commune internationale (DCI) et par les grossistes pour le reste. Les dépôts répartiteurs de cercle, les dépôts des structures confessionnelles, les officines et les pharmacies hospitalières s'approvisionnent au niveau régional via les départements de la PPM. Tandis que les dépôts de vente des formations publiques et communautaires s'approvisionnent au niveau des dépôts répartiteurs de cercle qui sont à l'échelle des districts.

Cette organisation du système d'approvisionnement a été mis en place par la politique nationale pharmaceutique, il s'agit du « *Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments essentiels* » (SDAME). Ce dernier est encadré par la loi n°02-049 du 22 juillet 2002.

En 2008, le Ministère de la Santé Malien a demandé à l'OMS de réaliser une évaluation de son système d'approvisionnement et de distribution des médicaments afin d'établir un état des lieux et de mettre en place un plan d'amélioration du système.

L'évaluation a permis de constater que la liste nationale des médicaments essentiels permettait une meilleure accessibilité aux médicaments de qualité. Ainsi, les principaux dépôts-ventes de districts s'approvisionnent à 75% selon les recommandations de la liste et ce, en grande partie grâce au SDAME qui restreint les structures d'approvisionnement et qui permet de gagner du temps dans les délais de livraisons.

En effet, la centrale d'achat de la PPM est livrée par ses fournisseurs sous un délais d'environ 45 à 80 jours par voie maritime ou de 15 à 45 jours par voie aérienne et voie terrestre. Ces commandes de la PPM sont gérées via des attributions de marché, sous contrôle de la loi et du gouvernement avec un plafond de prix. La PPM centrale livre ses entités régionales généralement en moins d'une semaine.

Les dépôts de districts ainsi que les CHU, sont quant à eux autonomes et assurent eux-mêmes leurs collectes de médicaments essentiels auprès des département régionaux, puis leurs livraisons. Ils s'approvisionnent en moyenne avec un délai de deux à trois jours pour les CHU et les dépôts de districts, alors que la moyenne est de six à sept jours pour les hôpitaux régionaux qui s'approvisionnent dans les DRC (moyenne comprenant le délai de 30 jours de l'hôpital isolé de Tombouctou).

Les districts ont l'obligation contractuelle d'être approvisionnés par la PPM. Tandis que les CHU qui s'approvisionnent en majorité chez des grossistes, ont la possibilité de faire des appels d'offre aux prix plus attractifs. Malheureusement, ces appels d'offres ne sont pas bien gérés, ce qui a pour conséquence d'augmenter le prix des médicaments dans les hôpitaux. L'OMS a aussi constaté une mauvaise gestion des commandes qui peut entraîner des ruptures de stocks. En effet, les hôpitaux publics utilisent des logiciels se basant sur des données de prévalences et de morbidités pour quantifier les futures commandes, mais les hôpitaux sont faiblement informatisés et les logiciels sont souvent mal mis à jour et leurs modèles s'appliquent peu aux maladies émergentes et au VIH/SIDA.

En outre, les ruptures de stock s'expliquent aussi par le peu d'espace de stockage de la PPM. Bien que les Bonnes Pratiques de Distribution soient globalement respectées, la gestion des stocks est mauvaise tant par l'approvisionnement, que par la distribution en amont ou encore par la gestion des périmés. Dans les hôpitaux et les DRC, les Bonnes Pratiques de Distribution laissent à désirer, le problème majeur étant la gestion de la température : « *Le contrôle de la température ne suffit certes pas à résoudre le problème de l'effet de la chaleur sur les produits, mais doit nous aider à la décision de prélèvement d'échantillon au moment approprié pour la vérification de la qualité de certains produits* ». Toutes ses faiblesses sont dues à un manque de moyens, de contrôles et de personnels qualifiés notamment du côté des autorités, ce qui explique qu'aucune inspection n'avait pu auparavant être effectuée.

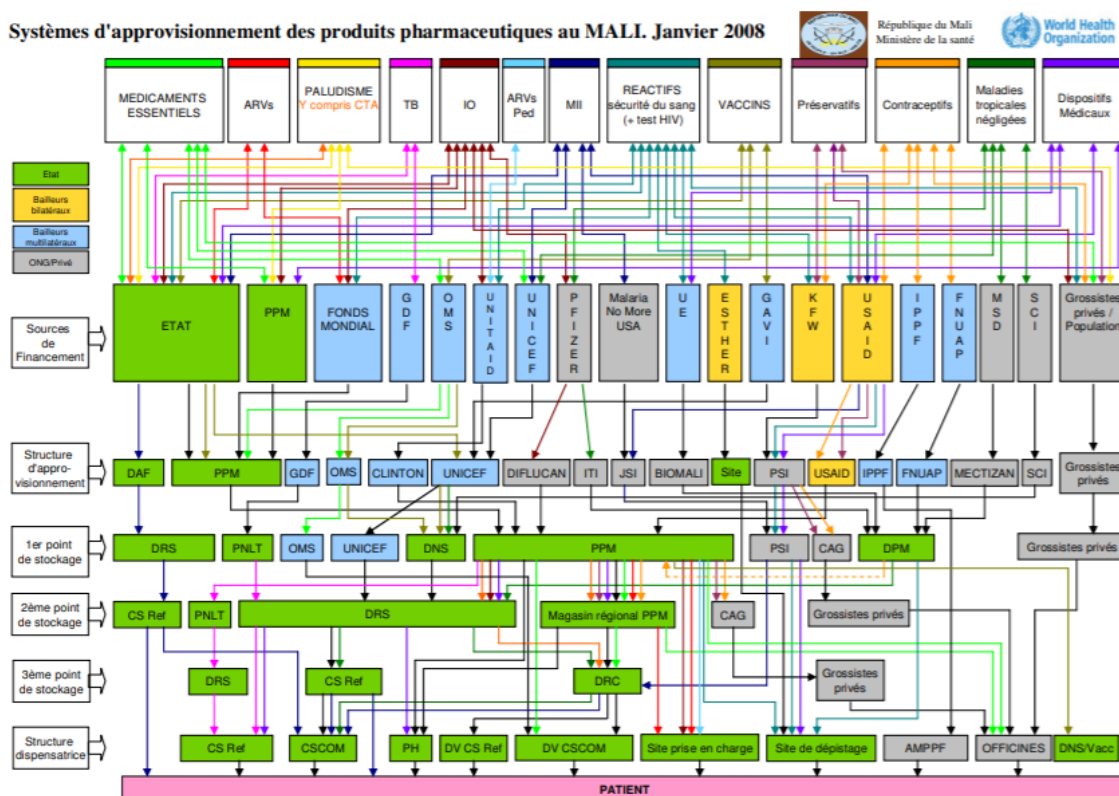


Figure 2 : Systèmes d'approvisionnement et de distribution des médicaments et autres produits de santé au Mali. (179)

Cet exemple montre à quel point la faiblesse du cadre réglementaire a causé la multiplication des acteurs dans la chaîne de distribution du médicament. Ces nombreux intermédiaires ne permettent pas aux ANRP d'assurer la totalité des inspections et des contrôles qualité. Par conséquent, ces failles sont souvent le point d'entrée des contrefaçons sur le marché et la cause des prix très élevés. (179)

Les systèmes d'approvisionnements parallèles

Le « *marché parallèle* », également dit « *marché informel* », « *marché noir* » ou parfois « *médicaments de rue* », existe en UEMOA depuis les années 1950 soit peu après la naissance du marché pharmaceutique industriel apparut pendant les années 1930.

Ce marché est caractérisé par les marchands ambulants et les boutiques de coin de rue qui vendent des médicaments dans les mêmes lieux que les produits de consommation courante en dehors de tout cadre réglementaire.

Bien que ces marchés parallèles existent partout dans le monde, il est particulièrement développé en Afrique de l'ouest pour plusieurs raisons : tout d'abord la faillite des structures publiques d'approvisionnement et de distribution de médicaments en 1976 et 1980, puis la dévaluation du franc CFA en 1994. Ces crises ont entraîné des ruptures de stock de médicaments importantes créant ainsi une demande dans les marchés parallèles qui pouvaient se procurer de la marchandise dans les pays voisins et notamment dans les pays anglophones comme le Nigéria et le Ghana.

Aujourd'hui encore, la faiblesse du système d'approvisionnement et les lacunes en matière de réglementation entretiennent ce marché illicite et les pays anglophones voisins en demeurent les principaux fournisseurs.

En effet, les pays anglophones d'Afrique subsaharienne possèdent un monopole pharmaceutique restreint avec deux types de licences de distribution, une réservée aux pharmaciens, et une pour les gérants de « *drugstores* » leurs autorisant de distribuer certains médicaments. De plus, les sources d'approvisionnement sont beaucoup plus diverses. En effet, les partenariats du « *Commonwealth* », permettent au Nigeria et au Ghana de bénéficier d'accords commerciaux avec l'Inde, l'un des plus gros producteurs de médicaments au monde. Il y a donc bien plus d'autorisations de mise sur le marché dans les pays anglophones que dans les pays francophones.

Enfin, les grossistes anglophones bénéficient d'une législation plus flexible que les francophones, comme ils ne sont pas tenus de distribuer l'ensemble des médicaments bénéficiant d'une AMM dans le pays, ils peuvent se faire concurrence, leur commerce est donc plus rentable et ils sont plus nombreux et plus accessibles. Ainsi les vendeurs informels francophones se fournissent aisément en médicaments puis passent les frontières illégalement. (180)

Ce marché parallèle a souvent mauvaise réputation car il n'est pas encadré par les autorités, ni par des professionnels de santé. Il n'y a aucun contrôle ni sur la traçabilité, ni sur les conditions de conservations des produits et il n'y a pas de conseils pharmaceutiques. C'est donc la porte d'entrée principale aux médicaments contrefaits ou de qualité inférieure, ainsi qu'aux chimiorésistances et autres risques sanitaires ; mais le faible pouvoir d'achat des populations locales ne fait qu'accroître son importance.

Exemple de marchés parallèles au Sénégal

Une étude dans la zone de Niakhar, à cent trente-cinq kilomètres à l'est de Dakar, a été menée en 2002 sur ces marchés parallèles. Niakhar comprend trente villages soit environ 33 000 habitants. Des médicaments sont disponibles dans les structures de soins classiques telles que les deux postes publics de santé, le dispensaire privé catholique, les deux cases de santé, ainsi que dans une pharmacie villageoise. Il existe aussi des thérapeutes traditionnels qui sont très nombreux, la région en compte près de trois cents, soit une moyenne de 10 par villages.

Malgré la présence d'infrastructure de santé, le marché parallèle est présent dans la région et bien ancré dans les habitudes des populations.

Le premier type d'acteur est le boutiquier, en effet il existe dans tous les villages au moins une boutique où l'on trouve des produits de consommation courante comme des aliments, des cosmétiques, etc. L'étude a montré que sur les 75 boutiques des 30 villages étudiés, 42 boutiques de 19 villages vendaient des médicaments.

Le second type d'acteur est le marchand ambulant de médicaments. L'étude a montré qu'il en existait quatre dans la zone. Ils ne vendent que des médicaments avec des horaires de tournée précis et sont appelés « *docteurs* » par les villageois. Il existe également une dizaine de vendeurs ambulants moins spécialisés vendant toutes sortes de choses en plus de médicament, mais qui sont présents de façon moins régulière.

Il existe aussi des commerçants « *à la maison* » qui sont des habitants qui achètent des médicaments, les conservent chez eux puis en revendent à leurs voisins. L'enquête en a dénombré neuf. Selon leurs « *professionnalisme* » et la qualité de leurs « *conseils* » ces commerçants peuvent avoir une clientèle plus ou moins large qui peut parfois dépasser les frontières de leurs villages.

Enfin, il y a les vendeurs des marchés hebdomadaires de la région. Composés de plusieurs étals, ces marchés sont plus ou moins grands selon leurs localisations et leurs thèmes (marché aux céréales, aux pains, aux poissons, etc). Les médicaments se trouvent en général avec les étalages de cosmétiques. Ces vendeurs peuvent parfois être concurrencés par les marchands ambulants (spécialisés ou non) qui peuvent se sédentariser les jours de marché. Ces marchands ambulants peuvent parfois servir de grossistes aux autres vendeurs de marché. L'étude en a compté environ une dizaine sur les plus gros marchés comme, celui de M'Bafaye, la plus grande ville de la région.

Les médicaments vendus sur ces marchés par les vendeurs non spécialisés sont des médicaments à fortes demandes, soignants les maux les plus courants comme la fièvre, les céphalées, les infections, les

douleurs et la fatigue. Il y a donc trois catégories principales de médicaments, les antipyrétiques, les anti-inflammatoires et les antibiotiques. Les vendeurs spécialisés auront en plus sur leurs étals des traitements plus spécifiques comme des antipaludéens, des corticoïdes, des vermifuges ou des antiépileptiques.

Bien que ce marché parallèle ne soit pas contrôlé, il est indispensable à l'accès aux médicaments dans les zones reculées d'Afrique. De plus le manque de soignants dans la région confère aux conseils de ses vendeurs un soutien thérapeutique non négligeable. En outre, l'aspect économique est important pour ces populations à faible revenus car bien souvent, ces médicaments sont les seuls à être à leur portée financièrement parlant, d'autant plus que les vendeurs s'adaptent en faisant des crédits et qu'il n'y a pas de frais de consultation. Pour finir, il y a aussi un aspect pratique, car les médicaments sont accessibles à proximité de leur lieu de vie, à l'endroit où les populations font leurs courses habituelles.

Enfin les vendeurs ont une proximité sociale avec les populations et tissent généralement un lien plus fort que les soignants appartenant souvent à un milieu social plus élevés et déclenchant souvent la crainte de la « *blouse blanche* » chez les villageois. (181)

Solutions d'amélioration

Pour conclure, la première source de médicaments dans ces pays d'Afrique est généralement le vendeur de proximité bien souvent du secteur informel. Bien que ces étals soient facilement accessibles, les médicaments sont souvent inappropriés aux besoins et de mauvaise qualité. Les médicaments du secteurs formels sont quant à eux souvent plus chers et leurs chaînes de distribution souffrent aussi d'un manque de traçabilité et de contrôle qualité.

Pour pallier ces problèmes, certains pays d'Afrique ont mis en place des collaborations privés-publics afin de réguler ces systèmes d'approvisionnement. (162)

Le premier exemple est le cas de la Tanzanie qui a développé en 2003, un système d'accréditation (*Accredited Drug Dispensing Outlets*) avec l'aide de *Management Sciences for Health* (MSH) et du soutien de la fondation Bill et Melinda Gates grâce au programme « *Strategies for Enhancing Access to Medicines* ». (182) (183) Grâce à cette initiative, les vendeurs suivent des formations en bonne distribution des produits de santé et subissent des inspections régulières de la part des autorités de santé vérifiant l'origine et le stockage des médicaments. (162) Cet exemple d'accréditation se développe depuis dans les pays suivants : Ouganda, Liberia, Ethiopie, Sud Soudan, Bangladesh, Nigeria, République Démocratique du Congo, Burundi, Ghana, Sierra Leone, Malawi, Zambie et Madagascar. (184)

Une seconde approche de régulation du secteur consiste à développer le modèle de « *distributeur principal* ». Cette approche, développée par MSH avec des gouvernements africains comme celui de l'Ouganda, met en place des contrats avec des distributeurs pharmaceutiques privés. Ce contrat permet ainsi aux États d'établir une surveillance et des contrôles sur le système d'approvisionnement. Dans le modèle du distributeur principal, l'unité d'approvisionnement du ministère de la Santé passe un contrat

avec un seul distributeur ainsi qu'avec les fournisseurs de médicaments et de fournitures médicales, généralement par le biais d'appel d'offres. Ainsi, les fournisseurs sous contrat livrent les produits de santé au distributeur principal, qui reçoit, stocke et distribue des médicaments et des fournitures aux établissements de santé. (185)

Une autre approche contractuelle permet aux systèmes privés ou non gouvernementaux, de fournir une zone géographique particulière ou des établissements de santé spécifiques.

Enfin le dernier exemple, pour développer le circuit de distribution et augmenter l'accès aux médicaments, est de développer une approche régionale à l'image de ce qui a été fait en Afrique de l'ouest avec l'ACAME. En effet, ce partenariat entre les différentes centrales d'achat permet un meilleur partage de l'information sur les prix et les fournisseurs, et essaye d'établir des régimes d'achats groupés et des contrats avec des distributeurs commerciaux afin de rendre plus accessible les prix des médicaments essentiels. (162)

3.2.3. La Fixation du prix du médicament

Le prix des médicaments en Afrique est peu corrélé au pouvoir d'achat de la population, bien qu'encadré par des instances, les produits de santé restent peu accessibles à toutes les bourses.

Exemple de la fixation des prix du médicament au Burkina Faso

Une étude faite au Burkina Faso en 2011, décrit les fixations du prix des médicaments princeps et des génériques de marques et du prix des médicaments essentiels génériques en dénomination commune internationale.

On considère deux prix dans le secteur privé : le prix public et le prix grossiste hors taxe. Le prix public du médicament est le prix de vente final payé par les patients incluant le prix grossiste hors taxes, soit le prix facturé par le fabricant, auquel s'ajoute les coûts de distributions, les marges de distribution en gros et au détail ainsi que les taxes locales et régionales.

Suite à une politique de libéralisation des prix, le prix public et le prix grossiste hors taxe des médicaments princeps sont libres depuis 1994 et décidés par le fabricant lors de la soumission de l'AMM auprès de l'autorité de santé nationale burkinabé, la DGPML. Lors de l'analyse du dossier de prix, la commission technique d'enregistrement des médicaments peut alors accorder ou non, son autorisation en fonction du prix mais en aucun cas elle fixe les prix fabricants. Ainsi le fabricant applique une marge grossiste d'en moyenne 40% entre le prix grossiste hors taxes et le prix de cessions aux officines tandis que des marges d'officines qui doivent être de 32.0%.

Cette politique de libéralisation avait initialement pour but de faire jouer la libre concurrence et de tendre à faire baisser les prix des médicaments mais cela s'est avéré inefficace. En effet, en 2012 les médicaments princeps restaient bien plus chers que les génériques, car bien que les marges entre le prix

de revient et le prix de cession des grossistes pour les médicaments essentiels génériques à dénomination commune internationales et les médicaments princeps ou les génériques de marques soient désormais presque équivalentes, le prix d'achat hors taxes de la CAMEG reste 3,3 fois inférieur à celui des grossistes privés. (186)

En effet, les médicaments essentiels génériques sous dénomination commune internationale sont attribués au marché public comprenant les Centres Hospitaliers Universitaires, les Centres Hospitaliers Régionaux, les Centres Médicaux avec Antennes chirurgicales et les Centres de Santé et de Promotion Sociale. Ces médicaments peuvent également être destinés aux marchés privés ayant recours à la CAMEG comme des organismes privés à but non lucratif, les pharmacies d'officines et certains dépôts pharmaceutiques. Par conséquent, les prix sont régulés par le Ministère du Commerce, de la Promotion de l'Entreprise et de l'Artisanat et le Ministère de la Santé. Chaque année, les prix de Vente de ces médicaments génériques ainsi que le matériel et l'équipement médical à usage unique sont fixés par arrêté ministériel. Les achats sont effectués par un système d'appels d'offres auprès de fournisseurs pré-qualifiés par l'OMS afin d'obtenir les meilleurs prix. Il s'agit bien souvent de grossistes-importateurs spécialisés travaillant avec des centrales d'achat en gros et non pas du fabricant lui-même.

Le Burkina Faso membre de l'UEMOA, fait partie d'un espace économique où s'applique le tarif extérieur commun qui exonère les médicaments des droits de douane par le Règlement 02/1997/CM/UEMOA. De plus, grâce à la directive de 1998, la Directive 2/1998/CM/UEMOA, les médicaments ne sont pas soumis à la taxe sur la valeur ajoutée. Néanmoins le système de taxation régionale inclut des prélèvements *ad valorem* soit des prélèvements en pourcentage de la valeur du produit. Ces prélèvements sont de 1% pour l'UEMOA (prélèvement communautaire de solidarité), de 1% pour la douane (Redevance Statistique), de 0,5% pour la CEDEAO (prélèvement communautaire de la CEDEAO) et enfin 0,5% pour le contrôle qualité réalisé par le Laboratoire national de Santé Publique.

Ainsi les prix négociés à l'importation par les autorités sont les prix comprenant le tarif extérieur commun (TEC) et le système de taxation régionale auxquels s'ajoute le coût d'assurance et de transport (on parle aussi de prix CAF pour Coût, assurance et fret qui varie selon les pays). Ce prix ainsi négocié pour les CAMEG prend une marge liée aux charges estimée à 16.6% en 2011. La CAMEG affiche ensuite un prix de cession validé par la DGPML, qui prend en compte une marge bénéficiaire de 25% maximum. Au prix de cession affiché par les quatre CAMEG régionales, viennent se rajouter les marges, elles aussi fixées par arrêté ministériel, liées au circuit de distribution : les marges de 7,5% des Dépôts Répartiteurs de District qui fournissent les Centres Médicaux avec Antennes chirurgicales et les Centres de Santé et de Promotion Sociale, ainsi que les officines, les dépôts pharmaceutiques et les Centres Hospitaliers (qui peuvent utiliser les Dépôts Répartiteurs de District ou directement passer commande à la centrale d'achat). Pour finir, s'ajoute une marge régulée par arrêté d'environ 45%, pour le prix de vente au public fixée par les officines et les différents centres de Santé Publiques. (187) (188) (189) (186)

La CAMEG joue parfois sur ses marges pour améliorer l'accessibilité de certains médicaments, ainsi elle parvient à stabiliser les prix de vente de certains produits en diminuant les marges voire en les rendant négatives. Ainsi entre 2001 à 2015 elle a eu un manque à gagner de plus de 7 milliards de francs CFA, mais cet effort a permis à la population de conserver l'accès à des médicaments de première nécessité malgré les hausses des prix de revient pour la CAMEG. (190)

Exemple de la fixation des prix du médicament au Sénégal

On trouve un calcul des prix similaires au Sénégal. Les marges fixées par l'arrêté interministériel n° 188/ MSHP/DPM du 15 janvier 2003 sont quelques peu différentes.

Comme au Burkina Faso, le secteur public s'approvisionne en médicaments génériques grâce à des appels d'offres qui permettent à la Pharmacie Nationale d'Approvisionnement (PNA) d'obtenir des prix grossistes hors taxes compétitifs.

Au prix grossiste hors taxe s'ajoute les frais de 10% du CAF, et les frais de transit de 1,5% du prix CAF. Ensuite, se distinguent des médicaments listés et non listés pour lesquels les marges appliquées seront différentes. Le prix public est ainsi calculé à partir du prix de cession de la PNA, auquel s'ajoute les marges des grossistes-répartiteurs, des officines pour le secteur privé et les marges des centres de santé du secteur public. La PNA fixe elle-même ses prix en fonction de ses charges (non fixées), puis elle les communique à la Direction de la Pharmacie et du Médicament et à ses clients. (191)

Ainsi, les marges appliquées sur le prix de cession de la PNA des produits listés sont de 9% pour les grossistes-répartiteurs et de 9% pour les pharmaciens d'officines. Pour les produits non listés ces marges s'élèvent respectivement à 15,5% et 28,9% et peuvent être même plus élevées pour les conditionnements en vrac, 18% pour les grossistes-répartiteurs et 36% pour les officines. Dans les deux pays, ces fonctionnements permettent aux prix du secteur publique de rester inférieurs à ceux du secteur privé, mais pour autant l'ensemble de ces prix demeurent plus chers que la moyenne mondiale. En moyenne au Burkina Faso en 2010, le prix des génériques sous DCI du secteur public était 2,17 fois plus cher que les prix de référence internationaux. Les génériques sous DCI vendus dans le secteur privé à but lucratif étaient quant à eux 3,84 fois plus chers que les prix de référence internationaux, et les médicaments princeps ont en moyenne un prix 21,75 fois plus cher. (192) (193) (187)

Une étude de 2005 menée au Sénégal, a montré que les prix publics dans les pharmacies privées étaient dans 97% des cas, supérieurs aux prix publics affichés dans le secteur public. La classe pharmacologique des antipaludiques (amodiaquine orale fabriquée localement, quinine injectable importée et association sulfadoxine-pyrimétamine orale importée) fait partie des classes ayant le moins d'écart de prix avec les anti-acides. Les classes thérapeutiques les plus touchées par les écarts sont les classes des antibactériens, des autres anti-infectieux et des antipyrétiques où la différence entre les prix public et privés peut aller jusqu'à 87%. Ainsi il est estimé que les dépenses des patients pourraient être 5 fois moins élevée si l'intégralité des dépenses se faisait dans le secteur public. (187)

D'autres pays d'Afrique de l'ouest tentent de mettre en place des systèmes similaires mais sont confrontés à des problèmes de gestion et d'infrastructures dues à des manques de moyens. C'est le cas par exemple du Niger, où l'Office National des Produits Pharmaceutiques et Chimiques (ONPCC), la centrale d'achat publique, met difficilement en place des appels d'offres et donc a des difficultés à obtenir des prix compétitifs.

En effet, l'ONPPC ne parvient pas à avoir des prix de génériques nettement plus abordables que dans le secteur privé. Les prix des médicaments génériques y sont 3,93 fois plus chers par rapport aux prix de référence internationaux. A l'échelle nationale des prix publics sont harmonisés dans l'ensemble du secteur public car les pharmacies et les grossistes respectent les marges imposées par l'état, quant au secteur privé, les prix des médicaments princeps restent très élevés par rapport aux génériques, près de 1,5 à 4 fois plus cher. Néanmoins, le secteur privé fait beaucoup d'effort sur la qualité et la distribution des médicaments afin de les rendre accessibles dans l'ensemble du pays. (194)

3.2.4. Financement des soins de santé

D'après l'OMS, le financement de la santé se traduit par la façon dont sont générées les ressources financières allouées et utilisées par les systèmes de santé. (195) Les stratégies de financement de la santé sont donc basées sur l'analyse du fonctionnement d'un système de santé dans un pays à un moment donné. De plus, le bon fonctionnement d'un système de santé est évalué par sa capacité à atteindre la couverture de santé universelle (CSU). (196)

L'OMS a pour but d'instaurer une CSU pour l'année 2030. C'est un objectif de développement durable pris lors de l'Assemblée générale des Nations Unies de septembre 2015. « *Par couverture de santé universelle, on entend que chacun bénéficie des services de santé dont il a besoin, y compris les services de Santé Publique dont l'objet est de promouvoir une meilleure santé (campagnes d'information et taxes antitabac), de prévenir les maladies (vaccinations) et d'offrir des prestations à des fins de traitement, de réadaptation et de palliation (soins de fin de vie) d'une qualité qui garantisse leur efficacité, sans que le recours à ces services n'expose le sujet concerné à des difficultés financières* ».

L'OMS sous-entend dans cette définition que les soins doivent être de qualité et inclure un bon diagnostic ainsi qu'un traitement efficace comprenant toutes les interventions nécessaires. En outre, leurs coûts ne doivent pas occasionner des difficultés financières ou exposer les familles de malades à la pauvreté. Par conséquent, le montant de paiement des soins ne doit pas être dissuasif, ni occasionner de difficultés financières.

Pour mettre en œuvre de tels objectifs, les systèmes de santé doivent être renforcés. D'une part, en restructurant l'organisation du personnel de santé et de la direction et d'autre part, en redéfinissant leurs prestations, leurs systèmes d'information, et leurs capacités à fournir des produits de santé. La CSU se mesure en fonction de deux indices :

- La couverture des services de santé essentiels,
- La protection financière.

L'évolution de ce projet est mesurée en fonction de plusieurs indicateurs de référence (source Rapport mondial de suivi 2017 de la couverture-santé universelle par l'OMS et la Banque Mondiale) :

« La santé reproductive et santé de la mère, du nouveau-né et de l'enfant

- *Planification familiale : méthode moderne de chez les femmes de 15 à 49 ans mariées ou vivant maritalement (%)*.
- *Soins pendant la grossesse et l'accouchement : quatre consultations ou plus.*
- *Vaccination des enfants : enfants de 1 an qui ont reçu 3 doses de vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (%)*.
- *Traitement des enfants : recherche de soins pour les enfants suspectés de pneumonie (%)*.

La lutte contre les maladies infectieuses

- *Traitement antituberculeux : couverture thérapeutique effective contre la tuberculose (%)*.
- *Traitement contre le VIH : personnes vivant avec le VIH recevant la thérapie antirétrovirale (%)*.
- *Prévention du paludisme : population à risque dormant sous moustiquaires imprégnées d'insecticide (%)*.
- *Eau et assainissement : ménages ayant au moins accès à des services d'assainissement de base (%)*.

Les maladies non transmissibles

- *Prévention des maladies cardiovasculaires : prévalence de la tension artérielle normale, quel que soit le stade du traitement (%)*.
- *Prise en charge du diabète : glucose plasmatique à jeun moyen (mmol/L)*.
- *Détection et traitement du cancer : dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes de 30 à 49 ans (%)*.
- *Lutte antitabac : adultes âgés d'au moins 15 ans non-fumeurs de tabac depuis 30 jours (%)*.

La capacité des services et accès

- *Accès hospitalier : lits d'hôpitaux par habitant (avec utilisation d'un seuil)*.
- *Densité du personnel de santé : professionnels de la santé par habitant (avec utilisation d'un seuil) : médecins, psychiatres et chirurgiens*.
- *Accès aux médicaments essentiels : proportion d'établissements de santé suivant la liste des médicaments essentiels de l'OMS*.

- *Sécurité sanitaire : indice des principales capacités requises en vertu du règlement sanitaire international.* »

La moyenne géométrique de ces indicateurs donne l'indice de couverture des services de la CSU (moyennes géométriques pour chacune des quatre catégories puis le calcul de la moyenne des moyennes des quatre catégories donne l'indice synthétique final). Le calcul de l'indice dépend donc de la disponibilité des données qui peut être très inégale selon les régions du monde.

D'après les résultats des études de l'OMS transmises dans son rapport mondial de suivi de 2017, le niveau de couverture des services diffère significativement d'un pays à l'autre. Les résultats montrent un gradient nord/sud très marqué. En effet les pays affichant les meilleures couvertures de services, sont les pays développés (Europe, Asie de l'Est et Amérique du Nord) tandis que les scores les plus bas sont obtenus par l'Afrique subsaharienne et l'Asie du sud. Ainsi, le rapport estime qu'au moins la moitié de la population mondiale n'a pas de couverture de service de santé complète. Cela se traduit, par exemple, par plus de 20 millions de nourrissons qui ne sont pas vaccinés contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche. Pour autant, il a été constaté une augmentation de la couverture de santé dans le monde de 20 % environ, entre 2000 et 2015. Malgré cela, les inégalités restent très importantes notamment en ce qui concerne la santé maternelle et infantile.

La protection financière se quantifie quant-à-elle, par les « *dépenses de santé catastrophiques* » qui sont les dépenses des ménages non remboursées qui dépassent leurs capacités de paiement et les « *dépenses de santé appauvrissantes* » qui sont les dépenses de santé poussant un ménage à réduire ses dépenses de vie courante les contrariant à vivre sous le seuil de pauvreté.

Ainsi dans le monde, 808 millions de personnes ont des dépenses catastrophiques en matière de santé, supérieures à 10% du revenu du ménage dont près de 179 millions ont fait face à des dépenses supérieures à 25% de leurs revenus. L'Amérique latine et l'Asie sont les régions les plus concernées. Au niveau mondial l'incidence de ces dépenses a eu tendance à augmenter de 2000 à 2010, l'Afrique étant la région la plus impactée par cette hausse.

Au niveau des dépenses de santé appauvrissantes, 97 millions de personnes dans le monde ont été touchées. Ce qui se traduit par une vie sous le seuil de pauvreté de 2011 fixé à 1,90 dollar US par jour, dont 97% des concernés étaient en Afrique et en Asie. (197)

Dans le but de réduire ces inégalités, une branche de l'ONU, l'Organisation Internationale du Travail (OIT) apporte un soutien technique et financier aux pays nécessitant un accompagnement dans la mise en place d'une protection sociale universelle, permettant d'atteindre une partie des objectifs de couverture de santé universelle. L'Afrique et donc l'UEMOA sont particulièrement concernés car les résultats de leurs indicateurs sont parmi les plus mauvais du monde.

Les pays de l'UEMOA ont vu les premiers systèmes de protection sociale apparaître lors de la colonisation. En effet, les colons ont mis en place des couvertures maladie en Afrique de l'ouest pour les expatriés et les ouvriers de certaines industries. Elles étaient basées sur le système d'état Beveridgien (couverture nationale), financés par les impôts, ou le modèle géré par un fonds indépendant de Bismarck (sécurité sociale), financé par les cotisations des travailleurs et des employeurs.

À la suite de la décolonisation, les États ouest-africains ont pour la plupart préservé la gratuité des soins de santé dans les institutions publiques et développé les systèmes de sécurité sociale déjà existants. Mais à la fin des années 80 à la suite de crises économiques, les gouvernements ont changé la gestion des protections sociales en passant de la gratuité au paiement direct. Beaucoup de gouvernements endettés ont dû faire appel à des organisations internationales, n'étant plus capables de financer leurs systèmes de santé. Ainsi, le Fond Monétaire International, la Banque Mondiale et l'Organisation Mondiale du Commerce sont devenues des piliers de l'économie africaine et mondiale, et des stratégies de développement. De plus, une solidarité s'est mise en place pour compenser le manque de protection sociale, tel que le soutien communautaire ou l'aide de l'économie informelle aux employés.

Ce manque de protection sociale a aussi développé le marché des mutuelles de santé. Il existe ainsi, deux groupes de mutuelles : les complémentaires pour les travailleurs du secteur formel, et les mutuelles offrant une couverture au premier dollar (c'est-à-dire une assurance à 100% sans excédent) pour les ménages qui n'ont pas de couverture santé. En 1997, 76 mutuelles étaient enregistrées en Afrique de l'Ouest, depuis elles se sont multipliées, en 366 mutuelles ont été créées en 2003 et 626 en 2006.

À la vue de ces systèmes l'OIT s'est adaptée à la forme du marché du travail, majoritairement informel, mais aussi aux besoins des personnes. En effet dès les années 90, l'OIT s'est concentrée sur les microentreprises, les coopératives et à la protection sociale par le biais des mutuelles de santé. Au fil des années la condition des travailleurs c'est améliorer mais ce ne fut pas le cas pour l'ensemble de la population. C'est pourquoi, en 2010, l'OIT, l'OMS et d'autres partenaires tels que les banques de développement, les organisations bilatérales et les ONG ont mis en place le projet *Social Protection Floor* (SPF). Une initiative définie comme « *un ensemble intégré de politiques sociales conçues pour garantir la sécurité des revenus et l'accès aux services sociaux pour tous, en accordant une attention particulière aux groupes vulnérables et en protégeant et en autonomisant les personnes tout au long du cycle de vie* ». Ainsi, le SPF intègre des soins de santé pour tous, une protection sociale pour les familles, une aide au chômage ou en cas de maternité, d'invalidité ou d'accident du travail, et des pensions de retraite. Ce SPF a notamment été mis en place au Ghana et au Sénégal.

Exemple de la protection de la santé au Sénégal

Le gouvernement Sénégalais a pris des engagements politiques pour mettre en œuvre la CSU en impliquant les mutuelles de santé. Le pays a aussi suivi la stratégie de l'OIT sur laquelle se fonde le programme SPF. Cette stratégie a deux dimensions : la première horizontale, offre une protection

sanitaire primaire pour l'ensemble de la population, tandis que la seconde dimension, verticale, améliore la protection existante contre les risques.

Depuis la première mutuelle sénégalaise fondée en 1989, les mutuelles se sont développées rapidement, d'abord à Thiès et à Dakar puis dans tout le pays. De 19 mutuelles en 1997, elles sont passées à 129 en 2007 et à 200 en 2008 au Sénégal. Face à ce développement, le gouvernement a mis en place en 1996, la CAMICS (Cellule d'appui aux mutuelles de santé, aux IPM et aux comités de santé) pour accompagner la création et l'évolution des mutuelles de santé dans le pays. Rattachée à la Direction de la Prévention, cette cellule a réuni plusieurs acteurs dans le but de renforcer les capacités des promoteurs des mutuelles et de créer des liens avec les structures de santé. L'OIT a été l'un des partenaires de la CAMICS qui a soutenu la « *Concertation* » - une organisation réunissant plusieurs pays africains et des structures internationales - dont l'objectif était de créer un réseau d'échanges entre les mutuelles de santé. Enfin en 2003, le pays a ensuite développé un cadre juridique pour les mutuelles de santé avec le soutien de l'OIT et de la CEDEAO.

Jusqu'en 2012, environ 20% seulement de la population sénégalaise avait une couverture sanitaire (limitée). Parmi les personnes concernées figuraient des fonctionnaires (7,35% de la population), couverts par le système hérité de l'époque coloniale, et des salariés du secteur formel (3,60%), protégés par les Instituts de Prévoyance Maladie (IPM), des caisses de sécurité sociale créées en 1975. Les personnes âgées - couvertes à partir de 60 ans (4,87% de la population) - et les membres des mutuelles de santé (3,79%) étaient également couverts.

En 2012, le président nouvellement élu, Macky Sall, a annoncé l'introduction de la CSU au Sénégal. Les objectifs étaient ambitieux. La proposition visait une couverture de 75% de la population d'ici 2017.

D'une part, les régimes d'assurance maladie obligatoire ont été renforcés pour les fonctionnaires et le secteur formel. De l'autre, des mutuelles volontaires se sont développées pour couvrir le reste de la population et ont reçu des subventions de l'état pour prendre en charge les soins primaires, tandis que l'état prendra en charge les soins secondaires.

Dans le cadre de l'expérimentation de la stratégie nationale d'extension de la couverture des risques sanitaires, un dispositif décentralisé a été développé, appelant à au moins une mutuelle par autorité locale et créant des syndicats par département. Ainsi la couverture totale était de 32% en 2014, selon l'Agence de la CSU.

Pour conclure, en ce qui concerne la protection de la santé en Afrique de l'ouest, l'OIT et l'OMS accomplissent des tâches similaires, mais n'ont pas exactement la même vision des choses. L'OIT se focalise sur les mutuelles et le marché du travail tandis que l'OMS se concentre sur le système de santé. Pour autant, leurs objectifs sont les mêmes, ils soutiennent les régimes de sécurité sociale et la CSU. Ils ont donc conjointement pris en charge l'initiative SPF depuis 2009 en collaboration avec les agences des

Nations Unies, les agences donatrices bilatérales comme l'Agence des États-Unis pour le développement international (*United States Agency for International Development (USAID)*) et les organisations internationales non gouvernementales.

Bien que pour l'OMS, les mutuelles proposées par l'OIT ne sont pas une solution en soi, celles-ci restent des outils intéressants pour développer une solidarité financière dans le secteur de la santé et peuvent permettre de soutenir la mise en place d'un système de protection financière national. (198)

Pour autant, comme on a pu le voir les initiatives comme au Sénégal sont nombreuses, mais elles souffrent d'un manque de coordination entre les acteurs. Par exemple, l'USAID et l'organisme de coopération belge travaillent tous-deux sur des programmes indépendants de réseaux de mutuelles dans le pays. C'est aussi le cas au niveau du gouvernement, avec le comité interministériel de la protection sociale, dont les missions se recoupent avec celles de la délégation à la protection sociale et à la solidarité nationale. Il est donc nécessaire que les différents acteurs communiquent pour améliorer l'efficacité de ces projets. (199)

3.3. La contrefaçon, la gangrène du marché pharmaceutique africain

La contrefaçon est un fléau qui touche le monde entier en 2011, l'OMS estimait qu'un médicament sur dix vendus dans le monde était contrefait. D'après l'OMS un médicament issu de la contrefaçon, est un médicament qui a été frauduleusement modifié. (200) Cette modification dans le but de tromper selon la directive européenne 2011/62/UE, peut toucher l'identité du produit en affectant l'étiquetage, sa source, en usurpant un fabricant ou un titulaire, ou bien sa traçabilité. (201) Par ailleurs, il faut bien différencier le médicament contrefait et le médicament falsifié. Un médicament falsifié est un médicament de qualité inférieure ayant un mauvais dosage ou/et contenant des impuretés à des taux anormaux. Il est donc possible d'en rencontrer dans le circuit normal à la suite d'erreurs, ce dernier sera considéré contrefait, si cette qualité inférieure est intentionnelle.

Les conséquences de la contrefaçon des médicaments sont tout d'abord une atteinte à la Santé Publique. En effet, la contrefaçon peut être mortelle pour le patient il est estimé que dans le monde 100 000 à 1 000 000 de patients ont un décès imputable à la contrefaçon.

Ensuite, une atteinte à l'environnement car bien souvent les chaînes de fabrication et de distribution n'obéissent pas aux règles hygiéniques et environnementales en vigueur.

De plus, il y a un impact financier majeur. Tout d'abord pour les industries du médicament car cela peut impacter fortement leurs chiffres d'affaires et leurs images, mais aussi pour les patients et les États. En effet, la contrefaçon, peut aggraver l'état de santé ce qui se traduit par l'augmentation du coût des soins et une perte de revenus potentielle. Ainsi, les laboratoires et les États doivent mobiliser beaucoup de moyens dans la lutte contre ce fléau et dans le maintien de la Santé Publique.

Selon l'OMS, les pays ayant un système réglementaire et un système de santé forts sont bien moins impactés par la contrefaçon. *A contrario*, les pays en développement sont les plus touchés. C'est le cas de l'Afrique subsaharienne où plus de 30 pourcents du marché peuvent être touchés. En effet, plus le circuit de distribution du médicament est fragile plus la menace des fraudes est élevée. Par conséquent, il est nécessaire d'agir à la source du problème. Car les sanctions judiciaires à l'encontre des malfaiteurs en bout de chaîne restent relativement faibles et ont peu d'incidence sur le réseau.

Pour lutter contre ce phénomène plusieurs institutions internationales ont mis en place des mesures. Tout d'abord, les Nations Unies et son département contre la drogue et le crime, ont défini la contrefaçon officiellement comme une activité criminelle en 2000. Au cours de ces dernières années, ils ont sensibilisé les États du monde entier au problème. Cela s'est traduit notamment par les opérations d'Interpol qui au travers des plans PANGEA ont permis la saisie de plusieurs millions de médicaments contrefaits.

Ensuite, le conseil de l'Europe a créé la convention Medicrime adoptée en 2010. C'est une convention internationale qui requalifie les sanctions pénales à l'encontre des fabricants de médicaments contrefaits. Ce texte a été signé par 27 États et ratifié par 9 pays, il punit tout acte intentionnel de falsification de médicaments et met en place des sanctions pécuniaires importantes, des interdictions d'exercer pour les personnes morales et des peines de prison. (200)

La lutte contre la contrefaçon s'organise aussi du côté des laboratoires comme Pfizer dont le Viagra® est l'un des médicaments le plus contrefait au monde. Aujourd'hui, plus de 30 groupes pharmaceutiques sont ainsi membres du PSI (Pharmaceutical Security Institute). (202)

Ces laboratoires mettent en place des équipes dédiées à ce sujet pour mener des plans d'actions correctifs. Il s'agit bien souvent d'une approche collaborative entre les affaires industrielles, les affaires juridiques, les affaires réglementaires, le contrôle qualité et l'assurance qualité. Sanofi est dans le domaine l'un des laboratoires les plus avancés. En 2008, l'entreprise a créé le laboratoire central d'analyse de contrefaçon à Tours. Ce laboratoire a pour but d'analyser des échantillons suspects, identifier des composants chimiques similaires qui peuvent permettre de remonter la chaîne de fabrication. Ces informations sont remontées aux autorités et servent de preuves à l'enquête. Tandis que d'autres équipes, quant à elles, interviennent contre la cybercriminalité et s'attaquent au marché des médicaments en ligne.

En outre, des mesures préventives sont également prises et ciblent les produits et les différents acteurs du circuit. Premièrement les produits sont protégés par des dispositifs d'inviolabilité de boîte, comme des Datamatrix permettant d'identifier les lots en pharmacie, des dispositifs d'identification visibles (hologrammes, reliefs) et invisibles (filagrammes, encre) et la sérialisation qui identifie les boîtes individuellement.

Les acteurs quant à eux, sont sensibilisés aux travers différentes actions. Tout d'abord le grand public, et notamment les jeunes générations. Sanofi a par exemple collaboré avec la maison d'édition Bayard pour éditer un numéro spécial de « *J'aime lire* », destiné à sensibiliser les enfants d'Afrique francophone au sujet. Par ailleurs ils ont également sponsorisé des équipes de football de renommée nationale comme « *Kibera Black Stars* » au Kenya pour diffuser leur message au plus grand nombre. Ils misent aujourd'hui aussi sur le digital avec des site internet tel que www.fauxmedicamentsvraidanger.com et des applications. (203) (200)

Les professionnels de santé sont eux aussi sensibilisés et formés par des interventions dans les facultés et les pharmacies et les établissements de santé, notamment grâce aux visiteurs médicaux. Par ailleurs, les laboratoires mettent en place des programmes de formation des forces de l'ordre et des douanes.

Enfin, les États se mobilisent notamment en collaborant avec des institutions telles que l'OMS, Interpol, l'union européenne, EFPIA, qui les poussent à revoir leurs législations. (204) (200) De plus, une organisation de lutte au sein de 15 pays d'Afrique Francophone a été créée à Abidjan en septembre 2019 : l'Association des industriels pharmaceutiques en Afrique francophone subsaharienne. Cette dernière a pour but de mettre en place une harmonisation des mesures politiques au sein des pays d'Afrique Francophone et des mesures de démantèlement des réseaux de contrefaçon. (205) Notamment à Abidjan, qui abrite Adjamé Roxy, le plus grand marché de médicaments contrefaits d'Afrique de l'ouest, qui regroupe à lui seul 30 % des médicaments illégaux de Côte d'Ivoire. Les autorités de santé Ivoiriennes estiment à environ 8000, le nombre de vendeurs sur le marché, ce qui montre à quel point le problème de la contrefaçon est important dans cette région. (206)

3.4. Le développement du marché des génériques

Les médicaments génériques sont les médicaments les plus privilégiés par les systèmes de santé africains en raison de leurs coûts.

Le développement des génériques dans le monde, s'est fait grâce aux accords de l'organisation mondiale du commerce, dit accords ADPIC « *aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce* » de 1994. Avant cette date, il existait deux types de médicaments génériques, les génériques des pays « *du nord* » et les génériques des pays « *du sud* ». Les génériques des pays développés, « *du nord* » étaient des copies légales de médicaments princeps dont le brevet avait expiré. Ceux « *du sud* » étaient des copies de médicaments encore protégés par des brevets dans certains pays mais qui pouvaient légalement être copiés dans les pays où les brevets de ces médicaments n'étaient pas reconnu, soit la majorité des pays en voie de développement.

La signature de ces accords a remis tous les pays sur un pied d'égalité, les brevets sont alors devenus obligatoires dans tous les pays membres de l'Organisation Mondiale du Commerce et la durée de protection a été portée à vingt ans dans tous ces pays. (207)

Ces accords accordent néanmoins des exceptions, clarifiées notamment à la suite de la déclaration de Doha en 2001. En effet, pour des raisons de Santé Publique le brevet des médicaments princeps peut être levé pour certains génériques destinés à un marché local spécifique. Des médicaments génériques sont donc commercialisés via l'obtention par les laboratoires, de licences obligatoires ou volontaires dans les pays producteurs. Mais cela se faisait au détriment des pays sans capacité de production locale. (208)

La révision du 30 Août 2003 des accords ADPIC, permet depuis de déroger à l'article 31 (f et h) et la protection d'un brevet pharmaceutique sous certaines conditions. L'article 31 dit « *Dans les cas où la législation d'un Membre permet d'autres utilisations 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 : [...]*

f) toute utilisation de ce genre sera autorisée principalement pour l'approvisionnement du marché intérieur du Membre qui a autorisé cette utilisation ; [...]

h) le détenteur du droit recevra une rémunération adéquate selon le cas d'espèce, compte tenu de la valeur économique de l'autorisation ; [...] ». (209)

Ces alinéas empêchaient les membres de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) d'octroyer des licences de génériques à l'export vers des pays dépourvus de moyens de fabrication. Après cette révision de 2003, le Canada fut le premier pays à mettre en place la dérogation en 2005 en créant le programme Régime Canadien d'Accès aux Médicaments (RCAM).

Le RCAM permet d'améliorer l'accès aux médicaments pour les indications suivantes : le paludisme, le VIH ou le sida, la tuberculose ainsi que d'autres épidémies touchant les pays en voie de développement.

Ce programme permet ainsi d'octroyer des licences à bas coûts autorisant la fabrication et l'export de spécialités pharmaceutiques brevetées. Les pays pouvant prétendre à intégrer le programme doivent répondre à plusieurs critères :

- Être moins « *avancé* » selon les critères de l'OMC que le Canada membre ou non de l'OMC (pays fixés par une liste)
- Être un membre de l'OMC et s'être notifié au Conseil des ADPIC, le pays doit alors attendre l'avis de l'OMC pour obtenir une dérogation, « *l'avis* ».
- Être une organisation non gouvernementale (ONG) ayant eu au préalable une autorisation d'importer d'un pays admissible au programme.

Le Canada, exige que les produits bénéficiant du programme RCAM (incluant les produits soumis aux dérogations des accords ADPIC) soient approuvés par Health Canada. Les produits bénéficient alors d'un examen prioritaire qui peut commencer avant même l'obtention de l'avis de l'OMC ou de l'accord d'approvisionnement du pays importateur. (210) Cet outil permet donc de favoriser le marché des

génériques dans les pays en développement comme les pays de l'UEMOA et peut permettre l'approvisionnement des populations en médicaments via des ONG.

Cette partie montre que l'UEMOA est aujourd'hui face à un enjeu majeur de Santé Publique et il est nécessaire que les productions locales se développent pour faire face à la demande et que le circuit de distribution se renforce. En effet, le manque de régulation du secteur a laissé le champ libre à l'installation de nombreux acteurs dans le circuit. Ces acteurs que ce soient des fabricants, des distributeurs ou des dispensateurs de médicaments sont très peu surveillés. Ainsi, l'impact sur le marché est néfaste en provoquant la hausse des prix, une baisse de la qualité et même parfois l'arrivée sur le marché de médicaments contrefaits. Pour contre-carrer cette évolution, les gouvernements, les industriels et les institutions internationales telles que l'OMS, mettent en place de nombreuses solutions qui peu à peu améliorent la situation. Malheureusement toutes ces mesures ont un coût, il devient donc de plus en plus nécessaire de mettre en place des stratégies pour pouvoir financer ces changements sur le long terme.

Discussion : Les partenariats public-privés sont-ils devenus essentiels au maintien de la Santé Publique en Afrique ?

Cet exposé montre qu'il existe de nombreux partenariats publics dans le secteur de la santé comme par exemple : les audits de la DPMED avec le SIAPS au Bénin, le financement de la DMPL par l'Agence Française de Développement au Togo, l'ONUDI et l'École de pharmacie de Kilimandjaro en Tanzanie et les nombreux soutiens de l'OMS et de l'Agence de Développement de l'Union Africaine.

Depuis les années 1990, les initiatives de partenariats public-privés (PPP) se multiplient également dans tous les secteurs et notamment celui de la santé. Ces initiatives mixtes dans le secteur de la santé correspondent à un besoin de résoudre des problèmes de Santé Publique nécessitant beaucoup plus d'investissements financiers que ne peut à lui seul combler le secteur public. Bien que ces projets deviennent incontournables et sont de plus en plus nombreux, leurs objectifs et les responsabilités des différents acteurs demeurent peu clairs. (211)

Les partenariats dans le domaine de la santé sont définis comme « *un moyen efficace d'exploiter les points forts respectifs des secteurs public et privé afin de résoudre des problèmes qu'ils ne pourraient ni l'un ni l'autre traiter de façon adéquate séparément, notamment en ce qui concerne les maladies qui touchent plus particulièrement les pays en développement* ». (212)

Cependant l'OMS n'établit pas clairement les rôles et responsabilités de chacun des acteurs. De surcroît, les acteurs ne sont pas non plus bien définis, ainsi dans certains partenariats il peut parfois s'agir de « *partenaires* » ou bien de « *donateurs* », actifs ou passifs, qui peuvent avoir un rôle stratégique ou purement opérationnel.

Ces partenariats mixtes sont apparus progressivement dans les années 1970. Mais la collaboration entre les organismes publics et privés, n'était pas aisée au début à cause d'un manque de confiance de part et d'autre. De plus elle bénéficiait principalement au secteur public. Dans les années 1980, les partenariats se sont développés et ont reconnu de plus en plus l'utilité du secteur privé, notamment des ONG dans un premier temps puis les industriels. La désorganisation des agences de l'ONU à la fin des années 1980 n'a fait que renforcer la popularité du secteur privé, les partenariats devenant une bonne alternative pour voir des projets menés à bien, d'autant plus qu'ils bénéficiaient souvent de soutiens financiers non négligeables. Aujourd'hui les deux parties reconnaissent que face aux menaces sanitaires comme les pandémies, il est nécessaire d'unir ses forces, le secteur privé ne disposant pas de ressources techniques, politiques et scientifiques suffisantes. (211)

Les intérêts du secteur privé

Les partenariats présentent des avantages pour les entreprises privées, notamment financiers comme la défiscalisation liée aux dons mais aussi des avantages indirects. (213)

En effet, ces partenariats permettent aux entreprises d'atteindre plus facilement le marché mondial grâce à l'influence des organisations mondiales telles que l'ONU sur les États et notamment les autorités de santé. Ainsi, les partenariats facilitent énormément l'accès aux marchés mondiaux et nationaux en renforçant les relations publiques des entreprises. De plus, ces partenariats sont bien souvent éligibles

aux procédures d'enregistrements collaboratives ce qui accélère l'obtention d'autorisations nationales de mise sur le marché.

En outre, ils permettent aussi d'améliorer l'image des industries pharmaceutiques. C'est grâce à l'un de ces partenariats que l'on doit le terme « *pharmaco-philanthropie* ». (211)

Ce terme est né à la suite du partenariat, l'un des plus marquant du siècle dernier, entre Merck, l'Organisation mondiale de la Santé, la Banque mondiale, les ministères de la santé et des dizaines d'organisations non gouvernementales (ONG). Il a permis de développer et de distribuer gratuitement le Mectizan® (ivermectine) pour traiter l'onchocercose. (214)

L'onchocercose est une maladie tropicale qui affecte près de 18 millions de personnes, son vecteur est une filaire, *Onchocerca volvulus*. Son cycle dans le corps humain provoque, un prurit intense et une cécité progressive. (215)

L'objectif initial, qui était de traiter 6 millions de personnes en six ans, a été atteint en quatre ans. Seulement 15 ans après le début du programme, 250 millions de traitements avaient été administrés. Un quart de siècle après le début du programme, 1 milliard de traitements a été donné par Merck. (214)

Grace à ce programme Merck fût la première société à prendre la parole à l'Assemblée mondiale de la santé en 1994. Par conséquent à travers ce projet, le laboratoire a non seulement amélioré son image de marque auprès du grand public mais a aussi fait accroître la reconnaissance du nom de Merck auprès des institutions. (211)

Les intérêts des Nations Unies

Les Nations Unies de Kofi Annan reconnaissent en 1998, que les partenariats public-privés sont indispensables au maintien de la paix et à la prospérité mondiale. Par conséquent, l'ONU et la Chambre de Commerce Internationale ont conclu un accord poussant à la recherche de partenariats pour promouvoir le secteur privé dans les pays pauvres et ont émis le souhait d'établir un cadre réglementaire adéquat. En parallèle, la cour pénale internationale leurs a conseillé de prendre en compte dans les accords, la responsabilité économique des entreprises.

À la suite de cet accord, la Conférence des Nations Unies sur le commerce et le développement (CNUCED), branche de l'ONU, a développé avec des pays des stratégies afin d'attirer les investisseurs étrangers.

Le Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD) a créé quant à lui, le Fond mondial pour le développement durable (GSDF). Ce Fond a pour but de réunir les entreprises et les faire investir dans des projets visant à développer l'économie mondiale. Il vise notamment le développement de produits et services adaptés aux marchés émergents. En contrepartie, les investisseurs obtiennent un réseau de contacts gouvernementaux et institutionnels.

Par conséquent, les partenariats se sont multipliés depuis les années 2000. Pour ce qui est du domaine de la santé plus particulièrement, l'UNICEF par exemple, a mis en œuvre un grand nombre de partenariat

qui se traduit le plus souvent par des collectes de fonds. Elle collabore aussi sur des projets plus globaux avec l'OMS, des gouvernements ou des sociétés privées.

L'OMS, en effet, est aussi un acteur fondamental dans la mise en place de partenariat dans le monde de la santé. En outre, ces partenariats permettent à l'OMS de s'établir sur plusieurs fronts et de mieux mobiliser les soutiens politiques et financiers pour le développement et la coopération sanitaire internationale.

Pour autant, le problème de ces nombreux partenariats est qu'ils réduisent l'influence de l'OMS et la rendent dépendante du secteur privé. Pour réduire ces conflits d'intérêts, l'OMS a donc mis en place en 1999 des directives régissant sa collaboration avec le secteur privé et un Comité sur la collaboration avec le secteur privé.

En plus de ces deux institutions de santé, les Nations Unies ont aussi mis en place en 1994, le programme commun des Nations Unies sur le VIH / SIDA : ONUSIDA. Ce partenariat inter-institutions regroupe les sept agences des Nations Unies et des entreprises du secteur privé, de plus il s'associe lui-même à des partenariats public-privés dans la santé. Le projet phare de l'ONUSIDA, Bridging the Gap créé en 1997, est la mise à disposition de traitements contre le VIH/Sida. Ont ainsi participé les laboratoires suivants : Bristol Myers Squibb, Organon Teknika, Glaxo Wellcome, Hoffman-La Roche et Virco NV. La première contribution au projet, initiée par Glaxo Wellcome a permis de réduire les prix de la zidovudine (Retrovir) d'environ deux tiers en Ouganda et en Côte d'Ivoire en juin 1998.

Les intérêts de la Banque Mondiale

La Banque Mondiale a toujours été favorable au partenariat avec le secteur privé, le pouvoir des industriels étant de plus en plus important à travers le monde, c'est devenu un partenaire essentiel pour le développement. De plus pour elle, les intérêts des entreprises et de la société sont étroitement liés par conséquent, les partenariats public-privés offrent une opportunité idéale pour mobiliser des financements et des conseils. A travers ces partenariats, la Banque Mondiale a développé un projet de 3 ans appelé *Business Partners for Development* (BPD). BPD était un réseau mondial composé de plus de 120 organisations. Il a été créé en 1998 pour étudier, soutenir et promouvoir des exemples stratégiques de partenariats impliquant les entreprises, le gouvernement et la société civile travaillant ensemble pour le développement économique mondial. (211)

Le BPD au travers de ces trois années a su démontrer que des partenariats tripartites pouvaient au long terme apporter des bénéfices non seulement sur le plan des affaires, mais aussi sur le plan de ces objectifs sociaux. (216)

Rôles et intérêts des Pays bénéficiaires

Certains pays doivent se reposer de plus en plus sur les institutions internationales, par manque de moyens. C'est le cas des pays africains qui malgré leurs engagements à investir 15% de leurs budgets dans la santé, n'atteignent pas leurs objectifs et dépendent grandement des partenariats pour améliorer l'accès aux soins des populations. (217)

De plus, ces partenariats en permettant les dons, permettent de s'affranchir des contraintes de prix pouvant entraver l'accès aux médicaments innovants dans ces pays qui doivent bien souvent attendre la levée des droits de brevets pour accéder aux médicaments génériques financièrement plus accessibles. (213)

Selon les accords entourant ces partenariats, les pays sont plus ou moins impliqués. D'ailleurs des gouvernements, non suffisamment consultés, ont déjà fait compromettre des projets. Ce fut le cas du partenariat Secure the Future de l'ONUSIDA et Bristol Myers Squibb où les gouvernements de la Namibie et de l'Afrique du Sud ont initialement rejeté le partenariat en affirmant qu'ils n'avaient pas été consultés et n'étaient représentés que par des institutions universitaires.

Certains pays Africains ont aussi reproché à certains projets de ne pas prendre en compte les paramètres locaux. Par exemple, le coût de la vie qui peut rendre les médicaments inabordables, ou encore l'éthique contestable de certains essais cliniques conduits en Afrique, ou bien encore la formation de médecins aux États-Unis sur des techniques qui ne sont pas disponibles en Afrique.

D'autres partenariats ont quant à eux, beaucoup plus impliqué les gouvernements des pays bénéficiaires, mais la mobilisation des ressources peut parfois détourner les gouvernements d'autres sujets et entraîner des conséquences négatives. Comme par exemple le programme de don d'azithromycine par Pfizer and Co en Tanzanie, qui a mobilisé le chef des services de prévention du ministère de la santé pendant de long mois au détriment des autres projet. Il faut donc trouver un juste milieu, dans ce but les laboratoires essayent désormais au maximum d'identifier les besoins des gouvernements bénéficiant de partenariats.

Rôle des Organisations bilatérales

Il existe en plus des gouvernements, des sociétés privées et des organisations publiques, un quatrième acteur dans les partenariats : ce sont les organisations bilatérales à but non lucratif comme l'agence suisse pour le développement et la coopération, la DNDi ou USAID. Ces organisations collaborent avec les industries à travers différents types d'actions :

- exploiter les ressources pour le développement international, en investissant dans les infrastructures locales tout en renforçant l'influence des entreprises dans les pays bénéficiaires ou en développant de nouveaux produits et opportunités commerciales.
- améliorer l'environnement d'exploitation des entreprises : les entreprises identifient les principales réformes législatives et réglementaires favorables à l'investissement, tandis que les organisations bilatérales fournissent une assistance technique pour aider les pays bénéficiaires dans les réformes envisagées
- apporter l'efficacité du secteur privé dans la bureaucratie du secteur public.

Elles permettent ainsi de guider les différents acteurs et coordonner au mieux les partenariats. (211)

Depuis leur existence, les partenariats public-privés dans le domaine de la santé ont engagé de nombreux acteurs avec des objectifs différents, menant à des résultats plus ou moins probants. Ceux-ci peuvent

toucher toutes les étapes du système de santé, en passant par les mutuelles de santé (comme par exemple avec l'alliance des mutuelles privées de l'OIT et de USAID au Sénégal), jusqu'aux ANRP.

Il existe ainsi plusieurs catégories de partenariats en santé :

- Le développement de produits pour les maladies orphelines,
- Le développement de produits destinés à améliorer l'accès en termes de prix ou de géographie,
- Le renforcement des systèmes de santé,
- La coordination globale et financière des systèmes de santé et des programmes de santé,
- Le renforcement des politiques nationales de santé des gouvernements. (216)

Leurs efficacités dépendraient d'après une étude d'Ulbert en 2008, de plusieurs critères :

Dimensions de l'efficacité	Déterminants de l'efficacité	
Produit (Actions des acteurs du PPP)	Facteurs structurels	<ul style="list-style-type: none"> - objectifs et jalons clairement définis - rôles et responsabilités clairement définis des partenaires - financement, personnel et poste de secrétariat - coordination des capacités de résolution de problèmes au lieu de concurrence entre partenaires - performances soumises à des critères d'efficacité
Résultat attendus de l'action collective (Résultats de l'action collective)	Gestion des processus	<ul style="list-style-type: none"> - opérationnalisation des objectifs - accent mis sur les processus de coordination et la communication - intégration des parties prenantes - contrôle et évaluation - capacité à réformer
Impact (Résolution du problème initial)	Renforcement des capacités	<ul style="list-style-type: none"> - transfert de connaissances et de technologies - mise à disposition de financements à long terme - développement de structures de distribution - renforcement des services du système de santé

Tableau 1 : Déterminants spécifiés de l'efficacité des PPP(218)

Les exemples les plus marquants et les plus médiatisés de ces partenariats sont les dons et la mise sur le marché de nouveaux médicaments, comme ce fut le cas avec le Mectizan® de Merck, de l'ASAQ Winthrop® (artésunate + amodiaquine) de Sanofi ou encore le célèbre programme « *Global Polio Eradication Initiative* » mis en place par la fondation Bill et Melinda Gates. (219) (220)

Ces partenariats présentent des avantages non négligeables pour la Santé Publique, de plus ils sont mutuellement bénéfiques pour le secteur public comme privé. (221) Parmi ces succès peuvent être cités : GAVI qui aurait permis de faire vacciner plus de 370 millions d'enfants ou bien le fond mondial qui a sauvé 8,7 millions de personnes en fournissant des médicaments indiqués pour le VIH/sida, le traitement anti-tuberculose et des moustiquaires imprégnées pour prévenir le paludisme.

Mais ils comportent aussi des inconvénients, notamment sur le long terme :

- Les programmes de donations se traduisent souvent par une action à court terme, en effet les laboratoires négligent souvent leurs actions au long court ; et notamment ils ne maintiennent pas un circuit d'approvisionnement durable.

Les programmes ont généralement trois voies de distribution :

- o Les centrales d'achats nationales
 - o Les circuits spécifiques de programmes nationaux comme le PNLIS (programmes nationaux de lutte contre le sida)
 - o Les organisations indépendantes (ONG, structures confessionnelles...).
- Les indications et les populations cibles sont souvent limitées comme ce fut le cas de la névirapine un antirétroviral donné dans le cadre d'un partenariat uniquement dans le traitement des préventions de la transmission mère-enfant du VIH (bien que comme ces programmes excluent des populations, le ciblage des indications et des populations permet de prévoir les volumes nécessaires et ainsi éviter les pertes ou l'alimentation du marché illicite).
 - Les programmes de donations des laboratoires découragent les « *généricateurs du sud* » à investir, ainsi certains laboratoires ont été accusés de s'appuyer sur les programmes de dons pour retarder l'arrivée des génériques et conserver des parts de marché. (213)
 - Les programmes affaiblissent les systèmes de santé locaux, en effet leur gérance verticale est parallèle aux systèmes de santé, créant une concurrence et déstabilisant les structures du système existant. Ces programmes se multiplient et mobilisent donc involontairement des ressources humaines, administratives et financières de pays, notamment au niveau des ministères de la santé, bien souvent au détriment du système de soins et donc de la prise en charge des maladies communes. (217)

Ainsi, une étude menée entre 2005 et 2007 sur le programme « *Viramune® Donation Programme* » de Boehringer Ingelheim distribuant la Névirapine en Afrique Subsaharienne montre des failles du circuit d'approvisionnement. En effet, en Côte d'Ivoire, au Mali et au Sénégal, moins de 4% des centres de

préventions de transmission mère-enfant ont reçus des dons, soit quatre sites en Côte d'Ivoire. Pourtant ces quatre sites Ivoiriens ont reçu 15960 doses, ce qui couvre largement l'ensemble des besoins du pays. Par conséquent, les chercheurs se sont demandé s'il n'y avait pas eu des gaspillages de doses. Dès lors, l'étude a montré que les doses reçues sur les sites étaient majoritairement livrées par le laboratoire et non par la centrale d'achat nationale, ce qui remet en cause l'autonomie des centrales d'achat sur le long terme et la distribution équitable des dons à travers le pays. Six autres pays, le Burkina Faso, le Bénin, le Niger, le Gabon, le Tchad et la République Démocratique du Congo ont fait l'objet de dons à travers un système d'approvisionnement indépendant. L'étude a montré que la traçabilité des dons était impossible. Et ce, malgré le fait que les doses délivrées par le laboratoire couvraient l'ensemble des besoins, par conséquent le taux de femmes traitées était resté très faible (oscillant de 0,6% à 16,6%).

De plus, l'étude révèle que les contributions entre 2001 et 2007, des deux fournisseurs de Névirapine, Cipla et Boehringer Ingelheim étaient irrégulières dans le temps et la mauvaise répartition des doses selon les besoins des centres entraînaient des problèmes de péremptions des stocks. En outre, cela met à mal les circuits de distribution classiques des médicaments, ces derniers sont substitués par les programmes de dons et ne peuvent pas anticiper l'irrégularité des livraisons créant ainsi des ruptures de stock dans les centres de soins.

L'étude montre aussi que ce problème de gestion d'approvisionnement dans les pays était dû en partie à une mauvaise communication des différents acteurs et au manque de prévisibilité des livraisons de la part des donateurs. De surcroît, ces programmes rendent les pays complètement dépendants des donateurs ce qui peut provoquer des ruptures de stocks. D'une part, liées aux manques de réactivités des acteurs et d'autre part dues aux lourdeurs administratives liées aux programmes.

Enfin, les programmes de dons peuvent retarder la mise en place des marchés génériques, des laboratoires profitent donc de ces parts de marché acquises pour ensuite faire des bénéfices en augmentant les prix et donc entravent sur le long terme l'accès aux médicaments. Ceci fut démontré en 2006 lorsque la Thaïlande jouant sur les accords ADPIC et faisant valoir les enjeux de Santé Publique, mis en place une licence obligatoire sur son territoire afin de baisser le prix de l'antirétroviral Kaletra® d'Abbott qui sous la contrainte passât alors son prix de 2000 à 1000 dollars par an. (213)

En effet, les laboratoires restent des entreprises et doivent être rentables, les partenariats ne sont pas censés perdre de l'argent, d'où la difficulté pour eux de les maintenir sur le long terme. C'est d'ailleurs ce qui a pu pousser Sanofi à céder la majorité de son capital du groupe Maphar, fabricant de ASAQ Winthrop® à Casablanca, en 2017 au groupe Eurapharma, préférant se reconcentrer sur l'oncologie, axe thérapeutique plus rentable. (222) (223)

Les partenariats sont devenus des outils indispensables à la Santé Publique du XXI^{ème} siècle, mais certains curseurs restent à améliorer pour perfectionner ce nouveau type d'action. En effet, les États des pays bénéficiaires ne sont pas suffisamment consultés et inclus dans les stratégies. Or prendre en compte leurs modes de fonctionnements permettrait non seulement de mieux allouer les ressources vers les besoins réels mais aussi d'inscrire les projets sur le long terme. Par conséquent les États doivent aussi

prendre plus de leadership et investir plus de budget dans la santé comme ils l'avaient prévu lors de la déclaration d'Abuja en 2000. (217)

Ensuite, bien qu'ils soient indispensables, ces partenariats ne laissent-ils pas le secteur privé à terme décider des enjeux de Santé Publique ? En effet, les partenariats peuvent renforcer les risques de conflits d'intérêts. Par exemple sur les vingt sièges du conseil d'administration du Fond Mondial (qui est une fondation privée à but non lucratif), un siège est réservé au secteur privé à but lucratif (Goodbye Malaria, en alternance avec Merck en 2019) et un siège est destiné aux fondations privées (Fondation Bill et Melinda Gates en alternance avec la Fondation Kaiser). Enfin, son président Peter Sands, comme ses prédécesseurs partage des liens étroits avec le secteur privé, ce dernier était auparavant directeur de la banque Standard Chartered PLC.

Le secteur privé est non seulement présent au conseil d'administration mais aussi au niveau des activités de contrôle comme les missions de conseil, les contrats d'appui technique, ou encore le contrôle et l'évaluation de la mise en place des subventions. Bien que le secteur privé à but lucratif ne soit pas le principal investisseur des partenariats, sa forte présence dans l'infrastructure du Fond Mondial influence certainement sur sa gouvernance et met au premier plan la rentabilité de l'investissement en faisant valoir le « *savoir-faire* » du secteur privé. Les principaux investisseurs restent en effet, les fondations à but non lucratif dont la fondation Bill et Melinda Gates qui contribue à plus de 75% au financement du Fond Mondial. (224)

C'est pourquoi l'influence des acteurs privés et en particulier de la fondation Gates d'une part sur le Fond Mondial mais aussi sur l'OMS laisse craindre les conflits d'intérêts. Une étude sur les conflits d'intérêts des fondations étudiant notamment la fondation Gates résume le problème de la façon suivante : « *La question, de savoir si et comment les relations financières et institutionnelles pourraient façonner la prise de décision des fondations, n'a pas encore été résolue et continue d'être un sujet de controverse. [...] Des conflits d'intérêts potentiels existent partout, mais la manière dont ils sont gérés varie considérablement. Lorsque de tels sujets ont été discutés dans la littérature médicale dans le passé, ils ont permis d'éviter des résultats désastreux, tels que la révélation que la recherche biomédicale majeure a été analysée de manière inappropriée pour soutenir la commercialisation de médicaments par des universitaires influencés par l'industrie pharmaceutique. Le défi majeur consiste à empêcher ces intérêts potentiels de fausser les résultats scientifiques et de Santé Publique.* » (225)

Dès lors, en ayant conscience des conflits d'intérêts, nos institutions et nos politiques sont-ils suffisamment puissants pour lutter contre ces puissants lobbies ? Notre santé dépend-elle uniquement du secteur privé ?

A l'heure où la récente polémique autour du Zolgensma de Novartis, traitement d'une maladie rare à 2 millions de dollars distribué par tirage au sort, remet profondément en cause les questions d'éthique, il est urgent que les industriels, les gouvernements et les institutions publiques travaillent ensemble et mettent en place des politiques adaptées aux enjeux actuels et futurs de Santé Publique. (226)

Etude de cas : stratégie de mise à disposition du fexinidazole en Afrique Subsaharienne.

Le partenariat public-privé de mise à disposition du fexinidazole, décrit bien tous les acteurs enrôlés dans ce type de projet. Bien que ce produit n'ait pas été enregistré en l'UEMOA, c'est un exemple qui pourrait par la suite être utilisé en Afrique de l'Ouest pour la mise à disposition de futurs médicaments.

Ainsi ce projet est intéressant d'une part, par sa stratégie réglementaire avec l'utilisation de l'article 58, mais aussi par son contexte local. L'Afrique Centrale ayant des conditions géographiques, économiques, politiques et sociales proches de celles de l'UEMOA.

La trypanosomiase humaine africaine

La trypanosomiase humaine africaine est une maladie parasitaire. Elle est causée par le *Trypanosoma brucei*. Deux sous espèces sont pathogènes pour l'homme, le *Trypanosoma brucei gambiense* et le *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Ces deux sous-espèces engendrent deux pathologies différentes.

Le *Trypanosoma brucei gambiense* est un parasite observé en Afrique de l'ouest et en Afrique centrale, qui entraîne la forme « *gambienne* ». Tandis que le *Trypanosoma brucei rhodesiense* donne la forme « *rhodésienne* » et s'observe principalement en Afrique de l'est. Les deux formes co-existent dans certains pays d'Afrique centrale, c'est le cas en Ouganda, en Tanzanie et en République Démocratique du Congo.

Les deux maladies présentent des symptômes similaires, mais diffèrent en termes de fréquence, de sévérité chez l'homme et de délais d'apparition, les cycles des parasites étant différents. En effet, le *Trypanosoma brucei gambiense* a pour hôte l'homme tandis que l'autre forme de Trypanosomiase est une zoonose, l'homme est un hôte accidentel.

Cycle parasitaire

Le parasite *Trypanosoma brucei* est un protozoaire hémoflagellé du genre *Trypanosoma*. Seules ces deux sous espèces, *gambiense* et *rhodesiense*, sont pathogènes pour l'homme. De morphologie commune, elles sont différenciables uniquement par des marqueurs moléculaires, ainsi le marqueur protéique du gène de résistance au sérum, est isolé chez le *Trypanosoma brucei rhodesiense*, alors que le *Trypanosoma brucei gambiense* présente généralement des glycoprotéines spécifiques transcrites par le gène TgsGP (*T. b. gambiense specific glycoprotein*).

Ce parasite est transmis par un vecteur, les mouches hémophages du type *Glossina*, communément appelées mouches Tsé-Tsé que l'on retrouve exclusivement en Afrique subsaharienne. Le parasite est ingéré via le sang par la mouche lorsqu'elle pique. Le parasite est sous la forme de trypomastigote circulant dans le sang lorsqu'il entre dans la mouche. Puis, le trypomastigote ingéré par l'insecte se déplace ensuite jusqu'à l'intestin moyen. (227)

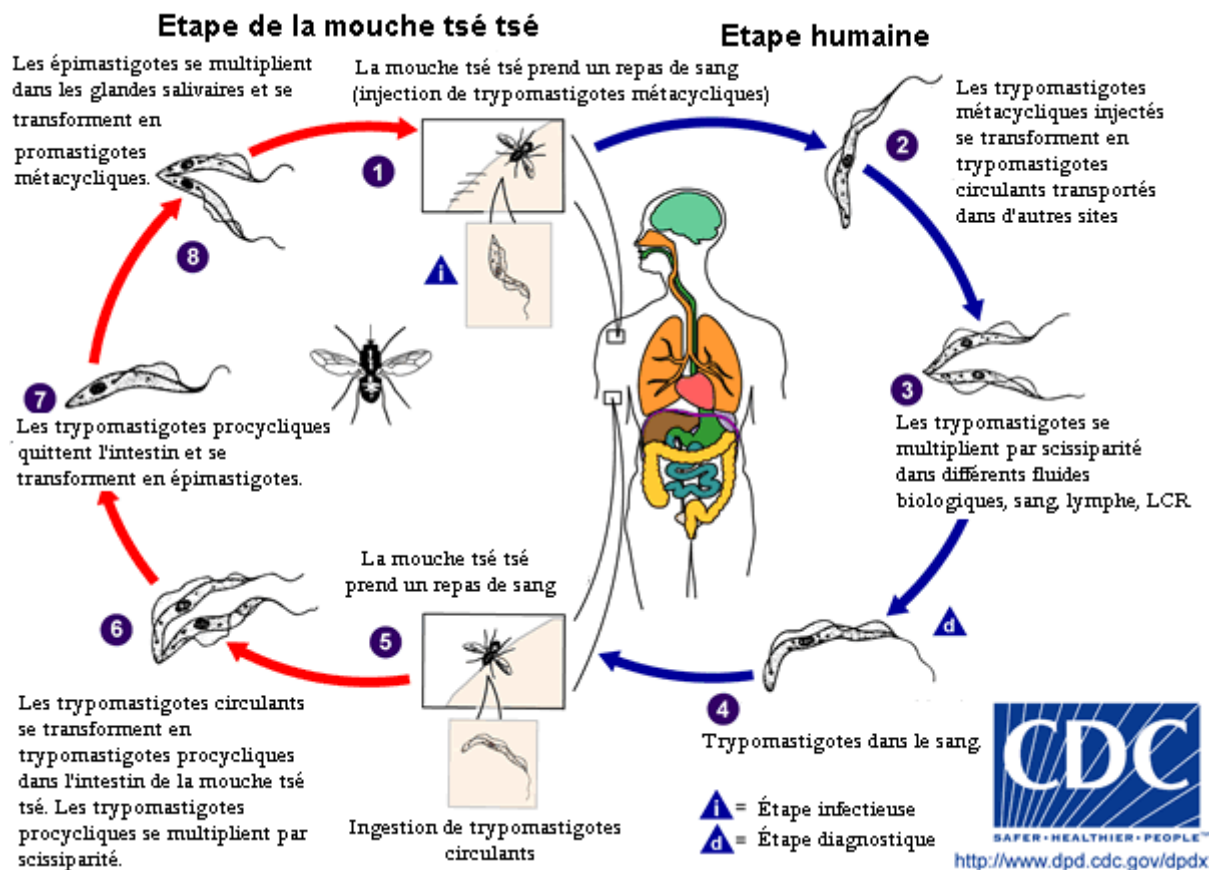


Figure 3 : Cycle parasitaire de *Trypanosoma brucei* (228)

Une fois dans l'intestin moyen le parasite se différencie en forme procyclique, puis se réplique *in situ* et traverse la membrane péritrophique pour atteindre le proventricule, où il devient un épimastigote.

L'épimastigote migre ensuite dans l'œsophage, et remonte jusqu'à la glande salivaire où il se transforme en une trypanosome métacyclique infectieuse. Le cycle complet du vecteur dure ainsi de 18 à 35 jours.

Le cycle se poursuit ensuite dans l'hôte, piqué par la mouche. Les formes métacycliques deviennent dans le sang, des trypanosomes circulants et rejoignent les ganglions lymphatiques où ils se répliquent. Mais ils peuvent aussi rejoindre d'autres fluides, comme la lymphe, le liquide céphalo-rachidien, les glandes salivaires, ou encore le placenta.

L'homme possède une bonne immunité vis-à-vis des glycoprotéines de surface des trypanosomes (VSG), cette dernière est donc bien reconnue par les immunoglobulines M et les immunoglobulines G. Mais ces protéines une fois liées aux anticorps peuvent changer de configuration et échapper à la réponse immunitaire. En outre, les gènes codant ces glycoprotéines sont nombreux et ainsi le type de glycoprotéines de surface codées par les parasites peuvent changer et les rendre plus ou moins immunogènes au cours du temps.

Enfin le parasite possède un ultime mécanisme de survie, il sécrète un facteur d'induction dit « *stumpy induction factor* » permettant au trypanosome de prendre une forme trapue. Ces formes trapues ne peuvent pas proliférer mais pourront être ingérées par un vecteur et s'y développer, permettant ainsi la survie du parasite.

Clinique

D'un point de vue clinique, la maladie comprend deux stades, le stade précoce (stade 1) et le stade tardif (stade 2).

Le stade précoce commence lorsque les parasites atteignent le système hémolymphatique. Cette phase est plus ou moins longue, elle est souvent très courte dans la forme rhodésienne, où l'arrivée en phase tardive est beaucoup plus rapide et brutale. La phase tardive est la phase qui atteint les tissus nerveux, elle se traduit par d'importants dommages pouvant mener jusqu'au décès. Ainsi la forme rhodésienne peut entraîner la mort en moins de 6 mois, tandis que la forme gambiense peut durer plus de trois ans.

Les symptômes cliniques ne sont pas spécifiques à la maladie, ils découlent du foyer des parasites dans le corps et se manifestent d'une façon propre à chaque individu. Les signes de la première phase se traduisent généralement par une fièvre intermittente, des maux de tête, des problèmes dermatologiques, des lymphadénopathies, une asthénie, une anémie, des troubles cardiaques, des troubles endocriniens, des douleurs musculosquelettiques et parfois une hépatosplénomégalie. Les signes neuropsychiatriques, comme les troubles du sommeil qui ont donné le surnom de la maladie, sont caractéristiques du deuxième stade.

La maladie lorsque les symptômes se déclarent, est considérée comme ayant un taux de létalité de près de 100%, mais il existe aussi des porteurs sains qui ne développent aucun symptôme.

Epidémiologie

C'est une maladie endémique, elle se limite à une zone géographique. Ceci est principalement lié à sa vectorisation par la mouche Tsé Tsé. Du fait de l'environnement de son vecteur, la maladie touche souvent les zones rurales chaudes et humides. Le plus souvent elle atteint les adultes majoritairement les hommes. Souvent la maladie touche des personnes régulièrement au contact de l'eau, des zones de cultures agricoles, des forêts ou du bétail.

Aujourd'hui près de 360 foyers de trypanosomiase africaine touchant ainsi 36 pays ont été décrits. Près de 300 de ces foyers correspondent à la forme gambiense et touchent 24 pays : Angola, Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Tchad, République centrafricaine, Congo, Côte d'Ivoire, République Démocratique du Congo, Guinée équatoriale, Gabon, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée Bissau, Libéria, Mali, Niger, Nigeria, Sénégal, Sierra Leone, Soudan du Sud, Togo, Ouganda.

Les 60 autres foyers sont de forme rhodésienne et touchent 13 pays : Botswana, Burundi, Éthiopie, Kenya, Malawi, Mozambique, Namibie, Rwanda, Swaziland, Tanzanie, Ouganda, Zambie et Zimbabwe.

En 2016 dans ces pays, plus de 5 millions de personnes vivaient dans des zones pauvres avec un risque élevé de contracter la maladie. La République Démocratique du Congo compte le plus grand nombre de personnes à risque estimé à 36 millions, suivi par le Sud-Soudan et l'Angola. En Afrique de l'Ouest, les zones à risques sont surtout situées en Côte d'Ivoire et en Guinée. (229)

D'après les chiffres de l'OMS, le nombre de nouveaux cas déclarés en 2000 était d'environ 25 000. Ce chiffre est passé à moins de 1000 en 2018 avec une majorité de cas (98%) de la forme gambiense. (230)

Par conséquent, en raison de son incidence de plus en plus faible, l'OMS l'a inscrite dans sa liste des maladies à éliminer à l'horizon 2020. (231)

Diagnostic et traitement

Le diagnostic de la maladie s'effectue par l'examen des signes cliniques et généralement une sérologie par le titrage des anticorps. En effet, le taux de parasite sanguin est élevé pendant la phase hémolympathique et une prise de sang suffit au diagnostic. Si le cas présente des signes de méningo-encéphalite, cette dernière doit être confirmée par une ponction lombaire permettant la mise en évidence du parasite dans le Liquide céphalo-rachidien (LCR).

Les guidelines de l'OMS distinguent trois phases permettant d'orienter le choix du traitement :

- phase hémolympathique (stade 1 ou précoce) : leucorachie ≤ 5 cellules/ μ l sans aucun trypanosome détecté dans le LCR ;
- phase méningo-encéphalitique (stade 2 ou tardif) : >5 cellules/ μ l avec ou sans trypanosome détecté dans le LCR ;
- phase méningo-encéphalitique sévère (stade 2 ou tardif) : leucorachie ≥ 100 cellules/ μ l avec ou sans trypanosome détecté dans le LCR. (232)

Dans les années 2000, les traitements sont tous, par voie intraveineuse ou intramusculaire et possèdent de nombreux effets indésirables. Le traitement de la phase précoce est généralement une perfusion de pentamidine en intraveineuse ou en intramusculaire pour la forme gambiense. (233) Ce médicament présente des effets indésirables pouvant être notamment des diarrhées et des vomissements importants.

Pour la forme rhodésienne il est préconisé d'utiliser la suramine. La suramine peut entraîner des réactions graves comme des neuropathies et des néphrotoxicités pour les personnes co-infectées par *Onchocerca volvulus*, le parasite causant l'onchocercose.

Pour la phase tardive, les soignants utilisent pour les deux formes le mélarsoprol en perfusion sur dix jours. C'est un composé organoarsénique dont les effets sont très douloureux et peuvent être mortels. En effet, en plus des troubles gastro-intestinaux et des neuropathies, une encéphalopathie survient chez près de 10% des patients, avec un taux de létalité d'environ 50%.

Il existe aussi une autre alternative uniquement pour la forme gambiense : l'eflornithine. Ce traitement en quatre perfusions intraveineuses par jour, sur deux semaines, réduit considérablement les nombres de décès imputés au mélarsoprol. Les effets indésirables de cette molécule incluent une myelotoxicité, des symptômes gastro-intestinaux ou des convulsions. Néanmoins, les zones touchées par la maladie étant bien souvent reculées et peu accessibles, le manque d'infrastructure et de personnel ne permet jusqu'alors pas une bonne utilisation de ce traitement long par voie injectable.

A l'issue des traitements, les patients sont en rémissions pendant deux ans durant lesquels ils effectuent des ponctions lombaires tous les six mois. (234)

Des premières études cliniques à cette époque, semblent montrer que les traitements par association apportent de bons résultats chez les patients, notamment en contribuant à réduire les effets indésirables (par diminution des doses des médicaments) et à réduire la durée des traitements. Ainsi Epicentre et MSF (Médecins sans frontières) Pays-Bas ont mis en place en 2003 une étude randomisée comparant la combinaison éflornithine-nifurtimox sur 7 jours en deux prises au traitement standard d'éflornithine de 14 jours en quatre prises.

L'éflornithine est un traitement déjà utilisé dans la forme gambiense maladie du sommeil, tandis que le nifurtimox est indiqué dans la maladie de Chagas, mais est parfois utilisé en hors AMM en association avec le mélasoprol dans le traitement de la THA. En 2008 après le recrutement de 287 patients, l'étude de phase III s'avère concluante, l'efficacité de la combinaison étant non inférieure à éflornithine en monothérapie. (235) (236)

En 2009, cette alternative au mélasoprol en traitement de la phase tardive pour la forme gambiense apparaît dans les recommandations de l'OMS et devient alors le traitement de première ligne pour la phase méningo-encéphalitique de la forme gambiense.

Nonobstant, la place de traitement par voie orale reste une priorité pour les acteurs du projet, les recherches de DNDi, sur le fexinidazole et l'acoziborole, étant dans les années 2000 déjà prometteuses. (233)

[Programme de l'OMS pour l'élimination de la maladie du sommeil](#)

Maladie presque éradiquée en 1960, la THA s'est à nouveau propagée à cause du manque de moyen dédié à la santé dans des pays souvent en proie à la guerre ou à d'importantes instabilités politiques. Ainsi au début des années 2000, la maladie touchait plus de 300 000 personnes et en menaçait plus de 60 millions. Face à ces chiffres, l'OMS a lancé en 2002 un programme d'élimination de la maladie. Ce programme visait à créer un partenariat public-privé avec pour objectif de lancer des recherches de nouveaux traitements et de mettre en place un programme de surveillance et de lutte contre cette maladie.

Ainsi, l'OMS s'est alliée avec Bristol-Myers Squibb, Aventis Pharma (devenu depuis Sanofi), Bayer, la Fondation Bill et Melinda Gates, le DNDi, ainsi que les gouvernements belge et français.

Le laboratoire Bristol-Myers Squibb, s'engagea à fournir la matière première à Aventis Pharma et de permettre ainsi la production à moindre coût de l'éflornithine destinée à l'OMS. De plus, le laboratoire contribuera au projet à hauteur de 200 000 dollars \$ sur deux ans.

Les laboratoires Aventis Pharma détenant les principaux traitements de la maladie sur le marché : la pentamidine, l'éflornithine et le mélasoprol, s'engagèrent auprès de l'OMS sur cinq ans à un don de ces trois molécules ainsi qu'une contribution de 25 millions de dollars \$ au projet. (237) Le 10 octobre 2006, Sanofi a renouvelé cet accord pour 5 ans. (238)

Le laboratoire Bayer quant à lui, fit un don de suramine et de nifurtimox sur cinq ans à l'OMS et s'engagea à poursuivre les recherches permettant une extension d'indication du nifurtimox.

La Fondation Bill et Melinda Gates mis en place un programme dirigé par l'Université de Caroline du Nord de 15,1 millions de dollars \$ dédié au traitement de la trypanosomiase et de la leishmaniose.

DNDi (*Drugs for Neglected Diseases initiative*), une organisation à but non lucratif créée par Médecins Sans Frontières et dédiée à la recherche pour les maladies négligées participa elle aussi au programme.

Les gouvernements belges et français ont quant à eux soutenu financièrement l'OMS et plusieurs pays via des accords bilatéraux, en fournissant notamment des ressources humaines. (237)

Développement préclinique et clinique du fexinidazole

Un médicament avant sa mise sur le marché subit plusieurs étapes de développement. L'une des premières étapes est la recherche clinique. Elle permet, à l'aide notamment d'une méthode de criblage, d'identifier de potentiels candidats médicaments parmi des milliers de molécules. (239)

DNDi, dans le but de trouver de nouvelles thérapies ciblant la trypanosomiase, lança des criblages afin d'identifier un candidat médicament parmi plus de 700 molécules. Cette analyse permit en 2005, après plusieurs années de recherche de mettre en évidence le potentiel thérapeutique du fexinidazole contre la maladie du sommeil.

Le fexinidazole n'est autre qu'une molécule de la famille des 5-nitroimidazoles, développée dans les années 1970 par Hoechst mais arrêtée avant les phases cliniques.

Le nom complet de la molécule est 1-méthyl-2-[(4-méthylsulfonylphénoxy)méthyl]-5-nitro-imidazole ($C_{12}H_{13}N_3O_3S$). A la suite de cette découverte, DNDi rentre alors en contact avec Sanofi-Aventis qui deviendra par la suite Sanofi, Hoechst ayant été absorbée par le groupe par de multiples fusions acquisitions. En 2007, DNDi commence les essais pré-cliniques à partir d'échantillons et des protocoles fournis par Sanofi issus de leurs anciens programmes de développement. (233)

Les essais pré-cliniques sont réalisés à la fois sur des modèles cellulaires (*in-vitro*) et des modèles animaux (*in-vivo*). Ces tests permettent notamment d'évaluer la toxicité (génotoxicité, cancérigène, fœtale) de la molécule ainsi que l'innocuité et l'efficacité. Une fois la sécurité du produit établie, les essais cliniques pourront être envisagés. (239)

Les résultats des études pré-cliniques suggèrent deux hypothèses de mécanisme d'action :

- Le fexinidazole ainsi que ses deux métabolites, le fexinidazole sulfoxyde et le fexinidazole sulfone, agiraient comme des accepteurs d'électrons et ainsi la molécule pourrait être un perturbateur de la chaîne de transport d'électron parasite grâce à son faible potentiel red/ox.
- Le fexinidazole et ses métabolites agiraient grâce à la bioactivation du fexinidazole par une enzyme appelée la nitroréductase provoquant la formation d'amine. Ces dernières provoqueraient au contact des molécules du parasite la formation de substances toxiques et mutagènes.

Bien que le mécanisme d'action n'ait pas été clairement identifié, ces études ont montré que le fexinidazole possédait des activités *in vitro* sur les deux formes de THA ainsi que les souches résistantes à la pentamidine et au melarsoprol.

Les tests *in-vitro* ont aussi pu démontrer la pharmacocinétique du produit et notamment sa métabolisation hépatique. Le principe actif donne deux métabolites dont le fexinidazole sulfone qui semble être le métabolite actif.

Les tests sur rongeurs ont, quant à eux, montré que les doses orales répétées optimales étaient de 200 mg/kg/jours pendant cinq jours. (231)

Après deux ans d'essais précliniques, Sanofi et DNDi ont conclu un accord de collaboration pour le développement du fexinidazole en mai 2009 qui marque le début des essais cliniques.

DNDi devient alors responsable des études précliniques, cliniques et du développement pharmaceutique du produit tandis que Sanofi prend en charge la transposition industrielle, la fabrication et l'enregistrement du fexinidazole.

DNDi et Sanofi mettent à disposition le médicament anti-protozoaire sans but lucratif. Pour ce faire, le projet est supporté par d'autres financeurs comme le Ministère Français des Affaires Etrangères et Européennes, Médecins Sans Frontières, le Département Britannique pour le Développement international, l'Agence Espagnole de Coopération Internationale pour le Développement et la Société Allemande de Coopération Technique. (238)

Les essais cliniques de phase I permettent de déterminer la pharmacocinétique du produit et la dose maximale tolérée par l'homme. Ces essais sont réalisés sur un petit échantillon de volontaires sains. (240)

Cinq études de phase I ont eu lieu entre 2009 et 2012, puis une en 2015 (DNDiHATFEX008), elles ont permis de mettre en place le profil pharmacologique du produit. Les études se sont déroulées en France sur des hommes adultes d'ethnie subsaharienne.

- DNDiFEX001 Partie I : étude d'innocuité, de tolérance et de détermination du profil pharmacocinétique. Administration orale de doses croissantes de suspension de fexinidazole. Essai randomisé (affectations aléatoires des patient dans le groupe traité ou placebo (241)), en double aveugle (les sujets et les investigateurs ne connaissent pas le traitement reçu par les participants (241)), avec de simples doses croissantes prises à jeun de 100mg à 3600mg, contrôlées versus placebo sur 72 sujets.

Le protocole DNDiFEX001 Partie I, a permis de sélectionner la forme la plus adaptée entre des comprimés de 200 et 600mg et des suspensions orales dosées à 100mg, 200mg et 600mg. Ainsi, ce sont les comprimés de 600mg qui ont été choisis pour la suite des essais.

- DNDiFEX001 Partie II : étude de biodisponibilité entre la forme comprimé et la forme suspension et impact du bol alimentaire. Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par

placebo sur 13 sujets. Cette étude est en crossover à 3 voies (c'est-à-dire que le groupe de participants testent trois différents traitements en plusieurs temps, la prise d'un premier traitement est suivie d'une période de sevrage avant la prise d'un nouveau traitement différent, ainsi le participant devient son propre comparateur (241)).

Les trois traitements en prise unique comparés étaient composés de 1200mg de fexinidazole en suspension orale à jeun, 1200mg de fexinidazole en comprimé à jeun et un traitement de 1200mg de fexinidazole en comprimé avec un bol alimentaire, avec une période de 14 jours de sevrage entre chaque prise unique.

- DNDiFEX001 Partie III : la troisième partie de l'essai consiste à évaluer la tolérance à de multiples prises à des doses croissantes sur 14 jours allant de 1200mg à 3600mg. Cette étude sur 27 sujets est randomisée, en double aveugle, et contrôlée par placebo.
- DNDiFEX002 : l'essai étudie cette fois l'impact de deux types de repas sur la biodisponibilité du traitement. L'étude est randomisée, ouverte (tous les acteurs savent quel est le traitement) et fonctionne en crossover à trois voies. Un groupe de 12 sujets prennent le traitement en une prise à une dose de 1200mg à jeun dans une première phase. La seconde prise est associée à un repas léger dans une deuxième phase puis à un repas riche dans lors de la troisième phase, avec une période de 14 jours entre chaque condition.
- DNDiFEX003 : cet essai évalue le profil pharmacocinétique du produit du fexinidazole sur un traitement de 10 jours. L'essai est randomisé, en double aveugle et contrôlé versus un placebo en incluant 30 sujets. Un groupe prend des doses pendant le repas de 1800mg/j sur 4 jours puis 1200mg/j les six derniers jours. Le deuxième groupe prend pendant le repas, 2400mg/j les 4 premiers jours puis 1200mg/j les 6 jours suivants.
- DNDiHATFEX008 : La dernière étude de phase I a pour objet de comparer le modèle de comprimé de 600mg utiliser pour les essais cliniques comparés au modèle prévu pour la mise sur le marché. L'essai randomisé en ouvert, teste les deux traitements en crossover sur 30 sujets. Le protocole comprend quatre prises : deux prises de 1200mg d'un premier modèle avec une période de 14 jours de sevrage puis deux prises de 1200mg du second modèle. (231)

Les essais de phase II permettent de déterminer les posologies du traitement auquel le médicament est efficace et toléré, il est effectué sur des sujets malades. (240)

Les essais de phase III, sont des études à plus grande échelle. Ils sont réalisés sur, si possible, plusieurs milliers de patients représentatifs de la population générale de malades. Ces essais permettent de confirmer les données de la phase II sur un plus grand échantillon de patients. En outre, ils permettent d'identifier les effets indésirables et les contre-indications et ainsi d'évaluer au mieux le rapport bénéfice risque du médicament.

Les essais de phase III sont souvent comparatifs aux traitements existants afin d'évaluer l'intérêt thérapeutique du nouveau médicament. (242)

Le fexinidazole a fait l'objet de plusieurs essais de phase II/III combinant les deux objectifs. Les essais se sont déroulés de 2012 à 2016 en République Démocratique du Congo et en République Centrafricaine.

- DNDiFEX004 : Cet essai de phase II/III mesure l'efficacité et l'innocuité du fexinidazole par rapport au traitement de référence l'association nifurtimox-éflornithine (*nifurtimox-eflornithine combination therapy* (NECT)) chez 390 patients atteints de THA au stade avancé de la forme gambiense. C'est une étude de non-infériorité (visant à démontrer que le fexinidazole a une efficacité au moins équivalente au NECT), randomisée, ouverte et multicentrique (plusieurs centres d'études cliniques impliqués). Les patients inclus sont tous atteints par la phase tardive de la maladie (méningo-encéphalite). La prise des traitements s'est déroulée sur 10 jours et le suivi a duré 18 mois. Le fexinidazole a été donné avec de la nourriture en dose de 1800 mg (3 comprimés à 600 mg) une fois par jour pendant 4 jours puis suivi de 1200 mg (2 comprimés de 600 mg) par voie orale, une fois par jour pendant 6 jours.

Le traitement NECT a été donné avec de la nourriture, en partie par des comprimés de nifurtimox administrés par voie orale trois fois par jour à une dose de 15 mg / kg / jour pendant 10 jours et de l'éflornithine en perfusion intraveineuse de 2 heures administrée deux fois par jour à une dose de 400 mg / kg / jour pendant 7 jours.

L'étude ne permet pas de montrer que l'efficacité du fexinidazole n'est pas inférieure au traitement standard recommandé pour l'éflornithine et le nifurtimox (NECT) chez les patients de stade 2. Il est donc possible que le fexinidazole soit moins efficace que le NECT pour le traitement du stade 2. Néanmoins, l'impact sur l'évolution de la maladie et le nombre de leucocytes dans le LCR sont significatifs.

- DNDiFEX005 : Essai de phase II/III mené après l'essai DNDiFEX004 vise à mesurer l'efficacité du traitement sur toutes les phases la forme gambiense de la maladie. C'est une étude randomisée, ouverte et multicentrique (plusieurs centres d'études cliniques impliqués). L'objectif étant de démontrer que le taux de succès du traitement au fexinidazole est supérieur à 80% à 12 mois chez les patients de stade 1 (hémo-lymphatique) ou stade 2 non sévère (méningo-encéphalique). Au total, 238 patients ont été recrutés pour l'étude dont 195 de stade 1 et 43 patients atteints de la phase précoce du stade 2.

Lors de l'analyse à 12 mois, 3 patients (1,3%) étaient décédés de causes non liées au traitement. Ce qui donne un taux de réussite de 98,7%, IC 95% [96,2 à 99,7] à l'essai les autres patients ayant été guéris. À 18 mois, 5 patients ont été considérés comme des échecs car aucune amélioration de l'état n'a été constatée entre l'analyse à 12 mois et l'analyse à 18 mois. Après l'inclusion de 69 nouveaux patients en cours d'études, l'analyse des 18 mois présente un taux de réussite à 97,8% (95% CI [95,0 to 99,3]). Dans tous les cas, le fexinidazole, en tant que médicament oral, a montré une efficacité élevée au stade 1 et au stade 2 non sévère. Bien que le taux de réussite global soit légèrement inférieur à 18 mois (97,8%, IC 95% [95,0 à 99,3]) qu'à

12 mois (98,7%, IC 95% [96,2 à 99,7]). Cette observation ne prouve en rien l'existence d'un taux de rechute.

- DNDIFEX006 : Essai de phase II/III visant à mesurer l'efficacité du fexinidazole chez les enfants de plus de six ans et pesant plus de 20kg atteints de la forme gambiense. C'est une étude randomisée, ouverte et multicentrique qui incluait 125 enfants de 6 à 15 ans dont 69 patients atteints par le stade 1 de la maladie, 19 patients atteints par la forme non-sévère du stade 2 et 37 patients de la phase sévère du stade 2. Les données chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 15 ans ont montré un taux de réussite d'environ 95% 12 mois après le traitement. Les résultats indiquent une efficacité totale du fexinidazole dans le traitement de la maladie au stade 1, mais indiquent également un effet thérapeutique considérable chez les patients au stade 2.

Les DNDiFEX004, DNDiFEX005 et DNDiFEX006 ont permis d'établir un profil de tolérance qui est détaillé dans le résumé des caractéristiques du produit.

En conclusion, les études cliniques sur le fexinidazole ont inclus un total de 853 sujets. Une étude la DNDiCHFEXI001 a été arrêtée pour des raisons de sécurité à la suite de neutropénies après l'inclusion de 47 patients. Cette étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo était menée dans le but de montrer l'efficacité du fexinidazole chez des patients atteints de la maladie de Chagas sous différentes posologies de 1 200 mg par jour ou 1800 mg par jour pendant 2, 4 ou 8 semaines.

Une autre étude la DNDiFEX009, est en cours, cette étude ouverte de phase III, étudie l'efficacité du fexinidazole pour toutes les phases de THA chez les patients de plus de 6 ans. Les résultats finaux sont attendu pour 2021. Les premiers résultats n'ont donc pas été pris en compte au moment de l'évaluation par le CHMP. (231)

Cette étude permettra d'établir si le fexinidazole agit sur la forme rhodésienne de la maladie. (243)

Au total DNDi a dédié près de 62,5 millions de dollars \$ dans le développement préclinique et clinique du fexinidazole notamment grâce au soutien de sept pays : l'Allemagne, l'Espagne, la France, la Norvège, les Pays-Bas, la Suisse et le Royaume-Uni. Mais aussi les acteurs privés signataires du programme de l'OMS : la Fondation Bill et Melinda Gates et Médecins Sans Frontières. (244)

Article 58

Les essais de phase III ayant prouvé l'efficacité du produit et une tolérance acceptable l'enregistrement de la molécule a été poursuivi.

La stratégie d'enregistrement choisie par Sanofi était d'obtenir une opinion scientifique du CHMP délivrée dans le cadre de la procédure Article 58 de l'EMA en collaboration avec l'OMS et les autorités de santé de République Démocratique du Congo et de l'Ouganda. Elle permet d'obtenir une évaluation des Bénéfices/Risques du produit de la part d'experts d'une agence réglementaire stricte. De plus, la participation de l'OMS permet d'obtenir la préqualification de façon facilitée.

Le Fexinidazole se prête bien à l'application de cette procédure car le produit est indiqué dans une maladie tropicale touchant l'Afrique subsaharienne et n'est pas destinée au marché européen. La maladie

du sommeil fait aussi partie de la liste des maladies tropicales qui permettent l'éligibilité à un *Tropical Disease Priority Review Voucher*. Néanmoins, la maladie de Chagas aussi envisagée dans les indications au début de projet, a été inclus dans le TDPRVP seulement en 2015, ce qui peut être une des raisons pour expliquer le choix de la procédure européenne. (100)(245) (246)

La demande d'éligibilité du Fexinidazole Winthrop 600mg comprimé (*fexinidazole*), a été faite par Sanofi le 26 Mai 2010 et reconfirmé le 23 Avril 2015.

Dans le cadre de la procédure, Sanofi a fait des demandes de conseils scientifiques (*scientific advice*). Le conseil scientifique permet d'obtenir des conseils scientifiques et réglementaires sur la stratégie de développement et en particulier les études précliniques et cliniques du dossier. Ainsi deux procédures de *Scientific Advice* ont été conduites en janvier 2011 (pendant les essais précliniques) et en juin 2014 (pendant les essais cliniques).

La soumission du dossier au CHMP par la procédure d'article 58 a été faite le 14 décembre 2017, l'indication déposée étant : « *le traitement du premier stade (hémolymphatique) et du second stade (méningo-encéphalitique) de la THA due à Trypanosoma brucei gambiense chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans et pesant plus de 20 kg.* »

Le CHMP a dans un premier temps accédé à la demande de Sanofi pour une évaluation accélérée via l'Article 14 (9) du règlement (EC) No 726/2004. En effet, le fexinidazole est un produit considéré comme d'intérêt majeur pour la Santé Publique par l'OMS aux vues de la létalité de la maladie et du manque d'alternative thérapeutique, il pouvait donc bénéficier d'une procédure plus courte.

La procédure accélérée a officiellement commencé le 25 Janvier 2018 :

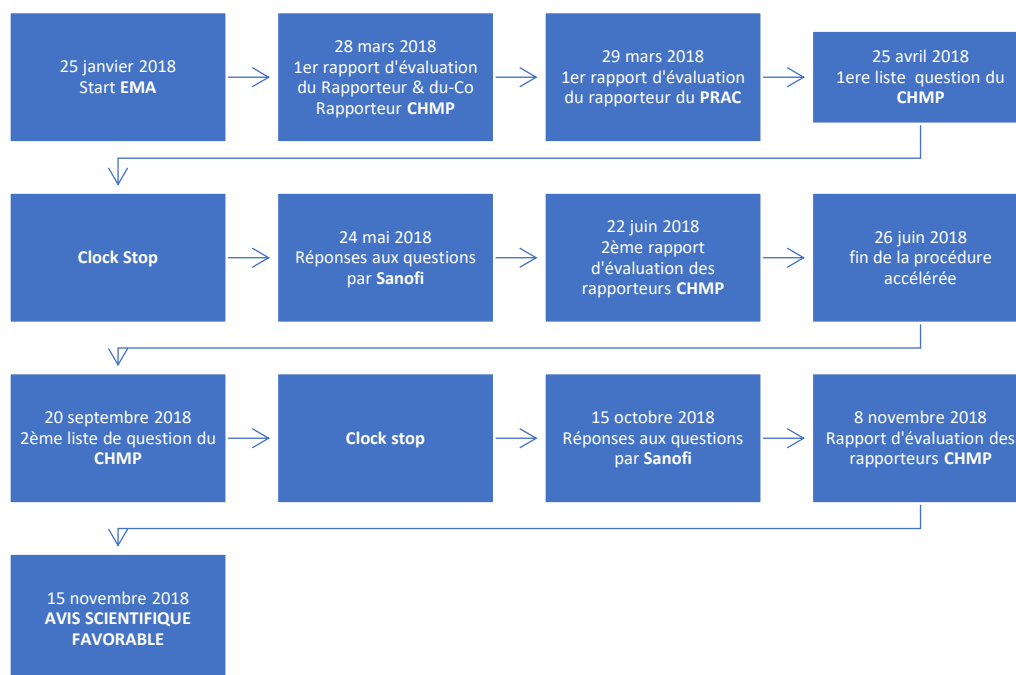


Figure 4 : Procédure de demande d'opinion scientifique de l'EMA pour le Fexinidazole

Pourtant lors de l'évaluation, le 26 juin 2018, le CHMP a conclu qu'il n'était plus approprié de poursuivre une procédure accélérée, les premiers examens ayant mis en évidence des objections majeures, liées notamment au processus de fabrication de la matière première, qui n'auraient pas pu être résolues de manière satisfaisante lors d'une procédure accélérée.

Une procédure classique est alors remise en place et l'avis favorable est obtenu le 15 novembre 2018.

(231) L'avis positif de l'EMA a permis d'obtenir une préqualification accélérée du produit par l'OMS et un enregistrement facilité en République Démocratique du Congo. (232)

Enregistrement en République Démocratique du Congo

L'avis scientifique ainsi obtenu a permis à Sanofi de soumettre un dossier complet en République Démocratique du Congo, son autorité de santé la Direction de la Pharmacie et du Médicament a donné son approbation en décembre 2018 conformément à l'Arrêté n° 1250/CAB/MIN/013/AJ/2001 du 09 Décembre 2001 portant sur l'enregistrement et l'octroi des AMM des produits pharmaceutiques en République Démocratique du Congo. (247) Cette approbation a eu lieu 39 jours après l'avis de l'EMA, ce qui constitue une avancée majeure dans la lutte contre la maladie, le pays concentrant à lui seul, 85% des cas. (248)

Cette approbation ouvre la voie à la distribution de fexinidazole dans les pays d'endémie.

En permettant la participation des pays d'endémie (République Démocratique du Congo et Ouganda) et de l'OMS dans l'évaluation du dossier, cela permet d'accélérer les procédures nationales dans les pays cibles. (249)

Cette approbation a conduit à l'édition de nouvelles recommandations provisoires de l'OMS qui incluent le Fexinidazole dans le traitement de premières lignes de la forme gambienne.

A la suite de cette approbation l'OMS a invité Sanofi, le 22 février 2019 à soumettre la demande d'intérêt pour l'évaluation du produit dans le cadre de la préqualification du Fexinidazole. (250)

Fabrication

Pour la formulation des essais cliniques, le principe actif du fexinidazole a été synthétisé par Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Private en Hongrie, près de Budapest et par Centipharm à Grasse en France. La fabrication et le contrôle de la qualité des comprimés de fexinidazole ont été réalisés par Aptuit à Vérone en Italie. (251) Désormais, la forme commerciale est fabriquée par Alcami à Wilmington en Caroline du Nord. Les deux formulations ont été comparées dans l'étude clinique DNDiFEX008 et ont ainsi prouvé leurs équivalences. (231) (252)

Distribution

Sanofi fait don de ce médicament à l'Organisation mondiale de la santé pour qu'il soit distribué aux programmes nationaux de contrôle de la maladie du sommeil dans les pays touchés. (254) Le médicament est distribué par l'OMS en collaboration avec Médecins Sans Frontières Logistique qui gère le conditionnement et l'expédition. (230)

Les processus de distribution du fexinidazole ne sont à ce jour pas décrites dans la littérature mais il est fort probable qu'il sera distribué en suivant le processus de distribution du traitement NECT. Ce dernier, est donné gratuitement par le fabricant à l'OMS qui fournit ensuite Médecins Sans Frontières. Médecins Sans Frontières stocke, assemble et expédie les kits depuis son siège de Mérignac en France. (253)

Les kits de NECT pèsent 36 kg et contiennent les médicaments et le matériel médical correspondant à 4 traitements complets ce qui représente un avantage logistique conséquent comparé au kit de 38kg de la monothérapie d'éflornithine qui contient seulement 2 traitements. On peut alors imaginer que le fexinidazole en comprimé, apporte un avantage logistique et financier conséquent notamment pour le transport des médicaments dans des zones reculées d'Afrique centrale. En outre il ne nécessite pas de personnel soignant pour l'administration, il diminue donc non seulement, les frais de transport mais aussi les frais d'hospitalisation. (254)

On peut donc espérer un rapide progrès dans la lutte contre la HTA en Afrique dans les prochaines années grâce à l'arrivée de ce médicament. La principale cause limitante au programme de lutte contre cette maladie étant les conflits.

On peut notamment citer l'attaque dans la région de Doruma de mars 2009 où les rebelles de la *Lord's Resistance Army* ont mené une agression contre MSF, ce qui a poussé à l'interruption du programme. En outre, les ressources logistiques et humaines locales sont devenues insuffisantes pour maintenir les activités de diagnostic, de traitement ou de suivi de la THA dans la région. De nombreux patients ont été laissés ainsi sans soins jusqu'au retour de MSF dans la région en septembre 2009. (253)

C'est aussi ce que dénonce Bill Gates en juin 2017 dans le cadre du programme de l'éradication de la poliomyélite où il rappelle la nécessité du soutien des États :

« Travailler dans des zones d'instabilité est extrêmement difficile, et les agents de santé de première ligne ont risqué - et parfois sacrifié - leur vie. Et aussi vite que des progrès sont réalisés, ils peuvent disparaître. La détection de la poliomyélite au Nigeria l'année dernière - après un intervalle de deux ans - a rappelé combien il est difficile d'éliminer la maladie dans les zones de conflit. Heureusement, le gouvernement nigérian a répondu rapidement ». (255)

Conclusion

L'accès à des produits de santé sûrs, efficaces et de qualité devrait être un droit universel, pourtant en UEMOA, les problèmes de développement, d'enregistrement, de fabrication et de distribution des produits de santé en sont les principaux facteurs limitants.

La région a vu ces dernières années son secteur de la santé se développer mais son manque de régulation laisse le champ libre à l'installation de nombreux acteurs dans le circuit. En effet, la faiblesse du système de santé et la lenteur du système réglementaire ont un impact néfaste sur la Santé Publique et notamment le système de distribution, car elles provoquent une baisse de la qualité, des hausses des prix, un manque de traçabilité et mènent à des pénuries et à l'arrivée sur le marché de médicaments contrefaits.

En effet, les produits de santé dans cette région d'Afrique subsaharienne sont aujourd'hui parmi les plus chers au monde, la traçabilité est souvent difficile à prouver quand les produits viennent de l'étranger et les productions locales font souvent face à des problèmes de qualité. Le circuit de distribution doit donc être amélioré, et cela passe notamment par la préqualification de l'OMS, la promotion de la fabrication locale, une meilleure traçabilité, le renforcement des contrôles et la simplification du système de santé.

Les agences réglementaires sont donc essentielles pour assurer la sécurité et la qualité du circuit du médicament. D'autant plus que leurs rôles s'accroissent car l'UEMOA est aujourd'hui en pleine transition politique, économique et épidémiologique ce qui change considérablement la demande en matière de produit de santé.

En effet, le développement de l'économie de cette région et sa nouvelle stabilité politique a permis d'attirer les investisseurs dans de nombreux secteurs. On peut noter l'apparition par exemple, de nombreux partenariats publics et public-privés qui ont été menés dans cette région. Ils ont notamment conduit des programmes de santé qui ont pu réduire le développement des maladies transmissibles, rénover des structures de soin ou encore, améliorer des processus de contrôle qualité dans les usines de fabrication de médicaments.

Ces investissements et l'augmentation de la qualité de vie ont conduit progressivement à une transition épidémiologique qui est sur le point de modifier considérablement les enjeux de Santé Publique. Les maladies non transmissibles augmentent progressivement et changent les besoins de santé de la population. Par conséquent, c'est tout le système qui doit s'adapter et changer en profondeur.

Il est urgent de pallier ce manque de réglementation en lui allouant des moyens et en mettant en place des stratégies d'enregistrement spécifiques et des groupes de travail pouvant améliorer les choses. Ainsi les partenariats y trouvent encore tous leurs intérêts. Ils permettent d'améliorer non seulement, la Santé Publique à court terme avec la mise en place de procédures d'enregistrement collaboratives, mais mettent aussi en place des mesures sur le long terme, notamment avec le projet d'harmonisation des réglementations et la création de l'AMA.

Les procédures collaboratives permettent entre autres, d'améliorer la qualité des dossiers et d'accélérer les enregistrements, en assurant une évaluation en amont par des autorités strictes et l'OMS. Elles

mettent permettent aussi d'améliorer et d'harmoniser les requis réglementaires. Ainsi elles font gagner du temps aux autorités locales qui peuvent alors se consacrer aux contrôles du circuit du médicament et à l'amélioration de leurs propres procédures.

C'est d'ailleurs dans cette optique d'amélioration qu'a vu le jour l'AMA. Cette agence, créée dans le cadre du projet de « *l'harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique (AMRH)* », a pour but d'évaluer et d'encadrer dans un futur proche les différentes agences réglementaires nationales africaines.

On peut donc imaginer qu'elle facilitera les enregistrements de médicament notamment en facilitant l'utilisation des procédures mutuelles au sein du continent, diminuera les délais administratifs et renforcera les contrôles des bonnes pratiques de fabrication et de distribution.

Les laboratoires pharmaceutiques aident aussi les autorités de santé, en participant notamment à des séminaires de formation des experts locaux sur la contrefaçon et en mettant en place la sérialisation pour améliorer la bonne distribution des médicaments. Ils développent également la fabrication locale et participent au projet PMPA pour améliorer les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Pour autant, certains pays de la région sont toujours instables, notamment le Burkina Faso ou le Mali, où subsistent toujours d'importants conflits. Par conséquent, la région est particulièrement sensible aux inégalités sociales importantes et aux épidémies de masse comme récemment avec le virus Ebola ou celui de la Rougeole. Les partenariats publics-privés ont donc un rôle important à jouer notamment au niveau de la recherche dans les maladies négligées et de la mise en place de la couverture vaccinale, car eux seuls bénéficient de moyens de recherche et de capacités industrielles et logistiques suffisamment importantes pour pouvoir aider ces populations.

Ainsi, l'alliance des institutions, des gouvernements et des laboratoires à travers ces partenariats public-privés, est donc devenue indispensable au maintien de la Santé Publique mondiale. Comme on a pu le voir dans la lutte contre le paludisme, la poliomyélite, l'onchocercose ou la trypanosomiase humaine africaine, ces partenariats permettent de mobiliser des fonds rapidement et d'aboutir à l'amélioration de la santé des populations voire d'éradiquer des épidémies. L'enjeu reste de bien utiliser ces ressources, et de savoir bien les redistribuer. Il est aussi nécessaire de savoir mobiliser tous les acteurs, notamment les acteurs politiques, indispensables pour développer les infrastructures sur le long terme et assurer le maintien de la paix.

Références bibliographiques

1. Proparco-RevueSPD28-medicament-afrique-FR.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.proparco.fr/sites/proparco/files/2018-01/proparco-RevueSPD28-medicament-afrique-FR.pdf>
2. Recherche et développement [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
3. L'accès aux médicaments : un défi pour l'industrie pharmaceutique | Cairn.info [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-humanisme-et-entreprise-2008-1-page-13.html>
4. Sida: le prix des médicaments baisse dans les pays pauvres [Internet]. 2011 [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/07/12/11013-sida-prix-medicaments-baisse-dans-pays-pauvres>
5. MPP-Médicaments contre le VIH : trouver l'équilibre entre droits des labos et droits des patients [Internet]. Medicines Patent Pool. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://medicinespatentpool.org/fr/mpp-media-post/medicaments-contre-le-vih-trouver-lequilibre-entre-droits-des-labos-et-droits-des-patients/>
6. Un-monde-sans-polio-posera-de-nouveaux-defis [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/about-us/a-polio-free-world-in-sight>
7. Bouquet C. L'artificialité des frontières en Afrique subsaharienne. Turbulences et fermentation sur les marges. Cah D'Outre-Mer Rev Géographie Bordx. 1 avr 2003;56(222):181-98. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://journals.openedition.org/com/870>
8. Alcandre J-J. La Conférence de Berlin 15 novembre 1884 - 26 février 1885. Allem Aujourd'hui. 1 déc 2016;N° 217(3):90-7. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-allemande-d-aujourd-hui-2016-3-page-90.htm>
9. Le tournant de 1908 : de l'État indépendant du Congo au Congo belge - Persée [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: https://www.persee.fr/doc/outre_1631-0438_2012_num_99_376_4961
10. Les Nations Unies et la décolonisation [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.un.org/fr/decolonization/history.shtml>
11. Décolonisation : la conférence de Brazzaville [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <http://www1.rfi.fr/fichiers/MFI/PolitiqueDiplomatie/1659.asp>
12. De Guiringaud L. La politique africaine de la France. Polit Étrangère. 1982;47(2):441-55. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: https://www.persee.fr/docAsPDF/polit_0032-342x_1982_num_47_2_3143.pdf
13. Distribution grossiste du médicament en Afrique : fonctionnement, commerce et automédication. Regards croisés Bénin-Ghana [Internet]. « Automédication choisie ou subie » - Recherches en géographie, médecine générale et sociologie. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: https://automed.hypotheses.org/cotonou2015/mahame_baxerres
14. Bonnemain B. Colonisation et pharmacie (1830-1962) : une présence diversifiée de 130 ans des pharmaciens français. Rev Hist Pharm. 2008;95(359):311-34. [cité 11 janv 2020].

Disponible sur: https://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_2008_num_95_359_6505

15. Indépendances de l'Afrique francophone [Internet]. FranceArchives. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://francearchives.fr/de/commemo/recueil-2010/38959>
16. Ternon Y. Rwanda 1994. Analyse d'un processus génocidaire. Rev DHistoire Shoah. 2009;N° 190(1):15-57. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-revue-d-histoire-de-la-shoah-2009-1-page-15.htm>
17. M. Liniger-Goumaz, La Guinée Equatoriale, un pays méconnu - Persée [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: https://www.persee.fr/doc/globe_0398-3412_1980_num_120_1_1138
18. 1960 : Afrique, un continent en miettes - L'Express [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualite/monde/afrique/1960-afrique-un-continent-en-miettes_895366.html
19. L'Afrique au temps des colonies : du premier comptoir aux indépendances - Geo.fr [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.geo.fr/histoire/l-afrique-au-temps-des-colonies-chronologie-du-premier-comptoir-aux-independances-161128>
20. Les_empires_coloniaux_en_1914.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: https://static.education.francetv.fr/media/modules/D14/pdf/les_empires_coloniaux_en_1914.pdf
21. Dalberto SA. Frontières et indépendances en Afrique subsaharienne. Afr Contemp. 2010;n°235(3):73-83. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-afrique-contemporaine-2010-3-page-73.htm>
22. CEDEAO - Communauté Economique Des Etats de l'Afrique de l'Ouest | Nations Unies Commission économique pour l'Afrique [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.uneca.org/fr/oria/pages/cedeaocommunaut%C3%A9-economique-des-etats-de-l%E2%80%99afrique-de-l%E2%80%99ouest>
23. Qu'est-ce que la Cédéao ? [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/afrique/article/2012/09/06/qu-est-ce-que-la-cedeao_1756007_3212.html
24. Akanni-Honvo A, Pagès N. 8. L'UEMOA et la CEDEAO : intégration à géométrie variable ou fusion ? [Internet]. Editions Karthala; 2003 [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-economies-en-developpement-a-l-heure--9782845862517-page-239.htm>
25. Présentation de l'UEMOA | Union Economique et Monétaire Ouest Africaine [Internet]. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.uemoa.int/fr/presentation-de-luemoa>
26. La zone franc s'élargit à la Guinée-Bissau [Internet]. Les Echos. 1997 [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/1997/01/la-zone-franc-selargit-a-la-guinee-bissau-805976>
27. Le Traité modifié | Union Economique et Monétaire Ouest Africaine [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.uemoa.int/fr/le-traite-modifie>
28. Franc CFA : ce qui va changer, et ce qui ne changera pas [Internet]. France 24. 2019 [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.france24.com/fr/20191223-franc-cfa-ce-qui->

29. Le débat est relancé autour d'une réforme du franc CFA. Le Monde.fr [Internet]. 15 nov 2019 [cité 12 janv 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/afrique/article/2019/11/15/le-debat-est-relance-autour-d-une-reforme-du-franc-cfa_6019355_3212.html
30. Akanni-Honvo A, Pagès N. 8. L'UEMOA et la CEDEAO : intégration à géométrie variable ou fusion ? [Internet]. Editions Karthala; 2003 [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-economies-en-developpement-a-l-heure--9782845862517-page-239.htm>
31. Arhinful DK, Ugl N, Baxerres C, Desclaux A, Ird T, Egrot M. <https://globalmed.sciencesconf.org/> <http://globalmed.ird.fr/>. 2018;329.
32. Amonkou AC. Les bases législatives et réglementaires du développement de l'industrie pharmaceutique en Afrique: le cas de la Côte d'Ivoire. :230. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02307405/document>
33. Ndomondo-Sigonda M, Miot J, Naidoo S, Doodoo A, Kaale E. Medicines Regulation in Africa: Current State and Opportunities. Pharm Med. déc 2017;31(6):383-97. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40290-017-0210-x.pdf>
34. Assessment of medicines regulatory systems in sub-Saharan African countries An overview of findings from 26 assessment reports s17577en.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17577en/s17577en.pdf>
35. ANRP du Bénin Document_ANRP.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: http://dpmmed-benin.bj/uploads/documents/regulation/document_ANRP.pdf
36. Welcome [Internet]. WHO | Regional Office for Africa. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/>
37. Politique pharmaceutique nationale Bénin 3ème édition Aout 2008 s21742fr.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21742fr/s21742fr.pdf>
38. Kikule K, Hoppenworth K, Mulangu O, Thumm M. Optimisation de la procédure d'enregistrement des médicaments au Bénin : une évaluation détaillée. :27. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur <http://siapsprogram.org/publication/altview/strengthening-medicine-registration-in-benin-a-detailed-assessment/french/>
39. Bénin: une nouvelle agence pour remplacer la direction de la pharmacie – La Nouvelle Tribune [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://lanouvelletribune.info/2019/09/benin-une-nouvelle-agence-pour-remplacer-la-direction-de-la-pharmacie/>
40. Afrique de l'Ouest : le marché du médicament entre circuit formel et marché noir [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/monde/afrique/benin/afrique-de-l-ouest-le-marche-du-medicament-entre-circuit-formel-et-marche-noir_3751197.html
41. Profil sanitaire du Burkina 2.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur:

<https://www.afro.who.int/sites/default/files/2018-08/Profil%20sanitaire%20du%20Burkina%20%202.pdf>

42. SIG: Service d'Information du Gouvernement – Burkina Faso » Compte rendu du Conseil des ministres du mercredi 18 juillet 2018 [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.sig.bf/2018/07/compte-rendu-du-conseil-des-ministres-du-mercredi-18-juillet-2018/>
43. Politique Pharmaceutique, 2ème édition, 2012 - Burkina Faso s23266fr.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23266fr/s23266fr.pdf>
44. Plan_national_strategique_de_la_chaine_dapprovisionnement_2016-2020.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: http://www.nationalplanningcycles.org/sites/default/files/planning_cycle_repository/cote_divoire/plan_national_strategique_de_la_chaine_dapprovisionnement_2016-2020.pdf
45. OMS/Fonds Mondial Profil pharmaceutique de pays Cote d'Ivoire s19855fr.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/coordination/Cote_d_Ivoire.pdf?ua=1
46. Le mot du Directeur | DPML Côte d'Ivoire [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.dpml.ci/fr/mot-du-directeur>
47. Afrique de l'Ouest: le marché du médicament entre circuit formel et marché noir [Internet]. Franceinfo. 2019 [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/monde/afrique/benin/afrique-de-l-ouest-le-marche-du-medicament-entre-circuit-formel-et-marche-noir_3751197.html
48. Guinea_Bissau_PSCPNarrativeQuestionnaire_FR_27062011.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/coordination/Guinea_Bissau_PSCPNarrativeQuestionnaire_FR_27062011.pdf?ua=1
49. Décret 04-557AMM autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et vétérinaire [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: http://mail.cnom.sante.gov.ml/index.php?option=com_content&view=article&id=447:decret-04-557amm-autorisation-de-mise-sur-le-marche-de-medicaments-a-usage-humain-et-veterinaire&catid=53&Itemid=87
50. Assessment of DPM Medicine Regulatory System, Mali english.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <http://siapsprogram.org/publication/altview/assessment-of-dpm-medicine-regulatory-system-mali/>
51. Ministère de la Santé Publique du Niger [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.ne/>
52. Rapport_Carto_final_20181.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.dphmt-msp.ne/siphn/sites/default/files/Rapport_Carto_final_20181.pdf
53. Situation analysis study on medicines registration harmonisation in africa final report for the economic community of west african states (ecowas) june 2011 - [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.nepad.org/file-download/download/public/14549>
54. Accueil | Direction de la Pharmacie et de la Médecine Traditionnelle [Internet]. [cité 12

- janv 2020]. Disponible sur: <https://www.dphmt-msp.ne/>
55. Profil du Secteur Pharmaceutique de Pays Niger.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/medicines/areas/coordination/Niger.pdf?ua=1>
 56. Profil du Secteur Pharmaceutique de Pays Senegal.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/medicines/areas/coordination/Senegal.pdf?ua=1>
 57. Médicaments : un projet pour réduire les délais de traitement des autorisations de mise sur le marché | Ministère de la santé et de l'action sociale [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.sn/Actualites/m%C3%A9dicaments-un-projet-pour-r%C3%A9duire-les-d%C3%A9lais-de-traitement-des-autorisations-de-mise-sur>
 58. Inauguration du nouveau bâtiment de la Division de la Pharmacie, des Laboratoires et du Médicaments (DPML) [Internet]. La France au Togo. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://tg.ambafrance.org/Inauguration-de-la-division-des-laboratoires>
 59. Référentiel pour l'harmonisation des procédures d'enregistrement des médicaments essentiels génériques dans les pays de la zone franc et pays associés Ouagadougou, 17 - 19 février 1999 s2224f.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66090>
 60. Baumann sb-a. Règlement - Définition [Internet]. Dictionnaire Juridique. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-juridique.com/definition/reglement.php>
 61. Cour de cassation [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.courdecassation.fr/publications_26/rapport_annuel_36/rapport_2009_3408/quatrieme_partie_jurisprudence_cour_3412/communautaire_europeen_3448/droit_communautaire_15422.html
 62. Bénin : le gouvernement suspend l'Ordre des pharmaciens – JeuneAfrique.com [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.jeuneafrique.com/542486/societe/benin-le-gouvernement-suspend-lordre-des-pharmaciens/>
 63. Stratégie régionale sur la réglementation des produits médicaux dans la région africaine, 2016-2025 rapport du secrétariat afr-rc66-13-fr-1507.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/afr-rc66-13-fr-1507.pdf>
 64. Palgo DH. L'harmonisation du droit pharmaceutique en Afrique de l'Ouest: le cas de l'UEMOA. 2018;526. [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2018UBFCF010>
 65. WA-MRH - Projet Harmonisation de la Réglementation des Médicaments en Afrique de l'Ouest | Organisation Ouest Africaine de la Santé [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://w3.wahooas.org/web-ooas/fr/projets/wa-mrh-projet-harmonisation-de-la-reglementation-des-medicaments-en-afrique-de-louest>
 66. Traité portant création de l'Agence africaine du médicament. 11 février 2019 36892-treaty-0069 - _ama_treaty_f.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://au.int/sites/default/files/treaties/36892-treaty-0069_-_ama_treaty_f.pdf
 67. The New Partnership for Africa's Development (NEPAD) & the World Health Organization (WHO) African Medicines Registration Harmonisation (AMRH) Initiative: Summary, Status and Future Plans s20130en.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020].

Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20130en/s20130en.pdf>

68. Etrangères M de l'Europe et des A. Sécurité au Sahel [Internet]. France Diplomatie : : Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs/informations-pratiques/article/securite-au-sahel>
69. Commerce extérieur du Bénin - BÉNIN | Direction générale du Trésor [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Pays/BJ/commerce-exterieur-du-benin>
70. Présentation du Bénin [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/benin/presentation-du-benin/>
71. Burkina Faso : plusieurs morts dans des attaques terroristes à Ouagadougou. Le Monde.fr [Internet]. 2 mars 2018 [cité 12 janv 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/afrique/article/2018/03/02/burkina-faso-attaques-armees-dans-le-centre-de-ouagadougou_5264722_3212.html
72. Ouagadougou : qu'est-ce que le GSIM, qui a revendiqué les attaques ? [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.rtl.fr/actu/international/ouagadougou-qu-est-ce-que-le-gsim-qui-a-revendique-les-attaques-7792495282>
73. Etrangères M de l'Europe et des A. Présentation du Burkina Faso [Internet]. France Diplomatie : : Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/burkina-faso/presentation-du-burkina-faso/>
74. Indicateurs et conjoncture - BURKINA FASO | Direction générale du Trésor [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Pays/BF/indicateurs-et-conjoncture>
75. Présentation de la Côte d'Ivoire [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/cote-d-ivoire/presentation-de-la-cote-d-ivoire/>
76. Etrangères M de l'Europe et des A. Présentation de la Guinée-Bissao [Internet]. France Diplomatie : : Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/guinee-bissao/presentation-de-la-guinee-bissao/>
77. Présentation du Mali [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/mali/presentation-du-mali/>
78. Etrangères M de l'Europe et des A. Présentation du Niger [Internet]. France Diplomatie : : Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/niger/presentation-du-niger/>
79. Etrangères M de l'Europe et des A. France Diplomatie - Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères [Internet]. France Diplomatie : : Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/senegal/>
80. Le Togo francophone veut adhérer au Commonwealth [Internet]. Franceinfo. 2017 [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.francetvinfo.fr/monde/afrique/togo/le-togo->

81. Etrangères M de l'Europe et des A. Présentation du Togo [Internet]. France Diplomatie : : Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/dossiers-pays/togo/presentation-du-togo/>
82. Holt T, Lahrichi M. Africa: A continent of opportunity for pharma and patients. :4. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.mckinsey.com/~/_media/McKinsey/Industries/Pharmaceuticals%20and%20Medical%20Products/Our%20Insights/Africa%20A%20continent%20of%20opportunity%20for%20pharma%20and%20patients/Africa_a_continent_of_opportunity_for_pharma_and_patients.ashx
83. Demographic, epidemiological, and health transitions: are they relevant to population health patterns in Africa? [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4028929/>
84. Kuate Defo B. Demographic, epidemiological, and health transitions: are they relevant to population health patterns in Africa? Glob Health Action [Internet]. 15 mai 2014 [cité 12 janv 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4028929/>
85. Monteillet N. De la méthode Jamot à la médecine de rue. Polit Afr. 2006;N° 103(3):127-42. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-politique-africaine-2006-3-page-127.htm>
86. La médecine militaire coloniale française Une aventure médicale de trois quarts de siècle (1890-1968) par Louis-Armand HÉRAUT [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx2006x040x004/HSMx2006x040x004x0381.pdf>
87. Debusman R. Santé et population sous l'effet de la colonisation en Afrique équatoriale. Matér Pour Hist Notre Temps. 1993;32(1):40-6. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: http://www.persee.fr/docAsPDF/mat_0769-3206_1993_num_32_1_404115.pdf#88.
Principaux repères sur le VIH/sida [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
89. Waho-2017-annual-report.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.wahooas.org/web-oas/sites/default/files/publications/1653/waho-2017-annual-report.pdf>
90. UNAIDS Accueil [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/Homepage>
91. UNAIDS data 2018. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaid-data-2018_en.pdf
92. Maladie à virus Ebola [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
93. Mendis et World Health Organization - 2014 - Global status report on noncommunicable diseases 2.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf?sequence=1
94. UN-IGME-Child-Mortality-Report-2018.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible

- sur: <https://www.unicef.org/media/47626/file/UN-IGME-Child-Mortality-Report-2018.pdf>
95. Maternal mortality ratio (modeled estimate, per 100,000 live births) | Data [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://data.worldbank.org/indicator/sh.sta.mmrt>
 96. OMS | Transition sanitaire en Afrique: propositions politiques pratiques en matière de soins de santé primaires [Internet]. WHO. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/bulletin/volumes/88/12/10-077891-ab/fr/>
 97. Kuate Defo B. Demographic, epidemiological, and health transitions: are they relevant to population health patterns in Africa? *Glob Health Action* [Internet]. 15 mai 2014 [cité 12 janv 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4028929/>
 98. Omran AR. The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. *Milbank Q.* déc 2005;83(4):731-57. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2690264/pdf/milq0083-0398.pdf>
 99. Gaye B, Diop M, Narayanan K, Offredo L, Reese P, Antignac M, et al. Epidemiological transition in morbidity: 10-year data from emergency consultations in Dakar, Senegal. *BMJ Glob Health* [Internet]. 19 juill 2019 [cité 12 janv 2020];4(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6666800/>
 100. St - Health Policy Division The George Institute For In.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17764en/s17764en.pdf>
 101. Moran M, Strub-Wourgaft N, Guzman J, Boulet P, Wu L, Pecoul B. Registering New Drugs for Low-Income Countries: The African Challenge. *PLoS Med* [Internet]. 1 févr 2011 [cité 12 janv 2020];8(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3051317/>
 102. Annexe_Reg_06_2010_CM_UEMOA.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.izf.net/upload/2011/bulletins/Annexe_Reg_06_2010_CM_UEMOA.pdf
 103. Certification of medicinal products | European Medicines Agency [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/certification-medicinal-products>
 104. Reg_06_2010_CM_UEMOA.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.izf.net/upload/2011/bulletins/Reg_06_2010_CM_UEMOA.pdf
 105. Guinea_Bissau_PSCPNarrativeQuestionnaire_FR_27062011.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/coordination/Guinea_Bissau_PSCPNarrativeQuestionnaire_FR_27062011.pdf?ua=1
 106. Fee for Using a Tropical Disease Priority Review Voucher in Fiscal Year 2020 | Federal Register [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.federalregister.gov/documents/2019/09/30/2019-21196/fee-for-using-a-tropical-disease-priority-review-voucher-in-fiscal-year-2020>
 107. Tropical Disease Priority Review Vouchers Guidance for Industry. :14. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/72569/download>
 108. Documents Fondamentaux. Quarante-huitième édition Comprenant les amendements

- adoptés jusqu'au 31 décembre 2014 World Health Organization; 2015. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd48/basic-documents-48th-edition-fr.pdf>
109. Histoire et philosophie : une analyse de la notion de santé - Persée [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.persee.fr/doc/hes_0752-5702_2001_num_20_3_2227
 110. Collaborative Procedure for Accelerated Registration | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://extranet.who.int/prequal/content/collaborative-procedure-accelerated-registration>
 111. Overview: History & Mission | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://extranet.who.int/prequal/content/overview-history-mission>
 112. Système modèle d'assurance de la qualité pour agences d'approvisionnement Annexe3-F.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annexe3-F.pdf?ua=1
 113. General Information – WHO List of Prequalified Medicinal Products | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://extranet.who.int/prequal/content/general-information-who-list-prequalified-medicinal-products>
 114. Guidelines on submission of documentation for prequalification of finished pharmaceutical products approved by stringent regulatory authorities TRS986annex5.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex5.pdf?ua=1
 115. WHO Prequalification – Medicines Assessments, Andrew Chemwolo, Technical Officer Prequalification Team – Medicines Assessment, [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/TBS_November_2014_presentation.ppt
 116. PQ_Fees_012018.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/PQ_Fees_012018.pdf
 117. Prequalification of medicines by WHO [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/prequalification-of-medicines-by-who>
 118. Procedure for prequalification of pharmaceutical products TRS961_Annex10.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS961_Annex10.pdf
 119. Guidance Document 28 January 2016, 103 Advice manufacturers_Oct2016.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/103%20Advice%20manufacturers_Oct2016.pdf
 120. Regional strategy on regulation of medical products in the african region, 2016–2025

- report of the secretariat afr-rc66-13-en-1011_0.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-07/afr-rc66-13-en-1011_0.pdf
121. WHO guidelines on variations to a prequalified product Annex3TRS-981.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex3TRS-981.pdf?ua=1
 122. Submission and review of WHO pre-submission form 02_Sands.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.unicef.org/supply/files/02_Sands.pdf
 123. Guidelines on submission of documentation for prequalification of finished pharmaceutical products approved by stringent regulatory authorities TRS986annex5.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex5.pdf?ua=1
 124. General Information – WHO List of Prequalified Medicinal Products | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://extranet.who.int/prequal/content/general-information-who-list-prequalified-medicinal-products>
 125. Abstract of Collaborative Procedure Between the World Health Organization (WHO) Prequalification Team and National Regulatory Authorities in the Assessment and Accelerated National Registration of WHO-prequalified Pharmaceutical Products and Vaccines. WHO Technical Report Series, No. 996, 2016, Annex 8 [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js22405en/>
 126. Collaborative procedure between the World Health Organization (WHO) Prequalification Team and national regulatory authorities in the assessment and accelerated national registration of WHO-prequalified pharmaceutical products and vaccines WHO_TRS_996_annex08.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex08.pdf?ua=1
 127. Accelerated Registration of Prequalified FPPs | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://extranet.who.int/prequal/content/collaborative-registration-faster-registration>
 128. Collaborative procedure in the assessment and accelerated national registration of pharmaceutical products and vaccines approved by stringent regulatory authorities TRS_1010-2018_Annex11.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/TRS_1010-2018_Annex11.pdf
 129. Anonymous. Medicines for use outside the European Union [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/medicines-use-outside-european-union>
 130. Anonymous. Obtaining and maintaining a scientific opinion on medicine for use outside the European Union [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing->

authorisation/medicines-use-outside-eu-article-58/obtaining-maintaining-scientific-opinion-medicine-use-outside-european-union

131. EMA procedural advice for medicinal products intended exclusively for markets outside the European Union under Article 58 of Regulation (EC) No 726/2004 in the context of co-operation with the World Health Organisation (WHO) 2004-context-cooperation-world-health_en.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-medicinal-products-intended-exclusively-markets-outside/2004-context-cooperation-world-health_en.pdf
132. Explanatory-note-general-fees-payable-european-medicines-agency-1-april-2019_en.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/explanatory-note-general-fees-payable-european-medicines-agency-1-april-2019_en.pdf
133. Anonymous. Opinions on medicines for use outside the European Union [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/opinions-medicines-use-outside-european-union>
134. Defining-strategic-vision-ema-article-58-process-final-read-out_en.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/defining-strategic-vision-ema-article-58-process-final-read-out_en.pdf
135. The United States President's Emergency Plan for AIDS Relief [Internet]. United States Department of State. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.state.gov/pepfar/>
136. Commissioner O of the. Tentatively Approved and Approved Antiretrovirals Eligible for Procurement Under the President's Emergency Plan for AIDS Relief. FDA [Internet]. 10 nov 2019 [cité 16 janv 2020]; Disponible sur: <http://www.fda.gov/international-programs/presidents-emergency-plan-aids-relief-pepfar/tentatively-approved-and-approved-antiretrovirals-eligible-procurement-under-presidents-emergency>
137. Research C for DE and. Prescription Drug User Fee Amendments [Internet]. FDA. 2019 [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs/prescription-drug-user-fee-amendments>
138. Prescription Drug User Fee Act Waivers for Fixed-Combination Antiretroviral Drugs for the President's Emergency Plan for AIDS Relief. :9. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/114038/download>
139. Le PEPFAR fête ses 15 ans [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/featurestories/2018/september/pepfar-the-first-15-years>
140. 2018-PEPFAR-Strategy-Progress-Report.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2018-PEPFAR-Strategy-Progress-Report.pdf>
141. Swissmedic 2019 © Copyright. Un nouveau partenariat destiné à améliorer l'accès aux soins de santé [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/mitteilungen/archiv/neue-partnerschaft-fuer-einen-besseren-zugang-zu-medizinischer-v.html>

142. Swissmedic 2019 © Copyright. The Swissmedic Marketing Authorisation for Global Health Products (MAGHP) Procedure [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/services/veranstaltungen/fruehere_veranstaltungen/information_event.html
143. Swissmedic 2019 © Copyright. Swissmedic procedure for scientific advice and Marketing Authorisation for Global Health Products (MAGHP) [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/ueberuns/development-cooperation/marketing-authorisation-for-global-health-products.html>
144. AUDA-NEPAD and WHO, joint secretariat of the African Medicines Regulatory Harmonisation Initiative | AUDA-NEPAD [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.nepad.org/news/auda-nepad-and-who-joint-secretariat-african-medicines-regulatory-harmonisation>
145. Pharmaceutical trade in African major countries 2014 | Statista [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.statista.com/statistics/418010/imports-and-exports-from-pharmaceutical-industry-in-africa-by-major-country/>
146. Sawadogo J. Rapport annuel sur la surveillance commerciale. :80. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: http://www.uemoa.int/sites/default/files/bibliotheque/rapport_2013_de_la_surveillance_commerciale_version_finale_0.pdf
147. Making Medicines in Africa The Political Economy of Industrializing for Local Health Maureen Mackintosh Geoffrey Banda Paula Tibandebage Watu Wamae 10.1007978-1-137-54647-0.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-1-137-54647-0.pdf>
148. Evaluating the sub-Saharan African pharmaceutical market | McKinsey [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.mckinsey.com/industries/public-sector/our-insights/should-sub-saharan-africa-make-its-own-drugs>
149. La communauté économique des états de l'afrique de l'ouest (CEDEAO) plan pharmaceutique regional de CEDEAO (PPRC) 2014 -2020 April 2014 planpharmaceutiquecedeaofrench.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.wahooas.org/web-oaas/sites/default/files/publications/1085/planpharmaceutiquecedeaofrench.pdf>
150. Pharmaceutical Manufacturing Plan for Africa Business Plan s20186en.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20186en/s20186en.pdf>
151. Drug manufacturing and access to medicines: the West African story. A literature review of challenges and proposed remediation | SpringerLink [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1186/s41120-019-0032-x>
152. United nations industrial development organization. :24. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22465en/s22465en.pdf> ou https://www.unido.org/sites/default/files/files/2019-10/White_Paper_on_UNIDO%E2%80%99s_GMP_Roadmap_Concept.pdf
153. Les entreprises du médicament en France bilan économique édition 2018 020718-BilanEco2018-BD_1.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur:

https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/020718-BilanEco2018-BD_1.pdf

154. UNFPA - United Nations Population Fund [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.unfpa.org/data/world-population/NG>
155. Yumpu.com. Africa: A ripe opportunity - IMS Health [Internet]. yumpu.com. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/en/document/read/9196226/africa-a-ripe-opportunity-ims-health>
156. Correspondents. 60% of drugs imported to be manufactured locally –NAFDAC [Internet]. Newtelegraph. 2019 [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.newtelegraphng.com/60-of-drugs-imported-to-be-manufactured-locally-nafdac/>
157. La norme iso 17025 [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.axess-qualite.fr/iso-17025.html>
158. Boosting_Pharmaceutical_Production_FR.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.unido.org/sites/default/files/files/2019-01/Boosting_Pharmaceutical_Production_FR.pdf
159. Perspectives Politiques de l’OMS sur les médicaments Mars 2004 Organisation mondiale de la Santé Genève Accès équitable aux médicaments essentiels : cadre d’action collective s4963f.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4963f/s4963f.pdf>
160. OMS | Listes modèles OMS des médicaments essentiels [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/fr/>
161. OMS | UEMOA - Listes des médicaments essentiels [Internet]. WHO. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/2010_UEMOA_rdg_prs/fr/
162. Quick JD, Boohene N-A, Rankin J, Mbwasí RJ. Medicines supply in Africa. BMJ. 1 oct 2005;331(7519):709-10. Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16195262/>
163. L’initiative de Bamako 15 ans après un agenda inachevé Valéry Ridde Octobre 2004 [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://siteresources.worldbank.org/HEALTHNUTRITIONANDPOPULATION/Resource/s/281627-1095698140167/BamakoInitiativeReview.pdf>
164. OMS | Déclaration d’Alma-Ata sur les soins de santé primaires [Internet]. WHO. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/topics/primary_health_care/alma_ata_declaration/fr/
165. Les systèmes de santé en Afrique et l’inégalité face aux soins | Cairn.info [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-afrique-contemporaine-2012-3-page-95.htm>
166. Investir dans la santé en Afrique Le secteur privé : un partenaire pour améliorer les conditions de vie des populations IFC société financière internationale [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://documents.banquemondiale.org/curated/fr/302121467990315371/pdf/441430WP0FRENC1AN10110200801PUBLIC1.pdf>

167. Jacquemot P. Les systèmes de santé en Afrique et l'inégalité face aux soins. *Afr Contemp.* 2012;n° 243(3):95-7. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-africque-contemporaine-2012-3-page-95.htm>.
168. Organisation mondiale de la santé. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. 2013. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21201fr/s21201fr.pdf>
169. Rapport de situation sur la décennie de la médecine traditionnelle dans la région africaine Rapport de situation AFR-RC61-PR-2 [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.afro.who.int/sites/default/files/sessions/working_documents/AFR-RC61-PR-2-Rapport-de-situation-sur-la-de%CC%81cennie-de-la--Me%CC%81dicine-traditionnelle-dans-la-Re%CC%81gion-africaine_0.pdf
170. Focus Guinée-Bissau : Situation médicale (01.07.2016). :41. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.sem.admin.ch/dam/data/sem/internationales/herkunftslander/afrika/gnb/GNB-med-lage-f.pdf>
171. Are public-private partnerships the future of healthcare delivery in sub-Saharan Africa? Lessons from Lesotho | *BMJ Global Health* [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://gh.bmj.com/content/4/2/e001217.abstract>
172. Historique de l'acame [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.acame.net/acame/presentation/historique.html>
173. Avis d'appel d'offre pour la présélection des fournisseurs [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.acame.net/2016/09/19/avis-dappel-doffre-pour-la-preselection-des-fournisseurs/>
174. CAMEG - Politique d'achat [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cameg.com/contact/14-fot-lien-utile/39-politique-d-achat.html>
175. OMS | Bénin [Internet]. WHO. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/countries/ben/fr/>
176. 11 centrales d'achat membres de l'ACAME renforcent leur système d'Assurance Qualité [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.acame.net/2016/09/18/11-centrales-dachat-membres-de-lacame-renforcent-leur-systeme-dassurance-qualite/>
177. Cartographie des systèmes d'approvisionnement et de distribution des médicaments et autres produits de santé en RDC [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17032f/s17032f.pdf>
178. Plan Stratégique 2015-2019 De La Pharmacie Populaire Du Mali Octobre 2014 [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21874fr/s21874fr.pdf>
179. Cartographie et évaluation approfondie du système d'approvisionnement et de distribution des médicaments et autres produits de santé au Mali [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17535fr/s17535fr.pdf>
180. Les médicaments en Afrique de l'Ouest : où placer la frontière entre le formel et l'informel ? [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://theconversation.com/les-medicaments-en-afrique-de-louest-ou-placer-la->

181. Baxerres C, Le Hesran J-Y. Le marché parallèle du médicament en milieu rural au Sénégal: Les atouts d'une offre de soins populaire (Note de recherche). *Anthropol Sociétés*. 17 avr 2007;30(3):219-30. [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.erudit.org/fr/revues/as/2006-v30-n3-as1695/014935ar/>
182. ADDO (Accredited Drug Dispensing Outlets) Program | Management Sciences for Health [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: [/journal-tags/addo-accredited-drug-dispensing-outlets-program](#)
183. Accredited Drug Dispensing Outlets in Tanzania Strategies for Enhancing Access to Medicines Program [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js19983en/>
184. Ministry of Health, Community Development, Gender, Elderly And Children Pharmacy Council (PC) Tanzania ADDO [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.pc.go.tz/addo/>
185. Securing Ugandans' Right To Essential Medicines (Sure) Program Cooperative Agreement Aid-617-A-00-09-00003-00 Policy Options Analysis For Uganda's Pharmaceutical Supply System 15–16 April 2010 [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00JTFG.pdf
186. Étude sur le secteur privé de la santé au Burkina-Faso Banque Mondiale [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://documents.banquemondiale.org/curated/fr/380751468228287364/pdf/7145200tude0su0ant00au0Burkina0Faso.pdf>
187. Guimier JM, Candau D, Garenne M, Teulières L. Pourquoi le prix des médicaments est élevé dans les pays d'Afrique subsaharienne. Analyse de la structure des prix : l'exemple du Sénégal. :12. [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/7821503_Why_drug_prices_are_high_in_sub-Saharan_Africa_Analysis_of_price_structure_The_case_of_Senegal
188. Burkina-Faso-Report-FR-Pricing-Surveys.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://haiweb.org/wp-content/uploads/2015/07/Burkina-Faso-Report-FR-Pricing-Surveys.pdf>
189. Burkina Faso Profil Pharmaceutique Du Pays Publié par le Ministère de la Santé de Burkina-Faso en collaboration avec l'Organisation mondiale de la Santé Nikiema PJB [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/coordination/Burkina_Faso_PSCPNarrativeQuestionnaire_FR_16062011.pdf?ua=1
190. Crise à la CAMEG : Pour le directeur général Chrysostome Kadéba, le ministère de la santé et ses partenaires doivent exploiter tout le potentiel de la centrale - leFaso.net, l'actualité au Burkina Faso [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://lefaso.net/spip.php?article73782>
191. Forum mondial sur la concurrence concurrence dans la distribution de produits pharmaceutiques Contribution du Sénégal -- Session III -- [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=DAF/COMP/G>

192. Journal Officiel De La Republique Du Senegal J.O. N° 6115 Du Samedi 02 Août 2003 Arrêté Interministeriel n° 188/ MSHP/DPM en date du 15 janvier 2003, fixant le mode de calcul du prix de vente au public des médicaments, produits et objets compris dans le monopole pharmaceutique. [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.jo.gouv.sn/spip.php?article977>
193. Enquête sur les prix des médicaments au Sénégal Coordonnateur Et Rédacteur : Dr Mamadou Cissé, SOFAGIP Décembre 2005 [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://haiweb.org/wp-content/uploads/2015/07/Senegal-Report-Pricing-Surveys.pdf>
194. Niger-rapport-etude-prix-medicaments-2006-fr.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/Niger-rapport-etude-prix-medicaments-2006-fr.pdf>
195. OMS | Financement de la santé [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/topics/health_economics/fr/
196. Kutzin J, Witter S, Jowett M, Bayarsaikkhan D. Développer une stratégie nationale de financement de la santé publique : guide de référence. :56. [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275717/9789242512106-fre.pdf?ua=1>
197. Rapport mondial de suivi 2017 :la couverture-santé universelle OMS Banque Mondiale [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272598/9789242513554-fre.pdf?ua=1>
198. Health Protection in Ghana and Senegal: What is the ILO's Role? [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://journals.openedition.org/poldev/3040>
199. Extension de l'assurance maladie et rôle des mutuelles de santé en Afrique : les leçons de l'expérience sénégalaise [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://journals.openedition.org/economiepublique/8820>
200. Press Kit__Sanofi_counterfeit_FR.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/media-room/pdf/2017/Press_Kit__Sanofi_counterfeit_FR.pdf
201. Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. 174, 32011L0062 juill 1, 2011. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2011/62/oj/fra>
202. Comment Pfizer lutte contre les faux Viagra (et autres contrefaçons) - L'Usine Santé [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/comment-pfizer-lutte-contre-les-faux-viagra-et-autres-contrefacons.N683909>
203. Stars KB. KBS in the French Embassy [Internet]. Kibera Black Stars. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.kiberablackstars.org/?kbs-in-the-french-embassy.html>
204. Contrefaçon des médicaments | Bayer France [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible

sur: <https://www.bayer.fr/contrefacon-des-medicaments>

205. AFP LF avec. Nouvelle organisation de lutte contre les faux médicaments en Afrique [Internet]. Le Figaro.fr. 2019 [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/flash-eco/nouvelle-organisation-de-lutte-contre-les-faux-medicaments-en-afrique-20190923>
206. Iracm. Côte d'Ivoire: le marché Roxy à Abidjan, paradis des faux médicaments - [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.iracm.com/2017/04/cote-divoire-le-marche-roxy-abidjan-paradis-des-faux-medicaments/>
207. Coriat B. Propriété intellectuelle et concurrence dans la production de médicaments. Le cas des antirétroviraux. Les Tribunes de la santé, 2007/2 (n° 15), p. 55-61. DOI : 10.3917/seve.015.0055. - [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-les-tribunes-de-la-sante1-2007-2-page-55.htm>
208. OMC | Nouvelles 2017 - Modification des règles de l'OMC en matière de propriété intellectuelle afin de faciliter l'accès des pays pauvres à des médicaments abordables [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.wto.org/french/news_f/news17_f/trip_23jan17_f.htm
209. OMC | propriété intellectuelle - Partie II: Normes concernant l'existence, la portée et l'exercice des droits de propriété intellectuelle [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.wto.org/french/docs_f/legal_f/27-trips_04c_f.htm
210. Régime Canadien d'accès aux Médicaments - Document de consultation. :31. [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/regime-canadien-acces-medicaments/examen/document-consultation.html>
211. SciELO - Public Health - Global public-private partnerships: part I - a new development in health? Global public-private partnerships: part I - a new development in health? [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.scielosp.org/article/bwho/2000.v78n4/549-561/>
212. OMS | Partenariats public-privé WHO [Internet].. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/intellectualproperty/topics/ppp/fr/>
213. Machuron L. Partie 1 Les partenariats public-privé en santé: quels enjeux ? REMED édition n°37 Juillet 2008 [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/7457648-L-es-partenariats-public-privé-p-pp-peuvent-constituer-un.html>
214. Global partners in fighting disease - The Washington Post [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.washingtonpost.com/opinions/global-partners-in-fighting-disease/2012/11/22/f127b0e2-1f00-11e2-ba31-3083ca97c314_story.html
215. Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs: Médicaments utilisés en parasitologie - Deuxième édition: Helminthes: Onchocercose [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2923f/3.6.html>
216. Business and Security: Public-private Sector Relationships in a New Security ... - Google Livres [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://books.google.com.co/books?id=0ibEvuuM4DoC&pg=PA298&lpg=PA298&dq=>

Business+Partners+for+Development+(BPD)+1998&source=bl&ots=IvjzoRMbWt&sig=ACfU3U33FxOkAahnOFInQAR09qwIYtltQ&hl=fr&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

217. Les partenariats public-privé pour l'aide à la santé : quelles conditions d'efficacité prendre en compte ? | Cairn.info [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.cairn.info/revue-mondes-en-developpement-2015-2-page-75.htm?try_download=1
218. Ulbert C. The Effectiveness of Global Health Partnerships What Determines their Success or Failure? In 2008. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://inef.uni-due.de/media/ulbert_isa_2008_effectiveness_ghp_1.pdf ou https://www.researchgate.net/publication/228973814_The_Effectiveness_of_Global_Health_Partnerships_What_Determines_their_Success_or_Failure
219. Bompart F, Kiechel J-R, Sebbag R, Pecoul B. Innovative public-private partnerships to maximize the delivery of anti-malarial medicines: lessons learned from the ASAQ Winthrop experience. *Malar J.* 23 mai 2011;10(1):143. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-10-143>
220. Gates B. An update from the fight to eradicate polio [Internet]. *gatesnotes.com*. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.gatesnotes.com/Health/An-update-from-the-fight-to-eradicate-polio>
221. Global Development Alliances | U.S. Agency for International Development [Internet]. 2019 [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.usaid.gov/gda>
222. Actes Régulations, Marchés, Santé_2018 Arhinful DK, Ugl N, Baxerres C, Desclaux A, Ird T, Egrot M. [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01988227/file/ACTES%20R%C3%A9gulations%20%20March%C3%A9s%20%20Sant%C3%A9_2018.pdf
223. Maphar: Les raisons d'une cession et les ambitions d'un rachat [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://telquel.ma/2017/06/09/maphar-les-raisons-dune-cession-les-ambitions-dun-rachat_1550166
224. Santé publique, approche privée : Le Fonds mondial et la participation des acteurs privés à la santé mondiale [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://journals.openedition.org/faceaface/1232>
225. Global Health Philanthropy and Institutional Relationships: How Should Conflicts of Interest Be Addressed? [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001020>
226. Novartis va tirer au sort 100 enfants malades pour son traitement à 2 millions de dollars - L'Express [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/novartis-va-tirer-au-sort-100-enfants-malades-pour-son-traitement-a-2-millions-de-dollars_2112845.html
227. CDC - African Trypanosomiasis - Biology [Internet]. 2019 [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/biology.html>
228. SleepingSick_LifeCycle_lg.jpg (2000×1528) [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible

sur:

https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisafrican/modules/SleepingSick_LifeCycle_lg.jpg

229. Franco JR, Simarro PP, Diarra A, Jannin JG. Epidemiology of human African trypanosomiasis. *Clin Epidemiol.* 6 août 2014;6:257-75. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4130665/pdf/clep-6-257.pdf>
230. Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil) [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-\(sleeping-sickness\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness))
231. Fexinidazole-winthrop-assessment-report_en-0.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-outside-eu/fexinidazole-winthrop-assessment-report_en-0.pdf
232. Lignes directrices provisoires de l’OMS pour le traitement de la trypanosomiase humaine africaine à T. b. gambiense Aout 2019 OMS [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326395/9789242550566-fre.pdf?ua=1>
233. Eperon G, Balasegaram M, Potet J, Mowbray C, Valverde O, Chappuis F. Treatment options for second-stage gambiense human African trypanosomiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* nov 2014;12(11):1407-17. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2018/11/DNDi_HAT_2018_FR.pdf
234. CDC - African Trypanosomiasis - Resources for Health Professionals [Internet]. 2019 [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/health_professionals/index.html
235. DNDi - NewsLetter [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.dndi.org/newsletters/n14/fr/page2_1.htm
236. Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage African Trypanosoma brucei gambiense trypanosomiasis: a multicentre, randomised, phase... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19559476>
237. Programme OMS d’élimination de la maladie du sommeil WHO_CDS_CSR_EPH_2002.13_fre.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67353/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.13_fre.pdf?sequence=1
238. Sanofi-aventis et DNDi signent un accord de collaboration pour un nouveau médicament dans la maladie du sommeil, le fexinidazole – DNDi [Internet]. 2009 [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.dndi.org/2009/media-centre/langues-press-releases/sanofi-aventis-et-dndi-signent-un-accord-de-collaboration-pour-un-nouveau-medicament-dans-la-maladie-du-sommeil-le-fexinidazole-09/>
239. De_la_molecule_au_medicament.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/De_la_molecule_au_medicament.pdf
240. Les différentes phases d’un essai clinique | Novartis Belgique [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.novartis.be/fr/nos-activites/essais-cliniques/les->

241. Méthodologies des essais cliniques - EUPATI [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/methodologies-des-essais-cliniques/#Methodologie_dessai_de_type_cross-over
242. Les phases d'un essai clinique | GlaxoSmithKline France [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://fr.gsk.com/fr-fr/recherche/essais-cliniques/les-phases-dun-essai-clinique/>
243. Tester le fexinidazole comme traitement de la maladie du sommeil de T.b. rhodesiense | Epicentre [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://epicentre.msf.org/actualites/tester-le-fexinidazole-comme-traitement-de-la-maladie-du-sommeil-de-tb-rhodesiense>
244. L'Agence européenne des médicaments recommande l'approbation du fexinidazole, le premier traitement entièrement par voie orale de la maladie du sommeil – DNDi [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.dndi.org/2018/media-centre/langues-press-releases/ema-recommande-approbation-fexinidazole-premier-traitement-entierement-oral-maladie-du-sommeil/>
245. Defining the strategic vision for the EMA 'Article 58' process September 2015 [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/defining-strategic-vision-ema-article-58-process-final-read-out_en.pdf
246. Research C for DE and. Tropical Disease Priority Review Voucher Program. FDA [Internet]. 2 sept 2019 [cité 16 janv 2020]; Disponible sur: <http://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/tropical-disease-priority-review-voucher-program>
247. Rapport narratif : profil pharmaceutique de la République Démocratique du Congo 2011 [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/coordination/drc_pharmaceutical_profile.pdf
248. Kande DV. "An all-oral treatment has been my dream for decades. Less than ten years ago we were still treating this disease with an arsenic derivative that killed 5% of all patients and now we have a treatment that is safe, " effective, and simple. :2. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2019/09/Factsheet2019_SleepingSickness.pdf
249. Fexinidazole, the first all-oral treatment for sleeping sickness, approved in Democratic Republic of Congo - Press Release PARIS and GENEVA - January 30, 2019 2019-01-30-15-00-00-1707678-en.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/media-room/press-releases/2019/2019-01-30-15-00-00-1707678-en.pdf>
250. Guidance Document 22 February 2019 – 6th Invitation to manufacturers of medicinal products for treatment of neglected tropical diseases, to submit an Expression of Interest (EOI) for product evaluation to the WHO Prequalification Team - Medicines[Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/41%20EOI_NTD_Feb2019.pdf

251. Mesu VKBK, Kalonji WM, Bardonneau C, Mordt OV, Blesson S, Simon F, et al. Oral fexinidazole for late-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: a pivotal multicentre, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. janv 2018;391(10116):144-54. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2017/11/Kande_OralfexinidazolelatestageHAT_TheLancet_2017.pdf
252. Medicines/finished pharmaceutical products | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://extranet.who.int/prequal/medicine/4192>
253. Yun O, Priotto G, Tong J, Flevaud L, Chappuis F. NECT Is Next: Implementing the New Drug Combination Therapy for *Trypanosoma brucei gambiense* Sleeping Sickness. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 25 mai 2010 [cité 16 janv 2020];4(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2876135/>
254. NECT dossier francais.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.dndi.org/images/stories/press_kit/treatment/pdfs/NECT%20dossier%20francais.pdf
255. 16 million reasons to be optimistic about polio | Bill Gates [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.gatesnotes.com/Health/16-Million-Reasons-To-Be-Optimistic-About-Polio>

Annexe 1 : Pays d'Afrique de l'ouest et de l'UEMOA

WEST AFRICAN ECONOMIC AND MONETARY UNION (UEMOA)



Carte d'Afrique de l'Ouest montrant les pays membres de l'UEMOA (Source : Carte de l'UEMOA *West African Economic and Monetary Union* (UEMOA) par l'actualité ouest africaine publié le 01/01/2015 [cité 19 avr 2020] disponible sur : <http://www.west-africa-brief.org/content/en/west-african-economic-and-monetary-union-uemoa>)

Annexe 2 : Maladies tropicales négligées

Pourquoi qualifie-t-on de "négligées" certaines maladies tropicales?

Les maladies tropicales négligées, entretenues par la pauvreté, touchent presque exclusivement les populations démunies des pays en développement.

Questions-réponses
19 janvier 2012

Q: Pourquoi qualifie-t-on de "négligées" certaines maladies tropicales?

R: Ces maladies touchent principalement les populations les plus pauvres, qui vivent dans des régions rurales reculées, dans des bidonvilles ou dans des zones de conflit. Les maladies tropicales négligées, entretenues par la pauvreté, touchent presque exclusivement les populations démunies des pays en développement.

Les personnes qui souffrent de maladies tropicales négligées, parce qu'elles n'ont pas un pouvoir politique important, ne constituent pas une priorité pour la santé publique. En outre, faute de statistiques fiables en raison de noms compliqués, il est difficile de faire mieux connaître ces maladies au grand public.

Les maladies tropicales négligées sont: la dengue, la rage, le trachome cécitant, l'ulcère de Buruli, les tréponématoses endémiques (pian), la lèpre (maladie de Hansen), la maladie de Chagas, la trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil) la leishmaniose, la cysticercose, la dracunculose (maladie du ver de Guinée), l'échinococcose, les trématodose transmises par les aliments, la filariose lymphatique, l'onchocercose (cécité des rivières), la schistosomiase (bilharziose) et les géohelminthiases (vers intestinaux).

Les maladies tropicales négligées touchent environ un milliard de gens, principalement des populations pauvres qui vivent dans des régions au climat tropical ou subtropical. Les cas sont souvent regroupés géographiquement et il est fréquent qu'une même personne contracte plusieurs infections ou soit touchée par plusieurs parasites. Plus de 70% des pays et territoires qui notifient la présence de maladies tropicales négligées ont des revenus faibles ou intermédiaires.

Ces infections sont favorisées par l'absence d'eau salubre, les mauvaises conditions de logement et le manque de moyens d'assainissement. Les enfants sont les plus vulnérables face à ces maladies qui, chaque année, tuent, handicapent ou rendent irrémédiablement invalides des millions de gens, qui souvent souffrent et sont socialement exclus pour le restant de leurs jours.

Il est toutefois permis de rester optimiste. En améliorant l'accès à des outils sûrs et d'un bon rapport coût/efficacité, on peut prévenir, éliminer voire éradiquer de nombreuses maladies tropicales négligées. La lutte repose sur des interventions simples qui peuvent être mises en oeuvre par des non spécialistes – par exemple, des enseignants, des chefs de village et des bénévoles locaux – dans le cadre de la prévention communautaire.

Définition et liste des maladies tropicales négligées par l'OMS. (Source : site de l'OMS rubrique question réponse « Pourquoi qualifie-t-on de "négligées" certaines maladies tropicales ? » du 19 Janvier 2019. [cité 19 avr 2020] disponible sur : <https://www.who.int/features/qa/58/fr/>)

Annexe 3 : Fonctions des ANRP en UEMOA

Pays	Togo	Sénégal	Niger	Mali	Guinée Bissao	Côte d'Ivoire	Burkina Faso	Bénin
Organisation	Direction des Pharmacies, des Laboratoires et des Equipements Technique, Ministère de la santé et de la protection sociale	Direction de la Pharmacie et du Médicament et Ministère de la Santé et de l'Action sociale	Direction de la Pharmacie, des Laboratoires et de la Pharmacopée Traditionnelle et Ministère de la Santé Publique	Direction de la Pharmacie et des Médicaments et Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique	Direction de services Pharmaceutiques, Laboratoire et du Médicament et Ministère de la Santé	Direction de la Pharmacie et du Médicament et Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique	Direction Générale de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires (semi autonome)	Direction de la Pharmacie et des explorations diagnostique et Ministère de la Santé
Évaluation et enregistrement de produits de santé	NA	NA	NA	NA	NA	x	X	NA
Octroi de licence aux fabricants	X	X	X	X	NA	x	X	NA
Octroi de licence aux grossistes, distributeurs	NA	X	NA	NA	NA	x	X	NA
Contrôle des importations et exportations	X	X	X	NA	X	x	X	NA
Inspection des fabricants	NA	X	NA	NA	NA	x	X	NA
Inspections des distributeurs	NA	X	NA	NA	NA	x	X	NA
Laboratoire de contrôle qualité	NA	X	NA	X	NA	x	X	NA

Pays	Organisation	Bénin	Burkina Faso	Côte d'Ivoire	Guinée Bissao	Mali	Niger	Sénégal	Togo
		Direction de la Pharmacie et des explorations diagnostiques et Ministère de la Santé	Direction Générale de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires (semi autonome)	Direction de la Pharmacie et du Médicament et Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique	Direction de services Pharmaceutiques, Laboratoire et du Médicament et Ministère de la Santé	Direction de la Pharmacie et des Médicaments et Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique	Direction de la Pharmacie, des Laboratoires et de la Pharmacopée Traditionnelle et Ministère de la Santé Publique	Direction de la Pharmacie et du Médicament et Ministère de la Santé et de l'Action sociale	Direction des Pharmacies, des Laboratoires et des Equipements Technique, Ministère de la santé et de la protection
Surveillance du marché		NA	X	X	NA	NA	NA	NA	NA
Surveillance sanitaire			X	X	X	X	X	NA	X
Contrôle de l'information et de la publicité			X	X	X	X	NA	X	X
Contrôle des essais cliniques			X	X	NA	X	X	X	X
Harmonisation et coopération internationale			X	X	X	X	X	X	X
Système de management de la qualité			X	X	NA	NA	NA	NA	NA

Structures organisationnelles et fonctions assurées en 2017 par les ANRP en UEMOA (Source : Ndomondo-Sigonda M, Miot J, Naidoo S, Dodoo A, Kaale E. Medicines Regulation in Africa: Current State and Opportunities. Pharmaceut Med. 2017;31(6):383–397. doi:10.1007/s40290-017-0210-x [cité 9 jan 2020] disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1007/s40290-017-0210-x/tables/2>)

Vu, le Président du jury,

Signature ⇨

Dr.

Vu, le Directeur de thèse,

Signature ⇨

Pr.

Vu, le Directeur de l'UFR,

Signature ⇨

Pr. Gaël GRIMANDI

UNIVERSITÉ DE NANTES

2020

Nom - Prénom : Le Bihan Mathilde

Titre de la thèse : *Le circuit de distribution du médicament en Afrique : cas des pays membres de l'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine.*

Résumé de la thèse :

La région de l'UEMOA est une région d'Afrique qui connaît un développement économique récent, les habitudes des populations changent et impactent la santé publique. Le marché du médicament se développe et offre des parts de marché aux industries de Santé. Malgré tout, la politique instable de la région, le peu de ressources économiques et les conditions géographiques peuvent être un frein pour garantir le bon accès au médicament. Après avoir présenté la région, nous verrons à travers cet exposé, comment les autorités de santé tendent à mettre en place une réglementation de plus en plus stricte afin de suivre les exigences internationales. Puis nous verrons quels sont les moyens mis en œuvre par les industriels et les partenaires de développement internationaux notamment à travers des partenariats public-privés pour s'adapter aux spécificités politiques, réglementaires et économiques de ces marchés afin de garantir l'accès à des produits de santé d'une qualité, d'une efficacité et d'une sécurité optimale.

MOTS CLÉS :

ADPIC, l'Agence de Développement de l'Union Africaine, Afrique de l'ouest, Autorité nationale de réglementation pharmaceutique, CAMEG, DNDi, EMA, FDA, Fexinidazole, Nations Unies, Procédures collaboratives, Partenariat public-privé, OMS, Swissmedic, Trypanosomiase humaine africaine, UEMOA.

JURY :

PRÉSIDENT : Dr. BOBIN-DUBIGEON Christine (H.D.R.), MCU de pharmacologie (UFR Pharmacie)

DIRECTEUR DE THESE : Pr. ROBERT Jean-Michel, PU de chimie thérapeutique (UFR Pharmacie)

**ASSESEURS : Mme BUI VAN Thuy Mai, Pharmacien
Mme RADEMBINO Nathalie, Docteur en pharmacie**

Adresse de l'auteur : 13 rue de la pierre, 44340 BOUGUENNAIS