



**HAL**  
open science

**Dans quelle mesure les cadres nord-américain et européen ayant permis de stimuler la recherche et le développement pour les maladies rares sont-ils applicables aux maladies négligées ? Intérêt et limite de la perspective comparée entre maladies rares et maladies négligées**

Armelle Boillot

► **To cite this version:**

Armelle Boillot. Dans quelle mesure les cadres nord-américain et européen ayant permis de stimuler la recherche et le développement pour les maladies rares sont-ils applicables aux maladies négligées ? Intérêt et limite de la perspective comparée entre maladies rares et maladies négligées. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03229577

**HAL Id: dumas-03229577**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03229577>**

Submitted on 19 May 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2021

**DANS QUELLE MESURE LES CADRES NORD-AMÉRICAIN ET EUROPÉEN AYANT  
PERMIS DE STIMULER LA RECHERCHE ET LE DÉVELOPPEMENT POUR LES MALADIES  
RARES SONT-ILS APPLICABLES AUX MALADIES NÉGLIGÉES ?**

**Intérêt et limite de la perspective comparée entre maladies rares et maladies  
négligées**

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Armelle BOILLOT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 06/05/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

**Président du jury :** Professeur Muriel Cornet - Médecin, Professeur des universités

**Membres :** Docteur Patrice Trouiller (Directeur de Thèse) - Pharmacien  
Professeur Emmanuel Drouet - Pharmacien, Professeur des universités  
Docteur Bernard Pécol - Médecin

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2020 / 2021

Doyen de la Faculté - **Pr. Michel SEVE**  
 Vice-Doyen Pédagogie - **Mr Pierre CAVAILLES**  
 Vice-Doyen Recherche – **Pr. Walid RACHIDI**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emérite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042

Mise à jour le 11/05/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR 51042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

Mise à jour le 11/05/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	WARTHER	DAVID	DPM
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWE	DENIS	-

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire  
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection  
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
 CRI : Centre de Recherche INSERM  
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique  
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement  
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
 IAB : Institute for Advanced Biosciences  
 IBS : Institut de Biologie Structurale  
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
 MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel  
 MCF : Maitre de Conférences des Universités  
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
 PRAG : Professeur Agrégé  
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
 PU : Professeur des Universités  
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 SYMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
 UMR : Unité Mixte de Recherche  
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

## Remerciements

À **Madame le Professeur Muriel Cornet**, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et d'évaluer ce travail. Merci pour votre disponibilité pour les étudiants et merci pour la qualité de vos enseignements. Recevez ici toute ma reconnaissance.

À **Monsieur le Professeur Patrice Trouiller**, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour tous vos conseils et pour les discussions passionnantes que nous avons eues ensemble. Vos convictions ainsi que votre engagement pour la santé publique et contre les maladies négligées sont un formidable exemple pour les étudiants. Recevez ici l'expression de mon profond respect.

À **Monsieur le Professeur Emmanuel Drouet**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Merci également pour vos enseignements à la faculté de pharmacie. Soyez assuré de toute ma gratitude.

À **Monsieur le Docteur Bernard Pécoul**, merci d'avoir accepté de juger cette thèse de pharmacie. C'est un honneur de vous compter dans ce jury, vous qui œuvrez tous les jours pour l'accès à la santé des populations les plus délaissées. Veuillez croire en ma respectueuse considération.

À mon mari, Franco, et à notre petit garçon, Victor, merci pour votre présence de tous les jours et merci pour votre grand soutien dans ce travail.

À mes parents, merci pour votre immense soutien dans mes études, pour les relectures de cette thèse que vous avez effectuées et pour vos conseils toujours avisés.

Je dédie également ce travail à mes grands-parents.

À mon frère, Louis, et à ma sœur, Jeanne, merci pour votre aide, pour vos commentaires toujours pertinents et pour les débats que nous avons eus sur ce sujet de thèse.

À Astrid, Valentine, Pauline et Marc avec lesquels j'ai commencé mes études et pour tous les moments de joie passés ensemble.

À mes amies de la faculté de pharmacie, Laura, Marion, Morgane, Mathilde, Camille et Marlène avec lesquelles j'ai de si bons souvenirs !

## Table des matières

Remerciements .....	5
Liste des tableaux et des figures .....	11
Liste des abréviations.....	14
Introduction .....	19
1. Maladies rares et maladies négligées : intérêt de la perspective comparée .....	21
1.1 Définitions générales des principaux concepts .....	21
1.1.1 Santé et maladie.....	21
1.1.2 Médicament .....	23
1.1.3 Maladies négligées .....	26
1.1.4 Médicaments indigents.....	30
1.1.5 Maladies rares .....	31
1.1.6 Médicaments orphelins.....	33
1.2 Les maladies négligées et les maladies rares : des pathologies historiquement délaissées par la recherche.....	34
1.2.1 Historique des maladies négligées .....	34
1.1.2 Historique des maladies rares .....	40
1.3 Intérêt de l'approche comparative entre maladies rares et maladies négligées .....	43
2. La situation des maladies négligées : un groupe large de maladies tropicales infectieuses faisant l'objet d'une prise de conscience progressive.....	46

2.1	Présentation clinique des dix-sept maladies négligées .....	46
2.2	Épidémiologie des maladies négligées .....	68
2.2.1	Dix zones géographiques identifiées .....	69
2.2.2	Les facteurs de risque communs identifiés .....	71
2.2.3	Prévalence et zones géographiques touchées par les dix-sept maladies négligées.....	74
2.3	Médicaments indiqués dans les dix-sept maladies négligées et leur accès .....	79
2.4	Le fardeau des maladies négligées : enjeux sanitaires, économiques et sociaux .....	102
2.5	Principaux acteurs dans la lutte contre les maladies négligées et leurs actions .....	107
2.5.1	Les acteurs publics .....	107
2.5.2	Les organismes multilatéraux.....	109
2.5.3	Les industriels.....	114
2.5.4	Les organisations philanthropiques .....	116
2.6	État des lieux de la recherche et du développement pour les maladies négligées : points forts et insuffisances .....	120
3.	L'expérience des maladies rares : le rôle décisif de la loi américaine et du règlement européen pour soutenir la recherche et le développement.....	131
3.1	L'exemple américain : l' <i>Orphan Drug Act</i> (1983) .....	131
3.1.1	Obtention du statut de médicament orphelin aux États-Unis .....	133
3.1.2	Incitations et aides résultant de l'obtention du statut de médicament orphelin .....	135
3.1.3	Résultats des initiatives mises en place : un bilan très positif.....	149

3.2	Le règlement européen pour les maladies rares (1999) : une adaptation au cadre européen de l' <i>Orphan Drug Act</i> .....	157
3.2.1	Obtention du statut de médicament orphelin en Europe.....	158
3.2.2	Incitations et aides résultant de l'obtention du statut de médicament orphelin .....	162
3.2.3	Résultats des initiatives mises en place : un bilan très positif.....	172
4	Dans quelle mesure les cadres nord-américain et européen ayant permis de stimuler la recherche et le développement pour les maladies rares sont-ils applicables aux maladies négligées ? Quelles mesures semblent efficaces ? .....	180
4.1	Repenser la gestion de la propriété intellectuelle et l'exclusivité commerciale .....	181
4.2	Adapter le mode de financement des projets.....	186
4.3	Optimiser les modalités d'enregistrement et l'accès aux nouveaux traitements.....	190
4.4	Favoriser les partenariats public-privé .....	197
4.5	Encourager le transfert de technologies et de connaissances vers les pays en développement .....	199
5	Étude de cas : le développement réussi du fexinidazole, contre la trypanosomiase humaine africaine .....	207
5.1	Historique de la recherche et du développement du fexinidazole, historique d'un partenariat innovant .....	207
5.2	Études cliniques et particularités .....	209
5.3	Financement du projet.....	211
5.4	Coût du traitement et chaîne d'approvisionnement.....	213

5.5	Innovation ouverte, partenariat public-privé et propriété intellectuelle.....	214
5.6	Aspects réglementaires.....	215
	Conclusion.....	217
	Bibliographie .....	221

## Liste des tableaux et des figures

Tableau I - D'après le LEEM, les principaux marchés pharmaceutiques dans le monde en 2008 et 2018 .....	25
Tableau II – D'après MSF, présentation des maladies liées a la pauvreté et des maladies négligées .....	29
Tableau III - Issu du manuel PILLY ed. 2016, traitements de la lèpre.....	81
Tableau IV – D'après Castillo-Riquelme et al., tableau présentant le coût moyen prévu par patient, pondéré par les modes de recherche et d'utilisation des soins (en dollars US) .....	93
Tableau V - D'après l'OMS, présentation de l'évolution des DALYs pour les maladies négligées, entre 2000 et 2016.....	104
Tableau VI – Tableau traduit d'un article d'Olesen O et al., les financements de la recherche sur les maladies tropicales négligées : nombre de projets et contribution de l'Union européenne par maladie.....	113
Tableau VII - Principaux pays bénéficiaires d'investissements à destination de la R&D contre les maladies négligées, d'après les données issues du G-Finder .....	125
Tableau VIII - Issu d'un article de Pedrique et Al., Nouveaux traitements approuvés ou recommandés (2013) .....	128
Tableau IX - Composition d'un dossier de demande de statut de médicament orphelin, aux États-Unis .....	134
Tableau X – Issu de EY analysis (2015), montants moyens des crédits d'impôts permis par l' <i>Orphan Drug Act</i> .....	138
Tableau XI - D'après la FDA, demandes de désignations <i>Breathrough Therapy</i> , reçues par la FDA entre 2013 et 2017.....	146

Tableau XII – Composition d’un dossier de demande de statut de médicament orphelin, en Europe .....	162
Tableau XIII – Tableau de l’EMA, présentation des réductions applicables aux entreprises dont le traitement bénéficie d’un statut de médicament orphelin .....	167
Tableau XIV – Tableau d’Evaluate Pharma, projection des dix plus grosses ventes de médicaments orphelins en 2022 .....	177
Tableau XV – Fexinidazole : Coûts alloués par phase au développement du fexinidazole, entre 2005 et 2019 .....	212
Tableau XVI – Fexinidazole : principaux donateurs et montants des dons, entre 2005 et 2019 ...	212
Figure 1 – Issu d’un article de Peter J. Hotez et al., les dix « hotspots » de maladies négligées dans le monde .....	70
Figure 2 – Issu du manuel PILLY ed. 2016, caractéristiques des anti-leishmaniens majeurs .....	88
Figure 3 - Financement alloué à la R&D contre les maladies négligées (en millions d'euros), d'après les données issues du G-Finder .....	121
Figure 4 - Principaux bailleurs de fonds entre 2010 et 2018 (financements en millions d'euros), d'après les données issues du G-Finder .....	124
Figure 5 - Types de recherche entre 2010 et 2018 (financements en millions d'euros), d'après les données issues du G-Finder .....	126
Figure 6 - Répartition des financements de recherche contre les maladies négligées : top 3 (en millions d'euros), d'après les données issues du G-Finder.....	127
Figure 7 – Figure publiée par l’OMS en 2015, présentation de l'aide étrangère et cibles pour les investissements contre les maladies négligées.....	130

Figure 8 – Figure de M. Seuss, présentation de la progression des désignations de médicaments orphelins et des autorisations de mise sur le marché, entre 1983 et 2016, aux États-Unis .....	149
Figure 9 - D'après les données disponibles de la FDA, part des médicaments désignés en amont comme orphelins sur le nombre total des approbations, entre 2000 et 2016, aux États-Unis .....	151
Figure 10 – Figure de Kathleen Miller et al., approbations des traitements auparavant désignés comme orphelin, par aires thérapeutiques.....	152
Figure 11 – Processus d’obtention du statut de médicament orphelin, en Europe.....	161
Figure 12 – Graphique de l'EMA, nombre de médicaments ayant reçu le statut de médicament orphelin, entre 2001 et 2019, en Europe .....	173
Figure 13 – Graphique de l'EMA, nombre de médicaments désignés comme orphelins et autorisés par la suite sur le marché, en Europe.....	174
Figure 14 – Graphique de l'EMA, répartition des autorisations de mise sur le marché orphelines initiales, entre 2000 et 2019, en Europe .....	175

## Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADPIC	Aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APOC	<i>African Programme for the Control of Onchocerciasis</i>
ASAQ	<i>Artesunate and amodiaquine</i>
BCG	Vaccin bilié de Calmette et Guérin
BRIC	Brésil, Russie, Inde, Chine
CA	Chiffre d'affaires
CBER	<i>Center for Biologics Evaluation and Research</i>
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CDER	<i>Center for Drug Evaluation and Research</i>
CE	Communauté européenne
CEE	Communauté économique européenne
CHANCE	Chirurgie, Antibiotiques, Nettoyage du visage, Changements Environnementaux
CHMP	<i>Committee for Medicinal Product for Human Use</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CRP	Protéine C réactive
DALY	<i>Disability-Adjusted Life Year</i>

DEC	Citrate de Diéthylcarbamazine
DECIT	<i>Department of Science and Technology</i>
DEET	N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide
DNDi	<i>Drugs for Neglected Diseases initiative</i>
ECG	Électrocardiogramme
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GAHI	<i>Global Atlas of Helminth Infections</i>
GAT	<i>Global Atlas of Trachoma</i>
GET20	<i>Global Alliance for the Elimination of Trachoma</i>
GSK	GlaxoSmithKline
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals</i>
ICT	Méthodes immunochromatographiques
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IHA	<i>Indirect Hemagglutination Assay</i>
IM	Intramusculaire
IMPD	<i>Investigational Medicinal Product Dossier</i>
IND	<i>Investigational New Drug Application</i>
IRM	Imagerie à résonance magnétique
ITI	<i>International Trachoma Initiative</i>

IV	Intraveineux
J	Jour
JC	Jésus Christ
kg	Kilogramme
LC	Leishmaniose cutanée
LCM	Leishmaniose cutanéomuqueuse
LEEM	Les entreprises du médicament
LV	Leishmaniose viscérale
mg	Milligramme
MPP	<i>Medicines Patent Pool</i>
MSD	Merck Sharp and Dohme
MSF	Médecins sans frontières
NECT	<i>Nifurtimox-Eflornithine Combination Treatment</i>
NORD	<i>National Organisation for Rare Disorders</i>
ODA	<i>Orphan Drug Act</i>
ODD	<i>Orphan Drug Designation</i>
ODTC	<i>Orphan Drug Tax Credit</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONG	Organisation non gouvernementale
OOPD	<i>Office of Orphan Products Development</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PDUFA	<i>Prescription Drug User Fee Act</i>
PDP	<i>Product Development Partnerships</i>

PME	Petites et moyennes entreprises
PPE	Prophylaxie post-exposition
PPP	Partenariat public-privé
PRV	<i>Priority Review Voucher</i>
R&D	Recherche et développement
RDC	République démocratique du Congo
REMO	<i>Rapid Epidemiological Mapping of Onchocerciasis</i>
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SAWP	<i>Scientific Advice Working Party</i>
SFFEM	Société française et francophone d'éthique médicale
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SME	<i>Small or Medium-size Enterprise</i>
TDM	Tomodensitométrie
TDR	<i>Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases</i>
THA	Trypanosomiase humaine africaine
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
UE	Union européenne
UNDP	<i>United Nations Development Programme</i>
UNICEF	<i>United Nations International Children's Emergency Fund</i>
URL	<i>Uniform Resource Locator</i>
US	<i>United States</i>
US NIH	<i>United States National Institute of Health</i>
US \$	<i>United States Dollar</i>

VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
WHO NTD	<i>World Health Organization Neglected Tropical Disease</i>
YLD	<i>Years of life lived with disability</i>
YLL	<i>Years of life lost</i>

## Introduction

Les maladies rares et les maladies négligées sont deux groupes de maladies bien distincts qui ont cependant en commun d'être historiquement délaissés par la recherche. Pour des raisons qui leur sont propres, il s'agit en effet de maladies non rentables, notamment pour les industriels, ce qui laisse les nombreux malades sans option thérapeutique satisfaisante.

Ce n'est pas convenable si l'on considère la Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé qui place le droit à la santé comme un droit fondamental.

La mise en place et la poursuite des mesures afin de promouvoir la recherche et le développement pour ces maladies, qui représentent deux problèmes de santé publique complexes, est indispensable.

Grâce à la loi américaine *Orphan Drug Act* (1983) et au règlement européen CE n° 141/2000 (1999), les maladies rares ne sont aujourd'hui plus tellement un groupe de maladies délaissées, dans les pays développés qui concentrent la majorité des efforts de recherche.

Considérant ce bilan positif, nous pouvons raisonnablement nous demander si les cadres nord-américain et européen ayant permis de stimuler la recherche et le développement pour les maladies rares sont applicables aux maladies négligées, dont la recherche est toujours insuffisante aujourd'hui.

La première partie de ce travail aura pour objectif de présenter l'intérêt de cette perspective comparée. Ensuite, la situation des maladies négligées, aujourd'hui, dans le monde

sera exposée. Puis nous nous attacherons à étudier *l'Orphan Drug Act* et le règlement européen relatifs aux maladies rares et leurs bilans particulièrement satisfaisants.

Enfin, nous chercherons à savoir si les mesures prises dans le cas des maladies rares, aux États-Unis et en Europe, sont applicables aux maladies négligées.

## **1. Maladies rares et maladies négligées : intérêt de la perspective comparée**

**Nous présenterons dans cette première partie les principaux concepts qui seront abordés tout au long de ce travail. Ainsi, seront définies les maladies rares et les maladies négligées, les médicaments orphelins et les médicaments indigents. Nous nous attacherons également à faire un bref historique de ces concepts.**

**Cette partie permettra de mettre en évidence l'intérêt de la perspective comparée entre maladies rares et maladies négligées.**

### **1.1 Définitions générales des principaux concepts**

#### *1.1.1 Santé et maladie*

La maladie se définit comme un état au cours duquel la santé est altérée. La santé est généralement décrite comme une bonne condition du corps et de l'esprit. La maladie se caractérise donc comme une altération de la santé, accompagnée d'un certain nombre de symptômes physiques.

La « santé », telle qu'elle est définie dans la Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), correspond à « *un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité* » (1).

La maladie de ce fait est, certes, une entité pathologique, c'est-à-dire un dysfonctionnement du corps, mais doit se définir plus largement, de manière multifactorielle : par des déterminants propres aux individus, sociaux, culturels et économiques. Autrement dit, il existe des déterminants individuels, de milieux de vie, de contexte global qui agissent dans le temps et dans l'espace, avec des poids différents. Ces éléments n'agissent pas seulement de manière isolée mais de manière concomitante et, parfois, en synergie.

Une bonne analyse de ces déterminants en santé est indispensable pour une meilleure prise en charge des maladies au sein d'un pays donné : la santé est en effet inégale entre les pays développés et les pays en voie de développement. Ces différents déterminants de santé, qu'il s'agisse des systèmes de soins, des conditions de vie ou des conditions de croissance, de vie et de travail des enfants, par exemple, participent de ces inégalités.

Le droit à la santé est un droit universel et, pour pallier ces inégalités, l'OMS a créé en 2005 la Commission des déterminants sociaux de la santé afin de promouvoir l'égalité en santé. Les recommandations générales de cette commission dans son rapport de 2016 sont (2) :

- « d'améliorer les conditions de vie quotidienne » ;
- « de lutter contre les inégalités » ;
- « de mesurer le problème, l'analyser et évaluer l'efficacité de l'action ».

### 1.1.2 Médicament

D'après le Code de la Santé Publique français de 1967, un médicament est défini comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques* » (3).

Au niveau européen, l'article 1, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE (4) caractérise le médicament comme « *(a) toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines; ou (b) toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical* ».

Dans ces deux définitions, le médicament est un produit de santé ayant une visée préventive, de diagnostic et curative afin d'améliorer un état pathologique. Il ne correspond donc pas uniquement à sa propriété curative comme il y est souvent réduit.

#### Règlementation et circulation

Les médicaments ne sont pas des produits de commerce anodins et obéissent à des règles strictes, dans le monde entier.

En Europe, les médicaments sont soumis aux règles du marché unique. L'Union européenne a la capacité d'évaluer, d'autoriser et de surveiller les médicaments sur son marché au travers de son agence compétente : l'*European Medicines Agency* (EMA). C'est cette agence qui permet ou non l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments, et ce, selon différentes procédures.

En Europe, les demandeurs d'AMM peuvent aussi choisir des procédures uniquement internes aux États-membres (sauf les médicaments biologiques qui doivent suivre une procédure centralisée).

Dans ce cas-là, ce sont les agences de santé de ces États qui ont la capacité d'évaluer, d'autoriser et de surveiller les médicaments qu'ils mettent sur le marché. En France, l'agence compétente est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Les réglementations dans le reste du monde dépendent des pays concernés. Aux États-Unis, par exemple, l'agence de santé est la *Food and Drug Administration* (FDA).

### Les médicaments dans un cadre plus général : économique, social et culturel

Si le médicament a pour but principal le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie, il est pertinent de souligner qu'il a également sa place dans un cadre plus général, qu'il soit économique, social ou culturel.

Tout d'abord, sur le plan économique, même si la moitié de la population mondiale n'a pas, aujourd'hui, un accès régulier aux médicaments, le poids économique des médicaments est important et croissant. L'industrie pharmaceutique concentre 70% de ses recettes dans les pays développés mais l'économie des médicaments évolue, surtout depuis la crise de 2008 avec une

part des marchés des pays émergents, notamment des « BRICS » (Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud) de plus en plus importante (5).

Selon l'organisation professionnelle des entreprises du médicament (LEEM), le marché mondial du médicament a été évalué en 2018 à plus de 1 046 milliards de US \$ de chiffre d'affaires (6). En comparaison, il représentait 200 milliards de US \$ en 1990. Le marché américain est le plus important et représente plus de 45% du marché mondial. L'Europe réalise près de 16% des parts de marché, le Japon plus de 7% et les pays émergents 10%.

	Pourcentage du marché mondial en 2018	Pourcentage du marché mondial en 2008
États-Unis	45,5%	37,6%
Chine	8,2%	Information indisponible
Japon	7,1%	9,9%
Allemagne	4,8%	5,3%
France	3,3%	5,5%
Italie	3,1%	3,3%
Royaume-Uni	2,3%	2,9%
Brésil	2,2%	Information indisponible
Espagne	2,2%	2,9%
Canada	2,1%	2,4%

**TABLEAU I - D'APRES LE LEEM, LES PRINCIPAUX MARCHES PHARMACEUTIQUES DANS LE MONDE EN 2008 ET 2018**

(6)

Ensuite, le médicament peut se définir dans son contexte social et culturel. Comme pour la maladie, l'analyse des représentations, des croyances et des cultures permet d'expliquer les motivations, parfois également les réticences, des malades aux médicaments.

Il apparaît nécessaire de connaître les déterminants en santé évoqués précédemment avant d'engager une thérapeutique ou encore pour mener des programmes de santé. Le rôle des médecines et des pharmacopées traditionnelles est également à considérer : la culture des patients ne doit pas être négligée, l'adhésion ou non à certains médicaments traduisant souvent des croyances.

### 1.1.3 Maladies négligées

Le terme de négligence vient du latin *neglegentia* signifiant « *oubli de ses devoirs* ». Les maladies négligées (ou *neglected diseases* en anglais) sont des maladies tropicales infectieuses transmissibles (virales, bactériennes ou parasitaires) qui affectent un grand nombre de patients à faible revenu, dans les pays en voie de développement. Il est en ce sens possible de parler de maladies liées à la pauvreté. Dans les pays en voie de développement, elles sont aujourd'hui l'une des principales causes de mortalité et de morbidité.

Ces maladies sont dites « négligées » principalement pour trois raisons.

Premièrement, elles ne constituent pas un enjeu de santé publique pour les pays industrialisés détenant quasiment le monopole de la recherche et du développement pharmaceutique. En d'autres termes, elles sont négligées de l'industrie pharmaceutique, des centres de recherche et

des pouvoirs publics qui ne voient pas en elles un marché rentable comme peut l'être la recherche en oncologie ou contre les maladies cardiovasculaires, par exemple.

Deuxièmement, elles sont dites négligées car il n'existe tout simplement pas de traitements adaptés pour les soigner ou ceux-ci sont inadéquats (7).

Troisièmement, ces pathologies peuvent également être qualifiées de négligées car il s'agit de maladies anciennes qui désintéressent les chercheurs alors que les maladies émergentes constituent de nouveaux défis pour eux.

La liste des maladies négligées est aujourd'hui définie par l'OMS (8). D'après l'organisation non gouvernementale Médecins Sans Frontières (MSF) (9), si les maladies négligées sont toutes des maladies liées à la pauvreté, les maladies liées à la pauvreté ne sont, à l'inverse, pas toutes des maladies négligées.

Ainsi, la fièvre typhoïde, la tuberculose, le virus de l'immunodéficience humaine / syndrome d'immunodéficience acquise (VIH/SIDA), le paludisme, les pneumonies et méningites bactériennes, les maladies diarrhéiques sont des maladies liées à la pauvreté ; elles ne sont néanmoins pas des maladies dites « négligées ». En effet, on remarque que des efforts plus importants sont déployés contre ces maladies, avec un engagement plus fort de la communauté internationale et de la communauté des chercheurs. Le montant des financements alloués à ces six maladies est beaucoup plus important que pour les maladies négligées.

	Maladies liées à la pauvreté	Maladies tropicales négligées, d'après l'OMS
Fièvre typhoïde	X	
Tuberculose	X	
VIH/SIDA	X	
Paludisme	X	
Pneumonie et méningite bactériennes	X	
Maladies diarrhéiques	X	
Schistosomiase (bilharziose)	X	X
Cysticercose / Taeniose	X	X
Géohelminthiases	X	X
Dracunculose (ou maladie du ver de Guinée)	X	X
Trématodoses d'origine alimentaire	X	X
Echinococcose	X	X
Dengue et Chikungunya	X	X
Lèpre	X	X
Filariose lymphatique (ou éléphantiasis)	X	X
Rage	X	X
Ulcère de Buruli	X	X
Trachome	X	X
Onchocercose (ou cécité des rivières)	X	X
Tréponématoses endémiques (pian, bétel ou syphilis endémique)	X	X
Leishmaniose (incluant kala azar)	X	X

Maladie du sommeil (ou trypanosomiase humaine africaine)	X	X
Maladie de Chagas (ou trypanosomiase humaine américaine)	X	X

**TABLEAU II – D'APRES MSF, PRESENTATION DES MALADIES LIEES A LA PAUVRETE ET DES MALADIES**

**NEGLIGEES**

(9)

En 2012, l'Organisation mondiale de la santé propose une classification des différentes maladies : types I, II et III, qu'il convient par ailleurs d'appliquer à la classification des maladies négligées. Prenant en compte les richesses des pays, les niveaux de développement des pays et l'impact de la maladie par l'incidence au sein des populations touchées, elle devient très pertinente.

Ainsi :

- les **maladies de type I** se retrouvent dans les pays développés et dans les pays en voie de développement. On estime qu'une grande partie de la population mondiale y est vulnérable. C'est le cas des cancers, par exemple ;
- les **maladies de type II** touchent les pays développés ainsi que dans les pays en voie de développement. Leur incidence est cependant plus élevée dans ces derniers. Le VIH/SIDA ou la tuberculose en sont de bons exemples ;
- enfin, les **maladies de type III** touchent en très large majorité, voire exclusivement, les pays en développement. Il s'agit le plus souvent de maladies infectieuses tropicales. (10)

Les maladies négligées qui nous intéressent dans cet exposé correspondent à des maladies de type III et dans une moindre mesure de type II.

#### *1.1.4 Médicaments indigents*

Dans l'attente du développement de médicaments efficaces et adaptés aux maladies négligées, les médicaments utilisés pour ces maladies peuvent être appelés « médicaments indigents ».

En effet, l'inadaptation des traitements contre les maladies tropicales négligées peut être due à un vieillissement de la pharmacopée, à l'augmentation des résistances (qui peuvent être dues à un protocole incomplet ou au mésusage) ou encore au diagnostic retardé de la maladie.

Pour ces maladies, les traitements sont parfois les mêmes depuis plus d'un siècle. Leurs effets indésirables sont très importants, voire fatals (7).

De plus, pour un grand nombre de ces médicaments, l'utilisation ne vise pas les indications initiales ce qui entraîne de nombreux risques liés à leur administration.

Lorsque des traitements efficaces existent, les populations touchées ne sont pas en mesure de les obtenir à cause de leur coût trop élevé, généralement plus adaptés aux pays développés (11) ou parce qu'elles se trouvent dans des zones difficiles d'accès ; ou encore car l'utilisation de ces traitements nécessite des connaissances particulières - ou des infrastructures - que les populations locales n'ont pas.

Concernant leur réglementation, l'autorisation de mise sur le marché et la circulation des médicaments dits « indigents » suit aujourd'hui en Europe et dans le reste du monde les mêmes règles que les autres médicaments ; il n'existe pas de statut particulier pour ces médicaments, contrairement aux médicaments orphelins, comme nous le verrons dans la suite de cet exposé.

#### 1.1.5 Maladies rares

Une maladie peut être qualifiée de « rare » parce qu'elle ne touche qu'un nombre restreint de patients : le seuil européen est établi à 1 malade pour 2 000 personnes. La Commission européenne les définit comme « *des maladies entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique et dont la prévalence est si faible qu'elles nécessitent des efforts combinés particuliers* » (12).

En Europe, on compte aujourd'hui 6 000 à 7 000 maladies rares différentes (13), la multitude de maladies rares en fait donc un enjeu de santé publique primordial. On estime, en effet, à 30 millions le nombre de patients affectés par une maladie rare, ce qui représente approximativement entre 6 et 8 % de la population de l'Union européenne. (14)

La faible prévalence des maladies rares entraîne une expertise médicale limitée ce qui complique la prise en charge des patients et est, souvent, à l'origine d'une errance diagnostique. Les soins sont pour nombre de ces maladies inadaptés ou inexistantes. La recherche et le développement (R&D) des médicaments leur sont difficiles, étant donné les connaissances

réduites, les coûts des recherches et le faible nombre de malades pour une pathologie donnée. Ces difficultés font qu'aujourd'hui, un grand nombre de maladies rares sont délaissées par la R&D.

Il est néanmoins nécessaire de rappeler combien certaines maladies considérées auparavant comme rares se sont transformées en fléau épidémique pour le monde entier. Selon la définition fondée sur la prévalence, cela a été le cas du VIH/SIDA à partir des années quatre-vingts. Cet exemple insiste sur l'intérêt que nous devons leur porter (15).

Quelques exemples de maladies rares en Europe (répertoriées par l'association européenne Orphanet) :

- La drépanocytose (prévalence : 1-5 / 10 000)
- La paralysie supranucléaire progressive (prévalence : 1-9 / 100 000) ;
- L'hémophilie (prévalence : 1-9 / 100 000) ;
- La sclérose latérale amyotrophique (prévalence : 1-9 / 100 000) ;
- La mucoviscidose (prévalence : 1-9 / 100 000) ;
- La myopathie de Duchenne (prévalence : 1-9 / 100 000) ;
- La progeria (prévalence : < 1 / 1 000 000)

Les maladies rares présentent un certain nombre de caractéristiques communes. Elles sont très souvent des maladies génétiques, chroniques et dégénératives. Pour la moitié d'entre elles, elles apparaissent au cours de l'enfance et restent bien longtemps sans diagnostic. Il s'agit généralement de maladies incurables sans traitement. Même si les symptômes peuvent être pris en charge, le fait que le patient n'ait parfois aucun espoir thérapeutique a des conséquences psychologiques non négligeables. Ainsi la qualité de vie de ces patients est fortement diminuée et

la maladie devient vite un fardeau en matière de conséquences sociales, économiques et psychologiques, pour le patient lui-même, ainsi que pour son entourage. (16) (250)

Si l'on distingue un certain nombre de points communs, les maladies rares forment un groupe de maladies extrêmement hétérogène. D'une part, les maladies rares se caractérisent par des différences dans leur expression clinique, les types de patients atteints et les modes de prise en charge. D'autre part, et nous l'avons évoqué précédemment, certaines touchent un nombre très restreint de patients alors que d'autres touchent un plus grand groupe de malades. Enfin, les localisations géographiques peuvent être très variables.

#### 1.1.6 Médicaments orphelins

Les médicaments destinés à la prévention, au traitement et aux méthodes diagnostiques des maladies rares sont appelés « médicaments orphelins ».

Ils sont d'ailleurs définis, en Europe, comme des « *médicaments destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection rare entraînant une menace pour la vie ou d'invalidité chronique (touchant moins de 5 personnes sur 10 000) ou peu susceptible de générer suffisamment de profit pour justifier des dépenses de recherche et de développement* ». (17)

En Europe, les médicaments orphelins sont couverts par le règlement CE n° 141/2000 (18) et par son règlement d'application. Ce règlement est fondé sur plusieurs principes : économique, épidémiologique (de prévalence) et éthique. En effet, l'octroi du statut de médicament orphelin

grâce à ce règlement doit permettre de promouvoir la recherche et le développement des thérapies pour les maladies rares puisque les centres de R&D ne trouvent pas d'intérêt financier, dans des conditions normales de marché. Nous détaillerons ce règlement et ses initiatives dans la partie III.

Le statut de médicament orphelin peut également être octroyé pour un médicament retiré du marché notamment à cause d'une rentabilité insuffisante ou bien à cause de ses effets secondaires (19).

## **1.2 Les maladies négligées et les maladies rares : des pathologies historiquement délaissées par la recherche**

### *1.2.1 Historique des maladies négligées*

Les maladies aujourd'hui définies comme « maladies négligées » sont, pour beaucoup, des maladies anciennes. À titre d'exemples, ce qui correspondrait à des cas de paludisme sont rapportés dans des descriptions de la Collection Hippocratique du IVème-IIIème siècle avant J.C. et l'on retrouverait aussi des références à la lèpre dans la Bible (20). Des chercheurs, grâce à des travaux récents de génétique, ont estimé qu'un certain nombre de maladies tropicales infectieuses négligées trouveraient leurs origines au paléolithique, chez les primates. Ces pathogènes auraient alors traversé la barrière des espèces et évolué pour être spécifiques de l'hôte humain (21).

Une partie importante de la recherche et le développement de médicaments contre les maladies tropicales infectieuses a une origine coloniale, même s'il existait déjà, dans les pharmacopées des populations locales, des traitements disponibles pour ces dernières.

La France ainsi que quelques-unes des autres grandes puissances coloniales d'alors (en particulier le Royaume-Uni, le Portugal, l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne) ont joué un rôle dans l'identification, la compréhension et la maîtrise de ces maladies infectieuses.

Au début, il est vrai que la recherche et le développement concernaient les expatriés et, ensuite, dans une moindre mesure, les populations présentes dans les colonies. Ainsi, des traitements contre les maladies tropicales infectieuses ont été mis au point à la toute fin de la période coloniale, essentiellement dans les années 1950-1960. Le mélarsoprol contre la maladie du sommeil (1949), le nifurtimox contre la maladie de Chagas (1960), la chloroquine contre le paludisme (1945) en sont des exemples (22).

Dès le XVII<sup>ème</sup> siècle, les campagnes maritimes (qu'elles soient militaires ou commerciales) qui se multiplient se font dans un environnement sanitaire ignoré et les pertes humaines aux cours des premières expéditions sont dramatiques. Ainsi, la campagne de Madagascar par les Français (en 1895) cause la mort de plus de 5 700 soldats alors que seulement 25 d'entre-deux meurent au combat (23). Au début du XIX<sup>ème</sup> siècle, on estime que la moitié des soldats français, anglais ou portugais meurent avant la fin de leur première année dans les colonies, en zones tropicales (24).

Le professeur Mahé, médecin de la Marine française écrit, de retour du Congo en 1875 : « *Là-bas sur les rives empestées de l'Atlantique, vous rencontrerez le redoutable sphinx de la malaria, pernicious Protée, le fantôme délirant du typhus, le spectre livide et glacé du choléra, le masque jaune du vomito negro. Défiez-vous ! De la terre et des eaux s'exhale un souffle empoisonné* » (25).

Rapidement, les colons sont accompagnés par des médecins lors de ces expéditions. Les pharmaciens également, de manière progressive, prennent part aux campagnes afin d'étudier les pharmacopées locales.

La formation des médecins, à l'époque coloniale, connaît un essor véritable et cette période est marquée par la découverte de certains pathogènes grâce à de grands scientifiques tels que Pasteur, Hansen ou Koch.

Concernant la France, le corps de santé coloniale est créé en janvier 1890 par un décret du Président Carnot. Ce corps de santé est composé de 5000 médecins, de pharmaciens et de personnel d'administration. À cette armée de spécialistes, s'ajoutent des hôpitaux, des dispensaires, des facultés ou des écoles de médecine et d'infirmiers ainsi que des instituts de recherche. Un service mobile de médecine, particulièrement utile lors d'épidémies mais aussi destiné à la rencontre de populations éloignées des villes, est également créé. (26)

Les apports en santé publique des puissances coloniales dans leurs colonies, ainsi que leur soutien en matière de prévention et de lutte contre les maladies tropicales ne sont pas négligeables. La France, par exemple, permet la création d'instituts dans les colonies, de réseau de coopération internationale et d'associations de lutte contre les maladies et pour la recherche (23).

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, la France ainsi que l'Angleterre jouent un rôle prépondérant en matière de santé publique internationale. Sous leur impulsion, se tiennent les premières conférences internationales en hygiène. Les discussions portent sur les maladies épidémiques qui menaçaient

les pays occidentaux ou qui pouvaient avoir un impact négatif sur les colonies. Ces différents sommets sont à l'origine de la création de l'OMS en 1945. (27)

De manière progressive, les avancées de la science en matière de médecine tropicale ne s'adressent plus seulement aux colons mais aussi aux populations locales. Cependant, il est important de souligner que ces avancées visaient en priorité l'économie coloniale et dans un second temps, les indigènes. La prise en charge des maladies infectieuses tropicales chez les populations indigènes répond d'abord - et surtout - à des impératifs économiques (pour dynamiser les empires coloniaux et en exploiter leurs ressources, il est essentiel de disposer d'individus en bonne santé) et, de manière secondaire, à des impératifs de morale (23). En effet, l'objectif n'était pas tellement la justice sociale mais bien une mission civilisatrice, sans grand égard pour les populations locales.

Cette période marque néanmoins la structuration d'un système de santé dans les colonies. Les instituts de santé installés permettent un enrichissement des connaissances. De plus, les facultés de médecine qui y sont créées participent d'une diffusion importante du savoir. Certaines épidémies reculent alors progressivement dans ces territoires (23).

Néanmoins, à partir de la deuxième moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, la décolonisation marque la fin de cette époque et l'ère des décolonisations entraîne des périodes instables aboutissant souvent à l'abandon des programmes d'éradication des maladies tropicales infectieuses existants (28). La fin de la période coloniale laisse place, quelques années plus tard, à la création d'organisations non gouvernementales (ONG).

Pour illustrer ce propos, nous pouvons prendre l'exemple de la trypanosomiase humaine africaine (aussi appelée « maladie du sommeil »). Elle était bien présente dans les colonies africaines (en Afrique sub-saharienne notamment) et il était nécessaire de mener des recherches pour cette maladie car les colons y étaient exposés en nombre. En vérité, les raisons de l'accélération des recherches menées étaient complexes. Tout d'abord, des raisons scientifiques, ensuite des raisons plus politiques : une « course » avec les autres puissances coloniales européennes. Il s'agissait également d'un impératif moral, puisqu'il fallait justifier la présence européenne dans les colonies.

Les efforts menés par des scientifiques tels que Jamot (médecin militaire) au XX<sup>ème</sup> siècle, permirent une réduction du nombre de malades atteints de trypanosomiase humaine africaine. Ces médecins initièrent des programmes de dépistage, les patients diagnostiqués étaient isolés puis traités par l'atoxyl (dérivé de l'arsenic). Ainsi, en 1960, on comptait moins de 5 000 cas de trypanosomiase africaine (29) (30). Cependant, il est important de noter que les conditions dans lesquelles ont été menés ces programmes de dépistage de masse et de traitement n'ont pas toujours été réalisés dans des conditions éthiques. (31)

Après la période de décolonisation, la proportion de malades augmenta de nouveau rapidement, si bien qu'en 1990, l'OMS estima le nombre de nouveaux cas à 300 000 par an. De plus, compte tenu des effets indésirables - parfois mortels - de ce traitement ancien et de ses difficultés d'accès, il devenait nécessaire de trouver un nouveau traitement (32).

Nous reviendrons sur le cas de la trypanosomiase humaine africaine plus loin dans cet exposé.

Dans les années 1980 et 1990, le combat contre les maladies tropicales n'est pas suffisamment audible et la prise de conscience collective prend un certain temps. Un groupe travaillant sur les maladies négligées publie un état des lieux de la situation des maladies dorénavant appelées « maladies négligées », à la fin des années 1990. Ce fut l'aboutissement d'un long processus mené notamment avec la fondation Médecin Sans Frontières qui a permis la prise de conscience collective. Le concept de « maladie négligée » a ainsi émergé au début des années 2000 sous l'impulsion de groupes humanitaires (33) (34)

Dans son discours en décembre 1999, au moment de recevoir le prix Nobel de la paix au nom de MSF, le Docteur James Orbinski a d'ailleurs placé la lutte contre les maladies infectieuses des pays en développement comme prioritaire insistant sur l'importance de l'accès à la recherche et de l'accès aux médicaments : *« Aujourd'hui, nous sommes confrontés à une injustice croissante : plus de 90 % des décès dus aux maladies infectieuses surviennent dans les pays en développement. Des patients atteints du Sida, de la tuberculose, de la maladie du sommeil... meurent parce qu'ils n'ont pas accès aux médicaments essentiels qui pourraient les sauver. Ces traitements ne sont pas disponibles soit parce qu'ils sont trop chers, soit parce que leur production a été arrêtée car elle n'était pas rentable, soit enfin parce que la recherche et le développement de nouveaux traitements sont au point mort. Ces mécanismes d'exclusion sont les prochains défis auxquels nous devons faire face. Ce défi ne doit pas être seulement le nôtre, mais aussi celui des gouvernements, des organisations gouvernementales internationales, de l'industrie pharmaceutique et d'autres ONG. Ce que nous demandons en tant que membres de la société civile, ce sont des changements et non des gestes de charité ».* (35)

### 1.1.2 Historique des maladies rares

La notion de maladie rare est une notion apparue en premier lieu aux États-Unis, elle-même liée au concept de médicaments orphelins, apparu dès 1962. Les États-Unis furent en effet le pays précurseur dans la lutte contre les maladies rares et dans l'établissement d'un programme pour favoriser la R&D des traitements contre ces maladies. L'Europe s'en est beaucoup inspirée dans la période qui a suivi.

Si aujourd'hui les médicaments orphelins correspondent à une classe de médicaments à part entière, destinés aux maladies rares, ils représentaient auparavant une catégorie de médicaments très délaissés.

En 1962, les autorités demandent une preuve de l'efficacité de tous les médicaments mis sur le marché américain depuis 1938. Les traitements sont alors, en majorité, classés en deux catégories : (1) ceux répondant aux normes, c'est-à-dire testés et évalués positivement par les autorités compétentes sanitaires et (2) ceux retirés du marché, car non testés.

Les traitements n'entrant dans aucune de ces deux catégories, sont appelés « médicaments orphelins » : ils n'ont pas d'autorisation thérapeutique mais ont la dénomination « *for chemical purpose* » (traduisible en français par « pour usage chimique ») et restent disponibles dans les pharmacies des hôpitaux (36).

*L'American Society of Hospital Pharmacists* demande alors en 1968 que les autorités clarifient cette classification et que ces traitements obtiennent un véritable statut légal. Le terme

« orphelin » est ainsi étendu à tous les médicaments « mal dénommés » par les industries pharmaceutiques (37).

A partir de 1981, les médicaments orphelins désignent des médicaments ayant une faible rentabilité, même si leur intérêt médical est démontré. Dès lors, les premières initiatives prises pour faciliter la recherche et le développement des médicaments pour les maladies non rentables, dont font partie les maladies rares, voient le jour.

La définition du médicament orphelin (« *orphan drug* ») est complexe. En effet, si la catégorie la plus évidente sont les médicaments pour les maladies rares, le terme « orphelin » soulève à l'époque d'autres limites telles que :

- les médicaments à usage unique - comme les vaccins ou les outils pour le diagnostic ;
- les traitements indiqués dans les maladies chroniques - nécessitant de longues périodes de tests et ne convenant ainsi pas au marché habituel ;
- les substances qu'il n'est pas possible de breveter comme les molécules chimiques communément utilisées ou les substances naturelles ;
- les médicaments destinés à être utilisés pour les maladies des pays en voie de développement ;
- les médicaments déjà commercialisés, nécessitant une extension d'indication et qui ne sont pas des médicaments lucratifs (38).

Dès les années 70, les produits de santé contre les maladies rares sont déjà, pour les associations de patients inquiets du désintérêt des industriels du médicament, un problème de santé publique à part entière. Ce sont en effet ces associations de patients aux USA - et notamment la *National*

*Organisation for Rare Disorders* (NORD) - qui sont à l'origine des politiques sur les maladies orphelines.

Pendant une décennie encore, deux problèmes continuent de se poser : la non-lucrativité des médicaments et la notion de rareté de la maladie (c'est-à-dire à faible prévalence).

Ainsi, en 1983, la deuxième version de la loi américaine pour les médicaments orphelins (*Orphan Drug Act* (39)) promulguée par le Président Reagan résout ces deux problèmes. Cette loi encadre clairement le statut « d'orphelin » :

- la maladie doit toucher moins de 200 000 malades aux États-Unis ;
- ou la maladie peut toucher plus de 200 000 malades mais l'on doit avoir la certitude que son traitement n'est pas rentable, sur le territoire américain.

Ainsi, le concept de médicament orphelin, relatif aux maladies rares, voit le jour. La classification d'une maladie rare n'est, dès lors, plus faite selon des critères économiques mais selon des critères de prévalence (40). Il est intéressant de remarquer que l'accélération de la rédaction de l'*Orphan Drug Act* est fortement stimulée par l'émergence à la même époque du VIH/SIDA et la nécessité de trouver des traitements pour cette maladie considérée à l'époque comme « rare ».

Quelques années plus tard, l'Europe, à l'initiative de la France, s'inspire largement de l'expérience américaine et rédige en 1999 un règlement européen concernant les médicaments orphelins, avec le soutien des associations américaines (41). Une fois encore, ce sont les associations de patients en France et en Europe – et donc bien la société civile - qui ont permis cette prise de conscience collective.

Aujourd'hui, les maladies rares sont un enjeu de santé publique majeur. Elles sont médiatisées dans les pays développés grâce à des initiatives à vaste audience telles que le Téléthon en France (depuis 1987), la journée mondiale annuelle des maladies rares (organisée de manière symbolique le 29 février, se déroulant sinon le 28 février). Les associations de patients sont également visibles. Au niveau européen, l'association et le serveur d'informations Orphanet est devenu un effort européen en 2000 et il est financé par la Commission européenne. Orphanet recense les maladies rares ainsi que les médicaments orphelins et concourt également à l'amélioration de la situation des malades.

Cependant, trop de maladies orphelines restent aujourd'hui méconnues, mal diagnostiquées et mal traitées. (42)

### **1.3 Intérêt de l'approche comparative entre maladies rares et maladies négligées**

Le lien fort entre les maladies rares et les maladies négligées réside dans le fait qu'il s'agit, certes **d'enjeux majeurs de santé publique** mais qu'il s'agit aussi de **maladies délaissées des pouvoirs publics, des chercheurs et des industriels**. Elles sont victimes d'une **pénurie d'offres de traitements**. Cela est essentiellement dû au fait que ceux-ci ne sont **pas rentables** (du moins de prime abord) et ne permettent **pas un retour sur investissement suffisant** : la durée des recherches et du développement est très longue, les coûts sont très élevés et les résultats aléatoires. **Le risque pris semble trop important** pour les industriels ou les instituts qui pourraient financer ces recherches et mettre sur le marché ce type de médicaments. Il n'y a **pas de budget** pour ce type de recherche dans les instituts publics notamment.

Les maladies rares et maladies négligées présentent néanmoins quelques différences que nous aborderons plus en détail. Tout d'abord, leurs histoires sont différentes, comme nous l'avons vu. Ensuite, les maladies rares, telles qu'elles sont définies, touchent des pays développés et ont une faible prévalence ; elles existent aussi dans les pays en voie de développement mais n'y ont pas d'existence sociale. Les maladies négligées, quant à elles, sont des maladies de pays en développement et ont une forte prévalence. Les maladies négligées touchent quasi exclusivement des foyers ayant un faible pouvoir d'achat. Enfin, les enjeux liés à la recherche et au développement sont également différents. Les maladies négligées sont des maladies infectieuses pour lesquelles on dispose généralement d'un grand nombre de données, contrairement aux maladies rares dont les connaissances sont plus limitées. Les modalités d'études cliniques diffèrent également. En effet, s'il est difficile de mener des études de phases II et III pour les maladies rares car on dénombre un petit nombre de patients, le problème du nombre de malades ne se pose pas pour les maladies négligées.

**Malgré ces différences, la pénurie ou l'inadéquation des traitements pour ces deux types de maladies est un point commun suffisamment important, nous permettant raisonnablement de les comparer.**

**A la suite de l'*Orphan Drug Act* américain (43), des initiatives pour stimuler la recherche et le développement pour les maladies rares sont mises en place avec le règlement CE de 1999 (18) et leurs résultats sont concluants ; ils résultent cependant pour l'essentiel d'une stratégie économique et pas toujours d'un véritable besoin en santé publique – nous le verrons plus largement dans la partie III.**

**Aujourd'hui, dans quelle mesure ces initiatives sont-elles transposables aux maladies négligées actuellement délaissées comme l'étaient, par le passé, les maladies rares ? Nous souhaitons, dans ce travail, étudier ces initiatives, évaluer leurs bénéfices, leurs limites et proposer une adaptation de ces mesures aux maladies négligées.**

## **2. La situation des maladies négligées : un groupe large de maladies tropicales infectieuses faisant l'objet d'une prise de conscience progressive**

**Cette seconde partie est une revue de la situation des maladies négligées dans le monde.**

**En premier lieu, nous présenterons, d'un point de vue clinique, les 17 maladies négligées, telles que définies par l'OMS ainsi que l'épidémiologie de ces maladies négligées, en mettant en exergue les facteurs de risque communs identifiés.**

**La suite sera dédiée à la revue des médicaments disponibles (outils de diagnostic, traitements préventifs et curatifs), leur disponibilité et leur coût dans les pays en voie de développement ainsi que le fardeau des maladies négligées, c'est-à-dire l'impact de ce groupe de maladies, sur la santé, la société et l'économie dans les pays endémiques.**

**Nous nous intéresserons enfin aux principaux acteurs impliqués dans la lutte contre les maladies négligées ce qui introduira, l'état des lieux de la R&D pour celles-ci, encore balbutiante.**

**Cette large partie nous permettra de mieux comprendre la situation complexe des maladies négligées afin de mieux en appréhender les besoins et les enjeux de R&D.**

### **2.1 Présentation clinique des dix-sept maladies négligées**

**La partie suivante expose la présentation clinique des maladies négligées et notamment :**

- le microorganisme impliqué ;**

- le mode de transmission de la maladie ;
- la période d'incubation ;
- les symptômes ;
- les facteurs de risque.

*NB : le choix a été fait de présenter les informations suivantes sous la forme de tableaux, suivant le même modèle, afin de faciliter la lecture. Il nous a semblé important de présenter toutes ces données, certes denses, dans le corps du texte.*

**Le but de ce chapitre est de faire un bref tableau clinique des maladies négligées, il ne s'agit en aucun cas d'un exposé détaillé de ces maladies.**

1- La lèpre ou maladie de Hansen (44) (45) (46) (47)	
Microorganisme impliqué	Bactérie : <i>Mycobacterium leprae</i>
Mode de transmission	L'humain est le seul réservoir. La contagiosité est faible ; la transmission est aérienne et se fait par des gouttelettes d'origine buccale ou nasale, lors de contacts étroits et fréquents avec un sujet infecté qui ne serait pas traité.
Période d'incubation	La période d'incubation est de 5 ans en moyenne mais peut atteindre 20 ans. Ensuite, la maladie évolue lentement.
Symptômes	<p>La lèpre présente différentes expressions cliniques, en fonction du statut immunitaire du patient.</p> <p>Le malade présente une atteinte des nerfs périphériques, de la peau, des muqueuses nasales et des voies aériennes supérieures.</p> <p>Les complications liées à la lèpre sont très nombreuses faute de traitement et entraînent des lésions permanentes de la peau, des membres, des yeux, ainsi que des déformations qui peuvent être responsables d'un handicap</p>

	fonctionnel marqué et d'une forte stigmatisation sociale.
Facteurs de risque	Le principal facteur de risque est la promiscuité avec des personnes malades. Il semblerait qu'il y ait des prédispositions génétiques qui favoriseraient le développement de la maladie, du moins pour le développement de la forme symptomatique.

2- Le trachome cécitant (48) (49)	
Microorganisme impliqué	Bactérie : <i>Chlamydia trachomatis</i>
Mode de transmission	La maladie se transmet par le contact de sécrétions oculaires de la personne infectée ; ce contact se fait par les doigts, des serviettes de bain ou des mouchoirs par exemple. La transmission est également possible par des mouches se nourrissant de sécrétions oculaires.
Période d'incubation	La période d'incubation est de 7 à 21 jours.
Symptômes	L'atteinte est oculaire et provoque une kérato-conjonctivite. L'expression de la maladie commence par une conjonctivite marquée et purulente. Ensuite, la partie intérieure de la paupière se sclérose et se retourne vers l'intérieur de l'œil ; les cils se retournent et frottent alors la cornée, entraînant des lésions cicatricielles qui sont à l'origine d'une cécité irréversible. Le trachome est dit « cécitant » après des expositions répétées à <i>c. trachomatis</i> .
Facteurs de risque	L'exposition répétée à <i>c. trachomatis</i> , les mauvaises conditions d'hygiène, la pauvreté et le surpeuplement sont les principaux facteurs de risque de la maladie. Le jeune âge et le sexe féminin sont également des facteurs de risques puisque ces groupes sont exposés de manière plus importante. En effet, la transmission est plus fréquente chez les enfants qui se frottent les yeux et les femmes sont plus en contact avec ces enfants touchés.

### 3 - L'ulcère de Buruli (50) (51) (52)

Microorganisme impliqué	Bactérie : <i>Mycobacterium ulcerans</i>
Mode de transmission	La bactérie est liée au système aquatique, le réservoir de la bactérie est hydro-tellurique. Cependant, le mode de transmission n'est pas formellement identifié. Les hypothèses sont que la transmission pourrait être transcutanée, <i>via</i> des microlésions ou <i>via</i> des punaises d'eau.
Période d'incubation	La période d'incubation est de quelques semaines à quelques mois.
Symptômes	La bactérie provoque de larges ulcérations cutanées qui sont délabrantes, douloureuses et très invalidantes pour le malade. Elles touchent plus particulièrement les membres.  La maladie évolue en trois stades consécutifs : <ul style="list-style-type: none"> <li>• La phase pré-ulcéralive : avec la présence d'un signe dermatologique tel qu'un nodule, une tuméfaction sous-cutanée, une papule ou une plaque indolore. La lésion passe, malheureusement, souvent inaperçue.</li> <li>• La phase d'ulcéralion : les premiers signes dermatologiques se transforment en de larges et profondes ulcérations cutanées qui s'accompagnent bien souvent de complications infectieuses.</li> <li>• La phase de cicatrisation et de séquelles : après plusieurs mois, les malades présentent des incapacités et invalidités liées aux ulcérations. Les récurrences sont fréquentes.</li> </ul> L'ostéite est une complication fréquente de l'ulcère de Buruli. Parfois, l'ulcère est si profond qu'il peut aussi toucher les muscles ou les tendons.
Facteurs de risque	Vivre à proximité d'un point d'eau est un facteur de risque identifié de l'ulcère de Buruli. Les femmes, qui vont au point d'eau, sont plus touchées que les hommes. Les enfants semblent plus atteints que les adultes. La co-infection avec le VIH rend la gestion de la maladie plus difficile.

### 4- La dracunculose (53) (54) (55)

Microorganisme impliqué	Helminthe : <i>Dracunculus medinensis</i>
Mode de	La transmission se fait par ingestion d'eau douce non filtrée contenant le

transmission et cycle de transmission	<p>cyclops - un petit crustacé - qui est l'hôte intermédiaire de la larve de <i>Dracunculus medinensis</i>. La larve passe ensuite la barrière intestinale de l'individu infesté.</p> <p>Un an environ après l'infestation, le ver femelle apparaît à la surface de la peau (souvent au niveau des membres).</p> <p>Pour soulager la douleur ou le prurit, les malades sont souvent tentés de tremper leur membre infecté dans l'eau ce qui cause la libération des larves, pouvant être à nouveau ingérées par un cyclops. Le cycle ainsi recommence.</p>
Période d'incubation	Un an environ après l'infection (période asymptomatique), le ver femelle émerge à la surface de la peau de la personne contaminée.
Symptômes	<p>L'émergence du ver femelle à certains endroits du corps est douloureuse et conduit parfois à des complications mécaniques. Cela est particulièrement préoccupant si le ver femelle émerge dans une articulation, dans la plèvre ou encore dans le péricarde.</p> <p>Les surinfections sont fréquentes, il faut notamment craindre une surinfection par le tétanos.</p> <p>Si la maladie n'est pas mortelle, elle est fortement handicapante pour les malades.</p>
Facteurs de risque	Vivre à proximité d'un point d'eau et boire de l'eau non filtrée sont les principaux facteurs de risque de la dracunculose.

5- La filariose lymphatique ou éléphantiasis (56) (57) (58) (59)	
Microorganisme impliqué	<p>Nématode, ver rond</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Wuchereria bancrofti</i> (90% des cas)</li> <li>- <i>Brugia malayi</i></li> <li>- <i>Brugia timori</i></li> </ul>
Mode de transmission	La transmission se fait par des moustiques, surtout du genre <i>Culex</i> mais aussi du genre <i>Anopheles</i> et <i>Aedes</i> .
Période d'incubation	La période d'incubation est de 6 mois à 1 an.
Symptômes	Le tableau clinique est dû au ver adulte. Les filaires adultes qui mesurent jusqu'à 10 cm pénètrent dans le système lymphatique et y vivent entre 5 et 8 ans. Les microfilaires (larves) circulent dans le sang.

	<p>Dans la majorité des cas, les patients sont asymptomatiques. Pour les patients présentant des formes symptomatiques, la maladie évolue généralement en deux phases.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une phase d'invasion ;</li> <li>• Une phase d'état au cours de laquelle les filaires adultes atteignent progressivement le système lymphatique et dilatent les vaisseaux lymphatiques, causant ensuite la rupture de ces vaisseaux. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Manifestations aiguës : lymphangites aiguës et crises débilitantes ;</li> <li>- Manifestations chroniques : adénopathies, hydrocèle jusqu'à l'éléphantiasis, lymphœdème. Cela se traduit par une augmentation importante et particulièrement douloureuse de certaines parties du corps comme les membres ou encore l'appareil génital.</li> </ul> </li> </ul> <p>Ces manifestations sont très handicapantes et sont la cause d'une forte stigmatisation sociale.</p>
Facteurs de risque	Les adultes vivant en zones endémiques sont plus à risque que les enfants.

6- La dengue (60) (61) (62)	
Microorganisme impliqué	Virus du genre <i>Arbovirus</i> , <i>Flavivirus</i> ; il existe 4 sérotypes.
Mode de transmission	La transmission à l'homme se fait par les piqûres de moustiques femelles infectées. Il s'agit principalement de l'espèce <i>Aedes aegypti</i> , <i>Aedes polynesiensis</i> mais également - dans une moindre mesure - d' <i>Aedes albopictus</i> .
Période d'incubation	La période d'incubation est de 2 à 7 jours ; la virémie apparaît en 2 à 7 jours.
Symptômes	<p>Il existe des formes asymptomatiques mais la dengue classique correspond à un syndrome pseudo-grippal, comprenant une fièvre plus ou moins importante, des myalgies, des rougeurs, des maux de tête ainsi qu'une sérieuse fatigue.</p> <p>La dengue peut néanmoins devenir une dengue sévère ou dengue hémorragique, la maladie évolue alors généralement en trois phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La phase fébrile (qui dure 2 à 7 jours) : le patient présente une fièvre élevée, des rougeurs apparaissent, il souffre de myalgies, de douleurs</li> </ul>

	<p>oculaires rétro-orbitaires et de photophobie. Des vomissements et une anorexie sont fréquents. On peut également observer des manifestations hémorragiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La phase critique (qui dure de 24 à 48h) : est la phase au cours de laquelle apparaissent des manifestations de l'état de choc. On observe chez les patients qui sont asthéniques, des vomissements importants, des saignements spontanés importants, de sévères douleurs abdominales, des hémorragies internes, une augmentation de volume du foie, une défaillance multi-organes... La fuite plasmatique sévère est à l'origine de l'état de choc du patient et son pronostic vital est alors engagé.</li> <li>• La phase de convalescence (si le malade survit à la phase critique) : est la phase au cours de laquelle l'état général du patient s'améliore.</li> </ul>
Facteurs de risque	<p>Les facteurs de risque identifiés sont l'urbanisation non maîtrisée, la mondialisation, la perturbation des écosystèmes, l'importance des précipitations et les températures élevées. Le réchauffement climatique est ainsi une des causes de l'augmentation et de l'expansion des cas de dengue. Les mouvements et transports internationaux ainsi que le tourisme sont à l'origine de l'expansion du moustique du genre <i>Aedes</i>.</p>

7- La leishmaniose (63) (64) (65) (66) (67)	
Microorganisme impliqué	<p>Protozoaire : <i>Leishmania</i></p> <p>Il existe 20 espèces différentes de <i>Leishmania</i>.</p>
Mode de transmission	<p>La transmission de la maladie est vectorielle. Le vecteur est un insecte phlébotome femelle infecté, appelé aussi « mouche des sables ». Il s'agit d'un insecte hématophage qui pique et infecte l'homme au cours d'un repas sanguin.</p> <p>L'homme est l'un des réservoirs et il existe d'autres réservoirs parmi lesquels des animaux domestiques ou des animaux sauvages comme les chiens, les rongeurs ou les primates.</p>
Période d'incubation	<p>La période d'incubation est variable et dure généralement entre 3 et 6 mois.</p>
Symptômes	<p>Le parasite peut se localiser dans la peau, dans les muqueuses ou dans les viscères conduisant ainsi à 3 types de leishmanioses :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La leishmaniose cutanée (LC) est la maladie la plus fréquente. Le malade</li> </ul>

	<p>présente des manifestations cutanées indolores avec une limite nette à type de taches noires et d'ulcères. On observe parfois des surinfections bactériennes. Ces manifestations cutanées sont ensuite à l'origine de cicatrices.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM) au cours de laquelle des lésions cutanées primaires apparaissent puis on observe chez les malades des destructions des muqueuses nasales, buccales, de la gorge, souvent très impressionnantes. Cela amène des complications et notamment des surinfections. Les atteintes possibles au niveau de l'œsophage et du larynx sont à l'origine de troubles graves de la déglutition et de la respiration.</li> <li>• La leishmaniose viscérale (LV) : il s'agit de la forme la plus grave, aussi appelée kala azar. Les malades présentent une forte fièvre, une pâleur cireuse qui est caractéristique, une splénomégalie plus ou moins accompagnée d'hépatomégalie et d'adénopathies. Les malades présentent également une pancytopenie. La maladie est mortelle si aucun traitement n'est administré.</li> </ul>
Facteurs de risque	<p>L'immunodépression est un facteur de risque de survenue de la maladie ; en effet la leishmaniose est souvent observée chez des patients VIH ou chez des patients traités par des immunosuppresseurs. La pauvreté, notamment à cause des logements insalubres, de la surpopulation des habitats et du mauvais assainissement de l'eau sont également des facteurs prédisposants. La déforestation et les barrages sont également la cause d'une augmentation des cas de leishmanioses. Enfin, les enfants sont plus touchés que les adultes.</p>

8- La cysticercose (68) (69) (70)	
Microorganisme impliqué	Helminthe : <i>Taenia solium</i>
Mode de transmission	<p>La maladie se transmet par les larves de <i>Taenia solium</i> présentes dans la viande de porc infectée qui serait crue ou mal cuite.</p> <p>L'homme peut être contaminé lorsque l'hygiène est insuffisante, par de la nourriture ou de l'eau souillée car, en déféquant, les porteurs humains de <i>Taenia</i> peuvent aussi contaminer l'environnement.</p>

Période d'incubation	<p>La période d'incubation est variable : de quelques mois à quelques années.</p> <p>Les personnes infectées par <i>T. solium</i> peuvent être asymptomatiques pendant plusieurs années.</p>
Symptômes	<p>Après l'ingestion des œufs, l'expression clinique et la sévérité de la maladie dépendent de la localisation de l'enkystement des larves :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La localisation cérébrale est à l'origine de la neurocysticercose, c'est la forme de la maladie la plus grave. La maladie peut présenter plusieurs types de manifestations cliniques : des manifestations épileptiques, un tableau d'hydrocéphalie, un tableau de méningoencéphalite, un déficit moteur ;</li> <li>• La localisation oculaire est à l'origine d'une importante gêne, d'une inflammation oculaire. Cette localisation peut également être la cause d'une cécité ;</li> <li>• La localisation sous-cutanée provoque des nodules mobiles sous la peau, ils sont généralement indolores ;</li> <li>• Il existe également parfois des localisations musculaires.</li> </ul> <p>Les kystes dans le système nerveux central et dans les yeux sont à l'origine des formes les plus graves.</p>
Facteurs de risque	<p>Les facteurs de risque identifiés sont : la pauvreté, le manque d'accès à l'eau potable, le mauvais assainissement de l'eau et l'hygiène précaire. La défécation en plein air et la présence de porcs dans l'environnement sont également des facteurs de risque de la maladie.</p>

9- La maladie de Chagas ou trypanosomiase américaine (71) (72) (73) (74)

Microorganisme impliqué	Protozoaire : <i>Trypanosomia cruzi</i>
Mode de transmission	<p>La transmission se fait par un vecteur : le triatome (ou réduve). Il s'agit d'une punaise hématophage qui pique l'homme et qui défèque au moment de la piqûre. La piqûre provoquant un grattage, l'homme s'inocule alors le parasite. Il peut également être contaminé en amenant les déjections qui contiennent le protozoaire au niveau des yeux, ou encore de la bouche.</p> <p>Il existe également d'autres types de transmission notamment l'ingestion d'aliments ou d'eau, souillés par les déjections de <i>T. cruzi</i>, la transmission mère infectée-enfant (grossesse ou accouchement) et, plus rarement, la transfusion de sang de patient infecté et les greffes d'organes issues d'un donneur infecté.</p>
Période d'incubation	La période d'incubation est en moyenne de 7 à 15 jours.
Symptômes	<p>La maladie évolue en plusieurs phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• première phase : la phase aigüe qui peut durer entre 4 à 8 semaines. Après la pénétration, la première phase correspond à une phase aigüe asymptomatique (ou pauci-symptomatique). Lors de cette phase, le malade peut présenter une lésion cutanée, des adénopathies, un œdème des paupières, des céphalées, une hépatosplénomégalie et de la fièvre. Chez les jeunes enfants, cette phase peut se compliquer de myocardites ou de méningo-encéphalites mortelles ;</li> <li>• seconde phase : la phase chronique indéterminée qui peut durer toute la vie. Cette phase est totalement asymptomatique ;</li> <li>• la maladie peut ensuite évoluer vers une autre phase chronique chez plus d'un tiers des patients. C'est la troisième phase ou phase chronique déterminée qui peut durer entre 10 et 30 ans. Il s'agit d'un stade de la maladie où le patient présente des complications irréversibles : digestives (mégacolon ou mégaesophage) ou cardiaques (myocardites). Elles sont dues à la localisation du parasite dans le muscle cardiaque ou digestif ainsi que dans le système nerveux périphérique (ce qui est plus rare). Cette phase est incurable et le pronostic vital du malade est alors engagé : le décès peut survenir des suites des atteintes cardiaques.</li> </ul>

Facteurs de risque	Le triatome se loge dans les failles des maisons pauvres. L'immunodépression est un facteur favorisant de la maladie, en particulier chez les patients atteints du VIH.
--------------------	---

10 – L'échinococcose (75) (76) (77) (78)	
Microorganisme impliqué	Helminthe (plathelminthe) <i>Taenia</i> échinocoque : <i>Echinococcus granulosus</i>
Mode de transmission	Le cycle infectieux du <i>taenia</i> se fait entre l'hôte définitif (canidé) et les hôtes intermédiaires dont l'homme fait partie. Ce dernier est infecté accidentellement, on parle alors d'une « impasse parasitaire ». Il peut se contaminer de deux manières : soit directement sur le pelage d'un chien, en s'infectant les mains ; soit en ingérant des aliments souillés par les fèces d'un canidé infecté.  Les autres hôtes intermédiaires sont - en particulier - le mouton et le dromadaire.
Période d'incubation	La période d'incubation sans aucun signe clinique peut durer des années, jusqu'à ce que les kystes atteignent une taille significative. La localisation de ces kystes est en premier lieu hépatique.
Symptômes	L'expression de la maladie est causée par le développement tissulaire de la larve à l'état adulte.  La maladie est généralement asymptomatique et la découverte peut être fortuite lors de la mise en évidence d'un kyste, parfois des années après l'infection.  Le kyste peut provoquer une tuméfaction abdominale, souvent indolore, pouvant déformer la paroi. Parfois, les malades décrivent une sensation de pesanteur abdominale.  La maladie se manifeste plus souvent par l'une de ses complications. Certains malades présentent ainsi une forme très compliquée qui est due à la fissure, à la suppuration, à la rupture ou à la surinfection du kyste ou encore à la compression des organes autour, à cause du volume du kyste. La rupture du kyste peut aussi être la cause d'un choc anaphylactique.  La localisation du kyste est souvent hépatique. La localisation abdominale des

	kystes peut être à l'origine de douleurs abdominales, de nausées ou de vomissements. D'autres localisations sont parfois observées au niveau des poumons, de la rate, des reins, du cerveau ou des muscles. Les localisations multiples sont possibles.
Facteurs de risque	Les facteurs de risques identifiés sont la promiscuité de canidés infectés, l'ingestion d'aliments souillés par l'helminthe et les habitations dans des zones d'élevages. Les personnes travaillant dans les élevages sont plus à risque.

### 11 – La trypanosomiase africaine ou maladie du sommeil (79) (80) (81) (82)

Microorganisme impliqué	<p>Un protozoaire : parasite trypanosome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Trypanosoma brucei gambiense</i>, responsable de 98% des cas, en Afrique de l'Ouest et Afrique centrale ;</li> <li>• Ou, dans une moindre mesure, <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>, responsable des cas en Afrique orientale et Afrique australe.</li> </ul>
Mode de transmission	<p>La transmission est vectorielle, par une piqûre de la mouche hématophage du genre glossine, appelée aussi « mouche tsé-tsé ». La mouche est elle-même infectée par des animaux ou des hommes infectés.</p> <p>La transmission est également possible entre une mère et son fœtus au travers de la barrière placentaire, ou encore <i>via</i> un accident d'exposition au sang. La transmission par voie sexuelle est possible mais cependant elle est très rare.</p>
Période d'incubation	L'incubation est silencieuse et dure en moyenne entre une et trois semaines.
Symptômes	<p>La maladie évolue généralement en deux phases.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Première phase : la phase lymphatico-sanguine qui peut durer de plusieurs semaines à plusieurs années. Le malade présente des signes non spécifiques qui sont dus à la multiplication du trypanosome dans les tissus sous-cutanés, dans la circulation sanguine ainsi que dans la circulation lymphatique. Ces signes cliniques peuvent être : une altération de l'état général, de la fièvre, des céphalées, des douleurs articulaires, un prurit intense, des éruptions (érythémateuses, maculeuses ou papuleuses) ou des adénopathies cervicales.</li> </ul> <p>Les malades peuvent également présenter des signes spécifiques comme</p>

	<p>une hépatomégalie, une splénomégalie, des lésions oculaires, des œdèmes des membres ou encore des troubles cardiovasculaires ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième phase : la phase de polarisation cérébrale, aussi appelée phase méningo-encéphalique. Les symptômes sont nombreux et entraînent une modification du comportement et des troubles psychiques, un état confusionnel, des troubles sensitifs et moteurs. Les malades présentent également de graves troubles du sommeil.</li> </ul> <p>En l'absence de traitement, la maladie est mortelle en quelques années.</p>
Facteurs de risque	<p>Les facteurs de risque de cette maladie sont la pratique de la pêche, la pratique de l'agriculture, l'élevage, la chasse et le contact - de manière générale - avec des animaux qui seraient infectés.</p> <p>La vie en communauté ou en campement, là où la densité de population est forte, est un facteur supplémentaire de risque de développer la maladie.</p>

#### 12- L'onchocercose ou cécité des rivières (83) (84)

Microorganisme impliqué	Un protozoaire, nématode : <i>Onchocerca volvulus</i> .
Mode de transmission	La maladie est transmise par une piqûre de simulie femelle, de l'espèce <i>Simulium</i> , qui est présente dans les petites rivières. Il s'agit d'une petite mouche hématophage qui infecte lors d'un repas sanguin et transmet le parasite à l'état de larve.
Période d'incubation	La période d'incubation est de 6 à 18 mois.
Symptômes	<p>Après la transmission, les larves migrent dans tout le corps et se logent dans les tissus sous-cutanés. Elles deviennent ensuite des filaires adultes et restent dans le tissu sous-cutané, sous la forme de nodules. Elles peuvent y vivre jusqu'à 15 ans. Les filaires adultes donnent ensuite des microfilaries qui peuvent se déplacer dans le corps humain ; qui vivent en moyenne 2 ans. Les symptômes de la maladie sont dus aux microfilaries et plus particulièrement aux réactions inflammatoires qu'elles provoquent. La gravité de la maladie est proportionnelle au nombre de filaires.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le syndrome cutané est une « gale filarienne » et associe des lésions cutanées, des infections de la peau, des démangeaisons importantes, un</li> </ul>

	<p>sévère prurit, une inflammation. Les nodules contenant les vers adultes sont localisés en sous-cutané.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le syndrome oculaire qui donne son nom de « cécité des rivières » est dû à la migration des microfilaires jusqu'à l'œil. Les microfilaires y meurent ce qui entraîne en réaction une inflammation importante de l'œil, amenant progressivement des troubles de la vue puis une cécité permanente et irréversible.</li> </ul>
Facteurs de risque	Les facteurs de risques identifiés sont l'habitat à proximité de rivières ou de ruisseaux, ainsi que les habitats isolés.

13- La rage (85) (86) (87)	
Microorganisme impliqué	Virus de la famille des <i>Rhabdoviridae</i> , genre <i>Lyssavirus</i>
Mode de transmission	<p>La maladie est présente chez certains animaux vertébrés à sang chaud, comme les mammifères, qui peuvent la transmettre à l'homme.</p> <p>Les chauves-souris sont le réservoir primitif ; la maladie est transmise ensuite aux carnivores sauvages (comme le renard, la moufette, le loup) ou domestiques (comme le chien et les chats). Certains herbivores peuvent néanmoins être atteints et également contaminer l'homme.</p> <p>Le virus est présent dans la salive de l'animal et est transmis à l'homme par morsure ou par léchage d'une plaie ou d'une muqueuse. La transmission est également possible par griffure.</p> <p>Sur une peau saine, la pénétration transcutanée n'est pas possible.</p>
Période d'incubation	La période d'incubation est en moyenne d'un à trois mois.
Symptômes	<p>Le virus se développe au niveau musculaire puis migre au niveau du système nerveux central puisque le virus est neurotrope.</p> <p>Après l'apparition des symptômes, la maladie est mortelle.</p> <p>Il existe deux formes principales : la forme furieuse et la forme paralytique.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La forme furieuse, également appelée rage diabolique ou rage spastique : le malade présente en premier lieu des fourmillements, il a de la fièvre. Rapidement, il est hyperexcité et agressif, il hurle, il présente une hypersudation, une hydrophobie et une aérophobie. La salivation est</li> </ul>

	<p>importante et le malade est dans l'incapacité de déglutir.</p> <p>Ensuite, il présente une hypoventilation et une arythmie cardiaque. Le décès survient rapidement, en quelques jours, par arrêt cardiorespiratoire.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La forme paralytique : le malade présente une paralysie progressive des muscles, une atteinte cardio-respiratoire puis il plonge dans le coma. Le décès survient ensuite.</li> </ul> <p>L'évolution de la maladie est cependant moins rapide que dans le cas de la forme furieuse puisque le décès survient entre le quatrième et le douzième jour alors qu'il survient entre le troisième et le cinquième jour dans le cas de la forme furieuse.</p>
Facteurs de risque	<p>La pauvreté est un facteur favorisant de la rage. L'habitat en milieu rural, le contact avec les animaux sont également des facteurs favorisants.</p> <p>Les enfants sont plus souvent atteints que les adultes car ils sont davantage mordus par les animaux.</p>

14- Le chikungunya (88) (89) (90) (91)	
Microorganisme impliqué	Virus : <i>Alphavirus</i> de la famille des <i>Togaviridae</i>
Mode de transmission	<p>La transmission se fait au travers de la piqûre d'un moustique tigre femelle <i>Aedes albopictus</i> infecté ou d'un moustique <i>Aedes aegypti</i>.</p> <p>Le moustique s'infecte au cours de son repas sanguin, sur un homme ou un animal infecté. Le moustique reste infecté toute sa vie - soit un mois environ.</p> <p>La transmission materno-fœtale est aussi possible.</p>
Période d'incubation	La période d'incubation est comprise entre deux et dix jours, en moyenne.
Symptômes	<p>La forme classique est un syndrome « <i>dengue-like</i> », associant une fièvre forte et éruptive, ainsi que des arthralgies sévères et invalidantes touchant principalement les extrémités des membres. Les malades peuvent également se plaindre de céphalées, de nausées.</p> <p>La fièvre et les éruptions cutanées disparaissent généralement en quelques jours mais les signes articulaires durent quelques semaines. Des douleurs persistent parfois pendant des mois, voire des années.</p> <p>Ont été rapportés des cas d'hépatites et d'encéphalites, des atteintes</p>

	ophtalmiques, des atteintes dermatologiques ainsi que des atteintes d'autres organes vitaux comme le cœur et le rein.
Facteurs de risque	<p>Parmi les facteurs de risque de la maladie, le premier est l'habitat à proximité de lieux de réplication du virus ou gîtes larvaires.</p> <p>La pauvreté, les situations de guerre et les changements climatiques, notamment les périodes de sécheresse sont également des facteurs favorisant. Dans ce dernier cas, les populations sont amenées à aller puiser de l'eau plus loin et stockent ainsi de l'eau douce dans des récipients qui peuvent ainsi devenir aisément des gîtes larvaires.</p> <p>Le réchauffement climatique est aussi un facteur de risque de la propagation du chikungunya puisque qu'il permet aujourd'hui le cycle de reproduction du moustique <i>Aedes</i>.</p> <p>Enfin, les mouvements et transports internationaux ainsi que le tourisme sont à l'origine de l'expansion du moustique du genre <i>Aedes</i>.</p>

15- Les tréponématoses endémiques (le pian, le bejel ou syphilis endémique) (92) (93) (94) (95)		
	Le pian	Le bejel ou syphilis endémique
Microorganisme impliqué	<i>Treponema pallidum subspecies pertenue</i>	<i>Treponema pallidum subspecies endemicum</i>
Mode de transmission	Le mode de transmission est extra vénérien, non congénital et se fait par contact direct (au travers d'une petite blessure, par exemple) d'une lésion avec la bactérie.	Le mode de transmission est extra vénérien et se fait par contact direct de lésions cutanées ou encore de muqueuses. La transmission est également possible <i>via</i> la vaisselle souillée par de la salive.
Période d'incubation	La période d'incubation est comprise entre 2 et 4 semaines.	
Symptômes	La maladie évolue en plusieurs stades. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Premièrement, une période infectieuse qui dure entre 3 et 6 mois (stade primaire d'infection puis stade secondaire de dissémination) avec apparition</li> </ul>	La maladie évolue en plusieurs stades. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Premièrement, une période infectieuse qui dure entre 3 et 6 mois (stade primaire d'infection puis stade secondaire de dissémination). Contrairement aux malades du pian, les patients ne</li> </ul>

	<p>d'un chancre pianique très contagieux - car rempli de bactéries. Des lésions cutanées apparaissent ensuite ainsi que des lésions des muqueuses, essentiellement de la bouche et du sillon inter-fessier. Les malades présentent également des atteintes des os longs par poussées.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S'ensuit une période de latence clinique, pouvant durer jusqu'à 15 ans.</li> <li>• Enfin, la maladie évolue en une période tardive non infectieuse avec une atteinte systémique qui entraînent des déformations et des invalidités chroniques. Par exemple, les malades peuvent présenter des ostéites, des perforations de la voute palatine ou des lésions cutanées.</li> </ul>	<p>présentent pas de chancre d'inoculation.</p> <p>Des lésions au niveau de la peau et des muqueuses apparaissent ensuite.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S'ensuit une période de latence clinique, pouvant durer jusqu'à 15 ans.</li> <li>• Enfin, la maladie évolue en une période tardive non infectieuse avec une atteinte systémique qui entraînent des déformations et des invalidités chroniques. Par exemple, les malades peuvent présenter des ostéites, des perforations de la voute palatine ou des lésions cutanées.</li> </ul>
Facteurs de risque	Les facteurs de risque identifiés sont la pauvreté, le manque d'hygiène, la promiscuité et le surpeuplement. Les enfants sont plus touchés que les adultes.	

16- La schistosomiase ou bilharziose (96) (97) (98) (99)	
Microorganisme impliqué	Ver parasite, plathelminthe : <i>Schistosoma haematobium</i> , <i>Schistosoma japonicum</i> et <i>Schistosoma mansoni</i> .
Mode de transmission	La transmission se fait par le passage à travers la peau de larves du parasite, dans les marais et les plans d'eaux douces. Le cycle parasitaire associe un cycle animal et un cycle humain. Le cycle requiert un hôte intermédiaire qui est un mollusque d'eau douce. L'hôte

	définitif est l'homme ou un autre mammifère (comme le rat ou le bœuf).
Période d'incubation	La période d'incubation est de quelques minutes.
Symptômes	<p>Le parasite infecte ensuite les vaisseaux sanguins de l'appareil digestif ou génito-urinaire.</p> <p>La maladie évolue en trois phases.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Premièrement, la phase initiale de pénétration qui associe une éruption maculo-papuleuse, une urticaire ainsi qu'un prurit.</li> <li>• Ensuite, la bilharziose aiguë - ou phase d'invasion - est une phase au cours de laquelle on observe une altération de l'état général, des manifestations immuno-allergiques, une fièvre, des céphalées.</li> <li>• Enfin, environ deux à trois mois après la contamination, apparaît la phase d'état appelée aussi bilharziose chronique. Le malade présente des symptômes causés par la réaction de l'organisme aux œufs du parasite. L'atteinte peut être urinaire, digestive, hépatique, vésicale, génitale, cutanée. Il existe des cas très rares où l'atteinte est neurologique, cardio-pulmonaire ou rénale. Les symptômes dépendent alors de la localisation du parasite.</li> </ul>
Facteurs de risque	<p>La pauvreté, l'absence d'hygiène et de latrines sont des facteurs favorisant de la maladie : le parasite évacué par les fèces de personnes malades peut terminer dans l'eau douce.</p> <p>Les enfants représentent une population particulièrement à risque parce qu'ils jouent ou prennent leur bain dans l'eau douce. Les femmes sont également un groupe à risque lorsqu'elles s'occupent du linge et qu'elles s'occupent des enfants dans l'eau douce.</p> <p>Les activités agricoles et de pêche représentent également un facteur de risque important.</p>

#### 17- Les trématodoses d'origine alimentaire (100) (101) (102) (103)

Microorganisme impliqué	Les trématodoses d'origine alimentaire sont causées par un groupe de trématodes dont les espèces les plus répandues sont : <i>Clonorchis</i> , <i>Opisthorchis</i> , <i>Fasciola</i> , <i>Fasciolopsis</i> et <i>Paragonimus</i> .
Mode de transmission	Le cycle est complexe et nécessite un ou plusieurs hôtes intermédiaires. Le premier hôte intermédiaire est un mollusque d'eau douce ; le second hôte

	<p>intermédiaire (la majorité des cas a besoin de ce deuxième hôte intermédiaire) est un poisson d'eau douce ou un crustacé. Enfin, l'hôte final est un mammifère.</p> <p>L'homme est généralement infesté accidentellement en ingérant le second hôte intermédiaire qui contient la forme larvaire du parasite. Celle-ci est présente dans des poissons, dans des crustacés ou dans des légumes crus.</p> <p>Précisions concernant les modes de contamination :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fasciolase : transmission par ingestion d'aliments d'origine végétale souillés ;</li> <li>• Clonorchiose et Opisthorchiase : transmission par ingestion de poissons crus, marinés ou fermentés infestés ou par les escargots ;</li> <li>• Fasciolopsiase : transmission par ingestion de plantes aquatiques ;</li> <li>• Paragonimose : transmission par ingestion de crustacés d'eau douce, crus ou pas assez cuits et infestés (écrevisses et crabes).</li> </ul>
Période d'incubation	<p>Les périodes d'incubation sont variables et dépendent du type de parasite. Généralement il faut quelques semaines pour donner un ver adulte, capable de donner des œufs.</p>
Symptômes	<p>Les symptômes dépendent de la location des vers adultes dans l'organisme.</p> <p><b>Trématodoses hépatiques</b></p> <p>Fasciolase : atteinte hépatique et biliaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La maladie évolue d'abord avec une phase aiguë - ou phase d'invasion - associant une hépatomégalie (parfois accompagnée d'une splénomégalie) et des manifestations allergiques. Le patient présente également une fièvre élevée, des troubles digestifs non spécifiques.</li> <li>• Apparaît ensuite la phase chronique - ou phase d'état - (3 à 6 mois après) avec une obstruction des canaux biliaires par les vers adultes, entraînant une inflammation de ces voies, un ictère, des coliques et une fibrose.</li> </ul> <p>Le tableau le plus sévère aboutit à une cholangite sévère et une cirrhose biliaire secondaire. On peut également voir la survenue d'un cholangiocarcinome, cancer particulièrement sévère des voies</p>

	<p>biliaires.</p> <p>Clonorchiose et Opisthorchiase : atteinte hépatique et des voies biliaires.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La maladie est le plus souvent asymptomatique : la charge parasitaire est faible. Le malade présente souvent une dyspepsie non spécifique avec une gêne gastro-intestinale et des signes digestifs tels que la diarrhée ou la constipation.</li> <li>• Il est possible de voir des complications telles que : une lithiase, une hépatomégalie, une pancréatite.</li> <li>• Les vers adultes se logeant dans les voies biliaires, ils sont la cause d'une inflammation et de fibrose des tissus attenants. Ceci peut évoluer vers un cholangiocarcinome, dans de rares cas.</li> </ul> <p><b>Trématodoses intestinales</b></p> <p>Fasciolopsiase : atteinte intestinale, souvent asymptomatique.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une première phase d'invasion dure environ 3 semaines, il s'agit d'une phase souvent asymptomatique.</li> <li>• La maladie peut évoluer ensuite vers une forme plus grave avec des lésions intestinales, là où se loge les vers adultes. Cela peut causer des douleurs abdominales, une obstruction intestinale, des diarrhées, des vomissements, un amaigrissement.</li> </ul> <p><b>Trématodoses pulmonaires</b></p> <p>Paragonimose : nécrose et fibrose du parenchyme pulmonaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient présente une altération de l'état général.</li> <li>• Les vers sont localisés dans le tissu pulmonaire ce qui cause des douleurs thoraciques, une toux et des crachats, une dyspnée. Ces symptômes font parfois confondre cette maladie avec une tuberculose.</li> <li>• Des localisations extra-pulmonaires ont déjà été observées, dans le cerveau et dans l'abdomen notamment.</li> </ul>
Facteurs de risque	<p>Les facteurs de risque sont liés aux habitudes alimentaires, les maladies étant causées par l'ingestion d'aliments crus et de plantes aquatiques en zones endémiques. La mauvaise conservation des aliments est également un</p>

	facteur de risque.
--	--------------------

18- Les géohelminthiases (104) (105) Ankylostome, Ascariose, Trichocéphalose	
Microorganisme impliqué	Vers, principalement des nématodes : <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Trichuris trichiura</i> , <i>Necator americanus</i> .
Mode de transmission	La transmission se fait principalement par ingestion des œufs du parasite au travers d'aliments et d'eau. Ceux-ci sont généralement souillés par les œufs contenus dans les excréments de personnes infectées.  La transmission est aussi possible par les mains ayant été en contact avec un sol contaminé par des œufs.  L'infection est également possible à travers la peau. En effet, les larves peuvent traverser la peau et contaminer des personnes marchant sur des sols infestés, pieds nus.
Période d'incubation	Il faut 3 semaines pour que les œufs deviennent matures et acquièrent leur pouvoir pathogène.
Symptômes	L'expression clinique est fonction du nombre de vers dont le malade est porteur.  Lors de la période d'invasion, le malade peut présenter des signes cutanés et des manifestations cliniques liées à une irritation des voies aériennes. Ensuite, lorsque le ver atteint le système digestif, le patient présente une altération de l'état général, une fatigue importante et un amaigrissement. Il présente des symptômes parmi lesquels : <ul style="list-style-type: none"> <li>• des diarrhées ainsi que des douleurs abdominales ;</li> <li>• des hémorragies intestinales, à l'origine d'anémie ;</li> <li>• une malnutrition.</li> <li>• Chez les enfants, les parasites peuvent être à l'origine de troubles de la croissance.</li> </ul> Dans certains cas graves, l'évolution de la maladie peut causer une perforation intestinale, une occlusion intestinale, une appendicite.
Facteurs de risque	Les facteurs de risque sont l'hygiène précaire avec un mauvais assainissement

	<p>des eaux usées. La consommation d'aliments (fruits et légumes) non lavés est également un facteur de risque. Parmi les populations à risque, on retrouve les enfants ainsi que les agriculteurs et les cueilleurs de thé.</p>
--	--

## 2.2 Épidémiologie des maladies négligées

De nombreuses organisations ont étudié l'épidémiologie des maladies négligées, en identifiant et cartographiant ces maladies ainsi que leur évolution, dans le temps et l'espace. Ces travaux ont également permis de mettre en évidence les facteurs influençant leur survenue (106).

Différentes initiatives ont été lancées pour cartographier les maladies négligées. Le défi d'une telle cartographie réside dans le fait qu'il est nécessaire de disposer d'un outil permettant de distinguer rapidement la présence de la maladie et que cet outil soit suffisamment sensible et spécifique.

La première initiative de la sorte fut celle menée dans le cadre du Programme Africain de Lutte Contre l'Onchocercose en 2007 avec le REMO (*Rapid Epidemiological Mapping of Onchocerciasis*, en français : cartographie épidémiologique rapide de l'onchocercose). (107)

Ensuite en 2015, le projet « NTDmap », mené en collaboration entre le GAHI (*Global Atlas of Helminth Infections*), le *London Center Neglected Diseases Research* et l'ITI (*International Trachoma Initiative*) a permis aussi l'établissement d'une carte interactive, recensant différentes maladies tropicales négligées. Cet outil met en évidence le lien entre la distribution des maladies négligées et des facteurs sociaux, politiques et économiques.

D'autres ressources en ligne sont également disponibles, par exemple :

- L'observatoire de la santé mondiale :  
[www.who.int/gho/neglected\\_diseases/en/index.html](http://www.who.int/gho/neglected_diseases/en/index.html)
- La banque de données mondiales sur les maladies tropicales négligées :  
[www.gntd.org](http://www.gntd.org)
- L'atlas mondial du trachome (GAT) : [www.trachomaatlas.org](http://www.trachomaatlas.org)
- L'atlas mondial des helminthiases (GAHI) : [www.thiswormmyworld.org/fr](http://www.thiswormmyworld.org/fr)
- L'atlas de la trypanosomiase africaine :  
[www.who.int/trypanosomiasis\\_african/country/foci\\_AFRO/en/index.html](http://www.who.int/trypanosomiasis_african/country/foci_AFRO/en/index.html)

### 2.2.1 Dix zones géographiques identifiées

Les zones géographiques touchées par les maladies négligées sont principalement les régions tropicales et subtropicales. Cela nous prouve bien que ce sont clairement des maladies de pays pauvres. Peter J. Hotez et Al. décrivent dix « *hotspots* » de maladies tropicales négligées qu'ils répartissent en quatre zones majeures. (108)

#### 1- **Les Amériques** comprenant :

- le Brésil / l'Amazonie ;
- le *Gran Chaco*, correspondant à une zone géographique partagée entre le nord de l'Argentine, le sud de la Bolivie, le nord-ouest du Paraguay, le sud-est du Brésil ;
- l'Amérique centrale et le Texas.

#### 2- **L'Afrique Subsaharienne** comprenant :

- le Nigéria ;
- la République démocratique du Congo (RDC), le Sud Soudan, la République centrafricaine, l'Ouganda et l'Angola ;
- le Tchad, le Niger et le Mali.

### 3- L'Asie et l'Océanie comprenant :

- l'Indonésie, la Papouasie Nouvelle-Guinée ;
- la Chine (Sichuan, Guizhou, Yunnan) ;
- l'Inde et l'Asie du Sud.

### 4- le Moyen-Orient



FIGURE 1 – ISSU D'UN ARTICLE DE PETER J. HOTEZ ET AL., LES DIX « HOTSPOTS » DE MALADIES

NEGLIGÉES DANS LE MONDE

(108)

L'OMS estime aujourd'hui qu'environ 149 pays font face aux maladies tropicales négligées. Ces pays sont dits endémiques pour au moins une maladie négligée, ce qui représente 1,6 milliard de personnes aujourd'hui touchées par l'une de ces maladies (109).

### *2.2.2 Les facteurs de risque communs identifiés*

Un certain nombre de facteurs de risque a été identifié : la pauvreté, les zones de conflits ou d'instabilité politique, les enfants et les femmes, les changements climatiques et la mondialisation des échanges.

#### **La pauvreté**

L'association entre pauvreté et maladies tropicales négligées apparaît évidente et est très documentée. Le manque d'accès à l'eau salubre et l'inexistence de systèmes d'assainissement de l'eau sont d'importants facteurs de risques. En raison de ces mauvaises conditions de vie et d'hygiène, les pathogènes liés au péril fécal sont ainsi facilement transmis.

Plus de 70% des pays touchés par les maladies tropicales négligées sont des pays à faible revenu ou à tranche intermédiaire. Ces pays ne disposent par ailleurs pas assez de centres de santé ou alors les populations n'y ont pas suffisamment accès. Les populations reculées, en milieu rural, sont de ce fait encore plus touchées (110).

## **Les zones de conflits ou d'instabilité politique**

Il existe également un lien entre les maladies négligées et les zones de conflits ou les zones d'instabilité politique.

Cela s'explique par plusieurs raisons. Premièrement, les programmes de santé sont généralement arrêtés ou ralentis pendant les conflits. Deuxièmement, les missions des ONG (il peut s'agir de missions d'information, de prévention, de traitements) sont plus difficilement menées. Troisièmement, la présence de camps de réfugiés au sein desquels la promiscuité est forte et au sein desquels le niveau d'assainissement de l'eau n'est pas satisfaisant est également un important facteur de diffusion des maladies infectieuses.

Par exemple, la distribution de la maladie du sommeil suit la distribution des conflits en Afrique Subsaharienne. (111) (112)

## **Les enfants et les femmes**

Au niveau mondial, les enfants représentent la population la plus exposée aux maladies négligées.

Les femmes et les filles sont touchées de manière plus importante que les hommes en raison de plusieurs facteurs sociaux. Ce sont elles qui sont - très souvent - en charge de prendre soin des membres de la famille touchés par ces maladies, ce qui contribue à leur contagion (113).

Les femmes isolées représentent également une population particulièrement vulnérable. De plus, elles sont plus stigmatisées une fois malades, ce qui rend leur accès aux soins encore plus difficile (114).

### **Les changements climatiques**

Les changements climatiques, au niveau mondial, seraient à l'origine d'une propagation plus importante de certaines maladies ou d'une résurgence de maladies. Cela est notamment causé par des modifications de température, de pluviométrie ou d'humidité. Ces changements climatiques ont un impact particulièrement important sur la distribution de maladies à transmission vectorielle comme la dengue, le paludisme, la maladie de Chagas, la leishmaniose, la filariose, l'onchocercose, la schistosomiase et la trypanosomiase en amenant des modifications dans la répartition des réservoirs et une transmission de ces maladies différente (115) (116).

Les changements climatiques, à l'origine de nouvelles sécheresses et famines, entraînent des déplacements de populations pouvant conduire à la transmission de maladies, jusque-là isolées dans certaines zones géographiques.

Par exemple, pour certains groupes d'éleveurs en Tanzanie, on a remarqué une augmentation du risque de transmission des maladies zoonotiques car ces derniers se déplacent pour avoir l'accès à l'eau. Ces populations sont en concurrence (pour elles et pour leur bétail) avec une faune très importante, dans les points d'eau, laquelle peut constituer un réservoir de maladies. (116)

## La mondialisation et les échanges

La multiplication des échanges et l'augmentation des transports aériens depuis des décennies ont permis la propagation de certaines maladies.

Par exemple, le virus chikungunya et le virus de la dengue se sont, entre autres, propagés dans le monde entier *via* les moustiques ou les larves de moustiques nichés dans des eaux stagnantes, situées dans de vieux pneus destinés au trafic de rechapage (117).

### *2.2.3 Prévalence et zones géographiques touchées par les dix-sept maladies négligées*

Les maladies négligées touchent plus d'un milliard de personnes dans le monde (115) (118). Le tableau suivant présente pour toutes les maladies négligées définies par l'OMS la prévalence estimée (dans le monde) et les zones géographiques touchées.

On entend par prévalence le nombre de cas recensés pour une maladie, à un instant donné.

Maladie négligée	Prévalence estimée	Zones géographiques touchées
Lèpre (119) (44)	En 2019, d'après l'OMS, on estime à 2,8 millions le nombre de lépreux dans le monde.	Les principaux pays touchés sont le Brésil, l'Inde, le Népal, le Myanmar, Madagascar et le Mozambique. Ces pays à eux-seuls sont responsables de 90% des cas mondiaux de lèpre.  80% des cas de lèpre recensés aux Amériques se trouvent au Brésil.

<p>Trachome cécitant (120) (121)</p>	<p>Le trachome cécitant est présent chez 1,9 million de personnes dans le monde.</p>	<p>L'Afrique est la zone géographique du monde la plus touchée.</p> <p>La maladie est également endémique dans d'autres zones géographiques très pauvres d'Amérique centrale et du sud, d'Asie (en particulier l'Inde), du Moyen-Orient et d'Australie.</p>
<p>Ulcère de Buruli (122) (123) (51) (124)</p>	<p>D'après l'OMS et MSF, la prévalence d'une année à l'autre est extrêmement difficile à prédire.</p> <p>MSF estime à plus de 42 000 le nombre de cas.</p> <p>En 2015, la maladie est observée dans 13 pays, avec un total de 2 046 cas. En 2017, 2 209 cas et en 2018, 2 340 cas sont recensés.</p>	<p>L'ulcère de Buruli est présent principalement dans des régions tropicales et subtropicales ; dans 33 pays d'Afrique, des Amériques, d'Asie et du Pacifique.</p> <p>La majorité des cas se retrouve dans certains pays d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale (Bénin, Cameroun, Côte d'Ivoire, Ghana et RDC).</p>
<p>Dracunculose (125) (53)</p>	<p>On observe un recul drastique de la maladie depuis le lancement des programmes d'éradication menés dans tous les pays endémiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En 1980, 20 pays sont endémiques de la dracunculose (dont 17 en Afrique).</li> <li>• En 1986, d'après l'OMS, on estime le nombre de cas à 3,5 millions.</li> <li>• En 2018, seulement 28 cas sont enregistrés, dans 22 villages (30 cas en 2017)</li> </ul>	<p>Historiquement, les pays endémiques sont les pays d'Afrique.</p> <p>En 2019, les pays encore endémiques de la maladie sont : l'Éthiopie, le Mali, le Soudan du Sud et le Tchad.</p>
<p>Filariose lymphatique (56)</p>	<p>D'après l'OMS, en 2019, 947 millions de personnes sont à risque de filariose lymphatique.</p>	<p>En 2019, 72 pays sont classés comme endémiques par l'OMS.</p> <p>Ces pays se trouvent en Afrique, dans l'océan Indien, aux Amériques, en Asie du Sud-Est, en Inde et dans le Pacifique.</p>
<p>Dengue (60)</p>	<p>La dengue a progressé de manière très</p>	<p>Les cas de dengue sont essentiellement</p>

(126) (127)	<p>importante, depuis plusieurs décennies.</p> <p>Il est important de noter qu'on compte seulement 9 pays dans le monde ayant connu des épidémies de dengue, avant 1970.</p> <p>On estime aujourd'hui que la moitié de la population mondiale est exposée à la dengue.</p> <p>Une récente étude établit le nombre de cas de dengue à 390 millions par an, dont 96 millions de cas présentent des manifestations cliniques, dans 129 pays.</p>	<p>concentrés dans les zones urbaines ou péri urbaines, dans les régions tropicales ou subtropicales. La maladie est longtemps restée cantonnée à l'Asie du Sud-Est ainsi qu'à certaines zones d'Amérique du Sud mais aujourd'hui la maladie s'étend et atteint de nouvelles zones.</p> <p>L'Europe, par exemple, observe aujourd'hui des cas de dengue sur son territoire.</p>
Leishmanioses (67) (63) (128)	<p>On estime à 12 millions le nombre de malades. Selon les estimations, l'incidence annuelle est évaluée à, environ, 2 millions de cas et on estime entre 20 000 et 30 000 le nombre de décès par an.</p>	<p>D'après l'OMS, il existe 5 foyers d'infection dans le monde (correspondant plutôt à des zones intertropicales et tempérées, chaudes). Selon le type de leishmaniose (leishmaniose viscérale = LV, leishmaniose cutanée = LC, leishmaniose cutanéomuqueuse = LCM), la répartition n'est pas la même :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Région africaine de l'OMS (LV, LC, LCM ; en particulier en Algérie et en Afrique de l'Est)</li> <li>• Région OMS des Amériques (LV, LC, LCM ; principalement au Brésil)</li> <li>• Région OMS de la Méditerranée orientale (LV, LC ; représente 70% des cas de LC dans le monde. LV principalement en Somalie, au Soudan et en Irak)</li> <li>• Région européenne de l'OMS (LV, LC)</li> <li>• Région OMS de l'Asie du Sud-Est (LC, LV principalement)</li> </ul>
Cysticercose (68)	<p>La prévalence est difficile à estimer.</p> <p>Néanmoins l'OMS, en 2019, estime qu'environ 2,5 à 8,3 millions de personnes souffrent de neuro-cysticercose.</p>	<p>La maladie est principalement rencontrée dans les régions :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• d'Afrique (Madagascar, Bénin, Sénégal, RDC, Cameroun, Nigéria, Ghana, Togo, Côte</li> </ul>

		<p>d'Ivoire, Kenya, Tanzanie, Mozambique, Rwanda, Ouganda, Zimbabwe) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• d'Asie (Philippines, Indonésie, Myanmar, Vietnam, Laos, Cambodge, Corée, Népal, Chine, Inde, Mongolie) ;</li> <li>• d'Amérique centrale et du Sud (Brésil, Pérou, Guatemala, Mexique, Bolivie et Équateur).</li> </ul>
Échinococcose (77)	Dans les régions endémiques, l'incidence peut dépasser 50 à 100 000 personnes-année.	<p>La maladie est présente sur tous les continents – hormis l'Antarctique. La maladie suit la distribution des zones rurales du globe.</p> <p>Les régions les plus endémiques sont la partie est de la région méditerranéenne, l'Afrique du Nord, le sud et l'est de l'Europe, l'Amérique du Sud, l'Asie du centre, la Sibérie et l'ouest de la Chine.</p>
Maladie de Chagas (ou Trypanosomiase américaine) (72) (92)	Environ 7 millions de personnes sont infectées dans le monde, en 2019.	<p>La maladie de Chagas est endémique dans 21 pays d'Amérique latine – en particulier au Brésil - mais des cas sont notifiés dans d'autres pays, sur d'autres continents notamment à cause des flux migratoires (USA, Canada et quelques pays d'Europe).</p>
Trypanosomiase africaine (79) (80) (129)	<p>Le nombre exact de personnes infectées est difficile à appréhender. En 2018, l'OMS recense 977 cas.</p> <p>Selon l'association MSF, 46 200 patients ont été diagnostiqués entre 1986 et 2007.</p>	<p>La maladie est strictement africaine et touche 36 pays d'Afrique subsaharienne, dans des zones pauvres et rurales.</p> <p>Selon l'OMS, depuis 10 ans, 70% des cas sont observés en RDC.</p>
Onchocercose (130)	<p>L'OMS estime en 2017, la prévalence à 20,9 millions de cas dans le monde :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,5 million de personnes infectées souffrent d'une perte de la vision ;</li> <li>• 14,6 millions présentent une atteinte dermique.</li> </ul>	<p>Pratiquement tous les malades se trouvent sur le territoire africain mais on dénombre aussi quelques cas au Yémen et en Amérique latine.</p> <p>Les pays les plus touchés sont aujourd'hui l'Ouganda, le Cameroun, la RDC et le Nigéria.</p>

<p>Rage (85)</p>	<p>Selon l'OMS, la rage tue des dizaines de milliers de personnes par an.</p> <p>En 2017, d'après l'OMS, 59 000 personnes meurent chaque année de la rage.</p>	<p>La maladie est présente dans 150 pays du monde.</p> <p>La mortalité est particulièrement importante en Afrique et en Asie.</p>
<p>Chikungunya (90)</p>	<p>D'après l'OMS, dans le monde, 349 936 cas sont suspectés et 146 914 cas sont confirmés en 2016.</p>	<p>Le moustique vecteur de la maladie est présent depuis les années 50 en Asie du Sud-Est et en Afrique subsaharienne. Il a ensuite circulé dans l'Océan Indien, aux Amériques et en Océanie.</p> <p>Le moustique est aujourd'hui également présent en Europe et en particulier en France, en Italie et en Croatie.</p>
<p>Tréponématoses endémiques (le pian, le bejel ou syphilis endémique) (92)</p>	<p>De 2014 à 2017, 62 784 cas suspects de pian sont recensés.</p>	<p>Les tréponématoses endémiques sont présentes principalement en Afrique (en particulier, en Côte d'Ivoire, au Cameroun et au Ghana) et Asie (en particulier, en Indonésie) et dans le Pacifique occidental (Îles Salomon) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le pian : dans les zones tropicales ou équatoriales humides ;</li> <li>• Le bejel : dans les zones sahéliennes.</li> </ul>
<p>Schistosomiase (bilharziose) (57) (98) (131)</p>	<p>On estime que près de 800 millions de personnes sont exposées au risque de contracter la maladie.</p> <p>Environ 120 millions de personnes sont atteintes dans le monde.</p> <p>On estime entre 300 000 et 500 000 le nombre de décès par an dans le monde.</p>	<p>La maladie est présente dans les régions tropicales et subtropicales d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud.</p> <p>L'Afrique est le continent le plus touché : l'OMS estime en effet que 92% des personnes nécessitant un traitement contre la schistosomiase habitent en Afrique.</p>
<p>Trématodoses d'origine alimentaire (101) (100) (132)</p>	<p>L'OMS estime, en 2017, que 2,4 millions d'humains à travers le monde sont infectés par une trématodose d'origine alimentaire.</p>	<p>L'OMS recense, en 2017, 70 pays touchés par les trématodoses d'origine alimentaire. La répartition est différente selon la maladie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• clonorchiose : Asie ;</li> <li>• opisthorchiase : Asie ;</li> <li>• paragonimose : Afrique, Asie, Amérique</li> </ul>

		latine et Afrique ; <ul style="list-style-type: none"> <li>• fasciolase : répartition mondiale.</li> </ul>
Géohelminthiases (ankylostome, ascaridiose, trichocéphalose) (104)	Près de 1,5 milliard de personnes sont infectées par une géohelminthiase (soit environ 24% de la population mondiale).	Les géohelminthiases sont endémiques partout dans le monde, dans les zones tropicales ou subtropicales et particulièrement en : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afrique subsaharienne ;</li> <li>• Amérique du Sud ;</li> <li>• Chine ;</li> <li>• Asie orientale.</li> </ul>

### 2.3 Médicaments indiqués dans les dix-sept maladies négligées et leur accès

Le paragraphe qui suit présente sous forme de tableaux pour chacune des maladies négligées : les outils et mode de prévention, les outils de diagnostic, les traitements disponibles, la disponibilité de ces traitements et leurs coûts, en particulier dans les pays en voie de développement.

*NB : le choix a été fait de présenter les informations suivantes sous la forme de tableaux, suivant le même modèle, afin de faciliter la lecture. Il nous a semblé important de présenter toutes ces données, certes denses, dans le corps du texte.*

***Les posologies présentées dans les tableaux ci-dessous ont pu et sont susceptibles d'évoluer au cours des années et n'ont pas vocation à être utilisées comme référence.***

LA LÈPRE (44) (133) (134) (135) (136) (137)

OUTILS ET MODE DE PREVENTION	OUTILS DE DIAGNOSTIC
<ul style="list-style-type: none"> <li>Des traitements prophylactiques pour les sujets contact ont été étudiées et les dernières recommandations de l’OMS sont d’administrer une chimioprophylaxie, avec une seule dose de rifampicine, aux personnes contact. Pour les adultes, de 15 ans et plus, la dose est de 600 mg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnostic clinique : par recherche de lésions dermatologiques (examen de la peau et des muqueuses) et test de la sensibilité</li> <li>Diagnostic bactériologique classique : écouvillonnage nasal ou incision superficielle (frottis cutané) de la peau, puis coloration de Ziehl-Nielsen pour une mise en évidence de la bactérie &amp; quantification</li> <li>Diagnostic histopathologique : biopsie cutanée et recherche du bacille, <i>in situ</i></li> <li>Le diagnostic par PCR et le diagnostic par test ELISA manquent aujourd’hui de standardisation et ne semblent pas représenter un avantage significatif par rapport aux autres tests</li> </ul>

TRAITEMENTS DISPONIBLES (134) (138)

L’OMS a établi une classification de la lèpre avec 3 formes principales : lèpre à lésion unique, lèpre à moins de 5 lésions (ou pauci-bacillaire), lèpre à lésions multiples à plus de 5 lésions (ou multi-bacillaire).

L’OMS recommande une poly antibiothérapie prolongée, de 6 à 12 mois, selon le type de lèpre, comme le présente le tableau ci-dessous.

Lèpre à lésion unique (indifférenciée)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rifampicine 600 mg + ofloxacine 400 mg + minocycline 100 mg</li> </ul>	En prise unique
Lèpre pauci-bacillaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dapsone : 100 mg par jour</li> <li>Rifampicine : 600 mg par mois</li> <li>Parfois associés à la clofazimine : 50 mg quotidien + 300 mg par mois</li> </ul>	Pendant 6 mois
Lèpre multi-bacillaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dapsone : 100 mg par jour</li> <li>Rifampicine : 600 mg par mois</li> <li>Clofazimine : 50 mg quotidien + 300 mg par mois</li> </ul>	Pendant 12 mois

**TABLEAU III - ISSU DU MANUEL PILLY ED. 2016, TRAITEMENTS DE LA LEPRE**

(134)

Pour les neuropathies : on peut administrer des corticoïdes

On observe une émergence de résistance aux antilépreux. Dans ce cas, le traitement proposé des cas multirésistants est le suivant : deux ans de traitement quotidien mêlant clofazimine, ofloxacine et minocycline (ou clarithromycine) pendant 6 mois puis, pendant 18 mois : clofazimine et ofloxacine ou clofazimine et minocycline.

Il est également possible d'avoir recours à des chirurgies, à de l'appareillage et à de la rééducation.

**DISPONIBILITE ET COÛTS (44)**

Depuis 1995, grâce à l'OMS, la polychimiothérapie est disponible gratuitement pour les malades atteints de la lèpre. Initialement, cela a été rendu possible grâce à la *Nippon Foundation*, une ONG japonaise. Aujourd'hui, les traitements sont distribués grâce à un accord avec Novartis (au moins jusqu'à 2020).

**LE TRACHOME CÉCITANT (139) (140)**

**OUTILS ET MODE DE PREVENTION (141)**

- La prévention passe par des changements importants d'hygiène comme le nettoyage du visage ou des changements dans l'accès à l'eau, l'assainissement de l'eau, des constructions de latrines, l'élimination des déchets et la réduction des gîtes larvaires
- Il est nécessaire de dépister l'entourage du malade
- Il est nécessaire de mettre en place des programmes d'éducation et de prévention

**OUTILS DE DIAGNOSTIC (48) (142)**

- Le diagnostic est évident en zone d'endémie
- En cas de doute, le diagnostic est clinique par la présence de différents signes cliniques caractéristiques
- La biologie par PCR est aujourd'hui peu utilisée

**TRAITEMENTS DISPONIBLES**

Différents programmes ont été menés et présentent des succès variables. Depuis plusieurs décennies, le groupe GET20 (*Global Alliance for the Elimination of Trachome*) composé d'experts de l'OMS et de différents pays endémiques, coordonne une stratégie de traitement "CHANCE" ("SAFE" en anglais) qui apparaît efficace. Cette stratégie allie :

- la **Chirurgie** (contre le trichiasis)
- les **Antibiotiques** (contre l'infection)
- le **Nettoyage** du visage et l'hygiène individuelle

- les **Changements Environnementaux**

Pour le traitement individuel du trachome inflammatoire, l'OMS recommande l'utilisation de :

- l'azithromycine (voie orale) à la dose de 20mg/kg, en prise unique. Cet antibiotique a l'avantage de bien pénétrer au niveau oculaire. Cela traite le patient et réduit le risque de transmission ;

OU

- l'azithromycine en collyre 1%, deux fois par jour, pendant 3 jours.

On procède à un traitement de masse à l'azithromycine si la prévalence est égale ou supérieure à 10%. Celle-ci est mesurée dans la population des enfants âgés de 1 à 10 ans.

#### DISPONIBILITE ET COÛTS

Pfizer fait don de Zithromax (azithromycine). L'antibiotique est mis à disposition dans les pays endémiques grâce à l'*International Trachoma Initiative* mais aussi grâce au soutien de différentes ONG impliquées dans la lutte contre le trachome. En 2015, Pfizer a fait don de 500 millions de dose de Zithromax (140) (143).

Les populations endémiques peuvent également avoir recours aux génériques qui sont peu chers actuellement.

#### L'ULCERE DE BURULI (69)

OUTILS ET MODE DE PREVENTION	OUTILS DE DIAGNOSTIC (122)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitation des personnes contact</li> <li>• La vaccination avec le BCG serait un facteur protecteur</li> <li>• Dépistage précoce, suivi d'une antibiothérapie rapidement initiée</li> <li>• Utilisation de moustiquaires</li> <li>• Éducation sanitaire et programme de prévention</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen direct au microscope d'un frottis cutané (méthode de Ziehl-Neelsen) ; la sensibilité est variable</li> <li>• Culture à partir de biopsies cutanées sur milieu de Loewenstein-Jensen</li> <li>• Amplification par PCR : il s'agit de la technique privilégiée par l'OMS</li> <li>• Examen histopathologique, nécessitant une biopsie de la lésion qui soit suffisamment profonde</li> </ul> <p>Il est nécessaire de trouver un test diagnostique rapide, il s'agit d'un des objectifs de l'OMS.</p>

#### TRAITEMENTS DISPONIBLES (52)

L'antibiothérapie est le traitement de première intention. Le traitement préconisé par l'OMS dure 8 semaines quel que soit le stade de la maladie et associe :

- Rifampicine (10 mg/kg) et streptomycine (15 mg/kg) une fois par jour

OU

- Rifampicine une fois par jour (10 mg/kg) et clarithromycine deux fois par jour (7,5 mg/kg)

D'autres schémas d'antibiothérapie sont possibles : 4 semaines de rifampicine et streptomycine, suivies de 4 semaines de rifampicine et clarithromycine.

L'antibiothérapie, peut être suivie de chirurgie pour des greffes cutanée, lorsque les lésions sont larges et profondes.

Le patient nécessite ensuite des soins des plaies et de la rééducation.

#### DISPONIBILITE ET COÛTS (144)

D'après l'OMS, l'impact social et économique de l'ulcère de Buruli est considérable. Au Ghana, par exemple, le coût moyen du traitement contre l'ulcère de Buruli est estimé à 780 US \$, par patient.

### LA DRACUNCULOSE, appelée également maladie du ver de Guinée

#### OUTILS ET MODE DE PREVENTION (145) (54) (53)

- Amélioration de l'accès à l'eau salubre et protection de l'accès à l'eau : construction de puits à margelle et de pompes dans le but d'éviter l'accès direct à l'eau par les personnes qui sont infectées
- Filtration de l'eau de boisson
- Lutte contre le cyclops grâce un organophosphate larvicide
- Renforcement de la notification (permettant une notification des cas dans les 24h qui suivent l'émergence du ver)
- Confinement des personnes infectées
- Programmes d'éducation sanitaire

#### OUTILS DE DIAGNOSTIC (54)

- Le diagnostic se base sur des éléments épidémiologiques, cliniques et parfois aussi radiologiques
- Il n'y a pas d'impact significatif de l'infection sur le bilan biologique hormis une hyper éosinophilie discrète

#### TRAITEMENTS DISPONIBLES (54)

- Aucun traitement n'a prouvé son efficacité.
- L'extraction du ver se fait toujours de manière traditionnelle en l'enroulant très progressivement autour d'un bâtonnet. C'est aujourd'hui encore la solution la plus opérante.
- Un traitement antibiotique adjuvant peut être administré pour éviter toute surinfection et il est important d'assurer une couverture antitétanique.

#### DISPONIBILITE ET COÛTS

Non applicable

## LA FILARIOSE LYMPHATIQUE

### OUTILS ET MODE DE PREVENTION (146)

- Lutte anti vectorielle avec utilisation d'insecticides répulsifs, moustiquaires, vêtements longs et amples imprégnés d'insecticide
- Chimio prophylaxie à grande échelle dans les régions endémiques (ivermectine + albendazole ou citrate de déthylcarbamazine + albendazole)

### OUTILS DE DIAGNOSTIC (147)

- Recherche au microscope des microfaires, dans un prélèvement de sang, prélevé la nuit
- Échographie ou IRM pour mettre en évidence les vers dans les vaisseaux lymphatiques
- Détection d'antigènes : bandelette FTS ou test rapide sur carte ICT
- Détection d'anticorps (test peu utilisé)

### TRAITEMENTS DISPONIBLES (58) (56)

Traitement de masse, en dose unique, tous les ans (stratégie de l'OMS) :

- Dans les pays endémiques : association d'ivermectine (200 µg/kg) et d'albendazole (400mg)
- Dans les autres pays, association de citrate de diéthylcarbamazine : DEC (6mg/kg) et albendazole (400 mg)

En novembre 2017, l'OMS a publié une nouvelle recommandation concernant les traitements à administrer en masse pour éliminer la filariose lymphatique. En plus des deux stratégies énoncées ci-dessus, l'OMS préconise, là où l'onchocercose n'est pas co-endémique, l'administration d'ivermectine, en plus du DEC et de l'albendazole pour accélérer l'élimination de la filariose lymphatique.

Prise en charge de la morbidité avec notamment la possibilité :

- d'une chirurgie pour réduire l'hydrocèle et prendre en charge les éléphantiasis du scrotum ;
- d'un traitement du lymphœdème avec mesures d'hygiène : lavage rigoureux au savon, administration d'antibiotiques, application d'antifongiques locaux et élévation des membres inférieurs.

### DISPONIBILITE ET COÛTS (148) (146)

Le Mectizan (ivermectine) est fourni gratuitement par Merck & Co. dans le cadre du *Mectizan Donation Program*, depuis 1937 pour l'onchocercose et la filariose lymphatique

Les deux autres traitements, DEC et albendazole, sont respectivement distribués, dans le cadre de programmes de don également, par GSK et Esai.

Le *Mectizan Expert Committee* a publié un guide expliquant la marche à suivre pour être inclus dans ces programmes de dons, selon des critères d'éligibilité.

Pour soutenir cette initiative, Merck a prévu 100 millions de traitements au Mectizan (correspondant à 280 millions de

comprimés) donnés par an, entre 2018 et 2025, pour les pays qui rentrent dans le programme de donation. Les comprimés sont ensuite expédiés et livrés gratuitement dans les pays destinataires et éligibles au programme de don.

## LA DENGUE (60)

### OUTILS ET MODE DE PREVENTION (149)

- Lutte contre le vecteur, notamment en éliminant les gîtes larvaires et en épandant des insecticides
- Mesures de protection des personnes (moustiquaire, port de vêtements longs et amples imprégnés d'insecticide)
- Programme de sensibilisation et d'éducation
- Un vaccin contre la dengue a récemment été mis au point par le laboratoire Sanofi-Pasteur : Dengvaxia® mais son utilisation est assez controversée. En France, par exemple, la HAS a rendu deux avis défavorables pour ce vaccin. Ce vaccin possède une AMM restrictive : il ne peut être administré que chez certains patients (entre 9 et 45 ans), vivant en zone d'endémie, présentant une infection antérieure à la dengue.

### OUTILS DE DIAGNOSTIC

Le type de méthode de diagnostic est choisi selon la phase de la maladie : phase fébrile (virémie importante) ou phases critique et de convalescence (développement des anticorps). Plusieurs méthodes sont disponibles mais nécessitent un équipement spécial et des opérateurs qui soient expérimentés.

Détection du virus ou de l'un de ses composants :

- mise en évidence de l'acide nucléique du virus, par RT-PCR ou PCR en temps réel ;
- détection de l'antigène NS-1, par test rapide ou test ELISA ;
- détection de l'antigène, par test immuno histochimique.

Étude de la réponse sérologique du malade après l'infection :

- mise en évidence de la séroconversion des IgM ou des IgG au moyen de tests ELISA et IHA ou au moyen de test de neutralisation ;
- détection des IgM par test ELISA ;
- détection des IgG par test ELISA ou IHA.

### TRAITEMENTS DISPONIBLES

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement spécifique de la dengue. On traite seulement les symptômes de la maladie, en apportant des soins de support.

Pour les formes mineures, le traitement est ambulatoire.

En cas de dengue sévère, l'objectif principal des soignants est de maintenir les volumes liquidiens.

- Pour les patients pouvant être soignés à domicile : le traitement de support allie antalgiques, antipyrétiques

(type paracétamol, pas de salicylés ni d'AINS du fait du risque hémorragique) et réhydratation ;

- Pour les patients à hospitaliser voire à réanimer : le traitement consiste en un remplissage vasculaire, en une transfusion globulaire ou une transfusion de plaquettes si besoin. Ceci peut être accompagné de ventilation assistée et de dialyse.

#### DISPONIBILITE ET COÛTS (150) (151)

Le coût de la prévention contre la dengue a été estimé, en 2012 par l'OMS, à 2,5 US \$ par personne et par an, en zone d'endémie.

Une étude a été menée en 2006 dans la ville de Guantanamo, à Cuba, pour calculer les coûts en mois sans transmission de la dengue et lors d'une épidémie de dengue.

Le coût économique total par habitant par mois est passé de 2,76 US \$ lors des mois sans transmission de la dengue à 6,05 US \$ lors d'une épidémie.

Cette même étude cubaine estime le coût total de la gestion d'un cas suspect de dengue nécessitant une hospitalisation à 296,60 US \$ (62,0% de frais médicaux directs, 9,0% de frais directs non médicaux et 29,0% de frais indirects).

### LA LEISHMANIOSE (67)

#### OUTILS ET MODE DE PREVENTION (152)

- Diagnostic précoce et traitement précoce une fois les cas diagnostiqués
- Lutte contre le vecteur : épandage d'insecticides, élimination des réservoirs, déforestation autour des domiciles, installation de moustiquaires
- En cas d'urgence épidémique, des insecticides doivent être épandus largement
- Port de vêtements imprégnés de perméthrine
- Programme de sensibilisation et d'éducation

#### OUTILS DE DIAGNOSTIC (153) (63)

Le diagnostic est différent selon les zones géographiques et selon le type de leishmaniose.

- Diagnostic clinique
- Diagnostic biologique : anémie, leucopénie, thrombopénie
- Examen direct : examen cytologique d'un frottis, après prélèvement
- Examens indirects : mise en évidence du parasite par culture sur milieux spécialisés ou mise en évidence de l'ADN par RT-PCR (ces deux tests sont plus sensibles que l'examen direct)
- Les examens sérologiques indirects par ELISA ou Western Blot sont très peu utilisés
- Il existe un test sérologique rapide (antigène rK39)

NB : la Leishmaniose viscérale est difficile à diagnostiquer

#### TRAITEMENTS DISPONIBLES (154)

Les traitements dépendent du type de leishmaniose, de la zone géographique, des affections concomitantes et du statut immunitaire du patient.

Les traitements nécessitent en effet un statut immunitaire suffisant de la part du patient. La prise en charge des patients co-infectés par le VIH est particulière.

Actuellement, les traitements anti-leishmaniens sont les suivants :

- Leishmaniose cutanée : on privilégiera un traitement local, peu toxique en première intention, puis un traitement systématique en cas d'échec.
  - Injections d'antimoniens directement dans les lésions
  - Injections parentérales d'antimoniens ou de sels de pentamidine
  - Paromomycine locale ou bien imidazolés per os
- Leishmaniose cutanéomuqueuse :
  - Traitement par antimoniens pentavalents (Glucantime)
  - Traitement par amphotéricine B liposomale ou conventionnelle
  - Traitement par miltefosine orale
- Leishmaniose viscérale :
  - Dérivés de l'antimoine (Glucantime ou Pentostam)
  - L'amphotéricine B (liposomale ou non) et la paromomycine parentérales
  - L'amphotéricine B liposomale est le traitement de première intention en Amérique latine, en Europe et en Inde.

Tableau 2. Caractéristiques des anti-leishmaniens majeurs				
Dénomination commune internationale	Spécialités	Indications de 1 <sup>re</sup> intention	Schéma de référence	Ordre de grandeur du coût unitaire et coût direct d'une cure en zone endémique <sup>(1)</sup>
Antimoniote de méglumine	Glucantime®	LV immunocompétent LC à <i>L. braziliensis</i> ou <i>L. panamensis</i>	20 mg SbV/kg/j x 28-30 jours IM ou IV lente <sup>(2)</sup>	1,2 \$US/ampoule 80-100 \$US/cure
		LC à <i>L. major</i> , <i>L. tropica</i> , <i>L. infantum</i>	IL + cryothérapie 1 séance/semaine x 5	5-10 \$US par cure + coût et logistique de la cryothérapie
Stibogluconate de sodium	Pentostam® Générique Albert David	LV immunocompétent LC à <i>L. braziliensis</i> ou <i>L. panamensis</i>	20 mg SbV/kg/j x 28 jours IM ou IV lente	
		LC à <i>L. major</i> , <i>L. tropica</i> , <i>L. infantum</i>	IL + cryothérapie	
Amphotéricine B déoxycholate	Fungizone®	LV immunocompétent LM à <i>L. braziliensis</i>	0,5-1 mg/kg/1j sur 2 x 15-30 jours IV lente	60 \$US/cure
Amphotéricine B liposomale	AmBisome®	LV immunocompétent LV immunodéprimé LM à <i>L. braziliensis</i>	6-40 mg/kg cumulés IV lente	20 \$US/flacon 50 mg 120-720 \$US/cure <sup>(3)</sup>
Paromomycine (aminosidine sulfate)		LV immunocompétent (AMM en Inde)	11 mg de base/kg x 21 jours IM	10 \$US par cure
Miltéfosine	Impavido®	LV immunocompétent (AMM en Inde, UE et Amérique latine) LM à <i>L. braziliensis</i>	2,5 mg/kg/j x 28 jours	125 \$US/cure
Pentamidine	Pentacarinat®	Prophylaxie secondaire LV sur VIH LC à <i>L. guyanensis</i> LC à <i>L. panamensis</i>	4 mg/kg x 3 en 5 jours IM ou IV lente	Mise à disposition gratuite à l'OMS pour PED

FIGURE 2 – ISSU DU MANUEL PILLY ED. 2016, CARACTERISTIQUES DES ANTI-LEISHMANIENS MAJEURS

(154)

Il est souvent nécessaire d'administrer des traitements de support tels que des solutés de réhydratation.

DISPONIBILITE ET COÛTS (67)

L'OMS a fait de nombreux efforts ces dernières années pour soutenir l'accès aux traitements contre la leishmaniose, dans les zones endémiques. En particulier :

- l'OMS a réussi à réduire le prix de certains anti-leishmaniens : diminution de 90% du prix pour l'amphotéricine B liposomale et de 60% pour l'antimoniote de meglumine ;
- deux médicaments ont été ajoutés à la liste des « médicaments essentiels de l'OMS » : la paromomycine en 2007 et l'amphotéricine B liposomale en 2008.

Pour rappel, d'après l'OMS, les médicaments classés comme essentiels sont des médicaments devant être « disponibles en permanence dans le cadre de systèmes de santé opérationnels, en quantité suffisante, sous la forme galénique qui convient, avec une qualité assurée et à un prix abordable au niveau individuel comme à celui de la communauté ». (155)

En 2011, un premier accord signé par le laboratoire Gilead a permis le don (au travers de l'OMS) de 445 000 flacons d'AmBisone (amphotéricine B liposomale, injection). Cela a permis le traitement de plus de 50 000 cas de leishmaniose viscérale en Asie du Sud-Est et en Afrique de l'Est entre 2011 et 2016.

Le laboratoire a prolongé cette action en signant en 2016 un accord de 5 ans pour un don de 380 000 flacons.

## LA CYSTICERCOSE (70)

OUTILS ET MODE DE PREVENTION (68)	OUTILS DE DIAGNOSTIC (156)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Installation de latrines</li> <li>• Éviter l'utilisation des fèces comme engrais</li> <li>• Traitement anti-helminthes des porcs et vaccination des porcs</li> <li>• Cuisson suffisante de la viande de porc</li> <li>• Administration massive de médicaments</li> <li>• Programme d'éducation</li> <li>• Le praziquantel (10mg/kg) et le niclosamide (2g pour les adultes) en prise unique sont les deux médicaments utilisés en chimioprophylaxie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic clinique et épidémiologique</li> <li>• Radiographie ou autres techniques d'imagerie (IRM, TDM) du crâne, pour identifier les nodules de neurocysticercose</li> <li>• Immunodiagnostic par test ELISA et Western Blot</li> <li>• Diagnostic anatomopathologique : ponction / biopsie de nodules sous-cutanés ou intramusculaires</li> </ul>
TRAITEMENTS DISPONIBLES (157) (158) (70)	
<p>Les formes symptomatiques doivent être traitées.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurocysticercose : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le traitement médical de référence est l'albendazole (15 mg/kg/jour) en cures de 15 jours ou le</li> </ul> </li> </ul>	

praziquantel en cures de 15 jours (50 mg/kg/jour). Le praziquantel est contre-indiqué en cas de cysticerose oculaire.

- Une corticothérapie est associée en début de traitement pour éviter les possibles réactions de lyse parasitaire des kystes (1mg/kg de prednisone par jour, pendant 5 jours).
- Un traitement des convulsions s'il y a des localisations de kystes épileptogènes peut être administré.
- Rarement, on peut pratiquer une exérèse chirurgicale des kystes.
- Cysticerose oculaire : les traitements médical et chirurgical sont toujours associés. La chirurgie consiste en l'extraction de la larve.

#### DISPONIBILITE ET COÛTS (159) (160)

Le coût d'un comprimé de praziquantel 600mg est estimé à 0,13 US \$.

Un accord d'août 2020 entre l'OMS et le laboratoire allemand Bayer permet un élargissement de l'accès aux médicaments contre la cysticerose. En effet, le laboratoire s'est engagé à faire don de praziquantel et de niclosamide. Bayer s'est également engagé à financer des programmes de prévention et de lutte.

Les médicaments sont disponibles auprès de l'OMS. Tous les dons aux pays endémiques sont soumis à un examen et l'on évalue la disponibilité des médicaments. L'utilisation de médicaments doit être dûment signalée à l'OMS, une fois les activités de traitement terminées.

Le coût d'un comprimé d'albendazole : pas de donnée sur le coût du traitement selon les pays.

#### L'ECHINOCOCCOSE (77) (161)

##### OUTILS ET MODE DE PREVENTION

- Programme d'éducation
- Nettoyage soigneux des fruits et légumes avant leur consommation, en cas de promiscuité avec les chiens
- Nettoyage des mains des enfants, si promiscuité avec les chiens

##### OUTILS DE DIAGNOSTIC

- Arguments cliniques et épidémiologiques
- Diagnostic à l'échographie ou à la radiographie, confirmé par scanner ou IRM. La découverte d'un kyste est souvent fortuite
- Tests sérologiques par immunofluorescence, ELISA, hémagglutination passive puis confirmation par test spécifique type Western Blot
- Diagnostic de certitude fait par analyse au microscope du liquide contenu dans le kyste (au cours d'une exérèse chirurgicale)

#### TRAITEMENTS DISPONIBLES

Différents traitements sont possibles selon la présentation des kystes (leur nombre, leur taille et leur localisation). Le choix est fait après échographie des kystes et selon les traitements disponibles.

- L'exérèse chirurgicale est nécessaire pour les kystes volumineux, compliqués (si risque de rupture ou de surinfection par exemple) et dont la localisation est risquée.
- Les kystes moins volumineux peuvent être traités par la technique PAIR : ponction / aspiration / injection de chlorure de sodium hypertonique à 20% / ré-aspiration.

Dans les deux cas, on recommande d'encadrer (1 semaine avant et 3 semaines après) le geste par un traitement à l'albendazole (15mg/jour, en deux prises).

- Si les kystes ne sont pas opérables : on traite le patient au moyen de chimiothérapie anti-infectieuse par albendazole (15 mg/kg, par jour en deux prises) pendant 3 à 6 mois. L'efficacité du traitement est évaluée par échographie.

Les rechutes sont fréquentes si la maladie est à un stade avancé.

#### DISPONIBILITE ET COÛTS (162) (163)

Les coûts moyens associés à une exérèse chirurgicale varient selon les pays :

- Estimés à 1 480 US \$ en Tunisie
- Estimés à 700 US \$ en Jordanie

Il n'est pas mentionné dans la littérature de don ou de programme d'accès à l'albendazole, dans le cas de l'échinococcose.

### LA MALADIE DE CHAGAS ou TRYPANOSOMIASE AMERICAINE (164)

OUTILS ET MODE DE PREVENTION	OUTILS DE DIAGNOSTIC (72)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lutte anti vectorielle : pulvérisation d'insecticide, utilisation de moustiquaire</li> <li>• Programmes d'éducation et d'information dans les pays endémiques</li> <li>• Amélioration des habitats et de leur propreté</li> <li>• Dépistage systématique des donneurs de sang dans les pays endémiques et dépistage quand il y a des greffes d'organes</li> <li>• Dépistage des nouveau-nés dont la mère est atteinte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic clinique et épidémiologique</li> <li>• Diagnostic parasitologique (diagnostic direct) : frottis goutte épaisse, méthodes de concentration (cela concerne surtout la phase aiguë)</li> <li>• Diagnostic sérologique : immunofluorescence et test ELISA (cela concerne surtout la phase chronique)</li> <li>• Test PCR avec une bonne sensibilité</li> <li>• Le bilan sanguin au moment de la phase aiguë est perturbé</li> </ul>

#### TRAITEMENTS DISPONIBLES (72)

Avant d'initier un traitement, il est nécessaire de réaliser un bilan lésionnel incluant un bilan cardiaque avec la

réalisation d'un ECG, d'une échographie cardiaque et d'une radiographie du thorax. Un bilan digestif est également réalisé.

Le traitement allie un antiparasitaire et des traitements contre les symptômes cardiaques ou digestifs. L'état général du patient doit être satisfaisant avant d'initier un traitement.

Deux antiparasitaires sont actuellement disponibles et sont utilisés dans les formes aiguës, congénitales ou lors de réactivation de la maladie : le nifurtimox (8 à 10 mg/kg/j) et le benznidazole (5 à 7 mg/kg/j) pendant une durée de 60 jours minimum.

Ces deux médicaments sont efficaces à près de 100% d'après l'OMS mais des effets indésirables sont fréquemment observés avec le nifurtimox ce qui rend son utilisation compliquée.

Les symptômes cardiaques et digestifs sont également traités en particulier les troubles du rythme, l'insuffisance cardiaque, le risque thromboembolique, le risque d'anévrisme et l'achalasie.

#### DISPONIBILITE ET COÛTS

Une large étude menée en Colombie s'est attachée à analyser les coûts de prévention et de traitement de la maladie de Chagas (165).

Il en résulte que les principaux coûts de traitement varient considérablement selon les différents niveaux de soins, et si les patients sont atteints de cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque congestive ou s'il s'agit de patients atteints de cardiomyopathie sans insuffisance cardiaque congestive.

Groupe de patient	Coût du traitement annuel - US \$	Durée de la maladie (en années)	Coût estimé de la maladie à vie en US \$ (vie du patient)
Niveau de soin de base pour cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque congestive	51,4	30	569,0
Niveau de soin de base pour cardiomyopathie sans insuffisance cardiaque congestive	46,4	40	676,7
Niveau de soin intermédiaire pour cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque congestive	259,3	30	2 870,5
Niveau de soin intermédiaire pour cardiomyopathie sans insuffisance cardiaque congestive	188,0	40	2 741,9
Niveau de soin important pour cardiomyopathie avec insuffisance cardiaque congestive	7 980,9	30	88 350,5

Niveau de soin important pour cardiomyopathie sans insuffisance cardiaque congestive	3 651, 5	40	53 255,6
Moyenne du coût des traitements par patient	1 028,21		11 618,57

**TABLEAU IV – D’APRES CASTILLO-RIQUELME ET AL., TABLEAU PRESENTANT LE COUT MOYEN PREVU PAR PATIENT, PONDERE PAR LES MODES DE RECHERCHE ET D’UTILISATION DES SOINS (EN DOLLARS US)**

(165)

À noter que le coût estimé de la maladie sur la vie du patient a été calculé comme la valeur actuelle des coûts annuels tenant compte de la durée de la maladie (moins un délai de dix ans pour demander des soins) et un taux d'actualisation de 3%.

Le coût par maison pulvérisée d’insecticide s’élève à 27 US \$ (16,25–42,37).

En avril 2020, la *Mundo Sano Foundation* et *INSud Pharma Group* ont annoncé faire don à l’OMS, pour les nouveau-nés et les enfants jusqu’à 19 ans, de comprimés de benznidazole (105 000 comprimés de 100mg et 3 000 comprimés de 12,5 mg). En effet, on estime que 15 000 enfants sont nés infectés par transmission mère-enfant dans le monde. L’OMS s’engage, de plus, à mener des campagnes de dépistage pour les femmes enceintes à risque (166).

#### LA TRYPANOSOMIASE AFRICAINE ou MALADIE DU SOMMEIL (80) (79)

OUTILS ET MODE DE PREVENTION (167)	OUTILS DE DIAGNOSTIC (168) (169)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lutte anti vectorielle : avec port de vêtements couvrants, pantalons et chemises imprégnés d’insecticide et de préférence clairs. En zones endémiques, utilisation d’écran et de pièges imprégnés d’insecticide</li> <li>Programmes d’éducation et d’information</li> <li>Pas de prophylaxie disponible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Présence de signes biologiques non spécifiques comme une augmentation de la CRP et de la vitesse de sédimentation. Il y a également des anomalies à la NFS</li> <li>Diagnostiques directs : <ul style="list-style-type: none"> <li>Aspiration du chancre d’inoculation OU ponction ganglionnaire, au niveau des ganglions cervicaux, si possible. Examen de la ponction OU fixation au May Grunwald Giemsa</li> <li>Examen du sang à l’état frais et mise en évidence des trypanosomes (technique peu sensible) OU goutte de sang colorée au May Grunwald Giemsa OU technique</li> </ul> </li> </ul>

	<p>de la goutte épaisse.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen du LCR et mise en évidence du trypanosome pour le diagnostic de l'atteinte cérébrale</li> <li>• Diagnostic indirect : faible sensibilité et faible spécificité</li> <li>• Biologie moléculaire : détection de l'ADN du parasite par PCR, principalement</li> </ul>
--	---

#### TRAITEMENTS DISPONIBLES (80) (79) (168)

Les traitements utilisés sont fonction du stade de la maladie et fonction du type de *trypanosoma*. Différents types de trypanocides peuvent être administrés aux patients.

Les traitements de la première phase de la maladie sont généralement :

- Iséthionate de pentamidine (trypanosomiase africaine à *Trypanosoma brucei gambiense*) : 4mg par kg et par injection, en IM ou perfusion IV, 7 à 10 injections (1 injection par jour ou un jour sur deux). Le médicament présente quelques effets indésirables mais il est généralement bien toléré des patients.
- Suramine (trypanosomiase africaine à *Trypanosoma brucei rhodesiense*) : dose de test de 5 mg par kg en IV suivie de 20 mg par kg en IV, une par semaine, pendant 5 semaines.

Les traitements de la seconde phase de la maladie (traitements capables de passer la barrière-hémato encéphalique) sont généralement :

- Eflornithine et nifurtimox (trypanosomiase africaine à *Trypanosoma brucei gambiense*) : 400 mg/kg/jour en IV d'eflornithine, pendant 7 jours & 15 mg/kg/j per os de nifurtimox, en trois prises, pendant 10 jours.
- Mélarsoprol (trypanosomiase africaine à *Trypanosoma brucei rhodesiense* et *Trypanosoma brucei gambiense*) : 2,2 mg/kg/j en IV pendant 10 jours. Risques d'effets indésirables graves, en particulier une encéphalopathie réactive arsenicale. Le mélarsoprol est peu à peu abandonné au profit de la combinaison eflornithine et nifurtimox.

Des alternatives sont possibles en cas d'échec.

- En 2018, l'agence européenne du médicament a donné un avis favorable concernant le fexinidazole, traitement administré *per os*, reconnu efficace dans les deux phases de la maladie du sommeil.

#### DISPONIBILITE ET COÛTS (80)

Depuis 2001, les patients peuvent bénéficier d'un traitement gratuit, mis en œuvre par l'OMS, à disposition des pays endémiques. Cela est rendu possible par plusieurs partenariats public-privé avec Bayer et Sanofi.

MSF coopère également en s'assurant de la logistique, du conditionnement et de l'acheminement des traitements.

L'ONCHOCERCOSE ou CÉCITÉ DES RIVIÈRES	
OUTILS ET MODE DE PREVENTION (170) (171)	OUTILS DE DIAGNOSTIC (172)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de vaccin</li> <li>• Lutte anti vectorielle mise en place dans le passé : épandage d'insecticide afin d'éliminer les larves de simulies (entre 1974 et 2002) mais aujourd'hui cette méthode n'est plus utilisée</li> <li>• Les programmes de lutte contre l'onchocercose pratiquant un traitement de masse à l'ivermectine comportent trois phases et ont permis la réduction significative des cas et une diminution de l'incidence (cf. ci-dessous)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mise en évidence en microscopie des filaires après une biopsie cutanée (au niveau des crêtes iliaques)</li> <li>• Les examens sérologiques sont peu sensibles et donc moins utilisés</li> </ul>
TRAITEMENTS DISPONIBLES	
<p>Traitements médicamenteux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La recommandation de l'OMS est le traitement par ivermectine per os (150µg/kg), une fois par an, pendant 10 à 15 ans, ce qui correspond à la durée de reproduction du ver adulte, quand il est sous pression médicamenteuse. L'OMS recommande également de s'assurer, avant traitement, qu'il n'y a pas de co-infection avec la loase. La couverture dans les zones endémiques et qui ne sont plus endémiques depuis 10 ans doit être au minimum de 80%. (171) (173)</li> <li>• S'ensuit une phase de surveillance post traitement pendant 3 à 5 ans</li> <li>• Puis une phase de surveillance post-élimination</li> </ul> <p>Traitement chirurgical :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un geste chirurgical permet d'enlever les nodules sous-cutanés.</li> </ul>	
DISPONIBILITE ET COÛTS (174)	
<p>Le Mectizan (ivermectine) a été fourni gratuitement par Merck &amp; Co, dans le cadre du <i>Mectizan Donation Program</i>, depuis 1987 pour l'onchocercose et la filariose lymphatique.</p>	

LA RAGE (85)	
OUTILS ET MODE DE PREVENTION	OUTILS DE DIAGNOSTIC (175)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccination antirabique des populations à risque et des voyageurs</li> <li>• Vaccination des animaux, en particulier des chiens</li> </ul>	<p>Difficulté de diagnostiquer la rage avant la phase clinique.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic clinique après interrogatoire du patient et évocation d'une morsure. Le diagnostic est</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notification des morsures de chiens et d'autres animaux</li> <li>• Identification de l'animal responsable de la morsure et mise en quarantaine</li> <li>• Prophylaxie post-exposition (PPE), d'après la recommandation de l'OMS, dépend du contact avec l'animal :       <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si léchage de la peau saine, lors d'un contact pour toucher ou nourrir l'animal : nettoyage soigneux, pendant 15 min, des surfaces cutanées exposées à l'eau et au savon immédiatement, rinçage à l'eau et désinfection avec de la povidone iodée si disponible (ou autre substance qui tue le virus de la rage) ; une PPE n'est pas indiquée.</li> <li>- Si mordillage de la peau, égratignure ou griffures superficielles (sans apparition de saignement) par un animal : nettoyage soigneux, pendant 15 min, de la plaie à l'eau et au savon immédiatement, rinçage à l'eau et désinfection avec de la povidone iodée si disponible (ou autre substance qui tue le virus de la rage). Le lavage de la plaie doit être accompagné d'une vaccination immédiate.</li> <li>- Si morsures ou griffures profondes, léchage d'une peau lésée, contact avec les chauves-souris ou contamination des muqueuses après léchage : lavage et traitement local de la plaie, vaccin antirabique immédiat, associé à une séroprophylaxie (d'immunoglobulines antirabiques)</li> </ul> </li> <li>• Programme d'éducation (apprendre par exemple qu'un nettoyage à l'eau et au savon peut sauver la vie)</li> </ul>	<p>évident dans le cadre de la rage furieuse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic biologique (biopsie cutanée dans la région de la nuque OU biopsie cérébrale en post mortem)       <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identification des antigènes par immunofluorescence sur tissus et méthode ELISA</li> <li>- Culture cellulaire et isolement viral</li> <li>- RT-PCR</li> <li>- A l'autopsie : identification de corps de Negri</li> </ul> </li> </ul>
---	--

<b>TRAITEMENTS DISPONIBLES</b>	
<p>Pas de traitement, cf. au-dessus la prophylaxie post exposition.</p> <p>La maladie est mortelle une fois les symptômes apparus</p>	
<b>DISPONIBILITE ET COÛTS</b>	
<p>En 2019, le <i>Center for Disease Control</i> a estimé le coût de santé publique aux États-Unis pour le diagnostic, la prévention et la lutte contre la rage à 245 à 510 US \$ par an et par personne. Ce coût global comprend la vaccination des animaux de compagnie, les tests diagnostiques et le coût des traitements post exposition. (176)</p> <p>Le traitement post exposition est cher. Dans certains pays, les traitements post exposition sont seulement achetés en petites quantités et limités à certains établissements.</p> <p>Une étude menée en Tanzanie et publiée en 2018 s'est intéressée à ces traitements post exposition et les auteurs ont suivi plus de 2 300 cas. Parmi les patients pour lesquels a été initié un traitement post exposition, 46% n'ont pas terminé le traitement.</p> <p>Les coûts élevés pour les victimes de morsures payant eux-mêmes leur PPE (&gt; 80 US \$ / traitement) et une disponibilité limitée peuvent entraîner des retards d'accès, des risques accrus de rage et de décès, qui sont disproportionnés dans les communautés pauvres et marginalisées. Ainsi, bien que la rage soit évitable, un accès limité à la prophylaxie post exposition peut être une des principales raisons pour lesquelles tant de décès dus à la rage continuent de se produire. Améliorer l'accès à la PPE pour les personnes mordues par des animaux enragés est donc crucial.</p> <p>En Tanzanie, les modalités de paiement pour les traitements post exposition diffèrent selon les établissements. Seulement 10% des Tanzaniens ont une assurance maladie. On rapporte néanmoins des cas de populations très pauvres pour lesquelles des dérogations ont été accordées, avec une exemption de coûts. (177)</p>	

### LE CHIKUNGUNYA (89)

OUTILS ET MODE DE PREVENTION	OUTILS DE DIAGNOSTIC (178) (179)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lutte anti vectorielle               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Élimination des gîtes larvaires, en éliminant en particulier des récipients d'eau stagnante</li> <li>- Utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide</li> <li>- Pulvérisation d'insecticide</li> <li>- Port de vêtements longs et amples</li> <li>- Application de répulsif cutané</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic clinique</li> <li>• Diagnostic génique grâce à deux kits de RT-PCR qui doivent être réalisés pendant la virémie (J1-J7)</li> <li>• Tests sérologiques comme test ELISA permettent la détection d'igM spécifiques du virus du Chikungunya (test sensible pour les échantillons prélevés plus tard, après J7).</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Programme d'éducation et de prévention</li> <li>• Détection et suivi des cas</li> <li>• Un vaccin vivant atténué est en cours d'évaluation</li> </ul>	
TRAITEMENTS DISPONIBLES (178)	
<p>Pas de traitements disponibles spécifiques du Chikungunya.</p> <p>Les traitements symptomatiques disponibles sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les antalgiques pour soulager les arthralgies. Les antiinflammatoires sont à éviter et seraient plutôt aggravants ;</li> <li>- les antipyrétiques.</li> </ul>	
DISPONIBILITE ET COÛTS	
<p>Non applicable, puisqu'il n'existe pas de traitements curatifs.</p> <p>L'OMS mène cependant des actions lors des flambées épidémiques. L'OMS agit comme un soutien de taille pour la gestion des cas. Elle est également impliquée dans des programmes de prévention et d'éducation.</p>	

LES TRÉPONÉMATOSES ENDÉMIQUES : LE PIAN & LE BEJEL (93) (92) (180)	
OUTILS ET MODE DE PREVENTION	OUTILS DE DIAGNOSTIC (181)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de vaccin disponible</li> <li>• Renforcement des programmes pour promouvoir l'hygiène et l'éducation</li> <li>• Surveillance et suivi des cas pour un arrêt de la transmission grâce à un diagnostic fiable et grâce à un traitement de masse des zones endémiques, quand la maladie est déclarée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic clinique</li> <li>• Tests sérologiques en laboratoire : test d'agglutination de <i>T. Pallidum</i> et test rapide à la réagine plasmatique</li> <li>• Test rapide sur le terrain, permettant l'analyse d'une goutte de sang ou de plasma et mise en évidence des anticorps</li> <li>• La PCR est utilisée pour confirmer la présence du tréponème dans les lésions cutanées.</li> </ul>
TRAITEMENTS DISPONIBLES	
<p>L'antibiothérapie est préconisée par l'OMS : azithromycine <i>per os</i> ou benzathine pénicilline injectable. Ces deux traitements sont curatifs grâce à une dose unique.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selon la stratégie de Morges (OMS) depuis 2012, administration d'azithromycine <i>per os</i> en une dose unique de 30 mg/kg (max 2 g), chez les enfants et les adultes. Le traitement est très facile à administrer lors de campagnes d'éradication. Jusqu'alors, on utilisait seulement la benzathine pénicilline. (182)</li> <li>• Benzathine pénicilline par voie IM : une seule injection de 2.4 millions d'unité pour les adultes si échec du</li> </ul>	

traitement à l'azithromycine ou si contre-indication. Pour les enfants de 2 à 6 ans, on injecte 0.6 million d'unités et pour les enfants de 7 à 15 ans, on injecte 1.2 millions d'unités.

#### DISPONIBILITE ET COÛTS (183) (184)

L'azithromycine est préférée à la benzathine pénicilline. En effet, l'azithromycine est administrée en dose unique orale et son coût est plus faible : on l'estime à moins de 10 centimes par dose.

De plus, le traitement *per os* limite les risques d'infection liés à une injection intramusculaire.

Un exemple d'initiative : la société pharmaceutique EMS a annoncé en 2017 faire don jusqu'en 2020, en partenariat avec l'OMS, d'azithromycine pour les malades atteints de tréponématoses endémiques au Brésil ainsi que dans d'autres régions du monde. (185)

### LA SCHISTOSOMIASE ou BILHARZIOSE

#### OUTILS ET MODE DE PREVENTION (186) (187)

- Chimiothérapie de masse
- Amélioration de l'hygiène
- Amélioration de l'accès à l'eau potable et assainissement de l'eau
- Construction de latrines
- Lutte contre les gastéropodes
- Programmes d'éducation sanitaire
- Une vaccination est à l'étude

#### OUTILS DE DIAGNOSTIC (98) (187)

- Interrogatoire, mise en évidence d'un contact avec de l'eau douce en zone endémique
- Possible hyper éosinophilie
- Examen direct : mise en évidence des œufs dans les urines et dans les selles, pas avant la phase d'état
- Examen indirect : sérologie (test ELISA ou hémagglutination)
- Bilan lésionnel
  - échographie abdominale
  - échographie des reins et de la vessie
  - radiographie d'abdomen
  - examen gynécologique

#### TRAITEMENTS DISPONIBLES (98) (187)

Le traitement de référence est le praziquantel (Biltricide), plus ou moins une corticothérapie selon la phase de la maladie.

- Phases initiales de la maladie (pénétration et invasion) : le praziquantel n'est pas indiqué car il est inefficace. Possibilité d'une courte corticothérapie s'il y a des manifestations sévères.
- Bilharziose chronique : Praziquantel à un dosage de 40 mg/kg (1 à 2 prises) ou 60 mg/kg (2 à 3 prises), sur un seul jour, selon l'espèce de *Schistosoma*. Le traitement est à répéter si besoin.

#### DISPONIBILITE ET COÛTS (98) (188)

Le praziquantel est le traitement recommandé contre la schistosomiase. Avec une posologie de 40mg/kg, le coût d'un traitement est estimé en moyenne à 0,20-0,30 US \$, d'après l'OMS.

En Afrique subsaharienne, le praziquantel est mis à disposition gratuitement pour les populations touchées grâce aux dons du laboratoire Merck, pour l'OMS.

Cependant, d'après l'OMS, la limite principale dans la lutte contre la schistosomiase est que la disponibilité du praziquantel est souvent limitée. En 2018, on estime à 42,4 % à l'échelle mondiale les personnes ayant besoin du traitement qui ont pu véritablement bénéficier de praziquantel.

### LES TRÉMATODOSES D'ORIGINE ALIMENTAIRE

OUTILS ET MODE DE PREVENTION (101)	OUTILS DE DIAGNOSTIC (101)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Programme de prévention et d'éducation</li> <li>• Stockage plus hygiénique des aliments pour éviter les risques de contamination</li> <li>• Cuisson prolongée des aliments</li> <li>• Assainissement des réseaux d'eau</li> <li>• Traitements des cas suspects dans l'entourage des patients</li> <li>• Déparasitage des troupeaux (triclabendazole)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tableau clinique évocateur</li> <li>• Résultats typiques à l'imagerie (échographie ou IRM)</li> <li>• Examens parasitologiques (les plus utilisés) : détection directe des œufs dans des échantillons de selles &amp;, pour la paragonimose, dans un crachat</li> <li>• Possibilité de tests immunologiques pour détecter des anticorps dans le sérum des patients ou des antigènes des parasites dans les selles ou le sérum</li> <li>• Possibilité d'utiliser un test PCR - la technique est peu utilisée</li> </ul>
<b>TRAITEMENTS DISPONIBLES (101)</b>	
<p>D'après l'OMS, les traitements antihelminthiques - selon le type de maladies - sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clonorchiose et opisthorchiase : praziquantel, 25 mg/kg 3 fois par jour, pendant 2 à 3 jours, <i>per os</i>. Possibilité d'une administration unique à 40 mg/kg.</li> <li>• Fasciolase : triclabendazole, 10 mg/kg en une seule prise (si échec : 20mg/kg en deux doses fractionnées), <i>per os</i>. Le traitement est généralement bien toléré.</li> <li>• Paragonimose : praziquantel à 25mg/kg, 3 fois par jour, pendant une durée de 2 voire 3 jours OU triclabendazole, 20 mg/kg en une seule prise.</li> <li>• Fasciolopsiase : praziquantel OU niclosamide.</li> </ul>	
<b>DISPONIBILITE ET COÛTS</b>	

Données indisponibles dans la littérature.

### LES GÉOHELMINTHIASES (ankylostomose, ascarirose, trichocéphalose)

OUTILS ET MODE DE PREVENTION (104)	OUTILS DE DIAGNOSTIC
<ul style="list-style-type: none"><li>• Lavage des mains</li><li>• Assainissement de l'eau et <i>de facto</i> des sols</li><li>• Programmes nationaux pour déparasiter régulièrement les enfants à l'école, les femmes en âge de procréer et certains travailleurs à risque</li><li>• Programmes de prévention et d'éducation</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La mise en évidence des œufs ou des larves dans les selles est le diagnostic de certitude, au cours d'une diarrhée</li><li>• Un sérodiagnostic est possible</li></ul>
TRAITEMENTS DISPONIBLES (104) (189) (190)	
<p>Les imidazolés sont utilisés comme traitement curatif : l'albendazole et le mébendazole sont les deux traitements de référence recommandés par l'OMS.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Albendazole : 400 mg, en prise unique à un repas, comprimé à croquer ou à avaler</li><li>• Mébendazole : 200 mg par jour, pendant 3 jours.</li><li>• Le flubendazole peut être une alternative : 200 mg par jour, pendant 3 jours.</li></ul>	
DISPONIBILITE ET COÛTS	
<p>L'albendazole et le mébendazole sont les deux médicaments de référence, recommandés par l'OMS. Ils sont disponibles en comprimés, la durée de traitement est courte, leurs effets secondaires sont peu nombreux rendant leur utilisation aisée. Ils sont, de plus, peu coûteux. Le laboratoire GSK fait don d'albendazole au ministère de la santé de pays endémiques, cela est coordonné par l'OMS (104) (191).</p>	

**Un certain nombre de médicaments (outils de diagnostic, traitements préventifs, ou traitement curatifs) sont actuellement disponibles contre les maladies négligées. Il convient donc de saluer les efforts de l'OMS, de nombreuses ONG et de certains laboratoires pharmaceutiques pour en faciliter l'accès.**

Néanmoins, de trop nombreuses difficultés persistent : certains traitements restent trop chers pour les populations des pays endémiques, ils peuvent être difficiles à administrer et l'observance n'est souvent pas bonne.

De plus, les anti-infectieux indiqués aujourd'hui dans les maladies négligées sont, pour certains, des traitements anciens qui ne sont que moyennement efficaces, qui présentent maintenant des résistances ou qui sont la cause d'effets secondaires graves.

Il est donc nécessaire de continuer à développer de nouveaux médicaments contre les maladies négligées et d'en faciliter l'accès.

#### **2.4 Le fardeau des maladies négligées : enjeux sanitaires, économiques et sociaux**

##### **Impact des maladies négligées sur la santé**

Le principal indicateur d'impact sur la santé, utilisé pour les maladies négligées, est le DALY (en anglais, *disability-adjusted life year*), qui calcule les potentielles années de vie « saine » perdues en raison d'une mortalité prématurée, ainsi que les années de vie productives perdues à cause d'un handicap (192).

En d'autres termes, les DALYs représentent un écart entre l'état de santé observé d'une population comparé à l'état de santé idéal que pourrait connaître cette population, sans maladie, sans incapacité et qui vivrait jusqu'à un âge avancé (193).

Cet indicateur a été créé par l'OMS et par la Banque mondiale et présente l'avantage d'estimer les besoins en santé et d'évaluer *a posteriori* les actions préventives et curatives.

(194)

Le calcul est effectué à partir de la formule suivante :

DALY = années de vie perdues (YLL, *years of life lost*) + années de vie vécues avec une invalidité (YLD, *years of life lived with disability*).

Le tableau ci-dessous présente l'évolution des DALYs en 2000 et en 2016 à partir de la base de données publiée par l'OMS qui détaille le fardeau des maladies par cause, par âge, par sexe, par pays et par région à partir des dernières estimations mondiales des YLL et YLD. À partir de cette base de données, nous avons extrait les informations ci-dessous exposant les DALYs (en milliers) par maladie et le pourcentage qu'ils représentent sur le total des DALYs, dans le monde, toutes maladies confondues, entre 2000 et 2016. (195)

	2000		2016	
	DALYs (en milliers)	% total	DALYs (en milliers)	% total
Trypanosomiase africaine	2 127	0,076	203	0,008
Maladie de Chagas	329	0,012	252	0,009
Schistosomiase	4 292	0,153	2 543	0,095
Leishmaniose	1 146	0,041	1 069	0,040
Filariose lymphatique	1 937	0,069	1 186	0,044
Onchocercose	1 371	0,049	962	0,036
Cysticercose	3 362	0,119	1 912	0,072
Échinococcose	1 093	0,039	687	0,026
Dengue	1 144	0,041	3 100	0,116
Trachome	263	0,009	245	0,009
Rage	3 146	0,112	1 571	0,059
Lèpre	571	0,020	407	0,015
Géohelminthiases	Total = 4 733		Total = 3 452	

- Ascariasis		0,089	1 433	0,054
- Trichocéphalose		0,017	337	0,013
- Ankylostome		0,063	1 682	0,063
Trématodoses d'origine alimentaire	1 166	0,041	1 084	0,041
TOTAL	26 682		18 673	

**TABLEAU V - D'APRES L'OMS, PRESENTATION DE L'EVOLUTION DES DALYS POUR LES MALADIES NEGLIGÉES, ENTRE 2000 ET 2016**

(195)

De ce fait, le poids total des maladies négligées dans le monde est estimé à 26 682 000 années de vie perdues en 2000 et il représente 18 673 000 années de vie perdues en 2016. Cette diminution significative de 30% en 16 ans est très vraisemblablement imputable à tous les efforts menés contre ces maladies.

Pour chaque maladie citée, la somme des DALYs est restée constante ou a diminué entre 2000 et 2016. La dengue fait cependant exception : elle représente 1 144 milliers d'années de vie perdues en 2000 et 3 100 milliers en 2016. La dengue est, en effet, une maladie en pleine expansion, essentiellement induite par les changements dans les modes de vie, l'urbanisation, la mondialisation des échanges et le réchauffement climatique. (196)

Les géohelminthiases (3 452 milliers de DALYs en 2016), la schistosomiase (2 543 milliers de DALYs en 2016) et la dengue (3 100 milliers de DALYs en 2016) représentent les trois maladies (ou groupes de maladies) négligées causant le plus d'années de vie perdues dans le monde.

Il est important de souligner que la base de données de l'OMS ne prend pas en compte le chikungunya. Cette maladie représente néanmoins une menace croissante depuis quelques années. Par exemple, en 2014, l'épidémie de chikungunya en Colombie représentait une estimation totale de DALYs de 40,44 à 45,14 pour 100 000 habitants. (197)

### **Retombées des maladies négligées sur l'économie**

Si les maladies négligées ont un impact important sur la santé, la forte prévalence de ces maladies a, particulièrement pour les pays en développement, de lourdes conséquences économiques et sociales. Celles-ci résultent des handicaps physiques et mentaux des malades, de la stigmatisation sociale et de la perte du statut social.

Toutes ces conséquences limitent la productivité des gens infectés sur le marché du travail et a également un impact significatif sur les familles, les communautés, les régions et plus largement les États. Le coût économique des pertes de productivité liées à ces maladies est très important.

Les maladies négligées ont des retombées certaines sur le développement physique et cognitif. Il est vrai que certaines de ces maladies ont un impact sur les grossesses et peuvent aussi provoquer des retards de croissance. On observe ainsi, pour les enfants atteints de maladies négligées, une diminution de la fréquentation des écoles et une diminution des performances scolaires, ce qui a un effet direct sur la productivité future (198).

Dans l'article « *The global burden of neglected tropical diseases* », Jessica S. Herrera et al. décrivent les maladies tropicales négligées comme causant « *a vicious cycle of destitution and*

*dispossession*”, que l’on traduit par « un cercle vicieux de destitution et de dépossession ».

Une fois infectés, les malades sont piégés dans la pauvreté, entraînant aussi leur famille et leur communauté. Les maladies négligées aggravent donc encore plus les inégalités.

De plus, les personnes pauvres repoussent souvent le moment du dépistage ou du traitement, rendant le soin encore plus difficile et coûteux (112).

Une étude menée au Ghana a estimé que le coût des soins par patient atteint d’ulcère de Buruli dans un foyer au revenu parmi les plus pauvres représente 242% (193-315%) de son revenu annuel (199). De plus, le coût des soins est très souvent à la charge de l’individu malade, faute de système d’assistance sociale et d’assurance maladie.

Les maladies négligées représentent un fardeau pour l’économie et sur la société de façon plus large puisqu’elles imposent une charge financière très importante pour le système de santé.

Un article publié en 2019 par Mario J. Olivera et Giancarlo Buitrago (200) vise à quantifier les coûts liés à la maladie de Chagas, en Colombie, évaluant ainsi l’impact sociétal de la maladie.

En 2017, Le coût annuel pour la société d’une personne atteinte de la maladie était de 4 226 US \$. Au total, le coût estimé de la maladie de Chagas diagnostiquée était de 13,1 millions US \$. En moyenne, les malades ont engagé 594 US \$ de frais médicaux dont près de 50% étaient directement imputables à la maladie de Chagas.

A titre de comparaison, dans les pays en voie de développement, les dépenses annuelles de santé représentent entre 15 US \$ et 30 US \$ (quintiles le plus pauvre et le plus riche).

L'impact macroéconomique, connu depuis longtemps, est un argument de plus en faveur de la R&D contre les maladies négligées.

## **2.5 Principaux acteurs dans la lutte contre les maladies négligées et leurs actions**

La partie suivante vise à présenter quelques exemples de parties prenantes particulièrement actives dans la lutte contre les maladies négligées : les acteurs publics, les organismes multilatéraux, les industriels et les organisations philanthropiques.

### *2.5.1 Les acteurs publics*

On considère comme « acteurs publics », les gouvernements, les agences réglementaires, les organisations intergouvernementales et les organisations publiques, comme par exemple les universités, qui conduisent des programmes de recherche et développement contre les maladies négligées.

Ces acteurs publics agissent à plusieurs niveaux, ils peuvent

- initier des programmes de R&D ;
- prendre part à des partenariats public-privé ;
- faire bénéficier de leur expertise réglementaire ;
- initier des programmes d'éducation et d'information ;
- ou encore agir comme bailleur de fonds.

Le rôle principal **des gouvernements** doit être de s'assurer du bon développement et de l'accès aux nouveaux traitements par les populations des pays endémiques.

Les gouvernements peuvent financer et, plus largement, soutenir des types d'organisations dont les objectifs de recherche et développement peuvent différer. Il peut s'agir d'établissements de recherche universitaire, de groupes de recherche, des industriels ou encore des partenariats public-privé.

Un certain nombre de pays en voie de développement se sont engagés à allouer de plus en plus de leurs ressources au contrôle des maladies négligées et une certaine quantité de leur budget annuel y est dédiée. On peut citer le Sri Lanka, le Brésil, la Chine, l'Égypte, la Thaïlande, l'Inde, La Tanzanie, l'Ouganda, le Ghana, le Burkina Faso et le Bangladesh.

Aux États-Unis, le ***Center of disease control and prevention (CDC)*** est la principale agence intergouvernementale américaine de santé publique (201). Le CDC permet le déploiement de programmes de santé publique et notamment de programmes pour la prévention et le contrôle des maladies infectieuses, aux États-Unis et dans d'autres pays, au travers de partenariats. Cinq *neglected parasitic infections* sont définies comme prioritaires par le CDC : la maladie de Chagas, la cysticerose, la toxocarose, la toxoplasmose et la trichomonase. S'agissant des maladies négligées, le CDC porte donc particulièrement ses travaux sur la maladie de Chagas et la cysticerose que l'on retrouve aux USA et en Amérique centrale et du Sud. (202)

D'après l'OMS et le *Carter Center*, pour être pérennes, les programmes de lutte doivent appartenir au niveau national et les stratégies doivent correspondre à la santé

nationale, à ses priorités et à ses capacités. Le contrôle durable des maladies négligées, lorsqu'il est intégré au plan de santé national et contrôlé par le ministère de la santé de l'état en question, est plus efficace que lorsque les ressources sont contrôlées et gérées depuis l'étranger. (202)

Il existe bien sûr d'autres organismes publics impliqués dans la lutte contre les maladies négligées que nous n'aborderons pas en détails ici.

### *2.5.2 Les organismes multilatéraux*

Les organismes multilatéraux comme l'OMS et l'Union européenne sont particulièrement actifs dans la lutte contre les maladies négligées. Nous présenterons uniquement ces deux organismes dans cette partie. Il existe, bien sûr, d'autres organismes multilatéraux qui prennent part au contrôle des maladies négligées.

**L'organisation mondiale de la Santé (OMS)**, agence des Nations unies pour la santé publique, supervise la lutte contre les maladies négligées. L'OMS, dont le principe fondateur est « *le droit des hommes à la santé* », mène une action globale d'initiation et de coordination d'opérations pour contrôler les maladies négligées. Cette organisation sert également d'appui pour les pays endémiques afin d'inclure la lutte contre les maladies négligées dans les interventions de santé publique de base. L'OMS mène de nombreux programmes, conjoints avec des organismes publics et privés.

Cependant, l'OMS est une agence et cela a des conséquences dans la gestion de son budget : 50% du budget est budgété par les Nations Unies et 50% prend la forme de contributions volontaires. Ainsi, ces contributeurs peuvent aussi dicter les actions à déployer ce qui peut parfois aller à l'encontre des besoins en santé publique reconnus. En d'autres termes, l'OMS n'a pas toujours les moyens de sa politique et on peut parfois lui reprocher la lenteur de sa prise de décisions, qui résulte notamment de la nécessité du consensus international. (203)

(204)

En 2012, sous l'égide de l'OMS, les partenaires mondiaux impliqués dans la lutte contre les maladies négligées ont signé la *Déclaration de Londres*, une feuille de route pour éradiquer ou contrôler dix maladies négligées d'ici 2020. Cette réunion réunissait l'OMS, les gouvernements des États-Unis, du Royaume-Uni, la Fondation Bill and Melinda Gates, certains industriels (Bayers, Bristol-Myers Squibb, Eisai, GSK, Johnson and Johnson, MSD, Merck, Gilead, Novartis, Sanofi), le DNDi (*Drugs for Neglected Diseases initiative*), la Banque mondiale, des ministres de la santé de pays en développement - en particulier le Bangladesh, le Brésil, le Mozambique, la Tanzanie où les maladies négligées sont endémiques. À l'issue de ce sommet, le groupe a annoncé un programme pour accélérer l'élimination ou le contrôle de 10 maladies tropicales négligées d'ici 2020, autour de plusieurs axes principaux décrits ci-après. (205)

(1) Soutenir et augmenter l'approvisionnement en médicaments, notamment en maintenant et en élargissant les programmes de dons de médicaments.

(2) Accélérer la R&D pour les nouveaux traitements, en permettant :

- d'optimiser les partenariats de développement de produits, sous la coordination du DNDi notamment, avec différents laboratoires pharmaceutiques ;
- des accords de licence ou de collaboration innovants. L'objectif était de permettre le partage de composés et le transfert de technologies ;
- des financements supplémentaires pour la recherche. La Banque mondiale s'engage, entre autres, à augmenter son financement et son soutien technique pour aider les pays endémiques ;
- d'accroître le financement pour la prévention, la surveillance et l'éducation.

Puis, en 2017, l'OMS a organisé une grande réunion avec ces mêmes partenaires mondiaux, le thème de la réunion était « Collaborer, anticiper, éliminer ». À l'issue de ce sommet, le quatrième rapport mondial sur les maladies tropicales a été publié par l'OMS. Les efforts devaient être poursuivis.

**Le groupe TDR** (*Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*), hébergé par l'OMS, est aussi le support de nombreuses actions depuis 1979.

Il s'agit spécifiquement d'un programme scientifique ayant pour objectif de soutenir les efforts pour combattre les maladies des pays en voie de développement. Le groupe TDR est soutenu par le fonds des Nations unies pour l'enfance (UNICEF), le programme des Nations unies pour le développement (UNDP), la Banque mondiale et l'OMS.

Le TDR promeut la recherche sur les maladies tropicales liées à la pauvreté afin de diminuer l'impact de ces maladies sur les populations. Le groupe souhaite aussi renforcer la capacité des pays endémiques à lutter contre les maladies liées à la pauvreté. Dans son rapport de fin 2017, le TDR définit ses quatre objectifs majeurs pour la période 2018-2024 comme (206) :

- l'augmentation de l'accès des populations des pays en voie de développement aux soins ;
- l'accélération du développement d'outils et de stratégies pour diminuer l'impact des maladies liées à la pauvreté, en multipliant notamment des partenariats avec d'autres organisations de santé ;
- la mise en place de la formation de chercheurs directement dans les pays endémiques, afin de mener plus de programmes de recherches au niveau local ;
- l'établissement d'une communauté de recherche mondiale, pour les maladies liées à la pauvreté.

**L'Union européenne** (UE) joue également un rôle non négligeable dans la lutte contre les maladies négligées.

Plus de 160 millions d'euros ont été investis entre 2007 et 2013 (207), dans le cadre du septième programme-cadre de l'Union européenne pour soutenir la R&D en matière de traitements et d'outils de diagnostic. L'Union européenne représente le plus grand bailleur de fonds en Europe, ayant commencé à soutenir la R&D contre les maladies négligées depuis 1994 (au travers de son quatrième programme-cadre). Les programmes-cadres sont des programmes de financement de recherche par l'UE. (208)

Le tableau ci-dessous présente le nombre de projets et le financement en euros, pour les maladies négligées, dans le cadre du septième programme-cadre. (207)

On remarque que la liste ci-dessous ne contient pas *stricto sensu* des maladies définies comme négligées par l'OMS mais aussi d'autres maladies dont la R&D est insuffisante comme par exemple la fièvre West Nile.

Groupe	Maladie	Nombre de projets	Financement en millions d'euros
Protozoaires	Maladie de Chagas	5	7,49
	Leishmaniose	9	20,46
	Trypanosomiasis	3	4,35
	Multiplés	11	34,88
Helminthes	Echinococcose	1	2,86
	Ankylostomose	1	6,00
	Onchocercose	1	5,00
	Schistosomiase	5	9,31
	Autres maladies à helminthes	2	7,64
Bactéries	Borreliose	1	3,00
	Ulcère de Buruli	2	4,76
	Cholera	4	2,12
	Maladie à <i>Clostridium difficile</i>	1	0,53
	Shigellose	5	2,85
	Autres diarrhées	3	16,62
	Autres maladies à bactéries	1	0,05
Virus	Dengue	1	6,00
	Rage	1	2,99
	Fièvre West Nile	3	3,09
	Autres maladies à virus	2	5,65
Multiplés	Maladies multiples	31	22,98
	TOTAL	65	168,62 m€

**TABEAU VI – TABLEAU TRADUIT D'UN ARTICLE D'OLESEN O ET AL., LES FINANCEMENTS DE LA RECHERCHE SUR LES MALADIES TROPICALES NEGLIGÉES : NOMBRE DE PROJETS ET CONTRIBUTION DE L'UNION EUROPEENNE PAR MALADIE**

(207)

Entre 2007 et 2013, si l'on s'intéresse au financement par activité de recherche, on remarque que la grande majorité des fonds est allouée à la partie développement de médicaments et développement de vaccins, respectivement 48,6 et 61,3 millions d'euros. Viennent ensuite la recherche sur les outils pour le contrôle des vecteurs (12,3 millions d'euros) et la recherche pour les outils de diagnostic (11,8 millions d'euros), la recherche fondamentale (9,4 millions d'euros), le financement d'infrastructure de recherche (9,3

millions), les formations à la recherche (3,8 millions d'euros). Les autres financements dédiés à la recherche et qui ne rentrent pas dans les catégories ci-dessous représentent 12,1 millions d'euros.

Les institutions recevant des fonds de la part de l'Union européenne, dans le cadre du septième contrat-cadre sont diverses. Le premier receveur est l'institut Pasteur de Paris (12 projets et 8,8 millions d'euros investis), suivis par le *Swiss Tropical and Public Health Institute* de Bâle en Suisse (7 projets, 3,9 millions d'euros) et l'Université d'Édimbourg en Écosse (4 projets, 4,7 millions d'euros). Viennent ensuite d'autres instituts de recherche et des universités, principalement situés en Europe. La fondation Oswaldo Cruz, basée au Brésil (6 projets, 2,2 millions), est également soutenue par ce programme.

### 2.5.3 *Les industriels*

Les laboratoires pharmaceutiques sont également impliqués dans la lutte contre les maladies négligées. Leur objectif est double : permettre l'accès aux médicaments des populations délaissées tout en restant compétitifs. En d'autres termes, l'entreprise doit faire en sorte que les médicaments soient accessibles pour les patients mais il y a néanmoins la nécessité de conduire des programmes viables économiquement. (209) Un certain nombre de laboratoires pharmaceutiques prend part à la lutte contre les maladies négligées au travers de leur fondation (le plus souvent) ou bien au travers d'un département réellement dédié aux maladies négligées.

Les laboratoires disposent de plusieurs leviers dans la lutte contre les maladies négligées :

- les dons : cette pratique ne peut être que supplétive. Les dons ne peuvent raisonnablement concerner que des cas très restreints et limités dans le temps ;
- l'application de prix préférentiels : cette pratique vise à vendre à prix coûtant, directement aux patients, aux gouvernements ou encore aux ONG ;
- les transferts de technologies : les entreprises privés peuvent faire le choix de renforcer la présence des laboratoires dans les pays endémiques ;
- la gestion de la propriété intellectuelle en particulier par des dérogations aux systèmes de brevets ;
- la création de programmes d'éducation, de prévention et d'information.

Ces leviers sont abordés plus largement dans la dernière partie de ce travail.

#### Plusieurs exemples de laboratoires impliqués :

**Sanofi** travaille préférentiellement sur des programmes contre le paludisme, la tuberculose et la leishmaniose viscérale au travers de partenariats public-privé. Sanofi travaille depuis plus de quinze ans avec l'OMS et avec d'autres organismes à l'établissement de tels programmes. Avec le DNDi et la Bill & Melinda Gates Foundation, Sanofi développe des antipaludéens ; avec le CDC, des traitements contre la tuberculose. Sanofi mène également des programmes d'éducation et d'information, dans les pays endémiques. (210)

**Merck** a mis en place des programmes de soins dans le cadre du programme de lutte africain contre l'onchocercose. Cette entreprise allemande a également mis en place une politique

tarifaire différenciée et un certain nombre de collaborations public-privé pour des programmes de vaccinations. (211)

**Novartis**, au travers de son programme *Novartis Access* a permis, en 2015, la production de produits à des prix abordables pour près de 15 pays, basée sur la liste des médicaments essentiels de l’OMS. Il ne s’agit donc, pas uniquement, de traitements contre les maladies négligées mais aussi contre les maladies cardio-vasculaires, le diabète ou les maladies respiratoires. L’entreprise fixe comme objectif un coût d’1 dollar par mois et par traitement. Novartis travaille également à des projets de dépistage et d’établissement d’infrastructures. (212)

Les laboratoires pharmaceutiques sont parfois critiqués sur les motivations réelles de leur engagement contre les maladies négligées. L’amélioration de l’image de l’entreprise et les diverses déductions fiscales accordées à ces groupes et à leurs fondations pour les activités contre les maladies négligées sont les deux griefs les plus récurrents.

#### 2.5.4 *Les organisations philanthropiques*

Les organisations philanthropiques ou organisations non gouvernementales (ONG) agissent également dans la lutte contre les maladies négligées en tant que :

- bailleur de fonds ;
- partenaire, dans le cadre d’un partenariat public-privé ;
- meneurs de missions de prévention, d’éducation et d’information.

Le paragraphe qui suit présente quelques-uns de ces acteurs majeurs.

En premier, on peut citer la **fondation Bill and Melinda Gates**, créée en 2000 par le fondateur de Microsoft. Le but de cette fondation est globalement d'améliorer la santé dans les pays en voie de développement. Cette fondation est donc très impliquée dans la lutte contre les maladies négligées.

La fondation Gates cible aujourd'hui les dix maladies tropicales négligées spécifiées dans la déclaration de Londres (la maladie de Chagas, la dracunculose, la trypanosomiase humaine africaine, la leishmaniose, la lèpre, la filariose lymphatique, l'onchocercose, la schistosomiase, les géohelminthiases, le trachome). Son action est organisée autour de trois piliers :

- 1- l'administration de médicaments à grande échelle, en particulier grâce à des programmes de dons ;
- 2- la surveillance de la santé publique, par la mise en place de systèmes de surveillance et de cartographies ;
- 3- la promotion des mesures de contrôle anti-vectoriel.

La fondation Bill and Melinda Gates finance un grand nombre de projets pour les maladies négligées, en faisant d'elle un acteur de premier plan. (213)

La fondation Bill and Melinda Gates est aujourd'hui l'un des premiers financeurs de l'OMS ce qui lui permet ainsi d'imposer - en quelque sorte - les actions de R&D à déployer au niveau de l'agence. Nous évoquons plus tôt le fait que l'OMS n'a pas toujours les moyens de sa

politique, contrairement à cette fondation qui dispose de ses propres experts et de fonds propres importants.

Ensuite, d'autres ONG sont particulièrement actives. **Médecins sans frontières (MSF)**, ONG créée par un groupe de médecins français en 1971 au moment de la guerre de sécession au Nigeria, est spécialisée dans la médecine d'urgence et le combat contre les inégalités en santé. MSF apporte une assistance médicale lors de conflits militaires, dans des zones d'épidémies ou lors de catastrophes naturelles. MSF était présent par exemple pendant la guerre au Vietnam, au moment du massacre du Rwanda, lors du tsunami de 2004, au moment de l'épidémie d'Ébola en 2014 et lors de nombreuses autres catastrophes sanitaires. (214) (215)

MSF a également lancé en 1999 une campagne pour les médicaments essentiels qui font défaut dans les pays pauvres. Depuis 20 ans, les objectifs de cette campagne sont triples (216) (217) (218) :

- permettre l'accès aux médicaments essentiels dans les pays pauvres ;
- encourager la R&D pour des médicaments contre les maladies négligées et s'assurer qu'ils correspondent aux besoins et capacités des pays pauvres ;
- permettre des dérogations sanitaires, pour les médicaments essentiels, aux accords mondiaux de commerce. MSF a notamment mené plusieurs actions d'opposition au prolongement, par certains industriels, de brevets - dans le but d'empêcher l'arrivée de médicaments génériques aux prix abordables.

MSF a été par ailleurs un acteur particulier dans la lutte contre la maladie du sommeil, la leishmaniose, le paludisme, le VIH/SIDA. MSF est l'un des membres fondateurs du DNDi.

En effet, en 2003, MSF et d'autres instituts de santé incluant l'institut Pasteur créent le DNDi. (219)

**Le DNDi (*Drugs for Neglected Diseases Initiative*)** est une organisation collaborative de recherche et développement (R&D), à but non lucratif, dont l'objectif premier est de développer de nouveaux traitements pour les patients atteints de maladies négligées. (220)

Le DNDi ne se définit pas comme un laboratoire classique mais plutôt comme un « laboratoire virtuel ». (221)

Le DNDi bénéficie d'un certain nombre de partenaires financiers comme MSF ou l'institut Pasteur et bénéficie également d'investissements de donateurs privés parmi lesquels la fondation Bill and Melinda Gates, le *Wellcome Trust*, l'agence française de développement ou l'Union européenne. (222)

Les objectifs du DNDi sont de développer de nouveaux médicaments ou de nouvelles formulations de médicaments existants, contre les maladies négligées. Le DNDi initie et coordonne mondialement des projets de R&D, en partenariat avec le secteur public et le secteur privé. Cette organisation a grandement participé au développement de médicaments contre la leishmaniose, la trypanosomiase humaine africaine, la cécité des rivières et la maladie de Chagas.

Le DNDi peut agir à toutes les étapes du développement de nouveaux traitements : aussi bien au niveau de la recherche fondamentale, des phases pré-cliniques et des phases

cliniques mais aussi au niveau de l'accès aux traitements, une fois mis sur le marché. (220)  
(223)

Le DNDi est également impliqué dans des projets de R&D pour d'autres maladies liées à la pauvreté et pour lesquelles les besoins sont insatisfaits comme le paludisme ou encore le VIH pédiatrique.

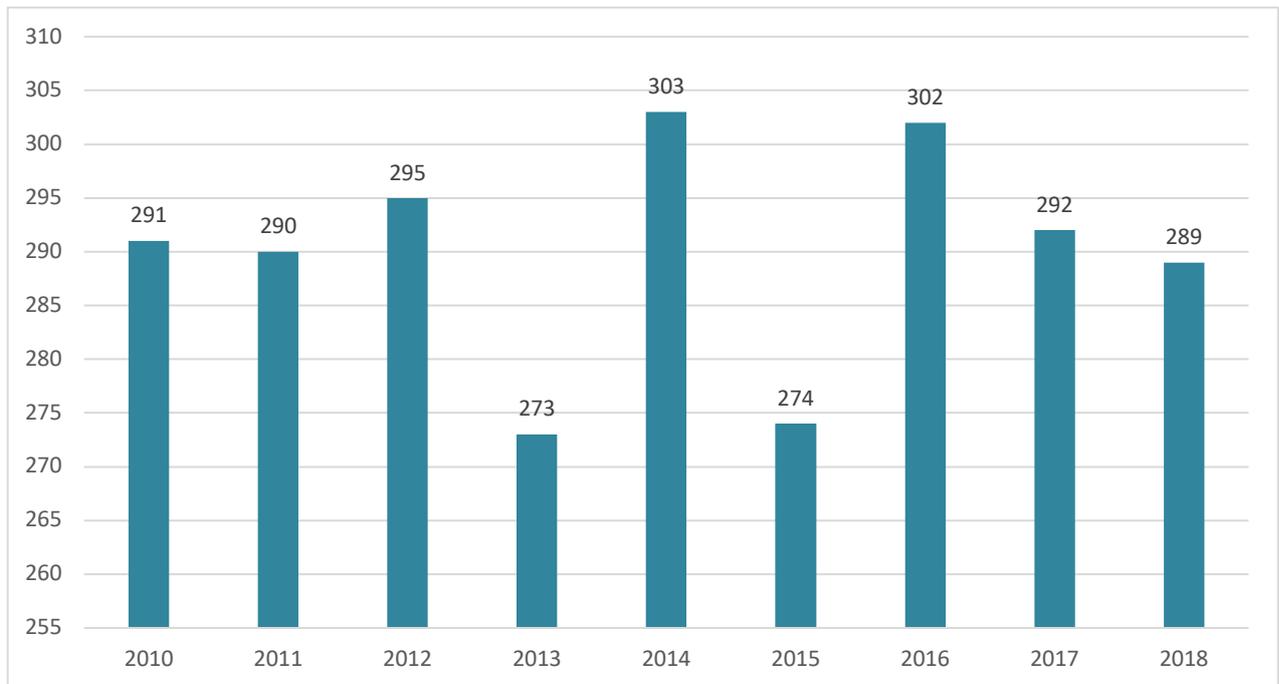
## **2.6 État des lieux de la recherche et du développement pour les maladies négligées : points forts et insuffisances**

La partie suivante présente l'état de la R&D pour les maladies négligées entre 2010 et 2018. Les chiffres cités ci-dessous ont été obtenus au moyen de l'outil G-FINDER (<https://gfinder.policycures.org/>).

Il s'agit d'un outil créé par le *think tank* spécialisé en santé *Policy Cures Research*, basé en Australie et notamment financé par la fondation Bill and Melinda Gates. L'un de ses objectifs de recherche est de suivre les investissements en R&D, en particulier pour ce qu'ils appellent « les priorités mondiales en santé ». Ainsi, il ne s'agit pas seulement des maladies négligées : le groupe étudie également d'autres maladies liées à la pauvreté comme le VIH/SIDA, le paludisme, la tuberculose et d'autres maladies reconnues comme enjeux de santé publique. Sont ainsi retracés *via* cet outil les investissements publics, privés ainsi que les investissements des sociétés philanthropiques.

Les figures ci-dessous présentent et expliquent les investissements en R&D pour les maladies négligées telles que définies par l'OMS, dans le monde, entre 2010 et 2018.

On estime ainsi à environ 2 602 milliards d'euros le financement alloué à la lutte contre les maladies négligées entre 2010 et 2018, dans le monde. La tendance d'investissement par an est stable, avec une moyenne d'environ 289 millions d'euros par an.



**FIGURE 3 - FINANCEMENT ALLOUE A LA R&D CONTRE LES MALADIES NEGLIGEEES (EN MILLIONS D'EUROS), D'APRES LES DONNEES ISSUES DU G-FINDER**

À titre de comparaisons, la recherche contre le VIH/SIDA représentait, entre 2010 et 2018, un montant total de 9 552 milliards d'euros ; la tuberculose 4 722 milliards d'euros et le paludisme 4 687 milliards d'euros.

#### **Quatre types de financements**

On peut distinguer quatre types de financements.

**L'intermédiation financière** est un transfert de fonds entre des tierces parties. L'intermédiaire financier reçoit des capitaux et les investit. En d'autres termes, il agit d'un transfert de fonds entre une partie qui finance et une autre partie qui reçoit et qui est en recherche de fonds (224).

Les intermédiaires financiers peuvent être des banques, des fonds d'investissements ou bien des compagnies d'assurance.

**Les financements « PDPs »**, en anglais signifiant "*product development partnerships*", ou partenariat de développement de produits, il s'agit d'un type de partenariats public-privé (PPP). Ce type de financement permettant la coopération de plusieurs parties est particulièrement utile pour créer des synergies et des alliances entre des partenaires publics et privés. Ce système de PDP offre une possibilité d'accélérer et d'améliorer la R&D, par innovation augmentée, en profitant des capacités et de l'expertise des deux parties, publique et privée. Cela met également les projets dans un moindre risque financier (225) (226). Le DNDi, acteur clef dans la lutte contre les maladies négligées, est impliqué dans ce type de financement.

**Les financements de chercheurs et développeurs**, il s'agit par exemple d'une ou plusieurs entreprises et associations qui financent une autre industrie ou encore un industriel qui agit comme bailleur de fonds pour une université ou pour un institut de recherche.

**Les autofinancements** qui correspondent aux fonds alloués par une entreprise à ses propres projets de recherche, à partir de ses capitaux propres, de son résultat, de son augmentation

de capital etc. sans faire appel à des financements extérieurs. Il s'agit d'un cas classique retrouvé au sein des industries.

### **Les financeurs ou bailleurs de fonds**

Différents types d'acteurs sont impliqués dans la lutte contre les maladies négligées. On peut distinguer cinq grands groupes de bailleurs de fonds mais il est possible, pour un même projet, d'associer plusieurs types de financeurs et d'utiliser des modes de financements multiples.

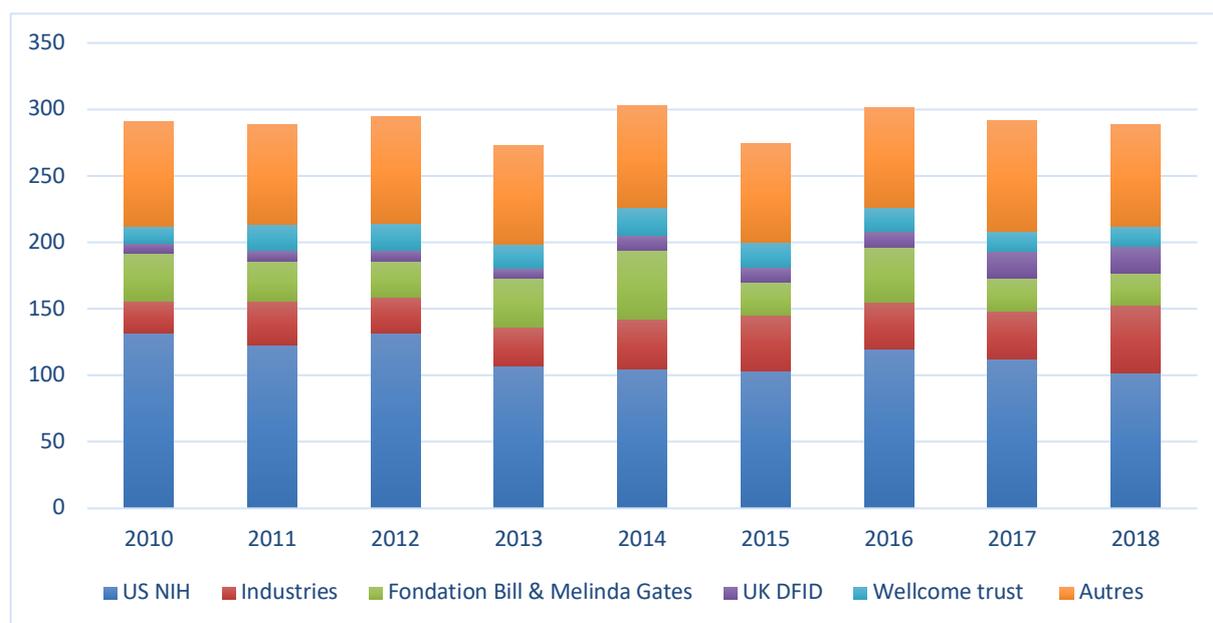
- (1) **Le secteur privé**, les industriels et en particulier les laboratoires pharmaceutiques.
- (2) **Les organismes publics** comme les ministères de la santé, les instituts de recherche publics (exemple : l'Institut Pasteur, en France) ou les universités.
- (3) **Les organismes multilatéraux** comme la Banque mondiale, l'Organisation mondiale de la Santé et son programme WHO NTD, le programme de développement des Nations unies (UNDP), l'UNICEF, l'APOC et l'Union européenne.
- (4) **Les organismes philanthropiques** comme la Fondation Bill and Melinda Gates, le GAVI ou le *Wellcome Trust*.
- (5) Ce qu'on appelle les ***Scientific & Technological Cooperations***, traduisible en français par « coopérations scientifiques et technologiques » comprenant par exemples le US NIH (*National Institute of Health*, qui regroupe tous les instituts

de santé des USA), le Brazilian DECIT (*Department of Science and Technology*), etc.

Le graphique ci-dessous présente les principaux bailleurs de fonds impliqués dans la lutte contre les maladies négligées, entre 2010 et 2018 :

- US NIH, en moyenne 115 millions d'euros par an ;
- La fondation Bill and Melinda Gates, 33 millions d'euros en moyenne par an ;
- Les industries de santé 34,8 millions d'euros en moyenne par an.

Ces trois acteurs représentent à eux-seuls environ deux tiers des investissements, par an.



**FIGURE 4 - PRINCIPAUX BAILLEURS DE FONDS ENTRE 2010 ET 2018 (FINANCEMENTS EN MILLIONS D'EUROS), D'APRES LES DONNEES ISSUES DU G-FINDER**

UK DFID = *Department for International Development*

## **Concentration des recherches : les organismes bénéficiaires et les pays bénéficiaires**

Les instituts de recherche et les universités sont les premiers bénéficiaires. Entre 2010 et 2018 ils ont reçu 1,422 milliard d'euros d'investissements. Les industries sont les seconds bénéficiaires avec près de 424 millions d'euros reçus. Les investissements sont reçus de multiples financeurs et nous ne présentons pas ici le détail de ces montants.

Les agences gouvernementales ont bénéficié de plus de 345 millions d'euros investis, les PDPs près de 310 millions d'euros investis et enfin les organismes multilatéraux près de 3 millions.

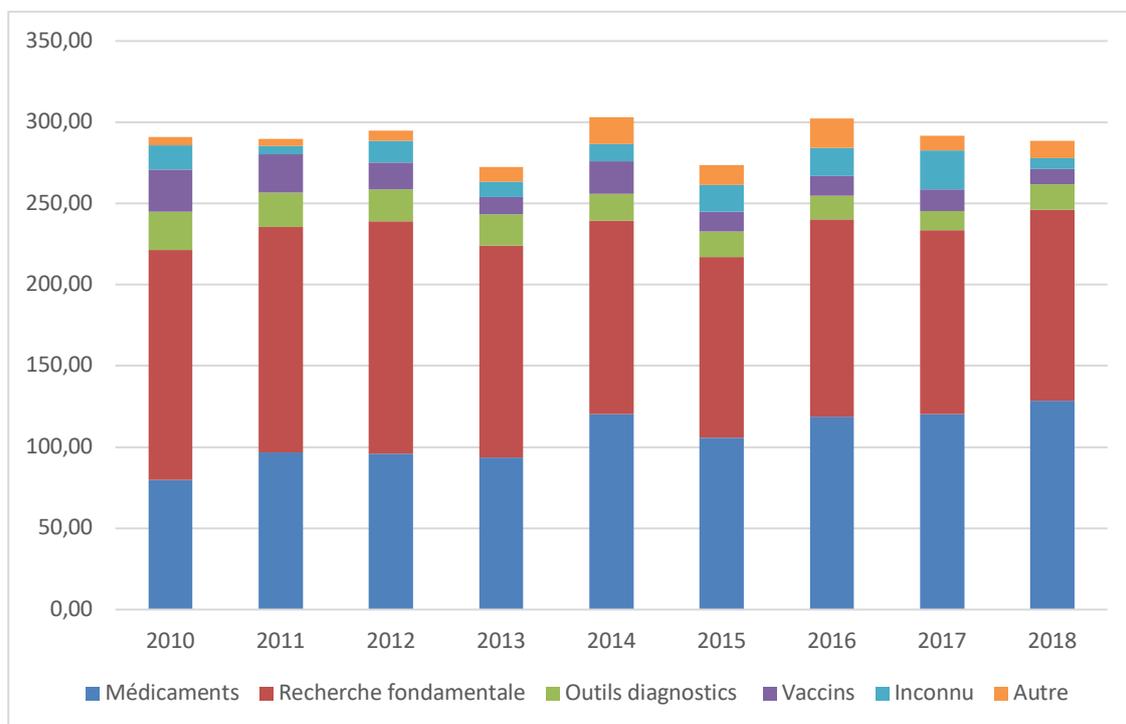
Les pays bénéficiaires sont en premier lieu les États-Unis (plus d'un milliard reçu entre 2010 et 2018), la Suisse près de 310 millions, le Royaume-Uni avec 212 millions. La France se situe à la 5<sup>ème</sup> place avec plus de 101 millions investis.

Pays bénéficiaire	Investissements reçus en millions d'euros
1- États-Unis	1 080,29
2- Suisse	309,75
3- Royaume-Uni	212,43
4- Inde	104,38
5- France	101,33
6- Australie	61,85
7- Allemagne	46,26
8- Brésil	44,52
9- Belgique	22,57
10- Autre	148,62
11- N/A	469,51

**TABLEAU VII - PRINCIPAUX PAYS BENEFICIAIRES D'INVESTISSEMENTS A DESTINATION DE LA R&D CONTRE LES MALADIES NEGLIGÉES, D'APRES LES DONNEES ISSUES DU G-FINDER**

## Des financements pour quelles recherches ?

La figure ci-dessous présente les types de financements pour les maladies négligées. La tendance est la même en 2010 et en 2018 : la **recherche fondamentale** représente la part la plus importante des investissements et représente, en moyenne, près de 44% des investissements. Les **médicaments** représentent en moyenne 37% des investissements. Les **outils de diagnostic et les vaccins** correspondent, eux, à une part pratiquement égale d'investissement (entre 5 et 6%).

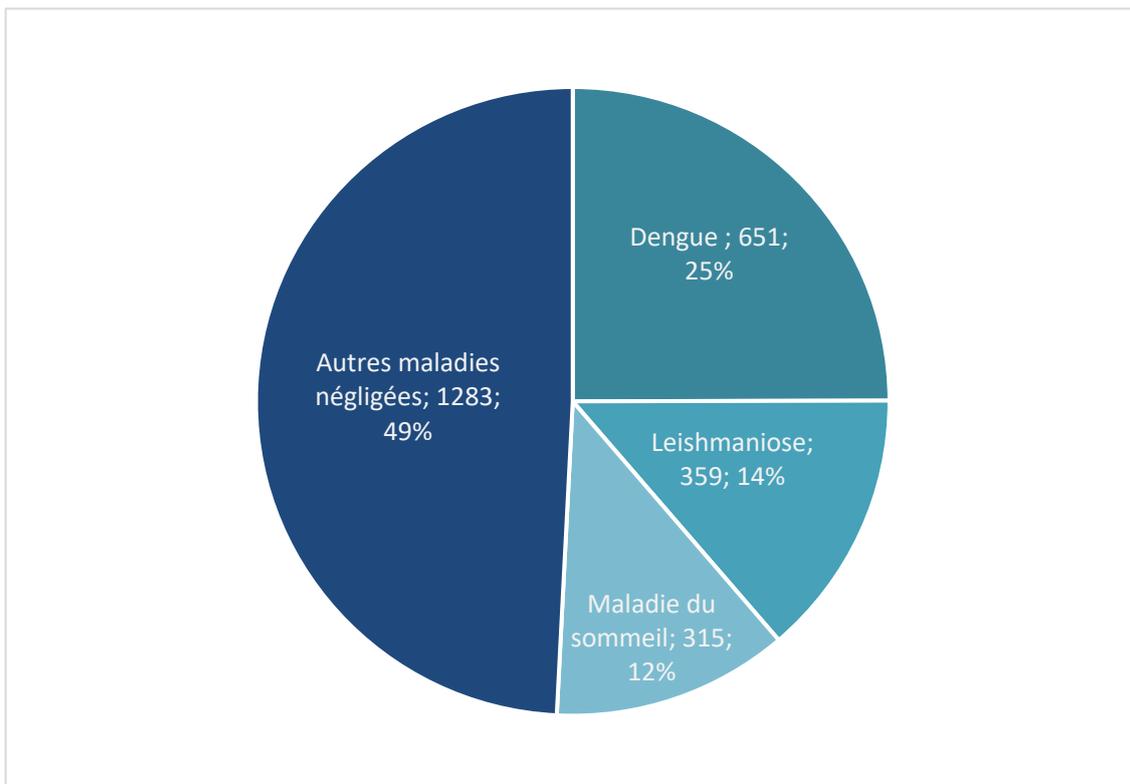


**FIGURE 5 - TYPES DE RECHERCHE ENTRE 2010 ET 2018 (FINANCEMENTS EN MILLIONS D'EUROS), D'APRES LES DONNEES ISSUES DU G-FINDER**

## Répartitions des financements contre les maladies négligées

25 % des financements dédiés aux maladies négligées sont attribués aux recherches contre la dengue (entre 2010 et 2018, cela représente un montant total de 651 millions d'euros). Ensuite, la leishmaniose est la seconde maladie négligée recevant le plus de financements avec environ 359 millions d'euros investis contre cette maladie entre 2010 et 2018. La troisième maladie négligée pour laquelle il y a le plus de recherche est la maladie du sommeil (ou trypanosomiase africaine), avec 315 millions d'euros.

Ainsi, 51% des financements alloués à la R&D contre les maladies négligées sont destinés à ces 3 maladies.



**FIGURE 6 - REPARTITION DES FINANCEMENTS DE RECHERCHE CONTRE LES MALADIES NEGLIGEES : TOP 3 (EN MILLIONS D'EUROS), D'APRES LES DONNEES ISSUES DU G-FINDER**

## Résultats : nombre de nouvelles entités indiquées dans les maladies négligées

S'il existe des financements alloués à la R&D contre les maladies négligées, telles que définies par l'OMS, le tableau ci-dessous publié par Pedrique *et Al.* illustre bien le fait que le nombre de médicaments approuvés dans des indications de maladies négligées reste très insuffisant.

Pedrique *et Al.* ont ici évalué le nombre de médicaments et de vaccins approuvés dans une indication de maladie négligée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2011. Cette analyse a été faite grâce aux bases de données de l'EMA, de la FDA et grâce aux bases de données d'autres pays signataires du *Pharmaceutical Inspection Convention* et du *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*. Ainsi, dans cette période, sur un total de 850 nouveaux produits thérapeutiques, seulement 5 nouveaux produits incluant les nouvelles indications (*new indication*), les nouvelles formulations (*new formulation*) ou association de produits à dose-fixe (*fixed-dose combination*) ont été approuvés par une agence de santé. Ce qui est très peu. (227)

	NCE (n=336)	Other new product (n=420)*	Vaccine or biological (n=94)†	Total (n=850)
Neglected diseases				
Malaria	3 (1%)	9 (2%)	0	12 (1%)
Tuberculosis	0	7 (2%)	0	7 (1%)
Diarrhoeal diseases	1 (<0.5%)	3 (1%)	3 (3%)	7 (1%)‡
Neglected tropical diseases	0	5 (1%)	0	5 (1%)§
Other	0	1 (<0.5%)	5 (5%)	6 (1%)¶
Subtotal	4 (1%)	25 (6%)	8 (9%)	37 (4%)
Other infectious diseases	35 (10%)	48 (11%)	66 (70%)	149 (18%)
All other diseases	297 (88%)	347 (83%)	20 (21%)	664 (78%)

Data are n (%). NCE=new chemical entity. \*New indication, new formulation, or fixed-dose combination. †Includes immunoglobulins and other biological products. ‡For diarrhoea, cholera, cryptosporidiosis, and giardiasis. §For human African trypanosomiasis, Chagas disease, and leishmaniasis. ¶For Japanese encephalitis, haemorrhagic fevers, and snakebite.

**Table 1: New therapeutic products approved or recommended, by disease category (2000–11)**

**TABLEAU VIII - ISSU D'UN ARTICLE DE PEDRIQUE ET AL., NOUVEAUX TRAITEMENTS APPROUVES OU RECOMMANDES (2013)**

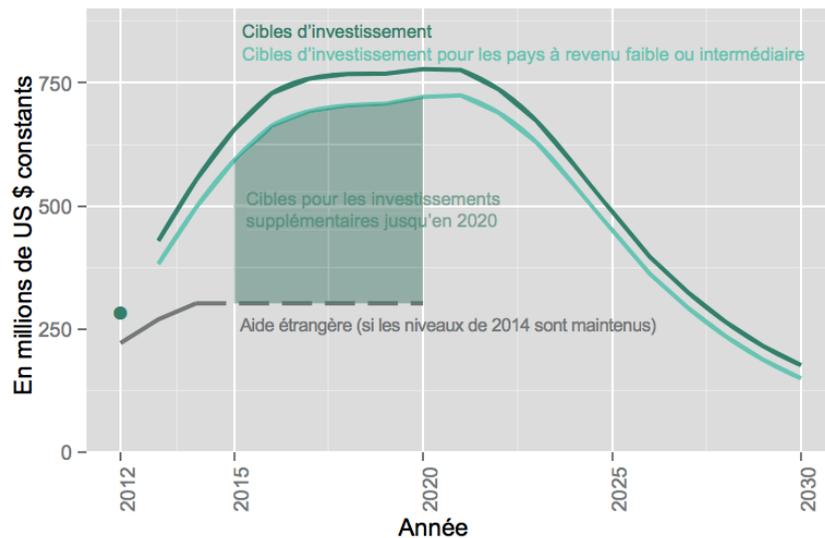
(227)

Pour conclure, la R&D pour les maladies négligées existe : les financements alloués à cette recherche sont bien présents mais insuffisants encore. La tendance d'investissement par an est stable, avec une moyenne d'environ 289 millions d'euros par an dans le monde (entre 2010 et 2018). À titre de comparaison, 4,5 milliards d'euros sont investis, en France seulement, dans les activités de R&D par les entreprises pharmaceutiques en 2015 (228) ce qui nous confirme la faible part d'investissements pour la R&D à destination des maladies négligées, dans le monde.

De plus, le nombre de nouvelles entités chimiques reste très insuffisant. Les résultats sont donc mitigés.

La figure ci-dessous, bien qu'un peu ancienne, publiée par l'OMS et le *Carter Center*, nous présente les investissements en US \$ constants déclarés par la coalition *Unis pour combattre les maladies tropicales négligées* ainsi que les cibles d'investissement. Il est aisé de voir l'écart entre les investissements réels et la cible (environ 400 millions de US \$ constants).

**Figure 2.9** Aide étrangère (2012–2014) et cibles pour les investissements au titre de la feuille de route (jusqu'en 2020) et de la couverture universelle contre les maladies tropicales négligées (jusqu'en 2030), à l'exclusion de la lutte antivectorielle



**FIGURE 7 – FIGURE PUBLIEE PAR L'OMS EN 2015, PRESENTATION DE L'AIDE ETRANGERE ET CIBLES POUR LES INVESTISSEMENTS CONTRE LES MALADIES NEGLIGEEES**

(229)

De plus, la recherche et le développement n'est pas toujours dirigée vers les maladies qui le nécessiteraient le plus. Les niveaux d'investissements pour les maladies négligées sont assez hétérogènes et ne semblent pas toujours prendre en compte le fardeau de la maladie, évalué par les DALYs.

S'il faut saluer les efforts entrepris par un grand nombre d'acteurs diversifiés qui agissent à tous les niveaux de la chaîne de R&D, il reste encore des progrès à faire pour permettre aux populations touchées par les maladies négligées un accès suffisant à des traitements.

### **3. L'expérience des maladies rares : le rôle décisif de la loi américaine et du règlement européen pour soutenir la recherche et le développement**

**Nous venons de largement étudier la situation des maladies négligées, dans le monde.**

**Nous analyserons ici les initiatives mises en place dans le cadre des maladies rares, aux États-Unis d'abord puis en Europe, pour stimuler la R&D : la loi américaine et le règlement européen ayant joué un rôle décisif dans la mise sur le marché de médicaments orphelins depuis presque 30 ans.**

**Pour rappel, l'intérêt de cette partie réside dans le fait que les maladies négligées peuvent être rapprochées des maladies rares puisque ce sont deux groupes de maladies historiquement délaissés par la recherche.**

**Nous verrons les modalités d'application de la loi américaine et du règlement européen, puis les incitations et les aides résultant de l'obtention du statut de médicament orphelin et les résultats.**

#### **3.1 L'exemple américain : *l'Orphan Drug Act* (1983)**

*L'Orphan Drug Act* (ODA) (Public law 97-414) est mis en place par la FDA en 1983, aux États-Unis afin d'encourager le développement et la mise sur le marché de médicaments contre les maladies rares, en leur donnant un statut légal bien particulier. Les fabricants peuvent alors bénéficier d'une assistance technique particulière, d'incitations commerciales

et d'incitations financières. Il existe ainsi, grâce à l'ODA, des mesures incitatives à chaque étape du développement d'un médicament destiné à une affection rare.

L'amendement *Public Law 98-551*, de 1984 délimite la notion de rareté qui structure l'ODA.

Deux critères d'éligibilité au statut de médicament orphelin sont alors institués :

- un critère épidémiologique : la maladie rare doit affecter moins de 7,5 personnes sur 10 000 ;
- un critère économique : la maladie peut concerner plus de 200 000 patients mais il doit y avoir la preuve que le traitement n'est pas profitable ; c'est-à-dire que le modèle économique est non viable et que le retour sur investissement est insuffisant (230).

Le second amendement de l'ODA voté en 1985 (*Public Law 99-91* (231)), permet d'élargir le champ d'application de la loi et inclut les matériels biologiques, les dispositifs médicaux ainsi que les aliments spéciaux.

En 1988, un troisième amendement (*Public Law 100-290* (232)) précise que le fabricant doit faire la demande de statut de « médicament orphelin » avant le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Cet amendement a, en effet, été mis en place afin d'empêcher que des fabricants ne demandent le statut de médicament orphelin après avoir observé que leur produit ne rencontrait pas le marché attendu.

En parallèle, un service dédié aux médicaments orphelins est créé au sein de la FDA : *l'office of orphan products development* (OOPD) dont le rôle principal est de statuer sur le statut « d'orphelin » pour un médicament (ou, plus largement, un dispositif médical, un matériel biologique ou un aliment spécial).

En 1992, un dernier amendement stipule que dans le cas d'un médicament apparemment identique à un médicament déjà autorisé sur le marché pour une même maladie rare, le promoteur doit prouver la supériorité clinique de son médicament. (233)

Avant l'adoption de l'ODA, la FDA avait approuvé seulement 58 médicaments qui auraient pu être qualifiés de médicaments orphelins selon les critères de l'ODA. Parmi ces 58 médicaments, moins de 10 avaient été autorisés dans la décennie précédant l'adoption de la loi, ce qui encore une fois, nous montre que les maladies rares étaient des maladies délaissées (234).

### *3.1.1 Obtention du statut de médicament orphelin aux États-Unis*

Le statut de médicament orphelin est octroyé par l'OOPD. Il est très important de noter que ce statut n'est attribué que pour une ou plusieurs indications bien définies et non pour un médicament.

L'examen en vue de la désignation d'un médicament comme orphelin nécessite la constitution d'un dossier spécifique.

Le dossier de demande d'obtention du statut de médicament orphelin comprend :

- des informations administratives comprenant les informations sur le fabricant et l'exploitant ;
- les informations sur la molécule et son développement pharmaceutique ;

- la description de la maladie pour laquelle le médicament est indiqué ainsi que les conditions d'utilisation revendiquées du médicament ;
- l'évaluation précise de la population-cible, aux États-Unis ;
- l'évaluation du rapport bénéfice/risque
- la présentation des données pré-cliniques et cliniques, ainsi que toutes les études disponibles ;
- la preuve de la supériorité clinique du médicament s'il existe déjà un autre traitement pour la même indication ;
- un résumé du statut réglementaire de la molécule aux États-Unis et à l'étranger (historique des dossiers réglementaires tels que les IND - *Investigational New Drug Application* -, les IMPD - *Investigational Medicinal Product Dossier* - et les dossiers d'AMM et leur statut)
- une prévision des coûts et des ventes aux États-Unis prouvant l'absence de rentabilité et justifiant la demande de statut de médicament orphelin. (235)

**TABLEAU IX - COMPOSITION D'UN DOSSIER DE DEMANDE DE STATUT DE MEDICAMENT  
ORPHELIN, AUX ÉTATS-UNIS**

La désignation d'un médicament comme « orphelin » est ensuite inscrite au *Federal Register*.

La désignation d'un médicament comme orphelin par l'OOPD et l'autorisation de mise sur le marché sont deux démarches distinctes, qui doivent être entreprises indépendamment, auprès des autorités compétentes. (236)

### 3.1.2 Incitations et aides résultant de l'obtention du statut de médicament orphelin

#### 1) Assistance technique : assistance de protocole

Les études cliniques concernant les médicaments orphelins sont difficiles à mener, à cause de plusieurs facteurs :

- peu de patients peuvent être inclus dans les études et donc, de fait, le poids statistique des études cliniques avec des petites cohortes de patients est faible ;
- le nombre de spécialistes - en particuliers de médecins - est faible compte tenu de la rareté de la maladie ;
- les facteurs pronostiques et les marqueurs de la maladie sont peu connus ou inconnus, à cause de la rareté de celle-ci ;
- le temps et les coûts des études cliniques (de manière générale, toujours plus élevés).

L'obtention du statut de médicament orphelin permet de bénéficier d'une assistance technique de la FDA pour la rédaction des protocoles cliniques.

Ainsi, lorsque les médicaments ont obtenu le statut de médicament orphelin par l'OOPD, la FDA travaille avec le promoteur en tant qu'assistant de protocole, en mettant à disposition des experts. Le demandeur peut obtenir des conseils scientifiques de la FDA concernant son protocole de recherche clinique et ainsi rédiger des protocoles conformes aux attentes de la FDA. La FDA fournit également des conseils pour les recherches précliniques. (237)

L'*Orphan Drug Act* permet également une simplification des essais cliniques puisque seulement des petites cohortes de patients suffisent.

L'implication de la FDA permet *in fine* au promoteur de mener des essais cliniques fiables, bien conçus et qui seront approuvés ensuite au cours de l'évaluation des dossiers réglementaires par l'agence.

Le gain de temps sur les essais cliniques permis par l'implication de la FDA dans les protocoles rend possible un gain de temps sur une éventuelle exclusivité commerciale de 20 ans liée à un brevet (généralement déposé avant les essais cliniques) si l'entreprise décidait d'en déposer un.

## **2) Incitations commerciales : l'exclusivité commerciale pour sept ans, en l'absence de brevet**

L'obtention du statut de médicament orphelin permet de bénéficier d'une exclusivité commerciale qui permet la mise sur le marché d'un médicament orphelin sans l'arrivée de concurrents pendant sept ans, à partir de la date d'autorisation de mise sur le marché, même en l'absence de brevet. En d'autres termes, elle permet d'empêcher l'arrivée d'un médicament similaire sur le marché pendant sept ans et garantit l'exclusivité du principe actif dans une indication donnée (238).

L'exclusivité commerciale ne doit pas être confondue avec le brevet qui est un titre de propriété intellectuelle octroyé par une agence distincte de la FDA.

Cas particuliers :

- la FDA peut accepter l'AMM d'un laboratoire concurrent pour une molécule active similaire mais dont l'indication différerait.
- la FDA a le droit d'accepter la désignation de médicament orphelin pour la même molécule, dans la même indication pour une maladie orpheline si le fabricant prouve la supériorité clinique de son produit ou si la balance bénéfices/risques est plus favorable que celle du premier médicament.

Cette clause a été mise en place afin d'inciter les entreprises pharmaceutiques à continuer de développer et d'innover des produits toujours plus efficaces et sûrs contre les maladies orphelines.

### **3) Incitations financières et fiscales**

La désignation de médicament orphelin permet à l'entreprise de bénéficier d'un certain nombre d'avantages financiers et fiscaux. (250)

#### **Les crédits d'impôts : ODTC (Orphan Drug Credit Tax)**

Un crédit d'impôt est une disposition fiscale permettant la réduction d'un impôt, sous la forme d'un remboursement par l'administration fiscale. Cela permet à l'entreprise de ne pas être taxée selon certaines conditions.

Dans le cadre de l'ODA, le crédit d'impôt concerne les dépenses de recherches cliniques. Si la réduction était de 50% au début de l'application de cette loi, une loi américaine récente *Tax*

*Cuts and Job Act* a diminué ce nombre à 25% en 2017. (239) Cette diminution permettrait au gouvernement américain d'économiser des dizaines de milliards de US \$ dans la prochaine décennie.

Une étude menée par le cabinet EY en 2015, a estimé que si le crédit d'impôt concernant les médicaments orphelins n'avait pas existé, 67 médicaments orphelins (sur environ 500 produits approuvés par la FDA depuis 30 ans) n'auraient pas été développés durant les trente dernières années. (240)

Development stage	Average length (months)	Out-of-pocket costs (in millions)	With the ODTc		Without the ODTc	
			R&D Credit	ODTc	R&D Credit	ODTc
<b>Research and preclinical</b>	52	\$233.0	-\$14.0		-\$14.0	
<b>Clinical</b>						
Phase I	20	\$125.6		-\$62.8	-\$7.5	
Phase II	29	\$122.7		-\$61.4	-\$7.4	
Phase III	33	\$176.2		-\$88.1	-\$10.6	
<b>FDA approval</b>	16					
<b>Total present value</b>		\$466.3	-\$11.3	-\$138.8	-\$28.0	
<b>Net out-of-pocket costs</b>			<b>\$316.1</b>		<b>\$438.3</b>	

Note: The discount rate used in the case study is based on the long-run term Treasury bill rate estimated by the Congressional Budget Office and is set to 5 percent.

Source: Congressional Budget Office; EY analysis.

**TABLEAU X – ISSU DE EY ANALYSIS (2015), MONTANTS MOYENS DES CREDITS D'IMPOTS**

**PERMIS PAR L'ORPHAN DRUG ACT**

(240)

Ce tableau est issu de l'étude menée par EY sur le développement des médicaments orphelins grâce à l'ODA. Il présente, dans les trois premières colonnes les étapes classiques du développement d'un médicament, les durées moyennes (en mois) de ces étapes, le coût moyen en millions (*out-of-pocket costs*) pour chacune de ces étapes. Le *Total Present Value* correspond aux coûts et crédits actualisés (prise en compte de la valeur-temps de l'argent). Dans la suite du tableau, sont présentés et comparés le montant moyen du crédit d'impôt permis par l'ODA et le montant moyen du crédit d'impôt pour la R&D dont le fabricant peut également bénéficier. L'ODTC n'est applicable que pour les trois phases de recherche clinique et non pour la phase pré-clinique.

L'ODTC permet une réduction significative des coûts totaux des essais cliniques. En effet, une entreprise qui bénéficie de l'ODTC voit ses coûts associés aux trois phases des essais cliniques diminuer en moyenne de plus de 138 millions de US \$.

Ainsi, les coûts totaux de R&D pour la phase pré-clinique et les phases cliniques sont évalués à plus de 316 millions de US \$ pour une entreprise bénéficiant de l'ODTC et sont évalués à plus de 438 millions pour une entreprise n'en bénéficiant pas.

### **Exemption de redevances à la FDA, lors du dépôt d'un dossier d'AMM**

En 1992, la *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA) que l'on pourrait traduire par la « loi sur les frais d'utilisation des médicaments soumis à prescription » est votée par le congrès américain. Elle a pour objet de permettre à la FDA de percevoir, auprès des fabricants de médicaments, au moment de l'enregistrement de médicaments destinés à prescription médicale des redevances dont le montant est perçu par le *Center for Drug*

*Evaluation and Research* (CDER) ou par le *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER). Pour l'exercice 2015, ces frais s'élevaient à plus de 1,3 million de US \$ par demande. (241)

En vertu de l'article 526 de cette loi, les médicaments désignés au préalable comme orphelins par l'OOPD sont exemptés de ce montant lors du dépôt du dossier d'AMM. Cette exemption de redevance n'est applicable que pour les fabricants fournissant la preuve que leur chiffre d'affaire consolidé n'a pas dépassé les 50 millions de US \$ dans les 12 mois qui précèdent.

Par ailleurs, si un fabricant souhaite déposer un dossier d'AMM pour une nouvelle indication pour une maladie rare, il ne sera pas non plus soumis à des frais de demande si le médicament a, au préalable, été désigné comme médicament orphelin pour une maladie ou affection rare en ce qui concerne l'indication proposée dans le supplément. (242) (243)

### **Fonds pour des soutiens financiers des essais cliniques**

En parallèle de ces dispositions particulières, l'OOPD coordonne également l'*Orphan Products Grants Program* qui tient un rôle de bailleur de fonds pour soutenir la recherche clinique contre les maladies rares. (250)

Il n'est cependant pas nécessaire d'obtenir la désignation de médicament orphelin au préalable pour bénéficier de ses aides mais cela est conseillé ; le demandeur doit notamment prouver – tout comme pour le dossier de désignation comme médicament orphelin - que la maladie concerne moins de 200 000 personnes, sur le territoire américain. (244)

Les candidats à ces financements peuvent être des institutions publiques ou des entreprises privées et ils doivent justifier leur projet en constituant une documentation claire sur leur médicament en développement en présentant : la maladie en cause, les données épidémiologiques, les bénéfices et les risques associés au traitement. Ces données sont évaluées par un comité d'experts et une fois la demande acceptée, l'OOPD interagit régulièrement avec les bénéficiaires par le biais de diverses évaluations et revues, un chef de projet y étant d'ailleurs dédié.

On estime qu'entre 1983 et 2017, l'OOPD a reçu plus de 2 500 demandes pour *l'Orphan Product Grants Program* et a ensuite financé plus de 700 études cliniques (244).

Le budget annuel de ce programme est d'environ 15 millions de US \$ et les demandeurs peuvent obtenir :

- pour les études de phase 1 : jusqu'à environ 250 000 US \$, par an, pendant 3 ans ;
  - pour les études de phases 2 et 3 : jusqu'à environ 500 000 US \$, par an, pendant 4 ans.
- (245) (246)

Exemple de traitement ayant bénéficié de ce programme : Le Remicade (infliximib)

L'infliximib (Remicade) développé par Janssen, anticorps monoclonal chimérique facteur de nécrose anti-tumorale a obtenu la désignation de médicament orphelin en 1995, indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn dont la prévalence était inférieure à 200 000 patients, à cette époque, aux États-Unis.

L'indication était plus précisément le traitement de la maladie de Crohn modérée à sévère, réfractaire aux traitements conventionnels. En 1996, l'*Orphan Products Grants Program* a permis le financement d'études de phases II et III. Les patients inclus étaient atteints de maladie de Crohn modérée à sévère. Les études cliniques infliximib versus placebo ont montré une réponse clinique significative, après 4 semaines de traitement. (247)

Ainsi, trois ans plus tard, en 1998, le Remicade a reçu son autorisation de mise sur le marché et sept années d'exclusivité commerciale ont ainsi été accordées. (248) (249)

#### **4) Un cadre réglementaire facilitant la mise sur le marché des médicaments orphelins**

Les promoteurs des médicaments désignés comme orphelins peuvent, grâce à l'ODA, bénéficier d'une assistance technique pour préparer leur dossier d'autorisation de mise sur le marché et bénéficier de procédures administratives simplifiées. (250)

La demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin peut suivre le cycle d'une demande classique d'enregistrement ou bénéficier d'un examen accéléré pour l'enregistrement, spécialement mis en place par la FDA.

Il existe quatre types de procédures accélérées dont le but est d'assurer que les traitements pour des affections graves ou rares sont approuvés et mis à la disposition des patients le plus rapidement possible, tout en préservant les normes de sécurité et d'efficacité. Ces quatre types d'examens ne sont pas spécifiques des maladies rares mais sont *de facto* très utilisés dans le cadre du développement de médicaments orphelins :

- *Fast-track designation*
- *Breakthrough therapy program*
- *Accelerated Approval*
- *Priority Review*

Bien sûr, ces programmes ayant pour but d'accélérer la mise sur le marché de traitements ne dispensent pas de preuves scientifiques et médicales nécessaires et suffisantes à l'approbation du dossier d'autorisation de mise sur le marché. (251)

**Fast-track Designation (traduisible en français par « désignation voie-rapide »)**

La procédure *Fast-track*, mise en place par la FDA en 1998, est une procédure visant à accélérer le processus d'obtention d'AMM. Les traitements éligibles à cette procédure doivent traiter ou prévenir une maladie grave, dont le besoin médical est insatisfait. Un certain nombre de critères est définis par la FDA pour répondre à ces deux conditions.

Si des traitements sont déjà disponibles pour cette maladie grave, pour bénéficier du *Fast-Track*, le nouveau médicament doit présenter un avantage significatif par rapport aux traitements déjà disponibles : montrer une efficacité supérieure, présenter moins d'effets secondaires ou des effets secondaires moins graves que ceux observés avec la thérapie de référence ou il doit améliorer le diagnostic lorsque un diagnostic précoce de la maladie améliore fortement les résultats d'évolution de la maladie.

La désignation *Fast-Track* doit être demandée par le promoteur ou la société pharmaceutique et cela peut être fait à tout moment pendant le processus de développement de médicament, avant le dépôt du dossier d'AMM. Le statut *Fast-Track* peut être octroyé seulement sur la base des données précliniques.

Une fois qu'un médicament reçoit la désignation *Fast-Track* (en principe dans les 60 jours), une communication fréquente entre la FDA et la société demandeuse est mise en place. Le fabricant et la FDA se réunissent fréquemment pour discuter du développement de la molécule et des études cliniques, en plus des réunions de fin de phases cliniques types End of Phase 1 meeting (EOP1), End of Phase 2 meeting (EOP2) etc. Il y a également la possibilité d'une correspondance écrite avec la FDA.

Le médicament se verra ensuite admissible à l'approbation accélérée (*Accelerated Approval*) et à l'examen prioritaire (*Priority Review*), si les critères scientifiques et réglementaires sont respectés.

La désignation *Fast-Track* prévoit des mesures en faveur d'un examen continu de différentes sections du dossier d'enregistrement, avant la soumission finale des données cliniques. (252)  
(253)

Une étude de 2017 a montré que le temps de développement entre le démarrage des études cliniques et l'autorisation de mise sur le marché était, en moyenne, plus court d'un an pour les produits ayant évolué avec une procédure *Fast-Track* que pour les produits sans cette désignation. (254)

**Breakthrough Therapy Program (que l'on peut traduire par « programme de thérapie innovante ») (255) (252)**

Ce programme plutôt récent de la FDA (2012) concerne les médicaments destinés à traiter une affection grave, potentiellement mortelle. Il est applicable lorsque des données cliniques préliminaires indiquent que le médicament peut démontrer une amélioration significative et franche par rapport aux traitements déjà disponibles. La décision de la FDA est donnée dans les 60 jours.

Il faut que le demandeur prouve un avantage clinique significatif, un effet positif sur un ou des biomarqueur(s) pharmacodynamique(s), un profil d'innocuité sensiblement meilleur que la thérapie de référence, avec des preuves d'efficacité similaire.

Le statut de *Breakthrough Therapy* inclut un engagement de la FDA qui soutient le développement du médicament - au travers de conseils ou de réunions et en mettant à disposition des experts - et en accélère l'évaluation.

La demande de désignation *Breakthrough Therapy* doit être reçue par la FDA au plus tard en fin de phase 2, des essais cliniques.

À titre d'exemple, le tableau ci-dessous montre qu'entre 2013 et 2017, 87 demandes d'enregistrement ont bénéficié de ce programme et que, parmi elles, 60% des médicaments étaient indiqués pour des maladies rares. Il s'agit donc d'une procédure largement répandue dans le cadre du développement de médicaments orphelins. (255)

Maladie non rare : cancer	19 %
Maladie non rare : hors cancer	21 %
Maladie rare : hors cancer	23 %
Maladie rare : cancer	37 %

**TABLEAU XI - D'APRES LA FDA, DEMANDES DE DESIGNATIONS *BREATHROUGH THERAPY*,  
REÇUES PAR LA FDA ENTRE 2013 ET 2017**

(255)

**Accelerated Approval (en français, « approbation accélérée »)**

Puisque la mesure du bénéfice clinique d'un médicament peut prendre beaucoup de temps, la FDA a mis en place en 1992 la réglementation sur *l'Accelerated Approval* qui concerne l'enregistrement de nouveaux médicaments pour des affections graves et pour lesquelles il n'existerait pas d'option thérapeutique satisfaisante. On comprend aisément que les traitements contre les maladies rares peuvent rentrer dans cette catégorie.

*L'Accelerated Approval* est basé sur l'utilisation d'un « indicateur de substitution » ou d'un « paramètre clinique intermédiaire » ; la FDA fonde sa décision sur ces critères puisqu'ils sont suffisamment pertinents pour raisonnablement prédire un bénéfice clinique favorable.

Le critère de substitution utilisé pour l'approbation accélérée est un marqueur prenant la forme d'une mesure de laboratoire, d'une image radiographique ou de toute autre mesure prédisant un bénéfice clinique suffisant.

Un paramètre clinique intermédiaire correspond à la mesure d'un effet thérapeutique qui est reconnu comme très susceptible de prédire le bénéfice clinique d'un médicament

(comme un effet positif sur la morbidité ou la mortalité, par exemple). L'utilisation du paramètre clinique intermédiaire est particulièrement utile quand le médicament est indiqué dans une pathologie dont l'évolution est longue.

*L'Accelerated Approval* permet de commercialiser le médicament, alors qu'une étude de confirmation est en cours afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché complète. Il faudra ensuite conduire des études pour confirmer ces résultats intermédiaires ; on peut parler d'essais de confirmation de phase 4. (252) (256) (250)

Un traitement qui bénéficie d'une *Breakthrough Designation* ou d'une procédure *Fast-Track* peut être en plus admissible à la procédure *Accelerated Approval*, si les critères sont remplis.

**Priority Review Designation (que l'on peut traduire par « désignation d'examen prioritaire »)**

En 1992, en vertu de la loi sur les utilisateurs de médicaments sur ordonnance (*Prescription Drug User Fee Act*), la FDA a convenu d'objectifs précis pour améliorer le temps d'examen des médicaments et a créé un système de révision à deux niveaux : l'examen standard et l'examen prioritaire.

L'examen prioritaire de la FDA concerne les médicaments destinés à traiter une affection grave et qui, si la demande est approuvée, apporterait une amélioration significative de la sécurité ou de l'efficacité du traitement, par rapport au traitement de référence. Il faut pour cela démontrer, notamment, la preuve d'une efficacité augmentée dans le traitement, la

prévention ou le diagnostic d'une affection grave, la diminution ou l'absence d'un effet indésirable ou l'innocuité du traitement.

À la différence d'une procédure d'évaluation de dossier de mise sur le marché standard dont le délai est d'environ 10 mois, la *Priority Review* permet de réduire à 6 mois ce délai.

Cette désignation est attribuée uniquement au moment de la demande du dossier d'autorisation de mise sur le marché et non avant, comme on le voit avec la procédure accélérée. (255) (252) (257) (250)

Même si ces quatre procédures ont toutes pour but d'accélérer la mise sur le marché d'un médicament, la désignation *Breakthrough Therapy* semble être la procédure qui fournit le plus de bénéfices pour le promoteur. C'est par cette procédure que la quantité et la qualité des interactions entre la FDA et le promoteur sont les meilleures, les relations sont plus proches. Mais c'est aussi pour cette procédure que les prérequis sont les plus stricts. En effet, pour bénéficier de la *Breakthrough Designation*, l'amélioration clinique démontrée doit être substantielle alors que dans le cas de la procédure *Fast-Track*, la FDA ne demande qu'un « potentiel d'amélioration » (« *potential for improvement* »). (258)

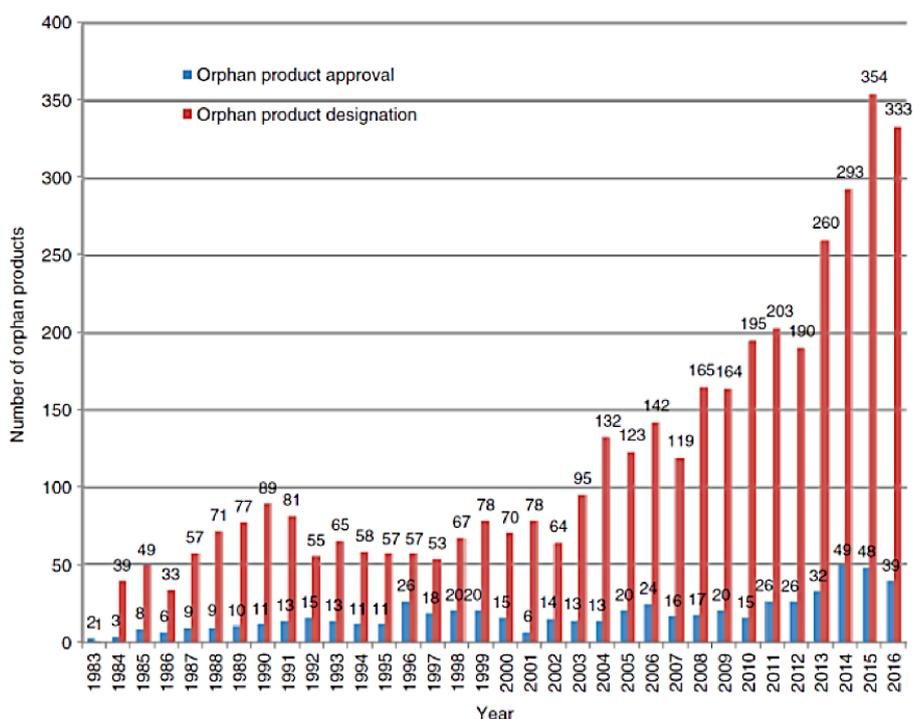
**Concernant les maladies rares, ce sont plutôt les procédures *Breakthrough Therapy* et les *Priority Reviews* qui sont utilisées pour accélérer la mise sur le marché.**

### 3.1.3 Résultats des initiatives mises en place : un bilan très positif

Les mesures définies par l'ODA représentent un outil puissant de stimulation de la R&D avec une augmentation sans précédent du nombre de médicaments contre les maladies rares depuis son adoption en 1983.

Entre 1983 et 2018, on estime le nombre de médicaments désignés comme orphelins à 4 735 (259). Avant 1983, seulement dix molécules avaient été approuvées dans des indications de maladies rares. (260)

On peut aisément conclure que l'ODA est un outil puissant de stimulation de la recherche et du développement de traitements contre les maladies rares.



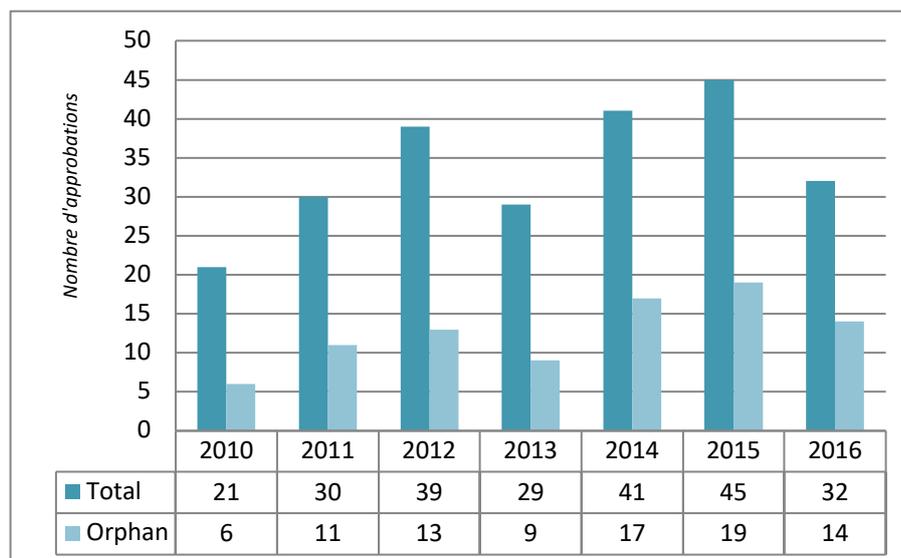
**FIGURE 8 – FIGURE DE M. SEUSS, PRESENTATION DE LA PROGRESSION DES DESIGNATIONS DE MEDICAMENTS ORPHELINS ET DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ, ENTRE 1983 ET 2016, AUX ÉTATS-UNIS**

(261)

Le schéma ci-dessus illustre la progression des désignations de « médicament orphelin » et des autorisations de mise sur le marché, aux États-Unis, de 1983 à 2016. Les « *designations* » correspondent aux produits considérés par la FDA comme orphelins et « *approvals* » correspondent aux produits autorisés à être mis sur le marché. Ce graphique montre qu'environ 15% des produits désignés comme orphelins ont été autorisés ensuite à être mis sur le marché. (261)

Si l'on note une décroissance de la courbe dans les années 90, elle s'explique par des amendements de l'*Orphan Drug Act* qui étaient en discussion : il était notamment question qu'un médicament puisse perdre son statut de médicament orphelin lorsque ses ventes atteindraient 200 millions de US \$, ou encore il était question de réduire le temps de l'exclusivité de 7 à 5 ans. Ces discussions ont été un frein pour les industries pharmaceutiques impliquées dans le développement de médicament pour les maladies rares.

Si l'on considère le nombre total d'approbations, on remarque que la proportion de médicaments ayant reçu la désignation orpheline est très importante, comme le présente la figure 9. En effet, la proportion d'approbations pour des médicaments désignés comme orphelins représente souvent près d'un tiers du total des approbations entre 2000 et 2016 (*biologic licence application et new molecular entity*). (262)

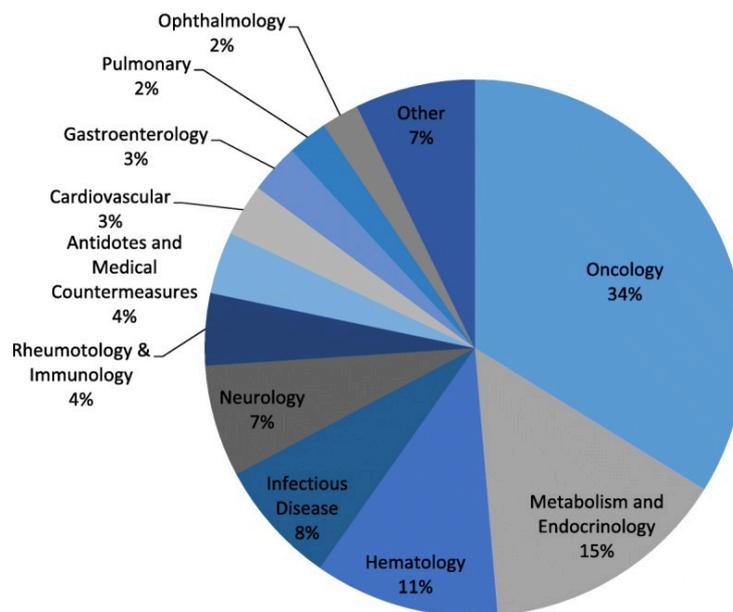


**FIGURE 9 - D'APRES LES DONNEES DISPONIBLES DE LA FDA, PART DES MEDICAMENTS DESIGNES EN AMONT COMME ORPHELINS SUR LE NOMBRE TOTAL DES APPROBATIONS, ENTRE 2000 ET 2016, AUX ÉTATS-UNIS**

(262)

### Quelles maladies concernées ?

Entre 1983 et 2017, aux États-Unis, les aires thérapeutiques qui concentrent le plus de médicaments orphelins sont l'oncologie (34%), l'endocrinologie (15%) et l'hématologie (11%). (263)



**FIGURE 10 – FIGURE DE KATHLEEN MILLER ET AL., APPROBATIONS DES TRAITEMENTS AUPARAVANT DESIGNES COMME ORPHELIN, PAR AIRES THERAPEUTIQUES (263)**

### Un bénéfice pour les entreprises, la valeur de l'entreprise augmentée

La désignation de médicament orphelin est positive pour une entreprise puisqu'elle est le signe d'un certain dynamisme et le signe de l'accompagnement des autorités dans ses recherches. Les actions des entreprises pharmaceutiques cotées grimpent souvent à l'annonce d'une désignation de médicament orphelin, les investisseurs attribuant ainsi une valeur très positive à l'entreprise. (264)

De nombreuses petites entreprises de biotechnologies ont pu évoluer et grandir grâce à l'ODA et aux mesures d'incitation liées.

## L'Orphan Drug Act: innovation ou abus?

### Un Business Model de plus en plus établi pour les grandes firmes

Certains laboratoires ont été accusés d'abuser de ce système avantageux en maximisant leur profit tout en bénéficiant d'incitations financières, commerciales et d'une liberté totale de tarification des prix de leur médicament, propre aux USA (politique de l'offre et de la demande).

Voilà comment d'un médicament au départ non rentable, certains laboratoires pharmaceutiques ont pu maximiser leurs profits.

Pour certaines entreprises, l'*Orphan Drug Act* est devenu partie intégrante de leur *Business Model*, on observe en ce sens de plus en plus de gros laboratoires acquérir des start-up ou des plus petits laboratoires spécialisés dans les maladies rares.

### Des prix bien plus élevés que pour des thérapies de maladies communes

Selon un rapport publié en 2014 par la société d'études de marché Evaluate Ltd., aux États-Unis, le coût moyen annuel d'une thérapie contre une maladie orpheline est évalué à 137 782 US \$ contre 20 875 US \$ pour un traitement qui concerne une maladie non orpheline. De plus, cette étude met en exergue le fait que le prix des médicaments désignés comme orphelins a quasiment doublé entre 2010 et 2014 alors que le prix n'a été multiplié que par 1,7 pour les traitements non désignés comme orphelins.

Cette même étude a établi le top 10 des plus grosses ventes de médicaments orphelins aux États-Unis. Le médicament orphelin le plus vendu est le Rituxan (rituximab), commercialisé par Roche pour lequel le chiffre d'affaire par patient, en 2014, s'élève à 52 454 US \$ et le nombre de patients traités s'élève à 70 679 en 2014 soit un total de près de 3,707 milliards de US \$ en un an. (265)

S'agissant de la fixation des prix, les programmes gouvernementaux américains d'établissement des prix des médicaments exigent que les laboratoires fabricants remettent des médicaments aux hôpitaux et aux cliniques qui desservent les communautés pauvres et réduisent leur prix, en échange de leur inclusion dans les programmes fédéraux d'assurance maladie *Medicaid*. Néanmoins, les traitements désignés comme orphelins sont exemptés de ce système de réduction des prix, tout en étant inclus dans ces programmes fédéraux.

En conclusion, les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments orphelins peuvent bénéficier d'une fixation libre de prix et d'un monopole de sept ans garantissant l'absence de concurrence. De plus, il apparaît généralement qu'au terme de ce monopole de sept ans, compte-tenu des prix et de la faible prévalence des maladies rares, les laboratoires génériqueurs ne rentrent pas tellement dans le marché et les exclusivités sont indirectement renouvelées ; les prix sont donc maintenus hauts. (266)

Certains médicaments sont devenus très lucratifs et les bénéfices sont très élevés. Cela amène un grand nombre d'interrogations auprès des compagnies d'assurances privées américaines et des programmes gouvernementaux comme *Medicaid* et *Medicare*. Le prix des souscriptions aux assurances de santé américaine s'en est trouvé augmenté. (260)

### Des études cliniques plus faciles à mener pour les laboratoires

D'après le rapport Evaluate Pharma de 2014 et s'agissant des essais cliniques, on a mis en évidence le fait que les études cliniques de phase III pour les médicaments orphelins coûtent en moyenne 99M US \$ soit la moitié du coût des essais cliniques pour les traitements non orphelins (188M US \$). De plus, avec le crédit d'impôt dont les laboratoires peuvent bénéficier avec l'*Orphan Drug Act*, ce coût baisse en réalité encore et le coût potentiel pourrait être de 49M US \$, soit un quart du prix des études cliniques pour les médicaments non-orphelins. (265)

De plus, et nous l'avons vu précédemment, les entreprises bénéficient d'un grand soutien de la part des autorités de santé pour mener à bien les essais cliniques. Ce système participe encore de l'effet d'attraction pour le développement des médicaments contre les maladies rares.

### Les stratégies pour étendre l'exclusivité commerciale et maximiser les profits

L'exclusivité commerciale a été la clause de l'ODA la plus incitative pour les entreprises. (267)

Des entreprises ont utilisé la stratégie d'extension d'indication, à partir de certains de leurs médicaments déjà sur le marché pour des maladies non orphelines, pour bénéficier de la clause d'exclusivité commerciale.

Certains laboratoires sont allés plus loin en subdivisant des populations de malades, en mettant en avant des sous-types de maladies, aux caractéristiques particulières. La maladie en question peut alors être considérée comme rare puisque touchant moins de 200 000 personnes dans le pays et le traitement à l'étude peut donc obtenir une désignation de médicament orphelin et ainsi pleinement bénéficier des incitations permises par *l'Orphan Drug Act*. Les laboratoires peuvent ensuite étendre l'indication à une autre sous-population de cette maladie etc.

Cette pratique va à l'encontre de *l'Orphan Drug Act* qui avait pour but de stimuler la recherche et le développement pour de nouveaux médicaments. De plus, rappelons, que pendant ce temps, le reste de la population (celle qui n'a pas été sous-divisée) ne reçoit pas de traitement. (264)

Enfin, d'autres laboratoires, pour une molécule déjà désignée comme médicament orphelin, mise sur le marché et pour laquelle l'exclusivité commerciale touche à sa fin, mettent en avant la population pédiatrique touchée. En effet, l'indication pédiatrique concerne souvent moins de 200 000 individus et pourra ainsi être considérée comme éligible au statut de médicament orphelin. De plus, le laboratoire pourra bénéficier du statut de médicament pédiatrique pour lequel il existe encore une exclusivité commerciale s'ajoutant à celle de sept ans de médicament orphelin. (264)

## Réactions

Il n'y a aucune disposition dans l'*Orphan Drug Act* pour limiter ces abus. Cependant, il y a eu des tentatives pour améliorer les clauses de l'ODA, dans le but de contrer ces abus potentiels mais sans véritable succès. Par exemple, il a été proposé que soit exigé d'examiner en même temps plusieurs indications pour n'obtenir qu'une seule période d'exclusivité commerciale. Il a été proposé aussi qu'il soit vérifié - post-mise sur le marché - que le nombre de patients d'une maladie désignée comme rare ne dépasse pas les 200 000 personnes. Le cas échéant, la FDA pourrait révoquer la désignation de médicament orphelin. (268) (269)

Au cours de l'année 2017, des sénateurs ont envoyé une lettre au *Government Accountability Office* pour demander des changements dans l'*Orphan Drug Act*, afin de préserver les buts initiaux de cette loi à savoir l'accès aux médicaments pour les malades atteints de maladies rares et l'innovation. Le *Government Accountability Office* a accepté d'ouvrir une enquête plus approfondie. (264)

À ce jour, aucun véritable changement n'a été observé.

### **3.2 Le règlement européen pour les maladies rares (1999) : une adaptation au cadre européen de l'*Orphan Drug Act***

Devant l'enjeu de santé publique primordial que représentent les maladies rares, en 1975, une première directive européenne (75/318/CEE) autorise le fait qu'une AMM soit

octroyée lorsque « *les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut fournir les renseignements complets* ».

Une seconde directive en 1991 (91/507/CEE) précise qu'une AMM peut être dispensée, même en l'absence de renseignements exhaustifs sur l'efficacité et l'innocuité du traitement.

Le demandeur est cependant astreint à des essais cliniques supplémentaires ainsi qu'à une évaluation du rapport bénéfices/risques de son traitement, à long terme.

Après l'adoption des lois visant à promouvoir le développement de médicaments orphelins aux USA et au Japon, il était nécessaire d'adopter un tel règlement au niveau européen et d'instaurer une procédure communautaire pour stimuler la recherche et le développement de médicaments orphelins, véritable enjeu de santé publique. (270)

### *3.2.1 Obtention du statut de médicament orphelin en Europe*

Le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments orphelins est établi pour l'espace économique européen et est adopté le 16 décembre 1999.

Les médicaments orphelins sont définis par ce règlement comme suit :

*« un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir :*

*a) qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite, ou qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire et*

*b) qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection ».*

(271)

On entend par « bénéfice significatif », d'après l'article 3.2 du règlement (CE) n ° 847/2000, « *un avantage cliniquement pertinent ou une contribution majeure aux soins aux patients* ».

(272)

De plus, le règlement précise qu'il s'agit « *médicaments destinés au traitement d'une affection mettant la vie en danger, très invalidante ou grave et chronique [devant] bénéficier des mesures d'incitation, même si la prévalence de l'affection est supérieure à cinq sur dix mille* ».

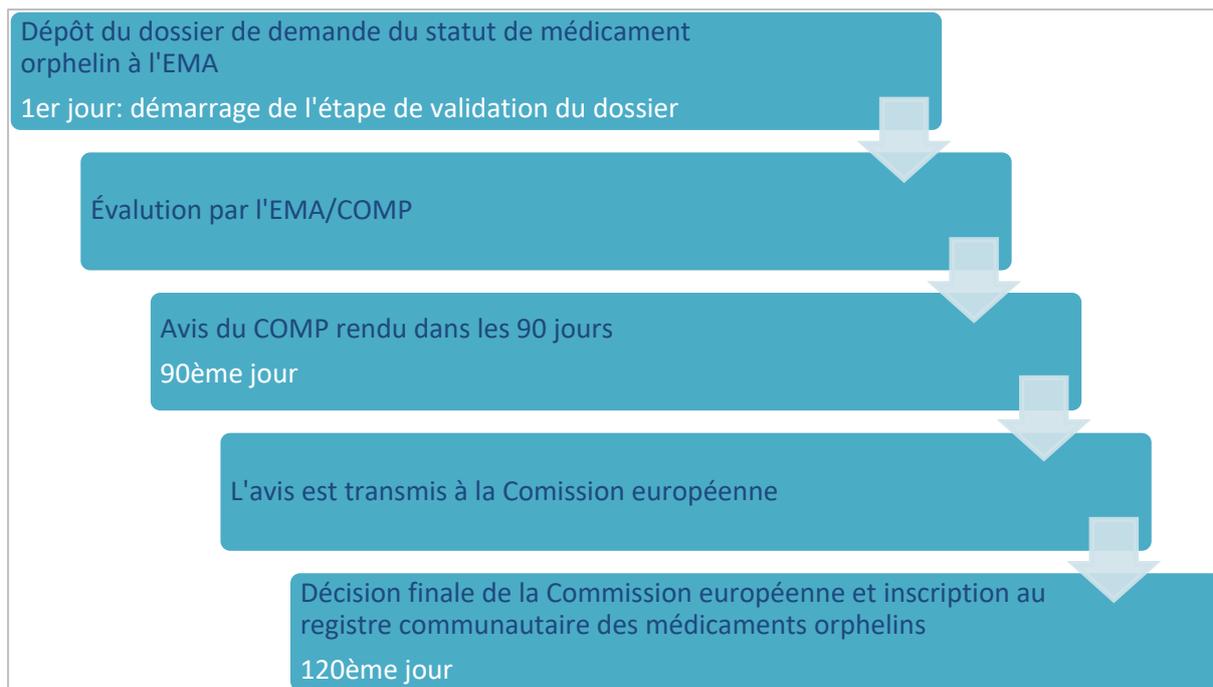
Le fabricant doit prouver le retour sur investissement insuffisant ; les coûts de R&D engagés doivent être supérieurs au retour sur investissement escompté.

À la suite de l'entrée en vigueur de ce règlement, un comité dédié aux médicaments orphelins est créé. Il s'agit d'un comité d'experts avec un président, des représentants de chaque État-membre, trois représentants d'associations de malades désignés par la Commission européenne, trois autres membres désignés par la Commission européenne, sous l'impulsion de l'EMA. C'est ce comité qui statue sur la désignation, ou non, d'un médicament orphelin : c'est le *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)*.

Le promoteur qui souhaite obtenir une ODD (*Orphan Drug Designation*) doit, à tout moment de son développement, et avant la soumission du dossier d'autorisation de mise sur le marché, faire la demande à ce comité d'experts.

Après la composition du dossier de demande de désignation de médicament orphelin, l'avis du COMP est rendu dans les 90 jours, après réception du dossier. S'il satisfait aux exigences, le médicament est inscrit à la liste communautaire des médicaments orphelins.

Les demandes de désignation sont gratuites.



**FIGURE 11 – PROCESSUS D’OBTENTION DU STATUT DE MEDICAMENT ORPHELIN, EN EUROPE**

Le dossier de demande d’obtention du statut de médicament orphelin en Europe comprend : (273)

- le nom et les informations administratives habituelles du promoteur ;
- la description du principe actif du médicament ;
- l’indication thérapeutique du médicament : le promoteur doit détailler l’indication orpheline proposée avec des publications scientifiques à l’appui et il doit également justifier de la nature potentiellement mortelle ou débilante de la maladie ;
- la justification de la rareté de l’indication (critère de prévalence justifié pour l’ensemble des pays de la zone communautaire). Il est à noter que depuis le 1er Mai 2004, les évaluations de prévalence sont effectuées sur la population des États membres de l’Union européenne à qui l’on ajoute l’Islande, le Liechtenstein et la Norvège. (274)
- la démonstration de l’absence de retour sur investissement du médicament à l’étude avec

la présentation des dépenses déjà engagées ou futures, les coûts de production et de commercialisation budgétés, les aides au financement demandées et les revenus attendus ;

- la présentation de l'état de développement du médicament ;
- la justification de l'avantage significatif ou de la supériorité clinique du médicament à l'étude, s'il existe déjà un autre traitement similaire pour la même indication (efficacité clinique supérieure ou effets indésirables moindres)

**TABLEAU XII – COMPOSITION D'UN DOSSIER DE DEMANDE DE STATUT DE MEDICAMENT  
ORPHELIN, EN EUROPE**

*3.2.2 Incitations et aides résultant de l'obtention du statut de médicament  
orphelin*

**1) Assistance scientifique protocolaire**

Après l'obtention du statut de médicament orphelin, le promoteur peut demander une assistance de protocole ou des conseils scientifiques, afin d'optimiser le développement de son médicament ou afin de mener des essais cliniques améliorés dans le but, bien sûr, de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité de nouveau traitement. Cette disposition est inscrite dans le règlement européen relatif aux médicaments orphelins. (271)

Un groupe de travail de conseil scientifique : le SAWP (*Scientific Advice Working Party*) est en charge de cette assistance. Ce comité dépend du CHMP (*Committee for Medicinal Product for Human Use*) et a un rôle consultatif. Il s'agit d'un comité multidisciplinaire recouvrant divers domaines thérapeutiques et rassemblant diverses compétences. Les avis que ce

groupe fournit sont basés sur la littérature actuelle et sur les connaissances scientifiques des membres du groupe de travail. Les avis sont octroyés de manière confidentielle et peuvent être sollicités à n'importe quel moment du développement. (250) (275)

- **Avis scientifiques** : les avis scientifiques de l'Agence du médicament sont rendus à la demande du promoteur. Ils peuvent concerner la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament au regard de la fabrication, des tests chimiques, des tests pharmaceutiques et des tests biologiques ou des aspects cliniques.

Les questions adressées par le promoteur peuvent être des questions relatives à :

- la qualité du médicament (spécification, comparabilité etc.) ;
  - des aspects non cliniques (concernant la toxicologie, la pharmacologie, les modèles animaux)
  - des aspects cliniques : questions sur les protocoles par exemple (le dosage, le suivi des patients, s'il s'agit d'une population pédiatrique etc.)
  - des questions de méthodologie ou de statistiques. (276)
- 
- **Assistance à l'élaboration de protocole** : à l'instar de la demande d'avis scientifique, la demande d'assistance protocolaire interroge le comité sur la qualité, les aspects non cliniques et cliniques relatifs au développement du médicament désigné comme orphelin. (276)

Dans les cas des maladies rares, le SAWP peut être sollicité, par exemple, pour une assistance de protocole afin d'adapter les essais cliniques aux petites cohortes de patients.

## 2) Exclusivité commerciale

Après l'adoption aux États-Unis et au Japon des lois pour promouvoir la R&D pour les médicaments orphelins, on a montré que l'exclusivité commerciale était la mesure la plus incitative pour les entreprises pour encourager le développement et la mise sur le marché de médicaments orphelins. (271)

L'Europe a donc décidé d'adopter une mesure similaire et a fixé l'exclusivité commerciale pour les détenteurs du statut de médicament orphelin à 10 ans (pour rappel, elle est de 7 ans aux USA et de 10 ans au Japon) après l'AMM. L'objectif est de permettre un retour sur investissement plus important pour le fabricant. C'est la Commission européenne qui octroie l'exclusivité commerciale. Pendant cette période, l'Agence européenne du médicament ne peut pas autoriser la mise sur le marché d'un médicament similaire, dans toute la zone communautaire.

Rappelons que l'exclusivité commerciale concerne un produit, dans une indication particulière.

Tout comme aux États-Unis, l'exclusivité commerciale ne doit pas empêcher non plus la mise sur le marché d'un médicament similaire qui aurait un bénéfice supérieur.

Il existe donc quelques dérogations à cette exclusivité commerciale notamment : si un titulaire d'une AMM pour un médicament donne son autorisation à un second demandeur pour un médicament similaire ; si le promoteur ne peut pas fournir en nombre suffisant son

médicament aux malades ; si le second médicament présente un bénéfice clinique supérieur.

(250)

La notion de similarité entre deux molécules est expliquée dans la réglementation CE n°847/2000 et est définie par trois critères : la similarité dans les caractéristiques structurales de la molécule, la similarité dans le mécanisme d'action, la similarité dans l'indication thérapeutique. (272)

S'il est établi, au terme de la cinquième année de commercialisation du médicament, qu'il ne répond plus aux critères d'éligibilité à la désignation de médicament orphelin OU si sa rentabilité est suffisante pour qu'il ne soit plus être considéré comme un médicament orphelin, la période d'exclusivité commerciale peut être abaissée à six ans, au lieu de dix. (271)

L'Agence européenne du médicament vérifie, à tout moment de la commercialisation, la « non-rentabilité » du médicament désigné comme orphelin. En ce sens, le titulaire de l'AMM doit fournir toutes les informations en sa possession concernant les prix, les remboursements ou toute autre information d'ordre économique qui justifierait la non-profitabilité du traitement, dans tous les États-membres.

### **3) Incitations et aides financières**

S'agissant des incitations et des aides financières, le règlement européen précise qu'« *il y a lieu d'accorder une dispense, au moins partielle, de la redevance due à l'agence et*

*de prévoir le dédommagement de la perte de recettes qui en résulte pour cette dernière au moyen d'une contribution prélevée sur le budget communautaire ». (277)*

Le promoteur d'un médicament désigné comme orphelin est éligible à une réduction partielle ou totale de charges. La demande de réduction de taxes se fait *via* un dossier justifiant de l'éligibilité du promoteur.

Le tableau ci-dessous publié par l'EMA présente les pourcentages de réduction. (278) Ceux-ci peuvent varier selon le budget annuel de la Commission européenne. Il concerne les charges liées à :

- l'assistance de protocole clinique ;
- la procédure de demande d'AMM ;
- l'inspection des autorités avant l'autorisation de mise sur le marché ;
- les charges annuelles post-AMM ;
- les charges liées à la pharmacovigilance.

Procedure or service	Fee reduction applicable to	Percentage fee reduction
Protocol assistance, initial and follow-up requests	SME sponsors for all assistance	100%
	Academia for all assistance	100%
	Sponsors for paediatric-related assistance, other than SME sponsors or academia <sup>1</sup>	100%
	Sponsors for non-paediatric-related assistance, other than SME sponsors or academia	75%
Pre-authorisation inspection	All sponsors	100%
Initial marketing authorisation application	SME sponsors	100%
	Non-SME sponsors	10%
Post-authorisation applications and annual fee, specified in Council Regulation (EC) No 297/95, in the first year from granting of a marketing authorisation	SME sponsors	100%
Pharmacovigilance fees, specified in Regulation (EU) 658/2014	All sponsors	n/a

**TABLEAU XIII – TABLEAU DE L’EMA, PRESENTATION DES REDUCTIONS APPLICABLES AUX ENTREPRISES DONT LE TRAITEMENT BENEFICIE D’UN STATUT DE MEDICAMENT ORPHELIN**

(278)

Dans ce tableau, le « *sponsor* » est l’entité qui détient le statut de médicament orphelin et on entend par « SME », *small or medium-size enterprise* ce qui correspond aux petites et moyennes entreprises (PME).

Il existe ainsi des mesures spécifiques aux PME depuis 2005, en Europe. Les PME peuvent bénéficier d’une diminution supplémentaire de coûts, d’une dispense de taxe sur les activités post-AMM, de reports de paiement. Cela nécessite que les représentants des PME s’inscrivent auprès du *SME Office* en amont de la demande d’autorisation de mise sur le marché.

## Aides à la recherche et au développement : fonds mis en place au niveau européen

Les petites et moyennes entreprises peuvent bénéficier d'aides à la recherche dans le cadre du programme-cadre de recherche et développement technologique. Il existe un fonds européen d'aide au financement pour la recherche et le développement. La gestion de ce fonds est faite par un comité commun entre l'Agence européenne du médicament et la direction générale XII de la Commission des Communautés européennes (sciences, recherche & développement).

D'autres programmes européens agissant comme bailleur de fonds peuvent être sollicités par les fabricants de médicaments orphelins mais ne sont pas spécifiques.

Il n'existe pas de programmes européens dédiés par l'Union européenne mais il existe des programmes auxquels une entreprise peut souscrire : IRDIRC (*International Rare Diseases Research Consortium*) ou Horizon 2020 (programme cadre de l'Union européenne).

En parallèle de ces incitations communautaires, chaque État membre peut mettre en place des aides et incitations financières.

En France, à titre d'exemples, il a été mis en place pour les médicaments orphelins, diverses mesures telles que :

- la réduction des taxes liées à la promotion pharmaceutique (réduction de 30%) ;
- l'exemption de la taxe de distribution. Cette taxe est normalement payée par les grossistes distributeurs ;
- L'exemption de la taxe perçue par l'ANSM, par les détenteurs d'AMM. (279)

#### 4) Un cadre réglementaire facilitant la mise sur le marché

Comme aux États-Unis, les procédures de désignation de médicament comme médicament orphelin et l'autorisation de mise sur le marché sont des procédures indépendantes.

Le règlement CE numéro 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 définit qu'il convient d'utiliser une procédure centralisée pour l'autorisation de mise sur le marché au niveau européen, pour les médicaments désignés comme orphelins. Cela est obligatoire depuis 2005 et les autres procédures ne sont plus autorisées.

Pour l'obtention d'une AMM pour un médicament ayant en amont obtenu le statut de médicament orphelin, les pièces justificatives spécifiques à fournir sont les suivantes :

- la preuve de la désignation de médicament orphelin ; en effet l'agence veut évaluer si le médicament continue de répondre aux critères de désignation de médicament orphelin ;
- la preuve du bénéfice significatif du médicament orphelin pour la santé (revue critique) ;
- l'évaluation de la similarité avec un autre médicament (si applicable), selon les trois critères définis précédemment. (280)

Le demandeur peut demander (4 à 6 mois avant le dépôt du dossier d'AMM) que son dossier soit évalué selon une procédure accélérée ce qui entraînera la réduction du délai d'évaluation par l'Agence. Cette demande doit être justifiée par le fait que le médicament

présente un intérêt majeur pour la santé publique et qu'il est innovant. Il faut prouver qu'il existe un besoin de santé publique, prouver que le médicament pourrait satisfaire ce besoin et détailler comment le médicament a été développé. Le dossier est alors évalué en 150 jours et non en 210 jours, dans le cadre d'une procédure classique centralisée. (281)

### **La procédure d'AMM conditionnelle**

Les médicaments orphelins peuvent être éligibles à la procédure d'AMM conditionnelle, existante au niveau européen, qui accélère *in fine* la mise sur le marché.

Les médicaments désignés comme orphelins peuvent bénéficier de la procédure d'AMM conditionnelle, mise en place par l'EMA. La requête doit, bien évidemment, être argumentée. (250)

La procédure d'AMM conditionnelle peut être acceptée, pour des raisons de santé publique, si l'on est dans un cas de besoins thérapeutiques insatisfaits et que les premières données disponibles laissent à penser que le rapport bénéfices/risques est très favorable (sous réserve de données complémentaires) (282). Autrement dit, l'AMM conditionnelle doit répondre à trois conditions principales :

- un rapport bénéfices/risques très favorable ;
- des données cliniques significatives, à compléter après l'obtention de l'AMM ;
- des besoins médicaux non couverts. (283)

Il doit être mentionné, dans le résumé des caractéristiques du produit ou dans la notice, le fait que le médicament a été autorisé selon une procédure d'AMM conditionnelle. Par la suite, cette autorisation conditionnelle peut être transformée en une autorisation de mise sur le marché classique.

## **L'AMM sous circonstances exceptionnelles**

Le demandeur peut demander de soumettre sa demande d'AMM pour un médicament orphelin avec la procédure d'AMM sous circonstances exceptionnelles.

Cette procédure d'AMM est utilisée lorsqu'il y a des données qui ne peuvent être obtenues, sur le médicament, dans des conditions normales d'utilisation : par exemple l'affection est rare et ne touche qu'une très faible population et les preuves du bénéfice ne peuvent pas être complètes, dans l'état actuel des connaissances scientifiques.

Le demandeur doit alors dûment justifier sa demande en mettant en exergue le fait que le médicament est indiqué pour une affection rare et qu'il n'y a pas toutes les informations disponibles à l'heure actuelle, normalement exigées pour un dossier d'AMM.

L'autorisation de mise sur le marché est octroyée pour 5 ans mais doit être réévaluée annuellement. (250)

Une des différences avec l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle réside dans le fait que l'AMM sous circonstances exceptionnelles n'est pas transformable en AMM classique. (284)

Quelle que soit la procédure d'AMM choisie par le promoteur, le dossier est ensuite évalué, comme pour toutes les autres demandes, par l'EMA.

### **Le cas de l'usage compassionnel (*compassionate use*)**

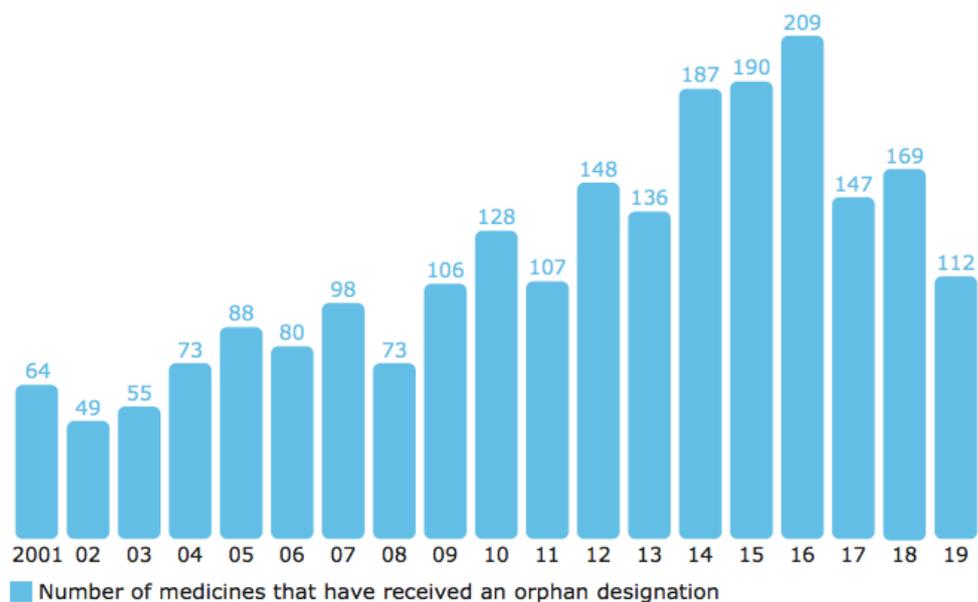
Dans le cas d'un médicament ayant la désignation de médicament orphelin, il est possible d'utiliser la procédure d'usage compassionnel. Cela permet l'utilisation d'un traitement qui n'aurait pas encore reçu une AMM par les autorités compétentes, dans des conditions strictes d'utilisation données par le CHMP. Ce système est possible lorsqu'il n'existe pas de traitement sur le marché pour la maladie concernée. (285)

#### *3.2.3 Résultats des initiatives mises en place : un bilan très positif*

Tout comme cela l'a été aux États-Unis, puis au Japon, le règlement européen ayant pour but de stimuler la recherche et le développement pour les médicaments orphelins a eu des résultats très positifs en ce qui concerne le développement de nouveaux médicaments.

### **Nombre de médicaments développés**

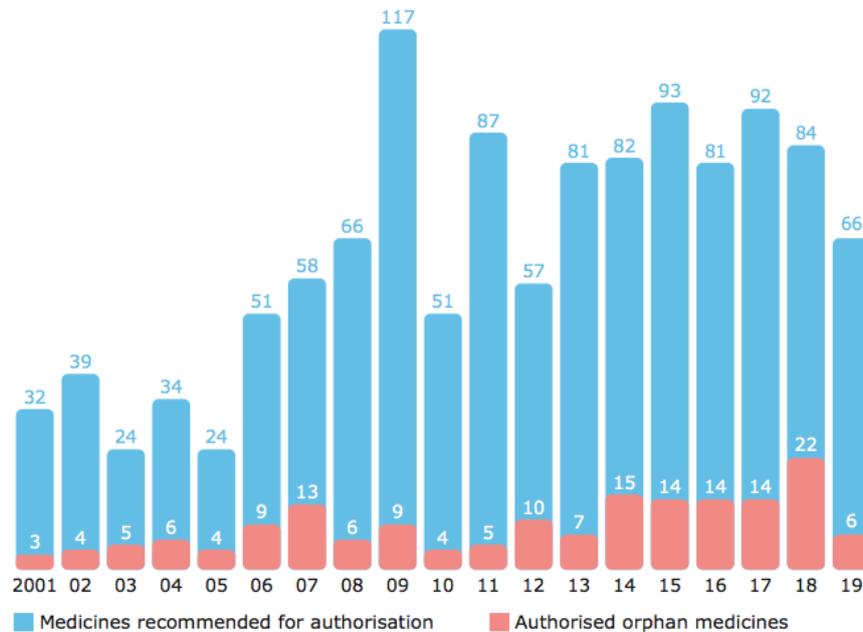
Depuis l'adoption du règlement européen et à la fin de 2019, on compte plus de 2200 désignations de médicaments orphelins attribuées par le COMP, comme le présente la figure ci-dessous.



**FIGURE 12 – GRAPHIQUE DE L'EMA, NOMBRE DE MEDICAMENTS AYANT REÇU LE STATUT DE  
MEDICAMENT ORPHELIN, ENTRE 2001 ET 2019, EN EUROPE**

(286)

Au total, sur la même période, plus de 160 médicaments désignés comme orphelins ont obtenu une AMM à l'issue de leur développement. (286)



**FIGURE 13 – GRAPHIQUE DE L'EMA, NOMBRE DE MEDICAMENTS DESIGNES COMME ORPHELINS ET AUTORISES PAR LA SUITE SUR LE MARCHÉ, EN EUROPE**

(286)

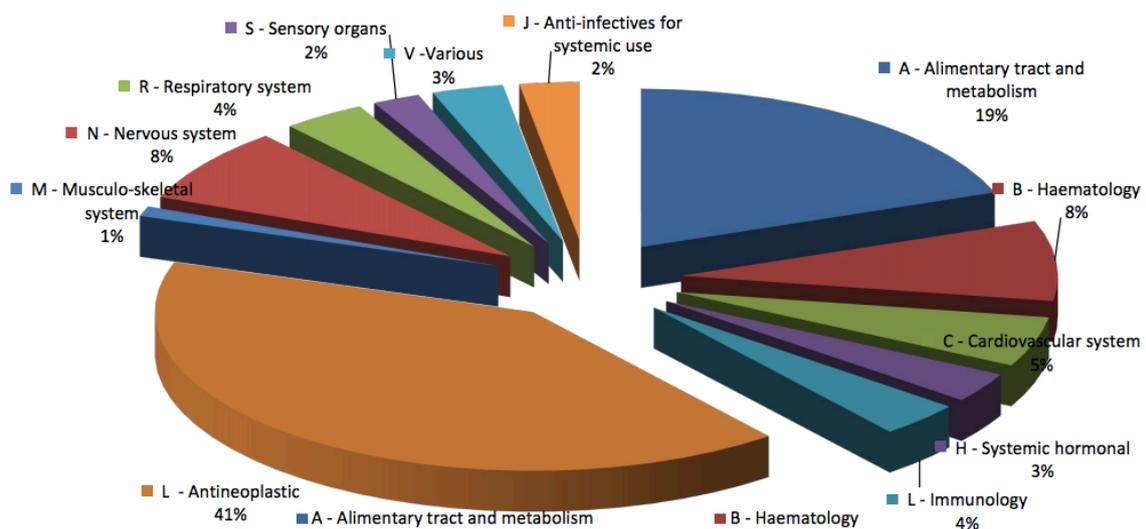
Comme aux États-Unis, on remarque un décalage entre le nombre de désignations de médicaments orphelins et le nombre d'autorisations de mise sur le marché de ces mêmes médicaments. La désignation orpheline n'est pas une garantie d'autorisation de mise sur le marché et tous les dossiers d'AMM sont évalués par le CHMP de l'EMA selon les mêmes exigences de sécurité et d'efficacité.

Ce règlement est un succès concernant la place de l'Union européenne sur la scène internationale qui produit, en 2011, environ 60% des médicaments orphelins alors que l'Union européenne ne représente que 17,6% de la part du C.A. généré par les médicaments.

## Aires thérapeutiques

Le diagramme ci-dessous a été publié par l'EMA (287) et présente la répartition des 169 autorisations de mise sur le marché orphelines initiales et des 27 extensions d'indication accordées entre 2000 et 2019. Tous ces traitements ont obtenu en amont une désignation de médicament orphelin.

Les médicaments anticancéreux représentent la part la plus importante (41% des AMM de médicaments orphelins).



**FIGURE 14 – GRAPHIQUE DE L'EMA, REPARTITION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE ORPHELINES INITIALES, ENTRE 2000 ET 2019, EN EUROPE**

(287)

## Entreprises impliquées

La plupart des médicaments orphelins étaient - juste après l'adoption du règlement CE - développés par des entreprises de petite ou moyenne taille. Aujourd'hui, on remarque

que les grandes firmes pharmaceutiques se lancent elles-mêmes ou *via* le rachat de PME spécialisées dans le développement de médicaments orphelins.

La R&D de médicaments pour les maladies rares concerne maintenant tous les types d'entreprises.

Le marché des médicaments orphelins est devenu, au fil des années, un marché très lucratif, en premier lieu, grâce à un temps d'accès au marché diminué et ensuite grâce à l'exclusivité commerciale. Cet intérêt grandissant s'explique aussi par le fait que certaines entreprises ont vu, avec l'arrivée des génériques, une perte importante de leur chiffre d'affaires ; les médicaments orphelins sont devenus un modèle commercial intéressant pour les entreprises tout en améliorant la vie des patients atteints de maladies rares. (288)

### **Tendances actuelles**

Le rapport EvaluatePharma de 2017 (*Orphan Drug Report*) est une analyse actuelle et prospective du marché des médicaments orphelins entre 2017 et 2022 aux USA, en Europe et au Japon, couvrant plus de 5 000 sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques mondiales. (289)

Le tableau ci-dessous présente une projection des 10 médicaments orphelins les plus vendus en Europe, en 2022.

## Europe: Top 10 Selling Orphan Drugs in 2022

Source: EvaluatePharma\* February 2017

Rank	Product	Generic Name	Company	Phase (Current)	Pharmacological Class	Europe Product Sales (\$m)		
						2016	2022	CAGR
1.	<b>Opdivo</b>	nivolumab	Bristol-Myers Squibb	Marketed	Anti-programmed death-1 (PD-1) MAb	523	<b>2,435</b>	+29%
2.	<b>Revlimid</b>	lenalidomide	Celgene	Marketed	Immunomodulator	1,254	<b>1,990</b>	+8%
3.	<b>Soliris</b>	eculizumab	Alexion Pharmaceuticals	Marketed	Anti-complement factor C5 MAb	898	<b>1,466</b>	+9%
4.	<b>Keytruda</b>	pembrolizumab	Merck & Co	Marketed	Anti-programmed death-1 (PD-1) MAb	161	<b>1,425</b>	+44%
5.	<b>Imbruvica</b>	ibrutinib	Johnson & Johnson	Marketed	Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor	348	<b>1,258</b>	+24%
6.	<b>Advate</b>	factor VIII (procoagulant)	Shire	Marketed	Factor VIII	789	<b>1,084</b>	+5%
7.	<b>Darzalex</b>	daratumumab	Johnson & Johnson	Marketed	Anti-CD38 MAb	6	<b>944</b>	+133%
8.	<b>Jakavi</b>	ruxolitinib phosphate	Novartis	Marketed	Janus kinase (JAK)-1/2 inhibitor	504	<b>917</b>	+10%
9.	<b>Yervoy</b>	ipilimumab	Bristol-Myers Squibb	Marketed	Anti-cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 (CTLA4) MAb	206	<b>911</b>	+28%
10.	<b>Rituxan</b>	rituximab	Roche	Marketed	Anti-CD20 MAb	2,113	<b>818</b>	-15%
<b>Other</b>						<b>17,510</b>	<b>27,250</b>	+8%
<b>Total</b>						<b>24,312</b>	<b>40,496</b>	+8.9%

**TABEAU XIV – TABLEAU D’EVALUATE PHARMA, PROJECTION DES DIX PLUS GROSSES VENTES DE MEDICAMENTS ORPHELINS EN 2022**

(289)

Il apparaît qu’en 2017, 532 millions d’euros concernent la vente de médicaments non-orphelins et 400 millions d’euros concernent la vente de médicaments orphelins. Cette tendance devrait, d’après ce rapport, s’inverser pour atteindre 14 890 millions d’euros en 2022 pour les médicaments non-orphelins contre 18 742 millions d’euros pour les médicaments orphelins, soit environ 20% de plus pour les médicaments orphelins. Cette évolution corrobore la tendance selon laquelle les médicaments orphelins, sont - de manière globale - un marché en pleine expansion pour les entreprises du médicament.

Les médicaments orphelins représentent donc bien une aire thérapeutique attractive et dynamique pour les laboratoires.

## Interrogations et abus (290)

### Stratification des populations de malades

Comme aux États-Unis, on a remarqué de la part des promoteurs une stratification des populations de malades en plusieurs sous-populations distinctes, permettant ainsi de bénéficier des dispositions financières réservées aux médicaments orphelins et de « réutiliser » leurs découvertes scientifiques. (291) Si plusieurs désignations peuvent être octroyées (et cumulées), le promoteur peut bénéficier de larges avantages et notamment d'un marché de taille supra-orpheline.

Par exemple, le pomalidomide totalise cinq indications orphelines pour une population totale de plus de 930 000 malades (soit une prévalence de l'ordre de 18,6 / 10 000). (19)

### Prix élevés

Concernant le prix, le coût des médicaments orphelins en Europe reste bien plus élevé que celui des médicaments non orphelins.

L'étude de E. Picavet et Al. (292) a montré - en Belgique - qu'une désignation de médicament orphelin est toujours associée à un coût de traitement nettement supérieur (comparaison de médicaments désignés comme orphelins versus non orphelins). Cette tendance se vérifie au niveau européen : le prix est en moyenne huit fois supérieur dans le cas des médicaments orphelins.

Il est important de rappeler que la fixation des prix et les modalités de remboursement des médicaments relèvent de la souveraineté de chaque État membre de l'Union européenne, conformément à l'article 168 du traité de l'Union européenne (TFUE). En effet, il est précisé que les États membres sont responsables de l'organisation de leurs services de santé et de l'allocation des ressources qui leur sont consacrées. Ceci explique donc une disparité concernant la fixation des prix dans la zone communautaire et, *in fine*, un accès inégal aux traitements. Il est vrai que l'obtention d'une AMM pour un médicament ne veut pas forcément dire que ce médicament sera disponible de manière homogène : la facilité et la rapidité de l'accès aux médicaments orphelins ne sont pas les mêmes dans les pays de l'Union.

**4 Dans quelle mesure les cadres nord-américain et européen ayant permis de stimuler la recherche et le développement pour les maladies rares sont-ils applicables aux maladies négligées ? Quelles mesures semblent efficaces ?**

La partie précédente nous permet de dire que le modèle appliqué aux maladies rares admet un bilan très positif. Les maladies rares étant, à l'origine, des maladies franchement délaissées sont devenues une aire thérapeutique dynamique depuis les années 1980, faisant parfois partie intégrante du *business plan* des entreprises du médicament, probablement principalement par un effet d'opportunité. En effet, il est probable que les entreprises voient davantage une opportunité économique que de réels besoins en santé publique. Néanmoins, en considérant ce bilan visible, on peut se demander si ce modèle est applicable aux maladies négligées, aujourd'hui.

La partie suivante vise ainsi à décrire jusqu'à quel point des politiques d'encouragement à la R&D sur les maladies rares peuvent être reprises et amendées pour permettre le décollage de la recherche dans le domaine des maladies négligées.

Nous aborderons la gestion de la propriété intellectuelle et l'exclusivité commerciale, le mode de financement des projets, les modalités d'enregistrement et l'accès aux nouveaux traitements, les partenariats public-privé ainsi que le transfert de technologies et de connaissances vers les pays en développement.

#### 4.1 Repenser la gestion de la propriété intellectuelle et l'exclusivité commerciale

Dans l'industrie pharmaceutique, les brevets sont souvent considérés comme l'outil le plus efficace de gestion de la propriété intellectuelle, en permettant à son détenteur les droits exclusifs d'exploitation, pendant 20 ans, de son procédé de fabrication ou de son produit, dans un territoire donné. Ils sont largement utilisés dans le cadre des maladies orphelines.

Par définition, les génériques ou bio-similaires ne sont pas autorisés à être mis sur le marché pendant cette période. En théorie, cette longue période pendant laquelle le produit est protégé doit permettre une augmentation des bénéfices. Ceux-ci peuvent être réinvestis dans d'autres recherches, ce qui devrait en faire un outil puissant pour stimuler l'innovation.

Dans un grand nombre de cas, il ne reste plus que la moitié du temps d'application du brevet au moment de la mise sur le marché et les détenteurs ont tendance à chercher à prolonger davantage la période de protection de leurs inventions. Ainsi, la période de protection est souvent allongée par des certificats complémentaires de protection ou au travers de différents procédés (changements dans la formulation galénique par exemple).

Ce système de brevet a donc rapidement un effet pervers : le blocage de l'innovation et le frein à la diffusion de médicaments efficaces et innovants ou à la transmission de procédés de fabrication - dans les pays en développement notamment. De plus, comme les génériques sont utilisés de manière très importante dans les pays en développement, étendre les périodes d'exclusivité dans les pays développés a des conséquences négatives importantes sur ces pays moins avancés.

Si, à l'origine, les brevets représentaient un outil fort d'incitation à la R&D et une possibilité de récompenser l'innovation, ils semblent être malheureusement devenus au fil des décennies un outil de contrôle du marché. Les détenteurs des brevets ont en effet cherché à limiter au maximum l'usage de leurs inventions.

Dans les années 1960-1980, les brevets étaient limités à un certain nombre de pays. Pendant cette période, par exemple, des industriels égyptiens et coréens ont pu produire du praziquantel en copiant ce médicament allemand, protégé par un brevet qui n'était pas reconnu dans ces pays. Les chercheurs égyptiens et coréens n'ont pas seulement copié le médicament mais ils en ont aussi amélioré le processus de formulation, le rendant plus adapté aux besoins des populations locales. Si cela a été très bénéfique pour l'Égypte et la Corée, le laboratoire détenteur du brevet s'est senti défavorisé.

Les accords ADPIC de 1994 (« *Accords sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce* ») adoptés par une centaine de pays ont limité cette possibilité. En effet, ces accords adoptés ont permis que les brevets soient reconnus de principe dans tous les pays signataires, ce qui a eu pour effet secondaire d'empêcher l'accès à l'innovation dans les pays en voie de développement. (293) (295)

Les pays signataires ont, cependant, par la suite, introduit la notion de « **licences obligatoires** » selon laquelle l'accès aux technologies protégées par des brevets peut être accordé grâce à des licences imposées par les gouvernements, selon des critères spécifiques, par exemple « pour des raisons de santé publique ». En 2001, les membres de la conférence ministérielle de Doha ont convenu d'exemptions à la protection par brevet dans les pays les moins avancés. Il est ainsi possible de « *suspendre un brevet pour raison de santé publique et promouvoir l'accès aux médicaments* ». Ce système ne semble néanmoins pas avoir eu l'effet

attendu. Avec un nombre réduit de médicaments ayant bénéficié de ce mécanisme, aucun véritable changement n'a été observé. (294) (295) (296)

Face à ce revers, certains auteurs ont proposé des systèmes alternatifs qu'il est intéressant d'étudier.

Andreassen T. a proposé en 2015 que les bénéfices acquis au cours de la période d'exclusivité soient considérés comme une source de financement pour les pays en voie de développement. Ce qui est une bonne solution, peut-être un peu difficile à mettre en œuvre. La question de l'institution qui recouvrerait, coordonnerait la taxe et la distribuerait n'est pas évidente, tout comme les clefs de répartition sous-jacentes. (296)

Randall Kuhn Reed F. Beall ont envisagé, en 2012, une autre option : une taxe prélevée sur les brevets, afin de financer les médicaments pour les pays en développement, plutôt que l'utilisation du mécanisme, parfois irrégulier, de licences obligatoires. (294)

Les auteurs Grabowski, en 2003, et Towse & Renowden, en 2004, ont proposé de permettre aux entreprises de bénéficier d'une durée de vie prolongée du brevet pour un produit de leur choix pendant une période déterminée sur les marchés à revenu élevé, en échange du développement et de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour une maladie négligée dans les pays pauvres. (297) Cette disposition pourrait être attrayante pour les industriels.

Si la période de **market exclusivity** (exclusivité commerciale), même en l'absence de brevet, semble avoir été la mesure la plus incitative pour stimuler la R&D pour les

médicaments orphelins, cette disposition semble moyennement applicable aux maladies négligées.

En effet, l'exclusivité commerciale aurait l'avantage de créer un environnement de R&D favorable pour le secteur privé et une incitation à s'engager dans l'aire thérapeutique des maladies négligées. Cependant, plusieurs limites apparaissent vite. Tout d'abord, quelle durée d'exclusivité accorder ? Ensuite, à l'inverse des maladies rares, comme il n'existe pas de marché dans les pays développés, l'exclusivité commerciale pourrait avoir le même effet pervers que les brevets, c'est-à-dire limiter la diffusion du savoir et maintenir un prix de vente trop haut, unique dans le monde entier, ce qui est absolument incompatible avec la situation économique des pays touchés par les maladies négligées. Ainsi, une exclusivité commerciale pour un produit développé dans une indication de maladie négligée serait susceptible de fournir une faible incitation à la R&D, étant donné le manque de pouvoir d'achat dans les pays où ces maladies sont endémiques. (230) (298)

La solution originale des « *patent pools* » aussi appelés « pool de brevets » semble, en revanche, être une initiative très bénéfique pour la R&D de médicaments contre les maladies négligées. Par ce système innovant, est reconnue l'importance des brevets pour les entreprises mais aussi leurs limites. Le système de *patent pools* est une solution originale pour regrouper plusieurs entreprises et gérer la question de la propriété intellectuelle, entraînant un meilleur accès aux médicaments, pour les pays en voie de développement.

Ce système permet en effet, au sein d'un groupe d'entreprises, la mise en commun de brevets : les brevets sont concédés sous forme de licence à toutes les entités impliquées dans la mise en commun. On parle alors d'une « communauté de brevets ». (299)

Le développement des *patent pools* permet aussi indirectement la réduction des coûts de développement de nouvelles molécules, en facilitant le transfert de connaissances. Ceci permet ensuite d'accélérer le développement.

Dans le domaine pharmaceutique, le *Medicines Patent Pool* (MPP) est une organisation internationale de santé publique créée en 2010 et basée à Genève. Cette organisation soutenue par l'ONU travaille essentiellement à accorder l'accès aux traitements contre le VIH, l'hépatite C et la tuberculose - encore protégés par des brevets - en créant une base de brevets (*patent pools*). L'organisation MPP négocie des licences pour des entreprises fabriquant des génériques, afin de permettre un accès à ces médicaments dans les pays en développement. En effet, comme il était nécessaire de mettre à disposition de ces populations des traitements à un coût moindre, les détenteurs de brevets ont pu fournir des licences volontaires pour des fabricants de génériques, sous réserve d'une redevance. De plus, l'accès à ces licences a permis aux fabricants de développer facilement de nouvelles formulations, plus compatibles avec les besoins des populations concernées.

L'organisation MPP a permis l'obtention d'accords avec une dizaine de détenteurs de brevets, ce qui représente entre autres treize antiviraux contre le VIH, trois antiviraux contre l'hépatite C ainsi qu'un antituberculeux. (296) (300)

En 2016, l'OMS et d'autres organisations ont appelé à élargir ce système original de *patent pools* à une gamme plus large de médicaments (au-delà des trois maladies, citées précédemment). En mai 2018, le mandat a été élargi pour inclure d'autres médicaments essentiels brevetés. (301)

La gestion de la propriété intellectuelle est cruciale pour permettre un accès équitable aux médicaments dans les pays les moins développés. Le système des brevets a montré ses limites et l'exclusivité de marché, mesure phare de l'ODA et du règlement européen pour les maladies rares, ne semble pas vraiment applicable aux maladies négligées.

Le modèle de *patent pools* est, en revanche, une mesure adaptée aux maladies négligées et doit être encouragée par les États, avec le soutien de l'OMS et d'autres ONG. La limite de ce modèle peut être que la redevance pour bénéficier de la licence ne doit pas être trop importante.

#### 4.2 Adapter le mode de financement des projets

Aujourd'hui, l'engagement financier des industries pharmaceutiques pour les maladies négligées se résume souvent à des dons de médicaments. Si ces pratiques doivent bien évidemment être poursuivies, elles ne constituent qu'une solution de court terme, non susceptible de fournir des traitements à grande échelle. Les dons peuvent être, en effet, une solution d'entre-deux ou une stratégie viable pour les maladies négligées qui ne toucheraient qu'un nombre limité de malades (dans le temps et dans l'espace).

L'augmentation des financements pour stimuler la R&D contre les maladies négligées par les gouvernements nationaux et les organisations internationales - comme la Banque mondiale et l'ONU - est donc essentielle et doit être poursuivie. Il convient de mettre en place des mécanismes financiers incitatifs pour changer de modèle économique, adapté aux enjeux des maladies tropicales négligées.

Les entreprises pharmaceutiques privées ne sauraient être motrices dans la recherche contre les maladies négligées sans perspective de retombées économiques et sans incitation financière. En effet, Le succès de *l'Orphan Drug Act* et plus tard du règlement européen pour promouvoir la lutte contre les maladies rares montrent que les industries pharmaceutiques investissent rarement parce qu'elles ont des liquidités mais parce que le retour sur investissement est prometteur. En ce sens, Patrice Trouiller et Al. expliquent que les décisions et la stratégie des entreprises pharmaceutiques en général se basent plus sur le calcul du retour sur investissement que sur les profits générés par le passé qui pourraient être réinjectés dans la recherche d'aujourd'hui (230). Il s'agit donc de trouver des **mécanismes incitatifs** pour les entreprises pharmaceutiques, pour lesquelles le critère compassionnel seul n'est pas décisif pour engager des dépenses de recherche.

Certaines dispositions applicables aux médicaments orphelins peuvent être applicables aux médicaments indiqués contre les maladies négligées, dans les pays dits développés. En effet, les maladies tropicales négligées, si elles sont endémiques dans les pays en voie de développement, peuvent être considérées comme des maladies rares, en Europe et aux États-Unis.

Premièrement, les **dispenses de redevances aux agences de santé**. Dans le cas des maladies rares, nous avons vu que le règlement européen précise qu'*« il y a lieu d'accorder une dispense, au moins partielle, de la redevance due à l'agence et de prévoir le dédommagement de la perte de recettes qui en résulte pour cette dernière au moyen d'une contribution prélevée sur le budget communautaire »* (277). Cette proposition est applicable au développement de médicaments contre les maladies négligées en Europe. Il s'agit donc d'une disposition aisée à mettre en œuvre.

Deuxièmement, les **crédits d'impôts** ont eu un effet très stimulant pour les entreprises dans le cadre de développements de médicaments orphelins. Le promoteur d'un médicament indiqué dans une maladie négligée, en prouvant l'intérêt pour la santé publique, pourrait bénéficier d'une telle mesure. Rappelons que les autorités de santé peuvent permettre une diminution des charges du secteur privé notamment pour les assistances de protocole, les procédures de demande d'AMM, l'inspection avant l'autorisation de mise sur le marché, les charges annuelles post AMM, les charges liées à la pharmacovigilance - comme c'est le cas pour les médicaments orphelins.

Cette disposition est très intéressante en ce qu'elle permet à une entreprise de compenser une partie de ses dépenses à court terme.

En revanche, il est à noter que les crédits d'impôts séduisent plutôt les grandes entreprises qui ont un revenu imposable mais aussi des ressources disponibles pour gérer la planification fiscale. Une question sous-tend la mise en place des crédits d'impôts et l'évaluation de son efficacité : il paraît difficile de savoir si le crédit d'impôt stimule véritablement de nouvelles R&D ou si le crédit d'impôt simplement subventionne des travaux qui auraient de toute façon eu lieu. Dans ce dernier cas et dans le cadre des maladies négligées, il faut espérer que le crédit d'impôt incite les entreprises à investir davantage (financièrement parlant) que ce qu'elles auraient initialement prévu dans la R&D pour les médicaments contre les maladies négligées.

Il faudrait, de plus, des mesures complémentaires pour s'assurer que l'entreprise qui bénéficie de crédit d'impôts pour un projet, si les résultats sont encourageants, mène à terme ses recherches et n'abandonne pas ou ne cède pas son projet. (302) (303) (304)

Les crédits d'impôts représentent une mesure qu'il est facile de mettre en place mais qui nécessite une surveillance. Comme pour la législation sur les médicaments orphelins, les crédits d'impôts ne devraient pas être une initiative seule mais devraient être combinés avec d'autres mécanismes incitateurs.

Troisièmement, il faut encourager la création de **fonds d'aide au financement** pour la recherche et le développement, gérés par les États ou par les organismes multilatéraux (comme l'Union européenne). Au niveau européen, il faut promouvoir les programmes-cadres qui agissent comme bailleur de fonds pour les maladies négligées en Europe et dans les pays en développement, comme c'est le cas pour les maladies rares. Ces fonds peuvent soutenir la R&D au travers de subventions ou d'avances remboursables.

En plus de ces dispositions applicables aux maladies rares, **des prêts de longue durée** (par exemple 15 ans) garantis par des États ou par des organismes multilatéraux pourraient également être une solution. On pourrait imaginer une entreprise pharmaceutique créer une société de projet dédiée à la R&D pour les maladies négligées. Cette société serait distincte de l'entreprise-mère qui mettrait néanmoins à disposition ses ressources, *via* une convention de moyens. La société de projet pourrait être financée par des prêts partiellement garantis par l'État afin d'éviter que les risques liés au projet soient portés par l'entreprise-mère, et qu'il existe un alignement d'intérêt entre le secteur bancaire, l'entreprise et la puissance publique.

Ces prêts seraient conditionnés à l'engagement d'investir dans la recherche contre les maladies négligées et ce mécanisme pourrait permettre de réduire le taux d'intérêt appliqué

à la nouvelle société et donc, à terme, améliorer la rentabilité du projet (mécanisme de taux dit « bonifié » par l'État).

Enfin, il faut également encourager une **meilleure transparence des coûts de R&D**. C'est notamment l'avantage d'un partenariat public-privé (détaillé précédemment) : les mécanismes sont complexes mais une société de projet, dans le cadre d'un PDP, dans laquelle plusieurs parties ont un droit de regard, permet *de facto* d'optimiser les coûts.

**Certaines incitations financières mises en place pour les médicaments orphelins sont applicables en Europe et aux États-Unis aux médicaments contre les maladies négligées mais doivent être complétées par d'autres mesures adaptées aux pays en développement.**

#### **4.3 Optimiser les modalités d'enregistrement et l'accès aux nouveaux traitements**

Les aspects réglementaires complexes et stricts propres à la R&D des médicaments peuvent aussi être un frein au développement de nouveaux traitements.

Les pays développés (essentiellement les États-Unis, l'Union européenne et le Japon) ont établi des normes mondiales pour s'assurer de l'efficacité et de la qualité des produits pharmaceutiques : les normes ICH (*International Conference on Harmonisation*). Ces normes ont pour but d'unifier les critères de développement clinique et pharmaceutique. Ainsi, un produit enregistré aux États-Unis, dans l'UE ou au Japon peut voir son autorisation de mise sur le marché facilement étendue aux autres zones. Les normes ICH définissant ainsi les « normes d'entrée du marché » dans ces trois zones.

Ces normes sont établies par un nombre restreint d'experts, essentiellement industriels, et sont devenues au fil des ans les « standards » exigeants de l'industrie pharmaceutique aux USA, dans l'UE et au Japon.

Les normes ICH se veulent inclusives mais *de facto* excluent les pays en voie de développement, elles sont très strictes et apparaissent inadéquates s'agissant des maladies négligées. En effet, le respect de ces lignes directrices a un coût et cela peut décourager les petites entreprises et les entreprises des pays en développement, elles deviennent ainsi un obstacle supplémentaire.

Il semble donc nécessaire d'adapter les lignes directrices ICH pour les pays en développement et selon le type de traitement. Par exemple, quand un traitement peut être administré sur une très courte durée, la tolérance quant au niveau de spécifications des impuretés pourrait être rehaussée par rapport au niveau de tolérance requis pour l'utilisation d'un médicament dans un usage chronique. Il s'agit d'une discussion bénéfices / risques au cas par cas. (33) (305)

Le point de départ des normes ICH est industriel et l'OMS n'était pas tellement incluse dans les discussions. Des suggestions ont été faites pour un système de standard international, qui pourrait être géré par l'OMS. Cela n'a pas été concluant à cause du manque de ressources et parce qu'on aurait eu l'impression de dupliquer les efforts avec le groupe ICH, en ayant deux systèmes en parallèle, ce qui aurait été contre-productif. (306)

**Comme vu *supra*, un cadre réglementaire à part permet de faciliter la mise sur le marché de médicaments contre les maladies rares, ce qui serait probablement le cas pour les maladies négligées.**

Puisque la R&D pour de nouveaux traitements contre les maladies négligées se concentre dans les pays développés, les dossiers d'AMM sont généralement soumis aux autorités réglementaires des pays développés en question (en particulier la FDA, l'EMA ou tout autre agence nationale des pays européens). Les dossiers sont ensuite évalués selon une procédure réglementaire « classique » ou selon des **procédures accélérées** en utilisant les dispositions relatives aux médicaments orphelins. Les demandeurs peuvent utiliser les mécanismes de procédures accélérées (Cf. partie III), notamment en démontrant que leur médicament présente un « intérêt majeur pour la santé publique » et qu'il est « innovant ». La possibilité pour les demandeurs de pouvoir bénéficier d'une procédure accélérée est une bonne chose et doit être encouragée car ces demandes entraînent en effet une réduction significative du délai d'évaluation des dossiers d'AMM.

La dépendance aux procédures de validation des pays développés, même raccourcies, admet toutefois quelques effets pervers.

Dans leur article, publié en 2011, Moran M, Strub-Wourgaft N, et al. expliquent que ce modèle présente des inconvénients. Leur article se concentre sur l'Afrique. Les auteurs montrent en effet que ce fonctionnement retarde l'accès des nouveaux traitements aux patients africains car les agences de santé africaines attendent bien souvent la décision des agences des pays développés avant de se prononcer. Cette logique n'est pas forcément la plus adaptée car, même si les agences des pays développés ont une grande expérience en matière d'évaluation de nouveaux médicaments, il n'en reste pas moins que ces régulateurs n'ont pas forcément la connaissance des maladies tropicales qui ne sévissent pas sur leurs territoires, ainsi que la connaissance précise des populations touchées. (307)

Pour résoudre en partie ce problème, le DNDi a publié un rapport *"Registering New Drugs: The African Context"* en 2010 (308). Les principaux axes d'amélioration proposés sont les suivants :

- renforcer le rôle de l'Organisation mondiale de la santé dans le processus de pré-qualification des nouveaux traitements contre les maladies tropicales négligées ;
- permettre une collaboration plus étroite entre les pays développés et les pays en développement en impliquant, de manière plus systématique, les régulateurs des pays endémiques lorsque les dossiers sont évalués, les régulateurs [africains] n'ayant pas la capacité de traiter toutes les demandes ;
- renforcer [en Afrique] la capacité de régulation par la mise en place de centres d'excellence, dispersés sur le continent africain.

Aujourd'hui, plusieurs dispositifs sont en effet disponibles pour l'enregistrement de médicaments contre les maladies négligées. Ces systèmes doivent être encouragés et fortifiés.

**La pré-qualification de l'OMS** : depuis 2001 ce programme de pré-sélection des médicaments permet des évaluations par des équipes d'experts de pays développés et de pays en développement. Les experts évaluent l'efficacité, l'innocuité et la qualité des traitements après que le promoteur a déposé un dossier auprès de l'OMS. Si le dossier est considéré comme satisfaisant, il est ajouté à la liste des médicaments dits « pré-qualifiés », détenue par l'OMS.

La pré-qualification de l'OMS peut être invoquée par les agences réglementaires des pays en voie de développement pour approuver de nouveaux médicaments dans leurs pays,

considérant que la pré-qualification de l'OMS est une garantie d'efficacité, d'innocuité et de qualité.

En revanche, le temps moyen de cette pré-qualification est de deux ans, ce qui est long.

(307) (309)

**La disposition dite « article 58 », mise en place au niveau européen** : en vertu de l'article 58, l'agence européenne peut évaluer un dossier d'AMM et, en consultation avec l'OMS (au travers de son service dédié aux maladies tropicales négligées), rendre un avis sur le médicament reconnu comme ayant une priorité haute et dont le besoin médical est insatisfait. Pour bénéficier de cette procédure, les médicaments doivent être destinés à des marchés hors de l'Union européenne. Cette évaluation permet *in fine* de faciliter la mise sur le marché du nouveau médicament dans les pays concernés. Cette évaluation est très rapide, de deux mois et demi en moyenne.

Cependant, ce système a montré qu'il n'était pas assez incitatif. L'article 58 ne propose qu'une évaluation du dossier mais il n'y a pas d'autres avantages associés (tels que des crédits d'impôt, des exclusivités etc.) et les résultats sont mitigés. (310) (307)

**Les FDA priority review vouchers (PRVs)**, mis en place en 2016, aux États-Unis. Un *voucher* (en français, un bon) est attribué au promoteur d'un médicament indiqué dans une maladie tropicale, également éligible à un examen prioritaire à la FDA.

Une fois le médicament autorisé, la FDA octroie un bon au promoteur qui peut être utilisé pour obtenir la désignation d'examen prioritaire pour une demande ultérieure qui n'a pas une indication de maladie négligée. En d'autres termes, le promoteur peut bénéficier d'une

revue accélérée pour un autre traitement. (311) Les bons peuvent également être vendus d'une société à une autre. Il s'agit d'un dispositif très attractif pour les laboratoires privés.

**L'examen jumelé :** les agences des pays en développement peuvent demander le soutien d'experts de pays développés. Ce modèle permet une synergie : bénéficier de l'expérience des agences des pays du Nord et de l'expertise des agences des pays endémiques sur la maladie et sur les populations touchées. C'est un avantage pour l'évaluation des médicaments (gain de temps et qualité d'examen optimisée) et cela permet également de former peu à peu le personnel des agences de santé. Il s'agit bien ici d'un transfert de compétences. En 2008, l'OMS a par exemple coordonné la revue du dossier d'AMM pour l'artesunate-amodiaquine, développé par le DNDi, en impliquant des experts des agences de santé d'Afrique et de l'EMA.

Pour accélérer davantage encore la mise sur le marché d'un médicament dans un pays endémique, une alternative à l'examen jumelé est de déposer le dossier d'AMM uniquement, en premier, auprès de l'agence réglementaire du pays concerné. Dans un second temps, le promoteur peut déposer une demande de pré-qualification auprès de l'OMS ou bénéficier d'un examen jumelé, pour un dépôt dans d'autres pays. Cette solution a l'avantage de permettre un accès plus rapide au pays endémique dans lequel le dépôt est fait. (307)

**Comme pour les médicaments orphelins, il convient de permettre un cadre réglementaire particulier pour les médicaments contre les maladies négligées. En effet, il**

**est nécessaire d'optimiser les durées d'évaluation pour permettre au plus vite la mise sur le marché des médicaments dans les pays endémiques. Il s'agit aussi de renforcer le rôle de l'OMS en tant que coordinateur, soutenir les régulateurs avec une coordination pays développés/pays en voie de développement pour l'évaluation des dossiers, ce qui permet aussi une formation des régulateurs. Il convient par ailleurs d'encourager les pré-qualifications par l'OMS et il serait éventuellement bénéfique que d'autres agences (FDA ou EMA par exemple) puissent permettre ces pré-qualifications. Le recours à l'article 58, proposé en Europe, doit être encouragé.**

**Enfin, il faut inciter les États et l'OMS à s'assurer que les laboratoires pharmaceutiques enregistrent les médicaments pour les maladies négligées dans tous les pays endémiques.**

En complément, s'agissant de la fixation du prix qui suit l'autorisation de mise sur le marché, il est nécessaire d'appliquer une **tarification différentielle** pour les médicaments essentiels et pour les médicaments développés pour des raisons de santé publique. Aujourd'hui, les prix des médicaments sont bien souvent fixés selon ce que peut supporter le marché. Quoi qu'il en soit, il est bien évidemment nécessaire d'appliquer des prix de vente inférieurs dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés, dans l'attente de l'arrivée des génériques dont les prix sont toujours inférieurs aux prix de la molécule de départ. La limite de la tarification différentielle est le commerce parallèle de médicaments vendus à un prix moindre dans les pays en voie de développement qui sont revendus dans les pays industrialisés. (296)

*En plus de ces trois premiers points partiellement transposables des maladies rares aux maladies négligées, il convient d'ajouter d'autres outils qui paraissent particulièrement efficaces, dans le cadre spécifique des maladies négligées. Il s'agit notamment des partenariats public-privé et des transferts de technologies et de connaissances. Ceux-ci doivent être encouragés.*

#### **4.4 Favoriser les partenariats public-privé**

Le modèle PDP paraît être un modèle très efficace pour le développement de médicaments contre les maladies négligées, comme l'ont déjà montré plusieurs précédents. En associant le secteur privé et le secteur public, le modèle PDP permet une mise à disposition optimale des connaissances et des compétences, chacun des deux secteurs ayant ses forces et ses limites. Ils agissent ainsi en synergie, à chaque étape du développement d'un médicament nouveau. Le partenaire public peut aussi servir de force d'équilibrage face aux intérêts plus compétitifs de l'industrie. (296)

De manière générale, il s'agit d'un outil puissant permettant de fournir des soins de santé aux pays les nécessitant.

Quelques exemples de PDP :

- Le programme Mectizan qui a permis les dons massifs d'ivermectine par le laboratoire Merck est l'un des premiers PDP du genre, en 1997. Il s'agit d'un partenariat opérant entre la Banque mondiale, l'OMS et d'autres ONG.

- Même si ce n'est pas une maladie négligée, il est intéressant d'analyser ce qui a été fait pour le projet de nouveau vaccin conjugué contre la méningite, en Afrique et qui a été coordonné par l'OMS, financé largement par la fondation Bill and Melinda Gates. Un consortium de scientifiques et de groupes de recherches académiques ont travaillé au développement du vaccin. La technologie a été ensuite transférée en Inde pour la fabrication. Un groupe de scientifiques africains a, quant à lui, travaillé sur le *design* de l'étude, la rédaction du protocole et a mené les études cliniques. L'OMS a pré-qualifié le vaccin, pour son usage en Afrique.

Ce vaccin a été mis au point en un temps record et son coût représente un dixième du coût qu'aurait un nouveau vaccin typique. De plus, ce vaccin contre la méningite a été tarifé pour l'Afrique. Il a été conçu spécifiquement pour les besoins du continent africain.

Ce projet ne consistait donc pas seulement en l'export d'un médicament pour l'Afrique. (312)

Les partenariats public-privé peuvent associer des parties prenantes diverses telles que des laboratoires pharmaceutiques de pays développés, des universités, des fabricants locaux, les gouvernements des pays touchés par les maladies négligées, des organismes multilatéraux (comme l'OMS et la Banque mondiale) ou des organisations philanthropiques.

Le système PDP permet un développement optimal dans la mesure où les personnes - ou les organismes - les plus compétentes opèrent à chaque étape-clef du développement.

Par exemple, les institutions de recherche financées par certains fonds publics sont généralement utiles pour la promotion de la recherche plus fondamentale, laquelle ne sera

souvent pas brevetée et servira de base précieuse, pour les recherches ultérieures. Accessible au public, cette recherche fondamentale constituera une base précieuse pour les industries pharmaceutiques qui sont, quant à elles, meilleures dans les phases de développement industriel.

Ce modèle très optimisé permet de diminuer la durée de R&D et accélère la mise sur le marché des nouveaux traitements. Les coûts de R&D en sont également diminués.

**L’OMS et ses États membres doivent encourager les partenariats public-privé qui associent l’engagement, le financement et l’expertise des deux secteurs - l’OMS pouvant jouer un rôle de coordinateur.**

#### **4.5 Encourager le transfert de technologies et de connaissances vers les pays en développement**

Le transfert de technologies et de connaissances des pays développés vers les pays en voie de développement est un processus à long terme, permettant l’accès à l’innovation dans les pays qui sont les moins avancés. Ces pays deviennent ainsi davantage maîtres de leur R&D.

De plus fortes capacités de recherches dans les pays touchés par les maladies négligées avec le concours des gouvernements est une priorité. Le transfert de technologies doit donc être encouragé dans le cas des maladies négligées.

D'après la fédération internationale de l'industrie du médicament, le transfert de technologies peut en réalité concerner plusieurs points :

- le transfert de technologies strict, c'est-à-dire, par exemple, le transfert d'équipements pour la recherche en laboratoire, pour les activités de formulation ou encore la production (usines) ;
- le transfert de ressources humaines ;
- le transfert d'informations et de connaissances techniques ;
- le transfert de connaissances plus organisationnelles ou de connaissances managériales. (313)

Le transfert de technologies représente un effort important de la part du pays récipiendaire et du pays qui transfère. Avant tout transfert de technologies, il faut créer un environnement qui soit favorable aux deux parties.

S'agissant des pays en voie de développement, il est nécessaire d'avoir le soutien du gouvernement pour réussir un transfert. Cette réussite est d'autant plus possible que le pays dispose déjà de certaines caractéristiques. Elle est ainsi fonction de la stabilité politique, des infrastructures déjà disponibles, du capital humain disponible, ainsi que des exigences légales. Le respect des normes internationales ainsi que des règles de propriété intellectuelle influence également la qualité du transfert. Il est donc primordial de se concentrer sur les transferts pour lesquels il existe une réelle demande et une réelle motivation des entreprises ainsi que des marchés locaux.

S'agissant des pays développés, il est nécessaire d'engager les entreprises pour accroître l'assistance technique et financière visant à améliorer la capacité des pays moins avancés à absorber la nouvelle technologie.

Il serait bien d'offrir des incitations fiscales pour les transferts de technologie.

La fédération internationale de l'industrie du médicament propose en ce sens, dans son rapport sur le transfert de technologies, que des incitations fiscales soient proposées, pour les entreprises des pays développés, qui emploient temporairement des jeunes diplômés des pays en voie de développement (313). Il faut encourager les entreprises des pays industrialisés à développer, dans le cadre des programmes de responsabilité sociale d'entreprise, le transfert de connaissances et de compétences spécialisées. Ces entreprises contribueraient ainsi au développement économique et à la santé publique des pays en voie de développement.

Les organismes multilatéraux (comme l'OMS et la Banque mondiale) et les ONG peuvent, quant à eux, soutenir les transferts de technologies, en développant des programmes de subvention et en agissant comme coordinateurs.

Ces principes peuvent être déclinés plus spécifiquement dans le cas des maladies négligées.

- Concernant les études pré-cliniques et les phases précoces de développement, il convient de faciliter le partage de bibliothèques de composés ou de molécules.

Il est également possible de faire des transferts de connaissances scientifiques *via* des collaborations ou plateformes de recherche, par exemple à travers l'utilisation de modèles d'innovation ouverte qui maximisent le partage de connaissances, en optimisant les efforts

de recherche. Ces efforts peuvent réduire les coûts globaux de R&D comme l'indiquent les précédents du consortium *Open Source Drug Discovery* en Inde et le *Medicines Patent Pool*.

(314)

- Concernant le partage de savoir-faire pour la gestion des essais cliniques, il est nécessaire que les pays industrialisés soutiennent les pays en développement pour permettre que les essais cliniques soient menés sur leur sol. (315)

**Les assistances techniques fournies par les régulateurs (avis scientifique et assistance de protocole) comme cela est observé dans le cadre de l'ODA et du règlement européen sur les maladies rares, doivent être encouragés et facilités.**

- Les transferts de technologies doivent aussi permettre d'améliorer la qualité de la production locale grâce à des fabrications sous licence ou à des co-entreprises : la production locale permet de multiplier les sources de production et diminue en fin de compte le coût du produit.

Par exemple, l'ASAQ (artésunate et amodiaquine en combinaison) a été le premier traitement livré par le DNDi en 2007 au travers d'un partenariat avec Sanofi. Dans ce programme, un transfert de technologie soutenu par le DNDi a été réalisé vers un fabricant africain, en Tanzanie. Ce transfert a permis d'avoir une deuxième source de production du médicament et a permis d'accroître la concurrence ce qui a amené une réduction des prix.

(314)

- Il faut par ailleurs permettre le transfert de connaissances pour former les pays en voie de développement aux normes qualité et aux aspects réglementaires. Ainsi, il faut non seulement transférer la technologie de fabrication, mais aussi d'autres formes d'expertises, incluant notamment les bonnes pratiques (de fabrication, cliniques ou de laboratoire).

Plus généralement, le transfert de connaissances pour former les pays les moins avancés à l'optimisation de la *supply chain* (ou chaîne d'approvisionnement) doit être encouragé.

- Enfin, il convient de renforcer les capacités de santé publique par la formation et l'éducation. Un aspect crucial est d'empêcher le phénomène de « fuite des cerveaux », lorsque de nombreux étudiants de pays en développement partent étudier puis travailler dans des pays industrialisés. L'augmentation des capacités de R&D des pays en développement passe aussi par des initiatives de ces pays pour inciter les jeunes scientifiques à revenir dans leur pays. (316)

Si les maladies rares et les maladies négligées ont en commun le fait d'être historiquement délaissées par la recherche car non rentables, elles n'ont en réalité que peu de similitudes et la comparaison s'arrête rapidement. Cela provient essentiellement d'une différence majeure au niveau des populations concernées : les maladies négligées sont uniquement présentes / prévalent dans les pays en développement quand les maladies rares ne sont traitées que dans les pays industrialisés.

On ne peut transposer exactement aux maladies négligées le cadre réglementaire et financier ayant permis des progrès de R&D importants dans le domaine des maladies rares. Toutefois, comme nous venons de la voir, certains outils, certaines initiatives réglementaires et de financement peuvent être repris et doivent être encouragés. Il est également nécessaire de mettre en place d'autres mesures, plus adaptées à la problématique complexe des maladies négligées.

Ces politiques ne sauraient constituer des réponses à prendre isolément mais doivent se compléter. Il est clef d'inciter tous les acteurs du médicament à collaborer.

La majorité des mesures discutées précédemment est résumée dans le tableau ci-dessous

	Maladies rares		<u>PROPOSITIONS</u> Maladies négligées
	États-Unis	Union européenne	Monde
<b>Cadre légal</b>	<b><i>Orphan Drug Act (1983)</i></b>	<b>Règlement CE n°141/2000 (2000)</b>	-
<b>Modalités d'obtention du statut</b>	Dossier de désignation de médicament orphelin	Dossier de désignation de médicament orphelin	-
<b>Autorité compétente</b>	OOPD/FDA	COMP/EMA (avis) & Commission européenne (décision)	
<b>Assistance technique</b>	Assistance de protocole Avis scientifique facilité	Assistance de protocole Avis scientifique facilité	L'assistance de protocole et l'avis scientifique facilité sont des mesures <b>applicables</b> aux maladies négligées.
<b>Exclusivité commerciale et propriété intellectuelle</b>	7 ans d'exclusivité commerciale, même en l'absence de brevet	10 ans d'exclusivité commerciale, même en l'absence de brevet	L'exclusivité commerciale ne semble <b>pas applicable</b> aux maladies négligées car elle limiterait la diffusion du savoir et maintiendrait un prix de vente trop haut, dans les pays endémiques.  <u>Autres dispositions :</u> - Repenser la gestion de la propriété intellectuelle en évitant les systèmes de brevets (trop exclusifs) et en permettant des systèmes tels que les <i>patent pools</i> ou les licences obligatoires ; - Encourager les PDP, permettant bien souvent une gestion ouverte de la propriété intellectuelle.
<b>Incitations financières et fiscales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Orphan Drug Tax Credit</i></li> <li>- <i>R&amp;D Tax Credit</i> (phases précoces de la R&amp;D)</li> <li>- Exemption de redevance à la FDA</li> <li>- Fonds de soutien aux études cliniques et à la R&amp;D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crédits d'impôt (gérés par les États membres)</li> <li>- Réduction des charges liées à : l'assistance de protocole, la procédure de demande d'AMM, l'inspection avant AMM, les charges de pharmacovigilance</li> <li>- Fonds de soutien à la R&amp;D (programme-cadre notamment)</li> </ul>	Les incitations financières et fiscales pour les médicaments orphelins sont <b>partiellement applicables</b> : il est très intéressant de favoriser les crédits d'impôts et de diminuer les charges des laboratoires qui développent des médicaments contre une maladie négligée. <b>Cependant</b> ces dispositions sont limitées puisqu'elles concernent principalement les grandes entreprises, dans les pays industrialisés.  <u>Autres dispositions :</u> - Permettre des prêts de longue durée (par exemple 15 ans) garantis par des États ou par des organismes multilatéraux ;

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Encourager plus de transparence s'agissant des coûts de la R&amp;D ;</li> <li>- Accorder des crédits d'impôt aux entreprises qui font du transfert de technologies et de connaissances.</li> </ul>
<b>Cadre réglementaire</b>	<p><i>Non spécifique</i></p> <p>Les médicaments au préalable désignés comme orphelins peuvent bénéficier de procédures de revue de dossiers d'AMM accélérée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Fast-track Designation</i></li> <li>- <i>Breakthrough Designation</i></li> <li>- <i>Accelerated Approval</i></li> <li>- <i>Priority Review</i></li> </ul>	<p><i>Non spécifique</i></p> <p>Les médicaments au préalable désignés comme orphelins peuvent bénéficier de procédures de revue de dossiers d'AMM accélérée (procédures centralisées) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AMM conditionnelle</li> <li>- AMM sous circonstances exceptionnelles</li> <li>- Usage compassionnel</li> </ul>	<p><b>Moyennement applicable</b> : un cadre réglementaire à part permet, certes, dans les pays développés, une revue rapide et efficace des dossiers d'AMM, en utilisant les mêmes procédures que celles utilisées dans le cas des médicaments orphelins. <b>En revanche</b>, les régulateurs des agences des pays développés ont une connaissance limitée des maladies négligées. De plus, une première revue des dossiers dans les pays développés peut retarder l'accès au marché dans les pays en voie de développement.</p> <p><u>Il faut privilégier :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la formation des experts réglementaires des pays endémiques ;</li> <li>- la pré-qualification par l'OMS ;</li> <li>- la disposition dite « article 58 », mise en place au niveau européen ;</li> <li>- les <i>FDA Priority Review Vouchers</i> ;</li> <li>- les examens jumelés.</li> </ul>
	-	-	<p>Les <u>partenariats public-privé</u> doivent être encouragés afin de permettre un développement optimal de nouveaux traitements, en synchronisant les personnes ou les organismes les plus compétents, opérant à chaque étape-clef du développement.</p>
	-	-	<p>Encourager le <u>transfert de technologies et de connaissances</u> des pays développés vers les pays en voie de développement, en y associant des dispositions fiscales.</p> <p>Il faut notamment permettre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le partage de bibliothèques de composés/molécules ;</li> <li>- des collaborations de recherche ;</li> <li>- le soutien des pays industrialisés pour permettre que les essais cliniques soient menés directement dans les pays endémiques ;</li> <li>- le transfert de technologies pour produire localement (laboratoires ou usines) ;</li> <li>- la formation aux aspects de qualité et de réglementation dans les pays en voie de développement ;</li> <li>- des dispositions pour éviter la fuite des cerveaux.</li> </ul>

## **5 Étude de cas : le développement réussi du fexinidazole, contre la trypanosomiase humaine africaine**

Cette dernière partie présente le cas du fexinidazole, médicament indiqué contre la trypanosomiase humaine africaine (THA) et récemment mis sur le marché.

Un certain nombre de mesures abordées dans la partie précédente ont été prises pour parvenir au succès de ce développement. Il est le fruit d'un partenariat innovant et efficace (9).

### **5.1 Historique de la recherche et du développement du fexinidazole, historique d'un partenariat innovant**

Comme pour un certain nombre de maladies négligées, la difficulté de traiter les patients atteints de trypanosomiase humaine africaine venait du fait que les traitements disponibles étaient insuffisamment efficaces, souvent toxiques, avec des effets secondaires importants ou longs et complexes à administrer. Le traitement était également difficile d'accès pour les patients vivant dans des zones reculées.

Si les campagnes de sensibilisation ont permis une diminution significative du nombre de cas, il était néanmoins nécessaire de développer un médicament qui puisse répondre aux besoins des populations atteintes. Ainsi le fexinidazole, traitement par voie orale, sous forme de comprimé, a été développé. (317)

Dans les années 90, on observe une recrudescence significative du nombre de cas de THA dans le monde. L'OMS alerte sur cette flambée des cas et adopte en 1997 une résolution en ce sens pour promouvoir des actions de sensibilisation, l'accès aux outils de diagnostic et aux traitements disponibles.

Au début des années 2000, l'OMS lance un programme pour la coordination des efforts contre la THA, avec l'agence des Nations unies, certains gouvernements et de nombreuses ONG œuvrant pour les maladies négligées.

En 2001, Sanofi et l'OMS débute un partenariat permettant de distribuer gratuitement en zone d'endémie les traitements indiqués dans cette maladie. Ils deviennent également partenaires pour développer un réseau de dépistage et de surveillance.

En 2005, on redécouvre la molécule de fexinidazole, molécule oubliée, et des études pré-cliniques sont initiées.

L'année 2009 voit le début du partenariat entre le DNDi, Sanofi et des experts en santé des pays endémiques. Cette année marque aussi le démarrage de la phase I des essais cliniques, menée chez des volontaires sains (318)

En 2012, c'est le démarrage des études pivots - ou étude de phase II/III - chez des patients atteints de la maladie. Les études de phase II/III sont commencées après une réunion avec la FDA et l'EMA, pour des avis scientifiques.

À la suite des essais cliniques, le dossier d'AMM est soumis en 2017 à l'EMA et, en 2018, l'agence européenne rend un avis positif sur ce médicament.

En 2019, le fexinidazole est ajouté aux lignes directrices de l'OMS dans le traitement de la maladie du sommeil, comme étant un traitement de premier choix, pour le traitement des premier et deuxième stades de la trypanosomiase humaine africaine due à l'infection par *Trypanosoma brucei gambiense*. (317)

## 5.2 Études cliniques et particularités

### ➤ PHASE I

La phase I démarre en 2009 et l'étude est conduite en France sur des hommes adultes, sains, d'origine africaine. Les objectifs de la phase I sont multiples : évaluer la toxicité, la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et la biodisponibilité. En présence d'observateurs de l'OMS, deux réunions pour avis scientifique (*scientific advice*) sont organisées avec l'EMA et la FDA sur la conception de l'étude.

### ➤ PHASE II/III

La phase II/III (étude pivot), quant à elle, démarre en 2012 et comprend trois études II/III entre 2012 et 2017 et une étude IIb démarrée en 2016. Le DNDi est le sponsor de ces quatre études.

### **Trois études II/III entre 2012 et 2017, menées sur des adultes et des enfants** (319) (320)

(321) (322)

- **Étude pivot sur 394 patients** : évaluant l'efficacité et l'innocuité du fexinidazole (3 comprimés de 600 mg, par jour, pendant 4 jours suivi de 2 comprimés de 600 mg, par jour, pendant 6 jours. La durée totale du traitement est de 10 jours) comparée à

l'association nifurtimox et eflornithine (ou traitement NECT, traitement utilisé pour les phases 2 de la maladie et associant du nifurtimox à 5 mg/kg per os toutes les 8 heures, pendant 10 jours et de l'eflornithine à 200 mg/kg, en perfusion IV de deux heures, toutes les 12 h, pendant 7 jours) chez des patients adultes de plus de 15 ans, présentant une THA de stade 2.

Les résultats de l'étude prouvent l'efficacité du fexinidazole pour ces patients, après un suivi de 18 mois post traitement.

Le NECT est efficace pour traiter les patients atteints de maladie du sommeil mais ce traitement nécessite des perfusions IV répétées et requiert des infrastructures adéquates. Le traitement est donc difficilement accessible aux patients vivant dans les zones reculées. Ainsi, un traitement oral, facile à administrer comme le fexinidazole est une avancée majeure pour ces patients.

- **Seconde étude sur 230 patients**, étudiant l'efficacité et l'innocuité du fexinidazole chez des patients adultes de plus de 15 ans, présentant une trypanosomiase humaine africaine de stade 1 ou de début de stade 2. L'étude confirme l'efficacité et l'innocuité de ce traitement chez ces patients, avec un suivi de 12 mois post traitement.
- **Troisième étude sur 125 patients**, étudiant l'efficacité et l'innocuité du fexinidazole chez des enfants atteints de THA (quel que soit le stade). L'étude confirme l'efficacité et l'innocuité de ce traitement chez ces patients, avec un suivi de 12 mois post traitement.

Les patients ont été recrutés dans 10 sites cliniques de République démocratique du Congo et de République centrafricaine, avec le soutien de l'institut tropical et de santé publique suisse (Swiss TPH) et de la société française et francophone d'éthique médicale (SFFEM). (315). Cette organisation pour mener les études cliniques directement dans les pays endémiques doit être saluée.

### **Une étude IIb** (323)

- **Menée sur 174 patients**, cette étude a pour objectif de confirmer l'efficacité et l'innocuité du traitement chez les patients qui n'ont pas été inclus dans les essais cliniques précédents notamment : les patients souffrant d'autres maladies chroniques et les femmes enceintes. Le dernier patient est inclus dans cette étude en août 2019, le dernier suivi du dernier patient est prévu pour la fin de l'année 2020.

### **5.3 Financement du projet**

Une collaboration mondiale très efficace a permis le financement de ce projet. Le coût total pour le développement du fexinidazole est estimé à 55 millions d'euros entre 2005 et 2019, selon le DNDi. 13 millions d'euros ont été alloués aux activités réglementaires, aux ressources humaines et aux activités industrielles, selon Sanofi. (317)

### **Coûts alloués par phases (2005-2019)**

PHASES	ANNEES	COÛTS
Recherche fondamentale et validation du candidat médicament	2005-2010	1,2 million d'euros
Phase préclinique (et préparation du développement clinique)	2007-2010	6 millions d'euros
Étude clinique de phase I	2010-2011	4,4 millions d'euros
Trois études cliniques de phase II/III	2012-2017	42,2 millions d'euros
Recherches additionnelles pour soutenir la préparation de la soumission aux autorités compétentes	2018-2019	1,2 million d'euros

**TABLEAU XV – FEXINIDAZOLE : COÛTS ALLOUES PAR PHASE AU DEVELOPPEMENT DU**

**FEXINIDAZOLE, ENTRE 2005 ET 2019**

(317)

Les dons ont été particulièrement importants pour le financement du projet, comme le présente le tableau ci-dessous. La Fondation Bill and Melinda Gates a été un financeur majeur avec un financement à hauteur de 30,8 millions d'euros.

### **Principaux donateurs et montants des dons (2005-2019)**

DONATEURS	MONTANTS
Fondation Bill and Melinda Gates	30,8 millions d'euros
<i>UK Department for International Development</i>	10,8 millions d'euros
MSF et autres donateurs privés	3,5 millions d'euros
Autres donateurs publics	10 millions d'euros

**TABLEAU XVI – FEXINIDAZOLE : PRINCIPAUX DONATEURS ET MONTANTS DES DONNS, ENTRE**

**2005 ET 2019**

(317)

#### 5.4 Coût du traitement et chaîne d'approvisionnement

Un partenariat a également été mis en place pour la gestion de la chaîne d'approvisionnement du fexinidazole. Ainsi, la chaîne d'approvisionnement est définie comme suit :

- (1) Sanofi fait don de ses médicaments à l'OMS ;
- (2) Les gouvernements des pays endémiques commandent à l'OMS les traitements nécessaires ;
- (3) L'OMS centralise la réception des demandes. Le fexinidazole est distribué gratuitement grâce à l'OMS, au travers de son département dédié aux maladies négligées, jusqu'aux centres de traitement, dans les pays endémiques ;
- (4) Le contrôle des stocks et l'envoi des médicaments sont gérés par MSF ;
- (5) Les coûts de transports sont pris en charge par Sanofi, au travers de son partenariat avec l'OMS.

Ce traitement n'est pas disponible dans les réseaux traditionnels d'approvisionnement des médicaments. Si le coût du produit est pris en charge par le partenariat entre l'OMS et Sanofi, le transport vers l'hôpital et les frais d'hospitalisation sont quant à eux à la charge des patients.

Cependant, compte tenu de la forme galénique du fexinidazole, les patients peuvent être traités à leur domicile ce qui a l'avantage de réduire les coûts indirects liés au traitement (324) (325).

## 5.5 Innovation ouverte, partenariat public-privé et propriété intellectuelle

La gestion de ce projet en tant que partenariat public-privé est également une innovation et une réussite : le fexinidazole est en effet le produit d'un PDP (318). D'après Bernard Pécol, Directeur exécutif du DNDi, l'objectif de ce système est bien de « *dissocier ce que coûte la R&D du prix final du médicament* » (326).

Rappelons que ce modèle de mise à disposition des compétences entre le secteur public et le secteur privé diminue le coût de la R&D et optimise la mise sur le marché des nouveaux traitements.

La propriété intellectuelle a également été gérée de manière innovante pour ce projet, sans l'utilisation habituelle d'une propriété intellectuelle exclusive (comme les brevets) : on peut parler ici de « faisceau de droits ».

Le concept de « faisceau de droits » ou « *bundle of rights* » est lié au mouvement américain progressiste entre 1880 et 1930 et a été conceptualisé par Elinor Ostrom, prix Nobel d'économie en 2009 pour ses travaux sur les copropriétés. (327) (328)

Ce concept présente la propriété comme un faisceau de droits, partagés entre différentes parties, sans clauses d'exclusivité. La propriété peut ainsi être vue comme une propriété commune, alternative à la propriété privée et à la propriété publique.

Dans le cas du développement du fexinidazole, la propriété intellectuelle a été remplacée par un faisceau de droits.

## 5.6 Aspects réglementaires

S'agissant des aspects réglementaires, Sanofi était responsable de la préparation et de la soumission du dossier réglementaire à l'EMA. (329)

L'EMA a évalué ce dossier dans le cadre de la procédure unique définie à l'article 58 (existant depuis 2004 – Règlement CE No 726/2004) selon laquelle l'EMA peut, en collaboration avec l'OMS, rendre un avis sur un dossier réglementaire concernant un médicament reconnu comme ayant une priorité haute et dont le besoin médical est insatisfait. Pour rappel, les dossiers évalués selon cet article 58 doivent concerner des médicaments destinés à des marchés hors de l'Union européenne. L'objectif de l'avis rendu par l'EMA est de faciliter ensuite l'évaluation et la mise sur le marché du nouveau médicament dans les pays endémiques.

Dans le cas du fexinidazole, des experts des pays endémiques (RDC et Ouganda) ont aussi été impliqués dans l'évaluation du dossier réglementaire. L'avantage de ce système est ainsi de bénéficier de l'évaluation scientifique par l'EMA, avec l'association des experts de l'OMS ainsi que des pays concernés par la maladie.

L'EMA, au travers du CHMP, a évalué le dossier du fexinidazole et a rendu un avis positif en 2018. L'EMA a ainsi recommandé l'approbation du fexinidazole dans les pays endémiques.

Cette évaluation a été faite selon les mêmes standards que pour des produits destinés à la mise sur le marché en Europe.

Dans ce cas, après l'avis positif de l'EMA, le médicament a été considéré « pré qualifié » par l'OMS. À la suite de cela, en décembre 2018, l'autorité compétente en RDC a autorisé la mise sur le marché du fexinidazole. (330)

La première évaluation par l'EMA a ainsi permis une accélération de l'accès à ce nouveau traitement dans les pays endémiques. (331) (310) (332)

**L'exemple du développement réussi du fexinidazole contre la trypanosomiase humaine africaine met en évidence de façon patente le succès de la gestion de la propriété intellectuelle, du mode de financement du projet, de l'optimisation des modes d'enregistrement et d'accès à ce nouveau traitement en favorisant les partenariats public-privé et en encourageant les transferts de technologies et de connaissances des pays développés vers les pays en développement.**

## Conclusion

Certaines initiatives ont vu le jour depuis un trentaine d'années pour promouvoir la recherche et le développement contre les maladies négligées, ce qui a permis d'améliorer la condition des malades, dans les pays en développement. Cependant, les résultats sont encore insuffisants et pas assez rapides.

La raison majeure est que les acteurs classiques du médicament investissent trop peu la recherche contre ces pathologies. Il est donc nécessaire de trouver des mesures suffisamment incitatives pour stimuler la R&D de médicaments contre les maladies négligées.

En s'appuyant sur le rôle décisif de *l'Orphan Drug Act* et du règlement européen relatifs au développement de médicaments contre les maladies rares, il convenait de se demander si ces cadres nord-américain et européen étaient transposables aux maladies négligées.

Ce travail nous a montré que l'application de ces cadres légal et réglementaire aux maladies négligées est limitée : les paradigmes sont différents et le modèle des maladies rares ne peut être transféré directement aux maladies négligées.

Les succès dans le domaine des maladies rares peuvent toutefois servir d'inspiration pour la prise en charge des maladies négligées, *via* des adaptations ciblées et non par une simple transposition. Elles doivent être complétées d'autres mesures, plus spécifiques aux pays en voie de développement.

Aujourd'hui, si l'on n'observe pas des résultats aussi significatifs pour les maladies négligées que pour les maladies rares, il faut néanmoins saluer et encourager un certain nombre de résultats patents.

**THÈSE SOUTENUE PAR : Armelle BOILLOT**

**TITRE :**

**DANS QUELLE MESURE LES CADRES NORD-AMÉRICAIN ET EUROPÉEN AYANT PERMIS DE STIMULER LA RECHERCHE ET LE DÉVELOPPEMENT POUR LES MALADIES RARES SONT-ILS APPLICABLES AUX MALADIES NÉGLIGÉES ? Intérêt et limite de la perspective comparée entre maladies rares et maladies négligées**

**CONCLUSION :**

Certaines initiatives ont vu le jour depuis un trentaine d'années pour promouvoir la recherche et le développement contre les maladies négligées, ce qui a permis d'améliorer la condition des malades, dans les pays en développement. Cependant, les résultats sont encore insuffisants et pas assez rapides.

La raison majeure est que les acteurs classiques du médicament investissent trop peu la recherche contre ces pathologies. Il est donc nécessaire de trouver des mesures suffisamment incitatives pour stimuler la R&D de médicaments contre les maladies négligées.

En s'appuyant sur le rôle décisif de l'*Orphan Drug Act* et du règlement européen relatifs au développement de médicaments contre les maladies rares, il convenait de se demander si ces cadres nord-américain et européen étaient transposables aux maladies négligées.

Ce travail nous a montré que l'application de ces cadres légal et réglementaire aux maladies négligées est limitée : les paradigmes sont différents et le modèle des maladies rares ne peut être transféré directement aux maladies négligées.

Les succès dans le domaine des maladies rares peuvent toutefois servir d'inspiration pour la prise en charge des maladies négligées, *via* des adaptations ciblées et non par une simple transposition. Elles doivent être complétées d'autres mesures, plus spécifiques aux pays en voie de développement.

Aujourd'hui, si l'on n'observe pas des résultats aussi significatifs pour les maladies négligées que pour les maladies rares, il faut néanmoins saluer et encourager un certain nombre de résultats patents.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 26 / 03 / 2021

**LE DOYEN**

Michel SEVE



**LE DIRECTEUR DE THESE :**

J. Trouiller AS

**LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :**

E. DROUET



« [...] Et par contre, si je communique à mes hommes l'amour de la marche sur la mer, et que chacun d'eux soit ainsi en pente à cause d'un poids dans le cœur, alors tu les verras bientôt se diversifier selon leurs mille qualités particulières. Celui-là tissera des toiles, l'autre dans la forêt par l'éclair de sa hache couchera l'arbre. L'autre, encore, forgera des clous, et il en sera quelque part qui observeront les étoiles afin d'apprendre à gouverner. Et tous cependant ne seront qu'un. Créer le navire ce n'est point tisser les toiles, forger les clous, lire les astres, mais bien donner le goût de la mer qui est un, et à la lumière duquel il n'est plus rien qui soit contradictoire mais communauté [...] »

Antoine de Saint-Exupéry, *Citadelle* (1948)



# Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

## Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé. *Constitution*. New York : Disponible à l'URL : <https://www.who.int/fr/about/who-we-are/constitution>, 1946. [Citation le 01/12/2019]
2. Commission des déterminants sociaux de l'OMS. *Comblant le fossé en une génération : instaurer l'équité en santé en agissant sur les déterminants sociaux de la santé* : rapport final de la Commission des Déterminants Sociaux de la Santé, disponible à l'URL : [https://www.who.int/social\\_determinants/thecommission/finalreport/fr/](https://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/fr/), 2016 [Citation le 01/12/2019]
3. Code de la santé publique. Paris : disponible à l'URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>, version consolidée au 01/09/2020. [Citation le 01/12/2019]
4. Parlement européen. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Bruxelles : disponible à l'URL : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32001L0083>, 2001. [Citation le 04/12/2019]
5. Lajoux, Christian. "Économie du médicament dans le monde", *Annales des mines*. s.l. : Disponible à l'URL : [www.cairn.info/revue-realites-industrielles1-2011](http://www.cairn.info/revue-realites-industrielles1-2011), Novembre 2011. [Citation le 04/12/2019]
6. Les Entreprises du Médicament. *Économie, marché mondial, la part de l'Europe continue de décroître*, disponible à l'URL : <https://www.leem.org/marche-mondial>, 2019, [Citation le 18/12/2019]
7. Médecins Sans Frontières. *Fatal Imbalance The Crisis in Research and Development for Drugs for Neglected Diseases*. Genève : MSF, disponible à l'URL : [https://dndi.org/wp-content/uploads/2009/03/fatal\\_imbalance\\_2001.pdf](https://dndi.org/wp-content/uploads/2009/03/fatal_imbalance_2001.pdf), 2001. [Citation le 04/12/2019]
8. Organisation Mondiale de la Santé. *Neglected Tropical Diseases*. s.l. : Disponible à l'URL : [http://who.int/neglected\\_diseases/en/](http://who.int/neglected_diseases/en/), 2017. [Citation le 18/12/2019]
9. Médecins Sans Frontières. *Sortir de l'oubli, lutter contre la leishmaniose viscérale, la trypanosomiase humaine africaine, la maladie de Chagas et les autres maladies négligées*. s.l. : disponible à l'URL : [https://www.msf.fr/sites/default/files/sortir\\_de\\_loubli\\_fr.pdf](https://www.msf.fr/sites/default/files/sortir_de_loubli_fr.pdf), 2012.
10. WHO Secretariat. *Defining disease types I, II and III*. s.l. : Disponible en ligne, à l'URL : [https://www.who.int/phi/3-background\\_cewg\\_agenda\\_item5\\_disease\\_types\\_final.pdf](https://www.who.int/phi/3-background_cewg_agenda_item5_disease_types_final.pdf), 2012. [Citation le 16/12/2019]
11. Trouiller, Rey, Bouscharain. *Pharmaceutical development concerning diseases predominating in tropical regions: the concept of indigent drugs*. s.l. : Annales Pharmaceutiques Françaises, 2000/1. [Citation le 16/12/2019]
12. Commission des communautés européennes. *Communication de la commission concernant un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique*, Communications de la Commission Européenne, 1997.
13. Orphanet . À propos des maladies rares. *Politiques maladies rares*. s.l. : disponible à l'URL : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutRareDiseases.php?lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR), 2012. [Citation le 16/12/2019]
14. Cleiss. Maladies rares. *CLEISS*, Disponible à l'URL : <https://www.cleiss.fr/particuliers/venir/soins/ue/maladies-rares.html#:~:text=Plate%20forme%20europ%C3%A9enne%20d'enregistrement%20des%20>

maladies%20rares&text=Dans%20l'UE%2C%20environ%2030,niveaux%20national%2C%20r%C3%A9gional%20et%20local.. [Citation le 16/12/2019]

15. Ministère des Solidarités et de la santé. Les médicaments orphelins. ressource web du ministère. Paris, Disponible à l'URL : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-orphelins>, 2016. [Citation le 13/01/2020]

16. Eurordis. "*Rare Diseases: understanding this Public Health Priority*". Paris, Disponible à l'URL : [http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/princeps\\_document-EN.pdf](http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/princeps_document-EN.pdf), 2005. [Citation le 13/01/2020]

17. Service de recherche du Parlement européen/Nicole Scholz. *Produits pharmaceutiques dans l'Union européenne*. s.l., Disponible à l'URL : [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2015/554174/EPRS\\_IDA\(2015\)554174\\_FR.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2015/554174/EPRS_IDA(2015)554174_FR.pdf), 2015. [Citation le 08/01/2020]

18. Commission Européenne. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments. Bruxelles : disponible à l'URL : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32000R0141>, 1999. [Citation le 08/01/2020]

19. Fauvelle, Khristina. *Les médicaments orphelins: rétrospective et perspectives du marché européen* s.l. : disponible à l'URL : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00752254v3>, 2012. hal-00752254, version 3. [Citation le 08/01/2020]

20. Campos, Thana Cristina de. *The Global Health Crisis*. s.l. : Cambridge University Press, 2017.

21. Trueba G, Dunthorn M. *Many Neglected Tropical Diseases May Have Originated in the Paleolithic or Before: New Insights from Genetics*. s.l. : Simon Brooker, Editor, disponible à l'URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3313944/>, 2012. [Citation le 08/01/2020]

22. Pécoul, Bernard. «Nous luttons contre des maladies négligées" propos recueillis par Hervé Cabibbo et Sophie Coisne. s.l. : La Recherche, Les épidémies, 2016.

23. Richard-Lenoble D, Danis M, Saliou P. *La médecine tropicale d'hier à aujourd'hui*. s.l. : Académie Nationale de Médecine, 2013.

24. Cox Francis. *Conquest and Disease or Colonialism and Health*. Londres : Gresham College press, 2007.

25. Gascae, Pierre. *Du côté de chez Monsieur Pasteur*. Paris : Seuil, 379p, 1986.

26. Klotz François. Cours : La France et la santé en Afrique. s.l. : Site web de l'Association Kaicedrat (Dakar), disponible à l'URL : <https://kaicedrat.org/wp-content/uploads/2016/12/france.pdf>. [Citation le 14/01/2020]

27. Paillette, Céline. "L'Europe et les organisations sanitaires internationales. Enjeux régionaux et mondialisation, des années 1900 aux années 1920". *Les cahiers Irice*. Ressource disponible en ligne, à l'URL : <https://www.cairn.info/revue-les-cahiers-irice-2012-1-page-47.htm>, 2012/I, Vol. n°9. [Citation le 14/01/2020]

28. Israelian, Nyrie. "A Brief History of Neglected Tropical Diseases. Toronto : Impress Magazine", *The Magazine for the University of Toronto* Department of Immunology, 2016.

29. Ministère des armées, Service de santé des Armées. *Le Docteur Jamot et la maladie du sommeil*. Paris : disponible à l'URL : <https://www.defense.gouv.fr/sante/actualites/le-docteur-jamot-et-la-maladie-du-sommeil>, 2019. [Citation le 14/01/2020]

30. Ollivier G, Legros D. *Trypanosomiase humaine africaine: historique de la thérapeutique et de ses échecs*. Paris : Tropical Medicine and International Health, Vol. volume 6 no 11 pp 855±863, 2001.

31. Lachenal, Guillaume. "Le médecin qui voulut être roi: médecine coloniale et utopie au Cameroun". *Annales. Histoire, Sciences Sociales*. 7 février janvier-février 2010, Vol. 65ème année , Ressource disponible en ligne, à l'URL : <https://www.cairn.info/revue-Annales-2010-1-page-121.htm>., 2010, p. 121-156[Citation le 14/01/2020]
32. Héraut, Louis-Armand. *La médecine militaire coloniale française Une aventure médicale de trois quarts de siècle (1890-1968)*. Paris : Société Française d'Histoire de la Médecine, Vol. Histoire des Sciences médicales tome XL, 2006
33. Trouiller, Patrice, Torreele, Els, Oliario, Piero et al., *Drugs for neglected diseases: a failure of the market and a public health failure?*, s.l. : Tropical Medicine and International Health, 2001, Volume 6, p.11
34. Médecins Sans Frontières. "Combattre les inégalités d'accès aux soins". s.l. : Site web de MSF : <https://www.msf.fr/eclairages/combattre-les-inegalites-d-acces-aux-soins>, 2020. [Citation le 13/08/2020]
35. Discours prononcé lors de l'obtention par MSF du prix Nobel de la paix par le Dr James Orbinski. *Médecins Sans Frontières*, Disponible à l'URL: <https://www.msf.fr/actualites/discours-prononce-lors-de-l-obtention-par-msf-du-prix-nobel-de-la-paix>, 10 décembre 1999 - Mis à jour le 12 décembre 2019. [Citation le 13/08/2020]
36. Provost, GP. *Homeless or Orphan Drugs*. s.l. : American Journal of Hospital Pharmacy, 1968.
37. Huyard, Caroline. *Quand la puissance publique fait surgir et équipe une mobilisation protestataire L'invention des « maladies rares » aux États-Unis et en Europe*. Paris : Revue française de science politique, Vol. 61, 2011
38. Meyers, Abbey S. *Orphan Drugs : A Global Crusade*. s.l. : Abbey Meyers, 2016.
39. Congress, 97th United States. Orphan Drug act. s.l.: Disponible à l'URL : <https://www.fda.gov/media/99546/download>, 1983. [Citation le 13/08/2020]
40. Arno, Peter S., Bonuck, Karen et Davis, Michael. Rare Diseases, *Drug Development, and AIDS: The Impact of the Orphan Drug Act*. s.l.: disponible à l'URL : <https://www.milbank.org/quarterly/articles/rare-diseases-drug-development-and-aids-the-impact-of-the-orphan-drug-act/>, 1995. [Citation le 13/08/2020]
41. Européen, Parlement. Règlement n° 141/2000 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicament orphelins. s.l.: disponible à l'URL : [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_fr.pdf), 2000. [Citation le 13/08/2020]
42. Orphanet. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. *Orphanet*, disponible à l'URL : <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>, 2020. [Citation le 20/08/2020]
43. US Food and drug administration. Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products. "*orphan drug act*". Washington D.C.: Disponible à l'URL : <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products>, 2020. [Citation le 20/08/2020]
44. Organisation Mondiale de la Santé. La lèpre. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponible à l'URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/fr/>, 2019. [Citation le 20/08/2020]
45. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 434. [Citation le 20/08/2020]

46. Bargès, Anne. *Contagion et hérédité, peurs et insertion : la lèpre comme métamaladie*. s.l. : disponible à l'URL : <https://www.cairn.info/revue-corps-dilecta-2008-2-page-33.htm#>, 2008. Vol. Corps 2008/2 (n° 5), pages 33 à 40. [Citation le 29/08/2020]
47. Jackson, A. Coeytaux A. Truffert Y. Mueller C. Antille Y. *La lèpre, une maladie neurologique*. *Rev Med Suisse*. s.l. : Disponible à l'URL : <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-110/32245>, 2007. Vol. volume 3. 32245. [Citation le 29/08/2020]
48. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. p350. [Citation le 29/08/2020]
49. Organisation Mondiale de la Santé. Prévention de la cécité et des déficiences visuelles - Maladies oculaires prioritaires. s.l. : ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : <https://www.who.int/blindness/causes/priority/fr/index2.html>, copyright 2020. [Citation le 29/08/2020]
50. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 447. [Citation le 13/12/2019]
51. Nau JY. *Ulcère de Buruli : vecteur identifié*. s.l. : Rev Med Suisse disponible à l'URL : <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-152/Ulcere-de-Buruli-vecteur-identifie>, 2008. Vol. volume 4. 939-939. [Citation le 13/12/2019]
52. Gaüzère BA, Aubry P. *Ulcère de Buruli*. Bordeaux : Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, disponible en ligne à l'URL : [http://medecinetropicale.free.fr/cours/ulcere\\_buruli.pdf](http://medecinetropicale.free.fr/cours/ulcere_buruli.pdf), 2020. [Citation le 13/12/2019]
53. Organisation Mondiale de la Santé. Dracunculose (maladie du ver de Guinée). s.l. : site web de l'OMS : [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dracunculiasis-\(guinea-worm-disease\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dracunculiasis-(guinea-worm-disease)), 2018. [Citation le 18/08/2020]
54. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Dracunculose. s.l. : Université Médicale Virtuelle Francophone, disponible à l'URL : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/dracunculose/site/html/cours.pdf>, 2014. [Citation le 18/08/2020]
55. Gaüzère BA, Aubry P. *Dracunculose chez un adolescent nigérien. Cas clinique*. Bordeaux : Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Bordeaux, disponible à l'URL : <http://medecinetropicale.free.fr/casdracunculose.pdf>, 2018. [Citation le 18/08/2020]
56. Organisation Mondiale de la Santé. Filariose lymphatique. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponible à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/lymphatic-filariasis>, 2020.
57. Gaüzère BA, Aubry P. *Filarioses lymphatiques Actualités 2019*. Bordeaux : Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, disponible à l'URL : [http://medecinetropicale.free.fr/cours/filarioses\\_lymphatiques.pdf](http://medecinetropicale.free.fr/cours/filarioses_lymphatiques.pdf), 2019. [Citation le 20/08/2020]
58. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 787. [Citation le 20/08/2020]
59. Gétaz Laurent. Colloque, *Parasitose : qui, quand et comment les rechercher ?* s.l. : faculté de médecine de Genève, ressource web disponible à l'URL :

- [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/atelier\\_mpr/getaz\\_parasitoses\\_colloque\\_smpr\\_1ereheure\\_070115.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/atelier_mpr/getaz_parasitoses_colloque_smpr_1ereheure_070115.pdf), 2015. [Citation le 20/08/2020]
60. Organisation Mondiale de la Santé . *Dengue et dengue sévère*. s.l. : Ressource web de l'OMS, disponible à l'URL :<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>, 2020. [Citation le 20/08/2020]
61. Organisation Mondiale de la Santé, Lucy Chai See Lum, Silvia Runge-Ranzinger. *Guide pour la prise en charge clinique de la dengue*. Genève : Presses de l'OMS, disponibles à l'URL :  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85736/9789242504712\\_fre.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85736/9789242504712_fre.pdf?sequence=1), 2013. [Citation le 20/08/2020]
62. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. [Citation le 20/08/2020]
63. Gaüzère BA, Aubry P. *Leishmanioses Actualités 2019*. Bordeaux : Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, disponible à l'URL : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/leishmanioses.pdf>, 2019. [Citation le 29/08/2020]
64. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 830. [Citation le 29/08/2020]
65. Marty, P. *Leishmaniose viscérale : épidémiologie, diagnostic et traitement*. s.l. : La lettre de l'infectiologie, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16796.pdf>, 2010. Vol. Tome XXV - n° 5 - septembre-octobre 2010. [Citation le 29/08/2020]
66. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Cours sur les Leishmanioses. s.l. : Ressources web du Campus de Parasito-Mycologie, Université Virtuelle Médicale Francophone, disponible à l'URL : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/leishmanioses/site/html/1.html>, 2016. [Citation le 29/08/2020]
67. Organisation Mondiale de la Santé. Leishmaniose. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>, 2020. [Citation le 29/08/2020]
68. Organisation Mondiale de la Santé. Taeniasis/cysticercose. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/taeniasis-cysticercosis>, 2019. [Citation le 13/08/2020]
69. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 821. [Citation le 29/08/2020]
70. Gaüzère BA, Aubry P. *Cysticercose Actualités 2019*. Bordeaux : Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, 2019.
71. Pays, Jean-François. *Le diagnostic biologique de la maladie de Chagas*. s.l. : Revue Francophone des Laboratoires, 2011. Vol. N°430 .
72. Organisation Mondiale de la Santé. Maladie de Chagas (trypanosomiase américaine). s.l. : Ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)), 2020. [Citation le 13/08/2020]
73. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition

- en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 817. [Citation le 13/08/2020]
74. Bern, Caryn. *Chagas' Disease*. s.l. : Dan L. Longo, M.D., Editor, 2015. Vol. N Engl J Med 2015; 373:456-466 .
75. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). *Echinococcoses*. s.l. : UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone, 2014.
76. Gaüzère BA, Aubry P. *Hydatidose ou kyste hydatique Actualités 2019*. Bordeaux : Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, disponible à l'URL : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/hydatidose.pdf>, 2019. [Citation le 13/08/2020]
77. Organisation Mondiale de la Santé. *Échinococcose*. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis>, 2020. [Citation le 13/08/2020]
78. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 838. [Citation le 18/08/2020]
79. Gaüzère BA, Aubry P. *Trypanosomiase humaine africaine ou maladie du sommeil Actualités 2019*. Bordeaux : Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, ressource disponible à l'URL : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/trypanoafri.pdf>, 2019. [Citation le 18/08/2020]
80. Organisation Mondiale de la Santé. *Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil)*. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : [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)), 2020. [Citation le 18/08/2020]
81. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 812. [Citation le 18/08/2020]
82. Laffly D, Hervouët JP. *Une mouche tsé-tsé dans le capteur ! Identification de facteurs de risque de la Trypanosomiase Humaine Africaine par télédétection et analyse spatiale*. s.l. : Espace Populations Sociétés, 2000. Vol. volume 2 pp. 227-239. DOI : <https://doi.org/10.3406/espos.2000.1943> . [Citation le 13/01/2020]
83. Organisation Mondiale de la Santé. Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC). *L'onchocercose – la maladie et son impact*. s.l. : Ressources web de l'OMS, 2020.
84. El Moukhtar Aliouat. *Parasitologie, module* . s.l. : Laboratoire de Parasitologie - Faculté de Pharmacie Lille2, disponible en ligne à l'URL : [http://un-ori2.crihan.fr/unspf/2010\\_Lille\\_Aliouat\\_Parasitologie/co/2\\_3\\_12\\_onchocercose.html](http://un-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Aliouat_Parasitologie/co/2_3_12_onchocercose.html), date inconnue. [Citation le 14/01/2020]
85. Organisation Mondiale de la Santé. *Rage*. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponible à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rabies>, 2019. [Citation le 14/01/2020]
86. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 734. [Citation le 14/01/2020]
87. Bourhy H. *Epidémiologie de la rage et impact en santé humaine*. s.l. : Institut Pasteur Unité dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte Centre National de Référence de la rage, ressource web disponible à l'URL : <https://www.anses.fr/en/system/files/Jourage-Co-141009Bourhy.pdf>, date inconnue. [Citation le 14/01/2020]

88. Institut Pasteur. CHIKUNGUNYA. s.l. : Ressources web de l'Institut Pasteur, disponible à l'URL : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/chikungunya>, 2017, mise à jour 2020. [Citation le 14/01/2020]
89. Organisation Mondiale de la Santé. Chikungunya. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponible à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>, 2017.
90. Gaüzère BA, Aubry P. *Infection à virus Chikungunya Actualités 2018*. Bordeaux : Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, disponible à l'URL : <http://medecinotropicale.free.fr/cours/chik.pdf>, 2018. [Citation le 08/01/2020]
91. Flahault Antoine. *Facteurs d'émergence épidémique : étude du cas de l'épidémie de Chikungunya dans l'océan Indien en 2004-2007*. s.l. : Rev Med Suisse, 2017. Vol. volume 13. pp?948-953. [Citation le 08/01/2020]
92. Gaüzère BA, Aubry P. *Les tréponématoses endémiques : pian, bejel Actualités 2018*. Bordeaux : Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, ressource disponible à l'URL : [http://medecinotropicale.free.fr/cours/treponematose\\_endemique.pdf](http://medecinotropicale.free.fr/cours/treponematose_endemique.pdf), 2018. [Citation le 08/01/2020]
93. Organisation Mondiale de la Santé. Pian . s.l. : Ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/yaws>, 2019. [Citation le 08/01/2020]
94. Organisation Mondiale de la Santé, 10 faits sur l'éradication du pian. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponible à l'URL : <https://www.who.int/features/factfiles/yaws/fr/>, 2016. [Citation le 08/01/2020]
95. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p. 454.
96. Pearson RD. *Schistosomiase (bilharziose)*. s.l. : University of Virginia School of Medicine, disponible sur le Manuel MSD, version en ligne disponible à l'URL : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/trématodes-douves/schistosomiase-bilharziose>, 2018. [Citation le 22/01/2020]
97. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Bilharzioses. s.l. : UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone, disponible à l'URL : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/bilharzioses/site/html/cours.pdf>, 2014. [Citation le 22/01/2020]
98. Organisation Mondiale de la Santé. Schistosomiase . s.l. : Ressources web de l'OMS, disponible à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>, 2020. [Citation le 22/01/2020]
99. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 801. [Citation le 22/01/2020]
100. Kruithof R, Erard V. *Trématodoses alimentaires*. s.l. : Rev Med Suisse, 2017. Vol. volume 13. 1741-1744. [Citation le 22/01/2020]
101. Organisation Mondiale de la Santé. Trématodoses d'origine alimentaire. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/foodborne-trematodiasis>, 2020. [Citation le 22/01/2020]
102. Gouvernement du Canada. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Opisthorchis spp. s.l. : Fiche technique établie sur le site officiel du gouvernement, disponible

- à l'URL : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/opisthorchis-fiche->. [Citation le 22/01/2020]
103. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 849. [Citation le 13/12/2019]
104. Organisation Mondiale de la Santé. Géohelminthiases. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponible à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>, 2020. [Citation le 13/12/2019]
105. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Trichocéphalose. s.l. : Campus de Parasitologie-Mycologie, Université Médicale Virtuelle Francophone, disponible à l'URL : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/trichocephalose/site/html/1.html>, 2016.
106. R Bonita, R Beaglehole, T Kjellström. *Éléments d'épidémiologie*. s.l. : Organisation Mondiale de la Santé, 2010. Vol. deuxième édition. [Citation le 13/12/2019]
107. Brooke SJ, Smith JL, Flueckiger RM. *Cartographier les MTN pour atteindre les objectifs de 2020*. s.l. : Community Eye Health Journal, 2015. Vol. Vol. 12 No. 14, pp17-18.
108. Hotez PJ. *Ten Global "Hotspots" for the Neglected Tropical Diseases*. s.l. : Article en ligne disponible à l'URL : <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002496>, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002496>. [Citation le 22/12/2019]
109. The Lancet Global Health, editorial. *Taking the neglected out of neglected tropical diseases*. s.l. : The Lancet Global Health, disponible à l'URL : [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(19\)30529-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(19)30529-7/fulltext), 2020. Vol. VOLUME 8, ISSUE 2, E152. [Citation le 22/12/2019]
110. Organisation Mondiale de la Santé. *Maladies tropicales négligées, succès ignorés, nouvelles opportunités*. Genève : Catalogue issu de la Bibliothèque de l'Organisation Mondiale de la Santé, disponible à l'URL : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44284/9789242598704\\_fre.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44284/9789242598704_fre.pdf?sequence=1), 2010. Vol. p 5. [Citation le 22/12/2019]
111. Beyrer Chris, Sonal Singh, Darshan Sudarshi. *Neglected Tropical Diseases, conflict and the Right to health*. Washington DC : Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats. Washington (DC): National Academies Press (US);, 2011. Bookshelf ID: NBK62508.
112. Herrera JS, Franco-Paredes C, Santos-Preciado JI. *The global burden of neglected tropical diseases*. México : Bol. Med. Hosp. Infant. Mex., 2011. Vol. vol.68 no.2.
113. Tordrup D. *The economic impact of Neglected Tropical Diseases on Women and Girls: exploring the evidence*. s.l. : UK Coalition Against Neglected Tropical Disease, disponible à l'URL : <http://www.thiswormyworld.org/sites/www.thiswormyworld.org/files/uploads/docs/publications/UKCNTD%20NTDs%20women%20girls.pdf>, 2017. [Citation le 22/12/2019]
114. Organisation Mondiale de la Santé. *Maladies tropicales négligées, succès ignorés, nouvelles opportunités*. Genève : Catalogue issu de la Bibliothèque de l'OMS, disponible à l'URL : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44284/9789242598704\\_fre.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44284/9789242598704_fre.pdf?sequence=1), 2010. Vol. p 17. [Citation le 22/12/2019]
115. Mitra A.K., Mawson A.R. *Neglected Tropical Diseases: Epidemiology and Global Burden*. s.l. : US National Library of Medicine National Institute and Health, disponible en

ligne à l'URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6082091/>, 2017. doi: 10.3390/tropicalmed2030036. [Citation le 22/12/2019]

116. Organisation Mondiale de la Santé. *Des flambées de maladie du sommeil évitées par la recherche sur le changement climatique*. s.l. : Ressources en ligne de l'OMS, disponible à l'URL : <https://www.who.int/features/2015/climate-change-research/fr/>, 2015. [Citation le 30/12/2019]

117. Keller F. *Les nouvelles menaces des maladies infectieuses émergentes*. Paris : Sénat Français, disponible à l'URL : [http://www.senat.fr/rap/r11-638/r11-638\\_mono.html#toc44](http://www.senat.fr/rap/r11-638/r11-638_mono.html#toc44), 2012. Vol. Rapport d'information n° 638. [Citation le 30/12/2019]

118. Organisation Mondiale de la Santé. *Intégrer les maladies tropicales négligées dans l'actio pour la santé mondiale et le développement*, Genève : Catalogue issu de la bibliothèque de l'OMS, disponible à l'URL : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260289/9789242565447-fre.pdf;jsessionid=9A51CF0BAADBB7D8435761A7F2C252D8?sequence=1>, 2018. Vol. 4e rapport de l'OMS sur les maladies tropicales négligées . [Citation le 30/12/2019]

119. Institut Pasteur. LÈPRE. s.l. : Ressource en ligne de l'Institut Pasteur, fiche maladie disponible à l'URL : [https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/lepre?emkfid=EMF-22701181460-k--77618669180-b-s&gclid=CjwKCAiA8ejuBRAaEiwAn-iJ3mp\\_37exKaMMcbfAWvz7d3pNoU4D2S4tx-0yj-SkQIT](https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/lepre?emkfid=EMF-22701181460-k--77618669180-b-s&gclid=CjwKCAiA8ejuBRAaEiwAn-iJ3mp_37exKaMMcbfAWvz7d3pNoU4D2S4tx-0yj-SkQIT), 2013. [Citation le 30/12/2019]

120. Organisation Mondiale de la Santé. Trachome. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponible à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/trachoma>, 2020. [Citation le 30/12/2019]

121. Solomon A, Admasu K, Bonfield A CBE, Sarah V, West S. Alliance OMS pour l'élimination mondiale du trachome d'ici 2020 - Élimination du trachome : accélérer les actions pour atteindre l'objectif de 2020. s.l. : Site web de la commission de l'OMS, disponible à l'URL : <https://www.trachomacoalition.org/2016-roadmap/french.html>, 2016. [Citation le 30/12/2019]

122. Organisation Mondiale de la Santé. Ulcère de Buruli. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponible à l'URL : [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-\(mycobacterium-ulcerans-infection\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-(mycobacterium-ulcerans-infection)), 2019. [Citation le 01/01/2020]

123. Médecins Sans Frontières. Ulcère de Buruli. s.l. : Ressources web de MSF, disponibles à l'URL : <https://epicentre.msf.org/portfolio/lulcere-de-buruli>, 2019. [Citation le 01/01/2020]

124. Santé, Organisation Mondiale de la. Buruli Ulcer. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : [https://apps.who.int/neglected\\_diseases/ntddata/buruli/buruli.html](https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/buruli/buruli.html), 2019. [Citation le 01/01/2020]

125. Organisation Mondiale de la Santé. Éradication Mondiale de la dracunculose. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : <https://www.who.int/dracunculiasis/epidemiology/fr/>, 2019. [Citation le 01/01/2020]

126. Bhatt, S., Gething, P., Brady, O. et al. *The global distribution and burden of dengue*. s.l. : Nature, revue, disponible à l'URL : <https://www.nature.com/articles/nature12060>, 2013. Vol. 496, pp-504–507. <https://doi.org/10.1038/nature12060>. [Citation le 01/01/2020]

127. Institut national de la santé et de la recherche médicale. *Dengue - Une maladie virale transmise par les moustiques en pleine expansion*. s.l. : Ressources web de l'Inserm, disponibles à l'URL : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/dengue>, 2017. [Citation le 01/01/2020]

128. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Leishmanioses. s.l. : UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone, disponible à l'URL

- : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/leishmanioses/site/html/cours.pdf>, 2014. [Citation le 01/01/2020]
129. Médecins Sans Frontières, Épicentre. Trypanosomiase humaine africaine. s.l. : Ressources web de MSF et épicentre en ligne, disponible à l'URL : <https://epicentre.msf.org/portfolio/trypanosomiase-humaine-africain>, 2019. [Citation le 04/01/2020]
130. Yaméogo L et al. *Trente ans de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest. Traitements larvicides et protection de l'environnement*, Marseille : IRD Éditions, collection synthèses, 2003. DOI : 10.4000/books.irdeditions.28581. [Citation le 04/01/2020]
131. H Nguedie Tchouanguem, F Ymele Fouelifack, B Keugoung, L Dongmo Fouelifa et R Somo Moyou. *Situation actuelle de la schistosomiase dans l'aire de santé de Santchou, (District de santé de Santchou, Région de l'Ouest-Cameroun).*, s.l. : The Pan African Medical Journal , Ressource disponible en ligne, à l'URL : [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5012765/#:~:text=On%20estime%20%C3%A0%20environ%204,larves%20\(eaux%20douces%20infect%C3%A9es\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5012765/#:~:text=On%20estime%20%C3%A0%20environ%204,larves%20(eaux%20douces%20infect%C3%A9es)). 2016, Vol. 2016; 24: 137. [Citation le 04/01/2020]
132. Gaüzère BA, Aubry P. *Distomatoses ou Trématodoses d'origine alimentaire*. Actualités 2017. Bordeaux : Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, disponible à l'URL : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/distomatose.pdf>, 2018.
133. Cambeau E. *Diagnostic bactériologique de la lèpre en France*. s.l. : CNR MyRMA, disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2017/com/jni2017-lepre-cambau.pdf>, année de publication inconnue. [Citation le 04/01/2020]
134. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 439. [Citation le 04/01/2020]
135. Gaüzère BA, Aubry P. *Lèpre ou maladie de Hansen Actualités 2019*. Bordeaux : Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, disponible à l'URL : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/lepre.pdf>, 2019. [Citation le 04/01/2020]
136. Coeytaux A. Truffert Y. Mueller C. Antille Y. Jackson. *La lèpre, une maladie neurologique*. s.l. : Revue médicale Suisse, 2007. Vol. volume 3, disponible à l'URL : <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-110/32245>. [Citation le 04/01/2020]
137. Organisation Mondiale de la Santé. *Lignes directrices pour le diagnostic, le traitement et la prévention de la lèpre*. Genève : Ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274127/9789290226963-fre.pdf?ua=1>, 2018.
138. Organisation Mondiale de la Santé. *Stratégie mondiale de lutte contre la lèpre 2016–2020 : parvenir plus rapidement à un monde exempt de la lèpre - Manuel opérationnel 2016. Manuel opérationnel*. s.l. : Organisation mondiale de la Santé, Ressource disponible en ligne, à l'URL : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250119/9789290225409-fre.pdf?sequence=6>., 2016[Citation le 04/01/2020]
139. J. Burton MJ , Mabey DCW. *The Global Burden of Trachoma: A Review*. London : Simon Brooker, London School of Hygiene & Tropical Medicine, United Kingdom, 2009
140. Schémann JF. *Le trachome, Une maladie de la pauvreté*. Marseille : IRD éditions, 2008. Vol. Chapitre 13 : L'antibiothérapie, pp 135-153.
141. Organisation Mondiale de la Santé. *La Stratégie Chance, prévenir le trachome . Guide d'assainissement et d'hygiène*. Genève : Bibliothèque de l'Organisation Mondiale de la Santé, 2000.

142. Schémann, Jean-François. *Le Trachome, une maladie de la pauvreté*. Marseille : IRD Éditions, 2008.
143. Addiss D, Bolton B et al. *Zithromax® 2019 Management Gui How to successfully apply for, administer, and manage the Zithromax® donation for trachoma elimination*. Decatur : The International Trachoma Initiative, disponible à l'URL : <https://books.openedition.org/irdeditions/2446?lang=fr>, 2019. [Citation le 04/01/2020]
144. Organisation Mondiale de la Santé. *Buruli ulcer - Management of Mycobacterium ulcerans disease*. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : <https://www.who.int/buruli/information/Management/en/index2.html#:~:text=About%2070%25%20of%20those%20infected,Buruli%20ulcer%20is%20usually%20surgery,> date inconnue. [Citation le 04/01/2020]
145. Boussinesq M. *Eradication des parasitoses helminthiques, 20e anniversaire des colloques sur le Contrôle Épidémiologique des Maladies Infectieuses*. Paris : Institut Pasteur, ressource en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/diaporamas/CEMI/2015/2015-CEMI-BOUSSINESQ.pdf>, 2015. [Citation le 04/01/2020]
146. Mectizan Donation Program Taskforce for Global Health. *Guide for Donations of Mectizan® to Accelerate the Elimination of Lymphatic Filariasis in Countries where Onchocerciasis is not co-endemic*. Decatur : Mectizan Donation Program Taskforce for Global Health, disponible à l'URL : [https://mectizan.org/wp-content/uploads/2018/07/Guide-Mectizan-Application-for-IDA-countries\\_V1.pdf](https://mectizan.org/wp-content/uploads/2018/07/Guide-Mectizan-Application-for-IDA-countries_V1.pdf), 2017. Vol. Version 1. [Citation le 04/01/2020]
147. MSD . *Filariose Lymphatique. Le manuel MSD*, Disponible à l'URL : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-parasitaires/filariose-lymphatique>, 2019. [Citation le 10/01/2020]
148. Mectizan Donation Program. *The Medicines* s.l. : ressources web de Mectizan Donation Program, disponible à l'URL : <https://mectizan.org/what/medicines/>, date inconnue. [Citation le 10/01/2020]
149. Santé Publique France. *Dengue*. Paris : Ressources web de Santé Publique France, disponible à l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue>, 2020.
150. Organisation Mondiale de la Santé. *Report of the eight meeting of the global collaboration for development of pesticides for public health*. Genève : Bibliothèque de l'OMS, disponible à l'URL : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44848/9789241503358\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44848/9789241503358_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y), 2012. Vol. p 70. [Citation le 10/01/2020]
151. Baly A, Toledo M.E, Rodriguez K, Benitez JR, et al. . *Costs of dengue prevention and incremental cost of dengue outbreak control in Guantanamo, Cuba*. s.l. : Blackwell Publishing Ltd, disponible sur Pubmed à l'URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906216/>, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2011.02881.x. [Citation le 10/01/2020]
152. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 838. [Citation le 10/01/2020]
153. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 826. [Citation le 10/01/2020]

154. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 839. [Citation le 10/01/2020]
155. Organisation Mondiale de la Santé. Médicaments essentiels. s.l. : ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : [https://www.who.int/topics/essential\\_medicines/fr/](https://www.who.int/topics/essential_medicines/fr/), date inconnue. [Citation le 10/01/2020]
156. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 423. [Citation le 10/01/2020]
157. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 108. [Citation le 10/01/2020]
158. Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. *Cysticercose. Médecine tropicale (diplôme de médecine tropicale des pays de l'Océan indien)*, Ressource en ligne, disponible à l'URL : <http://medecinetroppicale.free.fr/cours/cysticercose.pdf>, 2020[Citation le 10/01/2020]
159. Organisation Mondiale de la Santé. *Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. schistosomiasis*. Genève : Bibliothèque de l'OMS, disponible à l'URL : <http://www.who.int/wer>, 2011. Vol. No. 9, 2011, 86, 73–80. [Citation le 10/01/2020]
160. Organisation Mondiale de la Santé, *Steps to requesting donated medicines for treatment of epilepsy-associated tapeworm infection*. s.l.: Ressources web de l'OMS : <https://www.who.int/news-room/detail/12-08-2020-Steps-to-requesting-donated-medicines-for-treatment-of-epilepsy-associated-tapeworm-infection>, 2020. [Citation le 13/01/2020]
161. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 835. [Citation le 13/01/2020]
162. Battelli G. *Echinococcosis: Costs, Losses and Social consequences of a neglected zoonis*. s.l.: Veterinary Research Communications, disponible sur Pubmed à l'URL : [https://www.researchgate.net/publication/26338793\\_Echinococcosis\\_Costs\\_losses\\_and\\_social\\_consequences\\_of\\_a\\_neglected\\_zoonosis](https://www.researchgate.net/publication/26338793_Echinococcosis_Costs_losses_and_social_consequences_of_a_neglected_zoonosis), 2009. Vol. 33 Suppl 1(S1):47-52. [Citation le 13/01/2020]
163. Bensalah A, Carabin H, Kilani M, Marjorowski MM. *Echinococcosis in Tunisia: A cost analysis*. s.l. : Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, disponible sur Pubmed à l'URL : [https://www.researchgate.net/publication/8025472\\_Echinococcosis\\_in\\_Tunisia\\_A\\_cost\\_analysis](https://www.researchgate.net/publication/8025472_Echinococcosis_in_Tunisia_A_cost_analysis), 2005. Vol. 99(4):268-78. [Citation le 13/01/2020]
164. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 820. [Citation le 13/01/2020]
165. Castillo-Riquelme M, Guhl F, Turriago B et al. *The Costs of Preventing and Treating Chagas Disease in Colombia*. s.l. : Ricardo E. Gurtler, Editor, disponible en ligne à l'URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2581604/>, 2008. [Citation le 13/01/2020]

166. Organisation Mondiale de la Santé, *Departmental news. Making available free paediatric medicine can accelerate elimination of congenital Chagas disease*. Geneva : ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : <https://www.who.int/news-room/detail/02-04-2020-making-available-free-paediatric-medicine-can-accelerate-elimination-of-congenital-chagas-disease>, 2020. [Citation le 13/08/2020]
167. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 815. [Citation le 13/08/2020]
168. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 814. [Citation le 13/08/2020]
169. Talabania H, Ancellea T. *Le diagnostic de la trypanosomose humaine africaine*. s.l. : Revue francophone des laboratoires, disponible à l'URL : <https://www.em-consulte.com/e complementfile/TM/emm315.pdf>, 2011. Vol. n 430 p 40-46. [Citation le 13/08/2020]
170. Cuppa EW, Sauerbreyb M, Richardsc F. *Elimination of human onchocerciasis: History of progress and current feasibility using ivermectin (Mectizan®) monotherapy*. s.l. : Acta Tropica, journal Sciences Direct disponible à l'URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X10002111>, 2011. Vol. Volume 120, Supplement 1, Pages S100-S108. [Citation le 13/08/2020]
171. Organisation Mondiale de la Santé. Onchocercose. s.l. : Ressources Web de l'OMS, disponibles à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis>, 2019. [Citation le 13/08/2020]
172. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 792. [Citation le 23/10/2020]
173. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 793. [Citation le 23/10/2020]
174. Merck Sharp and Dohme (MSD). *Le Programme de Donation Mectizan : 25 ans de succès contre la cécité des rivières*. s.l. : Ressources web de MSD, disponible à l'URL : <http://www.msd-france.com/responsibility/access.xhtml>, date inconnue. [Citation le 23/10/2020]
175. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. [Citation le 23/10/2020]
176. Centers for Disease Control and Prevention, *National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DHCPP). Cost of Rabies Prevention*. s.l. : Ressources en ligne du CDC, disponible à l'URL : <https://www.cdc.gov/rabies/location/usa/cost.html>, 2016. [Citation le 23/10/2020]
177. Changalucha J et al. *The need to improve access to rabies post-exposure vaccines: Lessons from Tanzania*. s.l. : Vaccine, disponible sur Pubmed à l'URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30309746/>, 2018, [Citation le 23/10/2020]

178. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 714. [Citation le 13/08/2020]
179. Johnson BW, Russell BJ, Goodman CH. *Laboratory Diagnosis of Chikungunya Virus Infections and Commercial Sources for Diagnostic Assays*. s.l. : The Journal of Infectious Diseases, ressource de l'Us National Library of Medicine National Institutes and Health, disponible à l'URL : [https://academic.oup.com/jid/article/214/suppl\\_5/S471/2632629](https://academic.oup.com/jid/article/214/suppl_5/S471/2632629), 2016. Vol. Volume 214, Issue suppl\_5, Pages S471–S474. [Citation le 13/08/2020]
180. Organisation Mondiale de la Santé. Eradication of yaws – the Morges Strategy. s.l. : Bibliothèque de l'OMS, WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD, disponible à l'URL : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241917/WER8720\\_189-194.PDF?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241917/WER8720_189-194.PDF?sequence=1), 2012. Vol. NO. 20. [Citation le 13/08/2020]
181. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 454. [Citation le 13/08/2020]
182. Marks M, Mabey D. *Single-dose azithromycin to treat latent yaws*. s.l. : COMMENT, The Lancet Global Health, disponible à l'URL : [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(17\)30424-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(17)30424-2/fulltext), 2017. Vol. VOLUME 5, ISSUE 12, E1172-E1173. [Citation le 13/08/2020]
183. Kwakye-Maclean C et al. *A Single Dose Oral Azithromycin versus Intramuscular Benzathine Penicillin for the Treatment of Yaws-A Randomized Non Inferiority Trial in Ghana*. s.l. : Christian Johnson, Fondation Raoul Follereau, FRANCE, disponible à l'URL : <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005154>, 2017. [Citation le 21/09/2020]
184. Oriol Mitjà et al. *Mass Treatment with Single-Dose Azithromycin for Yaws*. s.l. : New England Journal of Medicine, disponible à l'URL : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1408586>, 2015. Vol. 372:703-710. [Citation le 21/09/2020]
185. Organisation Mondiale de la Santé. Yaws eradication. *Brazil's EMS pledges medicine donation to accelerate eradication of yaws*. s.l. : Ressources en ligne de l'OMS, disponibles à l'URL : <https://www.who.int/yaws/news/Brazil-EMS-pledges-medicine-donation/en/>. [Citation le 21/09/2020]
186. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 806. [Citation le 21/09/2020]
187. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p 801. [Citation le 21/09/2020]
188. Organisation Mondiale de la Santé. Schistosomiasis. *Strategy Control and preventive chemotherapy*. Genève: Ressources web de l'OMS, disponible à l'URL : <https://www.who.int/schistosomiasis/strategy/en/#:~:text=The%20cost%20of%20a%20single,to%20the%20World%20Health%20Organization.,> 2011. [Citation le 21/09/2020]
189. DELMONT J, PICHARD E et al. e-Pilly TROP 2016 - *Maladies infectieuses tropicales*. s.l. : Alinéa Plus, Collège des universitaires et des Maladies Infectieuses et Tropicales, édition en ligne disponible à l'URL : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>, 2016. Vol. p. 757. [Citation le 21/09/2020]

190. Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Médecine tropicale - Diplôme de médecine tropicale des pays de l'Océan Indien. *Parasitoses digestives dues à des nématodes*. Bordeaux : Ressource disponible en ligne, à l'URL : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/nematode.pdf>, 2018. [Citation le 21/09/2020]
191. Laboratoire GSK. *One medicine fighting two neglected tropical diseases. Our albendazole donation programme*. s.l. : Ressources web GSK disponibles à l'URL : <https://www.gsk.com/media/3350/albendazole-donation-programme-infographic.pdf>, 2015. [Citation le 21/09/2020]
192. Organisation Mondiale de la Santé. Mental health. *DALYs / YLDs definition*. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : [https://www.who.int/mental\\_health/management/depression/daly/en/](https://www.who.int/mental_health/management/depression/daly/en/). [Citation le 13/10/2020]
193. Organisation Mondiale de la Santé. *Health statistics and information systems. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY) Quantifying the Burden of Disease from mortality and morbidity*. s.l. : Ressources web de l'OMS, disponibles à l'URL : [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/metrics\\_daly/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/). [Citation le 13/10/2020]
194. D. Granados A. Lefranc, R. Reiter, I. Grémy, A. Spira. Les « Années de vie ajustées sur l'incapacité » : un outil d'aide à la définition des priorités de santé publique ? *Revue Epidemiologique Santé Publique*. Ressource disponible en ligne, à l'URL : [http://www.eurohex.eu/bibliography/pdf/Granados\\_RESP\\_2005-1136252162/Granados\\_RESP\\_2005.pdf](http://www.eurohex.eu/bibliography/pdf/Granados_RESP_2005-1136252162/Granados_RESP_2005.pdf), 2005, Vol. 53, 111-125. [Citation le 13/10/2020]
195. Organisation Mondiale de la Santé. *WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2016*. Genève : Department of Information, Evidence and Research WHO, disponible à l'URL : [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalDALY\\_method\\_2000\\_2016.pdf?ua=1](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalDALY_method_2000_2016.pdf?ua=1), 2016. Vol. GHE/2018.4. [Citation le 13/10/2020]
196. Messina, J.P., Brady, O.J., Golding, N. et al. *The current and future global distribution and population at risk of dengue*. s.l. : Nat Microbiol, disponible à l'URL : <https://www.nature.com/articles/s41564-019-0476-8#citeas>, 2019. Vol. 4, 1508–1515. [Citation le 13/10/2020]
197. Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez WE, Jimenez-Canizales CE, Castañeda-Hernández DM, Rodríguez-Morales AJ. *Estimating the burden of disease and the economic cost attributable to chikungunya*. Colombia : Trans R Soc Trop Med Hyg, disponible à l'URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26626342/>, 2014. Vol. 109(12):793-802. [Citation le 13/10/2020]
198. Miguel E, Kremer M, . *Worms : identifying impacts on education and health in the presence of treatment externalities*. s.l. : Econometrica, 2004. Vol. 72 : 159-217. [Citation le 13/10/2020]
199. Xu K, Evans DB, Kawabata K, Zeramdini R, Klavus J, Murray CJL. *Household catastrophic health expenditure : a multicountry analysis*. s.l. : Lancet, 2003. Vol. 362 : 111-17. [Citation le 13/10/2020]
200. Olivera MJ, Buitragob G. "Economic costs of Chagas disease in Colombia in 2017: A social perspect". s.l. : *International Journal of Infectious Diseases*, disponible sur sciencesdirect : <https://www.ijidonline.com/action/showPdf?pii=S1201-9712%2819%2930462-X>, 2020. Vol. 91, pp 196–201. [Citation le 13/10/2020]
201. Center for Disease Control and Prevention. Neglected Tropical Diseases. s.l. : Ressources web du CDC, disponibles à l'URL : <https://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/index.html>, 2020. [Citation le 13/10/2020]

202. Prevention, Center for Disease Control and. Parasites - Neglected Parasitic Infections (NPIs). s.l. : Ressources en ligne du CDC, disponibles à l'URL : <https://www.cdc.gov/parasites/npi/index.html>, 2018. [Citation le 13/10/2020]
203. Organisation Mondiale de la Santé. *Maladies tropicales négligées: réunion des partenaires mondiaux Collaborer. Accélérer. Éliminer.* Genève : Centre des médias de l'OMS, disponible à l'URL : <https://www.who.int/mediacentre/events/2017/global-partners-meeting/fr/>, 2017. [Citation le 13/10/2020]
204. Trouiller, Patrice. World Health Organization. Joseph T. DiPiro. *Encyclopedia of Clinical Pharmacy (1st edition)*. s.l. : CRC Press, 2002.
205. Bill and Melinda Gates Foundation. *Private and Public Partners Unite to Combat 10 Neglected Tropical Diseases by 2020*. s.l. : Bill and Melinda Gates Foundation Press, disponible à l'URL : <https://www.gatesfoundation.org/media-center/press-releases/2012/01/private-and-public-partners-unite-to-combat-10-neglected-tropical-diseases-by-2020>, 2012. [Citation le 13/10/2020]
206. Organisation Mondiale de la Santé. *TDR : Strategy 2018-2023 Building the science of solutions* . Genève : World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases 2017, disponible à l'URL : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255777/9789241512756-eng.pdf?sequence=1>, 2017. [Citation le 14/09/2020]
207. Olesen OF, Ackermann M. Increasing European Support for Neglected Infectious Disease Research. s.l. : Computational and Structural Biotechnology Journal, disponible sur Sciencedirect à l'URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037016300939>, 2017. Vol. Volume 15, Pages 180-184. [Citation le 14/09/2020]
208. European Commission. Neglected no more-research on neglected infectious diseases. s.l. : European Union, disponible à l'URL : <https://ec.europa.eu/research/health/pdf/factsheets/nid.pdf>, 2017. [Citation le 14/09/2020]
209. Sebbag, V, *Vice Président Sanofi Aventis, Tropicaliste, interview Intégrale*. Live Doctors, ressource disponible en ligne, à l'URL : <https://www.youtube.com/watch?v=dfFc8tMR4qM&list=PLvtlGEUQ5yL3eqW1q0yTxcKgHg5AL7ZyP>, 2017. [Citation le 14/09/2020]
210. Sanofi. *Lutter contre certaines maladies infectieuses*. Sanofi. <https://www.sanofi.com/fr/notre-responsabilite/la-sante-pour-tous/lutter-contre-certaines-maladies-infectieuses>. 2020. [Citation : 4/10/2020]
211. Organisation Mondiale de la Santé. Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC). *Organisation Mondiale de la Santé*. Disponible à l'URL: <https://www.who.int/blindness/partnerships/APOC/fr/>, 2020. [Citation : 4 Octobre 2020.]
212. Novartis. Novartis Access . *Novartis*. Disponible à l'URL : <https://www.novartis.com/our-company/corporate-responsibility/expanding-access-healthcare/novartis-social-business/novartis-access>. 2019. [Citation : 4/10/2020]
213. Bill and Melinda Gates Foundation. Neglected tropical diseases - Strategic overview. *Bill and Melinda Gates Foundation*. Disponible à l'URL : <https://www.gatesfoundation.org/What-We-Do/Global-Health/Neglected-Tropical-Diseases>. 2020. [Citation : 4/10/2020]
214. Médecins sans frontières. Notre histoire - Médecins sans frontières 1971 à aujourd'hui . *Médecins sans frontières*. Disponible à l'URL: <https://www.msf.fr/decouvrir-msf/notre-histoire>, 2015. [Citation : 4/10/2020.]
215. frontières, Médecins sans. *Sortir de l'oubli - Lutter contre la leishmaniose viscérale, la trypanosomiase humaine africaine, la maladie de Chagas et les autres maladies négligées*.

- s.l. : Ressource disponible en ligne, à l'URL : [https://www.msf.fr/sites/default/files/sortir\\_de\\_loubli\\_fr.pdf](https://www.msf.fr/sites/default/files/sortir_de_loubli_fr.pdf), 2012. [Citation le 14/09/2020]
216. Pécoul, Bernard. *La campagne pour l'accès aux médicaments essentiels de Médecins Sans Frontières est plus que jamais pertinente*. s.l. : Revue Médicale Suisse, ressource en ligne disponible à l'URL : <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2368/517>, 2001. Vol. 3. 517. [Citation le 26/10/2020]
217. Médecins Sans Frontières. COMBATTRE LES INÉGALITÉS D'ACCÈS AUX SOINS. s.l. : Ressources web de MSF, disponible à l'URL : <https://www.msf.fr/eclairages/combattre-les-inegalites-d-acces-aux-soins>, 2020. [Citation le 26/10/2020]
218. Médecins sans Frontières, Campagne d'Accès aux Médicaments Essentiels. s.l. : Ressources en ligne de MSF, disponible à l'URL : <https://www.msf.ch/a-propos/campagne-dacces-aux-medicaments-essentiels>, date inconnue. [Citation le 26/10/2020]
219. Médecins sans Frontières. « Il fallait faire quelque chose » : 20 ans de lutte pour l'accès aux médicaments essentiels. s.l. : Ressources en Ligne de MSF, disponible à l'URL : <https://www.msf.fr/actualites/il-fallait-faire-quelque-chose-20-ans-de-lutte-pour-l-acces-aux-medicaments-essentiels>, 2019. [Citation le 26/10/2020]
220. DNDI. Who We Are. *Our Mission*. s.l. : Ressource web du DNDI, disponible à l'URL : <https://dndi.org/about/who-we-are/>, Date inconnue.
221. Torreele, Els. "No drugs in an age of plenty: urging governments to redress the balance." *Interdisciplinary Science Review*, Ressource disponible en ligne, à l'URL : [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:F2-dEp8zLPgJ:https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2006/03/torreele\\_e\\_isr\\_article.pdf+&cd=4&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-b-d.,](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:F2-dEp8zLPgJ:https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2006/03/torreele_e_isr_article.pdf+&cd=4&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-b-d.,) 2006, Vol. 31, [Citation le 26/10/2020]
222. Lallemand Marc. *Financements internationaux pour les maladies négligées: le modèle de DNDi*. s.l. : Ressource diaporama de l'INSERM, disponible à l'URL : [https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-08/Inserm\\_JRS\\_PaysSud\\_2013\\_Presentation11\\_MLallemand.pdf](https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-08/Inserm_JRS_PaysSud_2013_Presentation11_MLallemand.pdf), 2013. [Citation le 26/10/2020]
223. DNDI. R&D Portfolio. s.l. : Ressource web du DNDI, disponible à l'URL : [https://dndi.org/wp-content/uploads/2019/12/DNDi\\_December2019\\_RDPortfolio.pdf](https://dndi.org/wp-content/uploads/2019/12/DNDi_December2019_RDPortfolio.pdf), 2019.
224. INSEE. Intermédiation Financière. s.l. : Ressources web de l'INSEE, disponibles à l'URL : <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1873>, 2019. [Citation le 26/10/2020]
225. Don R, Mowbray C. *Modern drug discovery and the fight against NTDs: How can the PDP model enhance and accelerate the R&D process?* s.l. : ressource du site Drugs for Neglected Diseases Initiative, disponible à l'URL : <https://dndi.org/viewpoints/2014/modern-drug-discovery-and-the-fight-against-ntds/>, 2014. [Citation le 28/10/2020]
226. G-Finder. Government funding for neglected diseases : why it doesn't add up s.l. : Ressources internet G-Finder, disponibles à l'URL : [http://polycures.org/downloads/Government\\_Funding\\_for\\_NDs.pdf](http://polycures.org/downloads/Government_Funding_for_NDs.pdf), 2014. [Citation le 28/10/2020]
227. Pedrique Belen et al., *The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): a systematic assessment.* Ressource disponible en ligne, à l'URL : [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70078-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70078-0), s.l. : Lancet Glob Health, 2013, Vol. 2013; 1: e371–79. [Citation le 28/10/2020]
228. Les Entreprises du Médicament. *Bilan économique Edition 2019*. s.l. : Ressource disponible en ligne, à l'URL : [https://www.leem.org/sites/default/files/2019-09/250719-BilanEco2019\\_6.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/2019-09/250719-BilanEco2019_6.pdf), 2019. [Citation le 28/10/2020]

229. Organisation Mondiale de la Santé, *Investir pour réduire l'impact mondial des maladies tropicales négligées*. s.l. : Ressource disponible en ligne, à l'URL : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/192187/9789242564860\\_fre.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/192187/9789242564860_fre.pdf?sequence=1), 2015. [Citation le 28/10/2020]
230. Trouiller P, Battistella C, Pinel J, Pecoul B. *Tropical Medicine and International Health. Is orphan drug status beneficial to tropical disease control? Comparison of the American and future European orphan drug acts*. s.l. : © John Wiley & Sons Ltd, disponible en ligne à l'URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-3156.1999.00420.x?cookieSet=1>, 1999. Vol. 4, issue 6, pp 412-420. [Citation le 28/10/2020]
231. 99th US Congress. PUBLIC LAW 99-91. Washington DC : Library of Congress, disponible à l'URL : <https://www.govinfo.gov/content/pkg/STATUTE-99/pdf/STATUTE-99-Pg387.pdf#page=1>, 1985. [Citation le 28/10/2020]
232. 100th US Congress. PUBLIC LAW 100-190. Washington DC : Library of Congress, disponible à l'URL : <https://www.congress.gov/public-laws/100th-congress>, 1988.
233. FDA. *Federal Register, Vol 76 Numéro 202*. 19 October 2011. [Citation le 26/10/2020]
234. Smith SHD. *Orphan Drug Development: Incentives Under the Orphan Drug Act*. Dublin : Senior Theses, Trinity College, Hartford, CT, 2015. [Citation le 26/10/2020]
235. FDA. CFR - Code of Federal Regulations Title 21. *FDA*. [En ligne] 1 Avril 2019. [Citation : 10 octobre 2020.] <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=316.20>. [Citation le 26/10/2020]
236. Orphanet portal. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. s.l. : Ressources en ligne Orphanet, disponible à l'URL : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTORPHANDRUGS\\_USA](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_USA), 2020. [Citation le 26/10/2020]
237. FDA, CAPT Jeffrey Fritsch. *Orphan Products Development. FDA*. disponible à l'URL : <https://www.fda.gov/media/89121/download>. 23 Janvier 2009. [Citation : 10 Octobre 2020.]
238. Orphanet. Les médicaments orphelins aux Etats-Unis d'Amérique. *Orphanet, le portail des maladies rares et des médicaments orphelins*. Orphanet, disponible à l'URL : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTORPHANDRUGS\\_USA](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_USA), 9 Octobre 2020. [Citation : 10 Octobre 2020.]
239. 115th US Congress. PUBLIC LAW : Tax cuts and job act. Washington DC : Library of Congress, disponible à l'URL : <https://www.congress.gov/115/bills/hr1/BILLS-115hr1enr.pdf>, 2017. [Citation le 26/10/2020]
240. EY Cabinet. *Impact of the Orphan Drug Tax Credit on treatments for rare diseases. Prepared for the Biotechnology Industry Organization and the National Organization for Rare Disorders*. s.l. : EY editions, disponible à l'URL : <https://rarediseases.org/assets/files/white-papers/2015-06-17.nord-bio-ey-odtc.pdf>, 2015. [Citation le 26/10/2020]
241. Shelley S. The business of orphan drugs is booming. *With competing products and pricing pressure, the rare disease market is starting to resemble the conventional drug market*. s.l. : Pharmaceutical Commerce, article en ligne à l'URL : <https://pharmaceuticalcommerce.com/brand-marketing-communications/the-business-of-orphan-drugs-is-booming/>, 2015. [Citation le 26/10/2020]
242. Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. *User Fee Waivers, Reductions, and Refunds for Drug and Biological Products*. s.l. : ressources web FDA, disponible à l'URL : <https://www.fda.gov/regulatory->

information/search-fda-guidance-documents/user-fee-waivers-reductions-and-refunds-drug-and-biological-products, 2011. [Citation le 31/10/2020]

243. Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. *Assessing User Fees Under the Prescription Drug User Fee Amendments of 2017 Guidance for Industry. Guidance for industry.* s.l. : Ressources web FDA, disponibles à l'URL : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessing-user-fees-under-prescription-drug-user-fee-amendments-2017-guidance-industry>, 2018. [Citation le 31/10/2020]

244. Us Food and Drug Administration. About Orphan Products Clinical Trial Grants. *An overview of the OOPD orphan products clinical trials grants program.* s.l. : Ressources web FDA, disponibles à l'URL : <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/about-orphan-products-clinical-trial-grants>, 2018. [Citation le 31/10/2020]

245. US Food and Drug Administration. *Funding for Rare Diseases and Pediatric Device Consortia.* s.l. : Ressources web FDA, disponibles à l'URL : <https://www.fda.gov/science-research/funding-rare-diseases-and-pediatric-device-consortia>, 2017. [Citation le 31/10/2020]

246. Devanand Jillapalli. FDA Orphan Drug Designation, . *Alopecia Areata Research Summit.* s.l. : Diaporama en ligne FDA, disponible à l'URL : <https://www.slideshare.net/NationalAlopeciaAreataFoundation/orphan-drug-designation-71900568>, 2016. [Citation le 31/10/2020]

247. Targan SR, Stephen B. Hanauer et al. *A Short-Term Study of Chimeric Monoclonal Antibody cA2 to Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  for Crohn's Disease.* s.l. : New England Journal of Medicine, disponible en ligne à l'URL : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199710093371502>, 1997. [Citation le 31/10/2020]

248. Irwin M. and Suzanne R. Rosenthal IBD Resource Center. Fact Sheet News from the IBD Help Center. s.l. : Ressources web Crohn's and Colitis foundation, disponibles à l'URL : <https://www.crohnscolitisfoundation.org/EMR/remicade-infliximab>, 2018. [Citation le 31/10/2020]

249. R. Melsheimer, A. Geldhof, I. Apaolaza and T. Schaible, *Remicade® (infliximab): 20 years of contributions to science and medicine.* s.l. : Biologics: Targets and Therapy, 2019, Vol. 13.

250. Bailly, Marion. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie - *Réglementation des médicaments orphelins : analyse des stratégies adoptées afin d'obtenir une AMM en Europe.* s.l. : Université de Nantes, 2015. Ressource disponible en ligne, à l'URL : <http://theses.fr/232725136>. [Citation le 14/09/2020]

251. US Food and Drug Administration. *Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review.* US Food and Drug Administration. Disponible à l'URL : <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>, 23 Février 2018 [Citation le 14/09/2020]

252. Gault Jamie. Accelerated Change: Understanding the FDA's Expedited Pathways. s.l. : Ressource web Pharmexec, disponible à l'URL : <https://www.pharmexec.com/view/accelerated-change-understanding-fda-s-expedited-pathways>, 2015. [Citation le 14/09/2020]

253. US Food and Drug Administration. Fast Track. s.l. : Ressources en ligne FDA, disponibles à l'URL : <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>, 2018. [Citation le 22/07/2020]

254. Hwang, Thomas J., Darrow, Jonathan J. et Kesselheim, Aaron S. The FDA's Expedited Programs and Clinical Development Times for Novel Therapeutics, 2012-2016. *Journal of the*

- American Medical Association*. Ressource disponible en ligne, URL : <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2664989>, 2017, [Citation le 22/07/2020]
255. Lanthier M. Insights into Rare Disease Drug Approval: Trends and Recent Developments. s.l. : NORD Rare Diseases & Orphan Products Breakthrough Summit, disponible à l'URL : <https://www.fda.gov/media/108099/download>, 2017. [Citation le 22/07/2020]
256. US Food and Drug Administration. Accelerated Approval Program. s.l. : ressources en ligne FDA, disponibles à l'URL : <https://www.fda.gov/drugs/information-healthcare-professionals-drugs/accelerated-approval-program>, 2016. [Citation le 22/07/2020]
257. Administration, US Food and Drug. Priority Review. s.l. : Ressources web FDA : <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review>, 2018. [Citation le 22/07/2020]
258. Kepplinger, Erin E. *FDA's Expedited Approval Mechanisms for New Drug Products. Biotechnology Law Report.*, Ressource disponible en ligne à l'URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4326266/>, 2015, Vol. 34 [Citation le 14/07/2020]
259. EvaluatePharma. *Orphan Drug Report 2019, 6th edition*. s.l. : Rapport disponible en ligne, à l'URL : <https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma%20Orphan%20Drug%20Report%202019.pdf>, 2019. [Citation le 14/07/2020]
260. Malorye A. Branca. *How the Orphan Drug Act changed the development landscape*. s.l. : Article en ligne de Biopharmadive, disponible à l'URL : <https://www.biopharmadive.com/news/orphan-drug-act-development-rare-disease/440042/>, 2017. [Citation le 14/07/2020]
261. Seuss, Marietta. "Orphan drugs around the world-current situation and the future perspective of new markets". *Biopharma Excellence*. Disponible à l'URL : <https://www.biopharma-excellence.com/news/2018/5/16/orphan-drugs-around-the-world-current-situation-and-future-perspective-of-new-markets>. 24 Avril 2018. [Citation : 10/10/2020.]
262. (FDA), E. Dennis Bashaw. *Clinical Pharmacology in Orphan Drug Development*. disponible à l'URL : <https://www.slideshare.net/EDennisBashaw/clinical-pharmacology-in-orphan-drug-development>, 2017.
263. Lanthier, Kathleen L. Miller and Michael, *Investigating the landscape of US orphan product approvals.* s.l. : Orphanet Journal of Rare Diseases, disponible en ligne à l'URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198498/>, 2018, Vol. 13. [Citation le 14/07/2020]
264. Lee G, Research Fellow. Orphan Drug Act: Fostering Innovation or Abuse? s.l. : The Source Blog, disponible à l'URL : <https://sourceonhealthcare.org/orphan-drug-act-fostering-innovation-or-abuse/>, 2017. [Citation le 14/07/2020]
265. EvaluatePharma©Ltd. Orphan Drug Report 2014. s.l. : Ressources EvaluatePharma©Ltd, Disponible à l'URL : <http://info.evaluategroup.com/rs/evaluatepharmaltd/images/2014OD.pdf>, 2014. [Citation le 14/07/2020]
266. Scott Morton F, Boller LT. *Enabling Competition in Pharmaceutical markets*. Brookings : Hutchins Center Working/ Center of Health Policy at Brookings, disponible à l'URL : [https://www.brookings.edu/wp-content/uploads/2017/05/wp30\\_scottmorton\\_competitioninpharma1.pdf](https://www.brookings.edu/wp-content/uploads/2017/05/wp30_scottmorton_competitioninpharma1.pdf), 2017. Vol. 30.

267. Office of Inspector general. *The Orphan Drug act Implementation and impact*.s.l. : Department of Health and Human Services United States, disponible à l'URL : <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-09-00-00380.pdf>, 2001. [Citation le 13/12/2020]
268. Waxman H et al. *Getting to the Root of High Prescription Drug Prices. Drivers and potential solutions*. : The Commonwealth Fund, disponible à l'URL : [https://www.commonwealthfund.org/sites/default/files/documents/\\_\\_\\_media\\_files\\_publications\\_fund\\_report\\_2017\\_jul\\_waxman\\_high\\_drug\\_prices\\_drivers\\_solutions\\_report.pdf](https://www.commonwealthfund.org/sites/default/files/documents/___media_files_publications_fund_report_2017_jul_waxman_high_drug_prices_drivers_solutions_report.pdf), 2017[Citation le 13/12/2020]
269. US 114th Congress (2015-2016). H.R.6 - 21st Century Cures Act. s.l. : Rapport de commission disponible à l'URL : <https://www.congress.gov/bill/114th-congress/house-bill/6>, 2015. [Citation le 13/12/2020]
270. Orphanet. *Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. Comparaison des différentes politiques du médicament orphelin à travers le monde*. s.l. : Ressources web Orphanet, disponible à l'URL : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST\\_EDUCATION\\_EDUCATION\\_ABOUTORPHANDRUGS\\_COMPARISON](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_COMPARISON), site mis à jour 2017. [Citation le 13/12/2020]
271. Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne. RÈGLEMENT (CE) No 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins. Bruxelles : Journal Officiel des Commissions européennes, disponible à l'URL : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>, 1999. [Citation le 13/12/2020]
272. Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne. RÈGLEMENT (CE) No 847/2000 DE LA COMMISSION du 27 avril 2000. Bruxelles : Journal Officiel des Commissions européennes, disponible à l'URL : [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_847/reg\\_2000\\_847\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_847/reg_2000_847_fr.pdf), 2000. [Citation le 13/12/2020]
273. European Medicines Agency. *Human regulatory ; applying for orphan designation*. European Medicines Agency. Disponible à l'URL : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/applying-orphan-designation>, 2020. [Citation : 15/10/2020.]
274. Agency, European Medicines. *Tenth annual report of the European Medicines Agency*. s.l. : EMEA, disponible à l'URL : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/annual-report-european-medicines-agency-2004\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/annual-report-european-medicines-agency-2004_en.pdf), 2004-2005. [Citation le 18/10/2020]
275. —. Scientific Advice Working Party. *European Medicines Agency*, Disponible à l'URL: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/scientific-advice-working-party>. 2020. [Citation : 15/10/2020.]
276. European Medicines Agency, *Product Development Scientific Support Department*. *European Medicines Agency guidance for applicants seeking scientific advice and protocol assistance*. Londres : European Medicines Agency, disponible à l'URL : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-scientific-advice-protocol-assistance_en.pdf), 2017. [Citation le 18/10/2020]
277. Parlement européen et conseil de l'Union Européenne : Règlement (CE) No 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins. Bruxelles : Journal officiel des Communautés européennes, disponible à l'URL : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=EN>, 1999. [Citation le 18/10/2020]

278. European Medicines Agency. EMA. *Decision of the Executive Director on fee reductions for designated orphan medicinal products*. Amsterdam : Ressource EMA publiée en ligne ; disponible à l'URL : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/decision-executive-director-fee-reductions-designated-orphan-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/decision-executive-director-fee-reductions-designated-orphan-medicinal-products_en.pdf), 2020. [Citation le 18/10/2020]
279. Chebtob-Concé MC. *Les médicaments orphelins : Cadre juridique international, européen et national*. Bordeaux : Essentiel, Les Études hospitalières, 2010. [Citation le 18/10/2020]
280. *Procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, e*. Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne. Bruxelles : Journal Officiel des Commissions européennes, disponible à l'URL : [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf), 2004. [Citation le 18/10/2020]
281. Carlson, Anthony K Hall and Marilyn R., *The current status of orphan drug development in Europe and the US*. Ressource disponible en ligne, à l'URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204542/>, s.l. : Intractable and rare diseases research, 2014, Vol. 2014 Feb; 3(1): 1–7. [Citation le 18/10/2020]
282. Lechat P. *Procédures d'AMM. Autorisations de mise sur le marché*. s.l. : Ressources web du ministère des solidarités et de la santé, disponible à l'URL : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/amm-assises-Lechat.pdf>, date inconnue. [Citation le 18/10/2020]
283. European Medicines Agency. Human regulatory : Conditional marketing authorisation. *European Medicines Agency*, disponible à l'URL : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>, 2020. [Citation : 10/10/2020.]
284. Cappadoro M. Thèse : *Accès précoce des médicaments sur le marché européen*, Marseille : Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie, 2017. [Citation le 13/10/2020]
285. European Medicines Agency. Human regulatory : Compassionate use. *European Medicines Agency*. Disponible à l'URL : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>. 2020. [Citation : 10 Octobre 2020.]
286. Agency, European Medicines. EMA : orphan medicines in the EU. *European Medicines Agency*, Disponible à l'URL : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu_en.pdf). 2020. [Citation : 10/10/2020.]
287. EMA. *Orphan Medicines Figures (2000-2019)*. disponible à l'URL : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2019_en.pdf) 2019. [Citation le 13/10/2020]
288. Aarti Sharma, Abraham Jacob, Manas Tandon, and Dushyant Kumar, *Orphan drug: Development trends and strategies..* s.l. : Journal of Pharmacy and BioAllied Sciences, 2010, disponible à l'URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2996062/>, Vol. 2(4): 290–299. [Citation le 13/10/2020]
289. EvaluatePharma®. *Orphan Drug Report 2017*. s.l. : Evaluate, disponible à l'URL : <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EPOD17.pdf>, 2017. Vol. 4e édition. [Citation le 13/10/2020]
290. Kelly Davio. *GAO Finds Trouble With Orphan Drug Designations*. s.l. : AJMC the Center for Biosimilars®, disponible à l'URL : <https://www.centerforbiosimilars.com/view/gao-finds-trouble-with-orphan-drug-designations>, 2018. [Citation le 13/10/2020]

291. Loughnot D. *Potential Interactions of the Orphan Drug Act and Pharmacogenomics: A Flood of Orphan Drugs and Abuses?* Boston University School of Law : American Journal of Law and Medicine, 2005. Vol. 31, pp 350-380. [Citation le 13/10/2020]
292. Picavet E, Doods M, Cassiman D, Simoens S. *Drugs for rare diseases: influence of orphan designation status on price.* s.l. : Appl Health Econ Health Policy, disponible sur PubMed à l'URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21682354/>, 2011. Vol. 1;9(4):275-9. [Citation le 23/10/2020]
293. Hoen, Ellen F.M. 't. *The Global Politics of Pharmaceutical Monopoly Power.* Diemen : AMB Publishers, 2009.
294. Beall, Randall Kuhn & Reed F. *The time for pharmaceutical compulsory licensing has expired,* s.l. : Nature Medicine 18, 1168 (2012), Disponible à l'URL: <https://www.nature.com/articles/nm0812-1168,2012>. . [Citation le 23/10/2020]
295. Patrice Trouiller, Christine Chevallier- Brilloit. "Diffusion et accès à l'innovation médicale dans les pays en voie de développement. Une bataille perdue?" *Presses de Sciences Po, "les tribunes de la santé"*. Presses de Sciences Po, 2004, Vol. 2004/1, n°2.
296. Huys, Hilde Stevens and Isabelle. "Innovative Approaches to Increase Access to Medicines in Developing Countries" *Frontiers in Medicine.* Ressource disponible en ligne, à l'URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725781/>, 2017, Vol. 4: 218. [Citation le 23/10/2020]
297. Towse, Adrian. *A Review of IP and Non-IP Incentives for R&D for Diseases of Poverty. What Type of Innovation is Required and How Can We Incentivise the Private Sector to Deliver It?* . s.l. : Final Report for CIPIH, disponible à l'URL : <https://www.who.int/intellectualproperty/studies/en/A.Towse.pdf>, 2005. [Citation le 23/10/2020]
298. Scrip World Pharmaceutical News. *Should pharmaceuticals be allowed to transfer marketing rights for neglected diseases?* . disponible à l'URL : [https://www.mmv.org/sites/default/files/uploads/docs/publications/5-ShouldPharma\\_12.pdf](https://www.mmv.org/sites/default/files/uploads/docs/publications/5-ShouldPharma_12.pdf), s.l. : T&F Informa UK, 2005. [Citation le 23/10/2020]
299. Colombani, Pascaline. Les « Patent pools » de la nécessité économique de constituer des patent pools. *Avocats-Publishing.* Disponible à l'URL: <http://avocats-publishing.com/LES-PATENT-POOLS>, 26 Septembre 2008. [Citation : 30 Octobre 2020.]
300. Medicines Patent Pool. Qui sommes-nous. *Medicines Patent Pool.* Disponible à l'URL : <https://medicinespatentpool.org/fr/>. [Citation : 2/11/2020.]
301. Esteban Burrone, Dzintars Gotham, Andy Gray, Kees de Joncheere, Nicola Magrini, Yehoda M Martei, Charles Gore & Marie Paule Kieny. Bulletin of the World Health Organization . *Patent pooling to increase access to essential medicines.* s.l. : WHO, ressource disponible en ligne à l'URL : <https://www.who.int/bulletin/volumes/97/8/18-229179/en/>, 2018. Vol. 97:575-577. [Citation le 23/10/2020]
302. *Spurring New Research For Neglected Diseases.* Anderson, Gerard F. 6, s.l. : Health Affairs, 2009, Vol. Vol. 28.
303. Jeremy Barofsky, Jake Schneider. *Promoting Private Sector Involvement in Neglected Tropical Disease Research and Development* . Disponible à l'URL : [https://www.brookings.edu/wp-content/uploads/2017/12/br\\_health4\\_optimized\\_final.pdf](https://www.brookings.edu/wp-content/uploads/2017/12/br_health4_optimized_final.pdf), s.l. : Brookings Private Sector Global Health R&D Project , 2017. [Citation le 23/10/2020]
304. The Results for Development Institute . *R&D Tax Credits A Tool to Advance Global Health Technologies?* CENTER FOR GLOBAL HEALTH R&D POLICY ASSESSMENT Disponible à l'URL : <https://r4d.org/wp-content/uploads/RD-Tax-Credits-A-Tool-to-Advance-Global-Health-Technologies.pdf>, S.l. :, 2011. [Citation le 23/10/2020]

305. USP CIPIH Advisory Panel International Health Expert Committee of USP's Council of Experts . *How Does the Regulatory Framework Affect Incentives for Research and Development?* s.l. : Ressource accessible en ligne, disponible à l'URL : <http://158.232.12.119/intellectualproperty/submissions/USPCIPIH.pdf>, 2005. [Citation le 23/10/2020]
306. Timmermans, Karin, *Harmonization, regulation, and trade: interactions in the pharmaceutical field.* Disponible à l'URL : [https://www.jstor.org/stable/45138273?seq=1#metadata\\_info\\_tab\\_contents](https://www.jstor.org/stable/45138273?seq=1#metadata_info_tab_contents), s.l. : International Journal of Health Services, 2004, Vol. vol. 34, no. 4, 2004, pp. 651–661. [Citation le 18/10/2020]
307. Mary Moran, Nathalie Strub-Wourgaft, Javier Guzman, Pascale Boulet, Lindsey Wu, Bernard Pecoul. *Registering New Drugs for Low-Income Countries: The African Challenge.* Issue 2, s.l. : PLoS Medicine, 2011, Vol. Vol. 8. ht
308. The George Institute for Global Health, Drugs for Neglected Diseases Initiative. *Registering new drugs: the African context.* s.l. : Ressource en ligne, disponible à l'URL : <https://dndi.org/news/2010/registering-new-drugs-african-context/>, 2010. [Citation le 18/10/2020]
309. Organisation Mondiale de la Santé. *Préqualification des médicaments par l'OMS.* OMS. Disponible à l'URL : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/prequalification-of-medicines-by-who>, 2013. [Citation : 12 Novembre 2020.]
310. European Medicines Agency. *Medicines for use outside the European Union.* s.l. : *Ressources de l'European Medicines Agency*, disponibles à l'URL : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/medicines-use-outside-european-union>, 2015-2020. [Citation le 18/10/2020]
311. FDA. *Tropical Disease Priority Review Voucher Program.* FDA. disponible à l'URL : <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/tropical-disease-priority-review-voucher-program>, 15 Juillet 2020. [Citation : 12 Novembre 2020.]
312. PATH. *The Meningitis Vaccine Project: A groundbreaking partnership.* PATH. Disponible à l'URL : <https://www.path.org/articles/about-meningitis-vaccine-project/>, 13 Juin 2015. [Citation : 8 Novembre 2020.]
313. IFPMA. *Technology Transfer: a Collaborative Approach to Improve Global Health.* Disponible à l'URL : [https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/01/IFPMA\\_Technology\\_Transfer\\_Booklet\\_2011.pdf](https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/01/IFPMA_Technology_Transfer_Booklet_2011.pdf) s.l. : IFPMA, 2011. [Citation le 18/10/2020]
314. DNDi. *An Innovative Approach to R&D for neglected patients ten years of experience & lessons learned by DNDi.* Disponible à l'URL : [https://dndi.org/wp-content/uploads/2009/03/DNDi\\_Modelpaper\\_2013.pdf](https://dndi.org/wp-content/uploads/2009/03/DNDi_Modelpaper_2013.pdf)] s.l. : DNDi, 2014. [Citation le 18/10/2020]
315. DNDI. *Phase II/III studies show high efficacy and safety of fexinidazole, the first oral treatment for sleeping sickness.* Genève : Ressources en ligne de la DNDI, disponibles à l'URL : <https://dndi.org/press-releases/2017/studies-show-high-efficacy-and-safety-of-fexinidazole-the-first-oral-treatment-for-sleeping-sickness/>, 2017. [Citation le 18/10/2020]
316. *Building local research and development capacity for the prevention and cure of neglected diseases: the case of India.* Modi, Hannah E. Kettler & Rajiv. Disponible à l'URL : <https://www.scielosp.org/pdf/bwho/2001.v79n8/742-747/en>, s.l. : Bulletin of the World Health Organization, 2001, Vol. 79: 742–747. [Citation le 18/10/2020]
317. Neau P et al. *Innovative Partnerships for the Elimination of Human African Trypanosomiasis and the Development of Fexinidazole.* s.l. : Trop Med Infect Dis, MDPI,

disponible à l'URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7157581/>, 2020. Vol. 5(1): 17. [Citation le 18/11/2020]

318. Leyronas S, Coriat B, Legroux N. "Un médicament sans brevet pour vaincre enfin la maladie du sommeil". s.l. : Article en ligne, journal *The Conversation*, disponible à l'URL : <https://theconversation.com/un-medicament-sans-brevet-pour-vaincre-enfin-la-maladie-du-sommeil-113883>, 2019. [Citation le 18/11/2020]

319. KANDE V. "Pivotal Study of Fexinidazole for Human African Trypanosomiasis in Stage 2. Congo, République Centrafricaine, RDC" : *US National Library of Medicine*, disponible à l'URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01685827>, 2012-2018. [Citation le 18/11/2020]

320. Drugs for Neglected Diseases. "Efficacy and Safety of Fexinidazole in Patients With Stage 1 or Early Stage 2 Human African Trypanosomiasis (HAT) Due to T.b. Gambiense: a Prospective, Multicentre", Open-label Cohort Study, plug-in to the Pivotal Study. Kinshasa : US National Library of Medicine, disponible à l'URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02169557>, 2014-2020. [Citation le 18/11/2020]

321. Drugs for neglected Diseases, "Efficacy and Safety of Fexinidazole in Children at Least 6 Years Old and Weighing Over 20 kg With Human African Trypanosomiasis (HAT) Due to T.b. Gambiense: a Prospective, Multicentre, Open Stud"y, plug-in to the Pivotal Study. Kinshasa : US National Library of Medicine, disponible à l'URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02184689>, 2014-2020. [Citation le 18/11/2020]

322. Kande V, Kumeso B. *Fexinidazole in Human African Trypanosomiasis Due to T.b. Gambiense at Any Stage*. Congo, Guinea : US National Library of Medicine, 2017-2019.

323. DNDi. Fexinidazole for T.b. gambiense. Genève : Ressources web du DNDI, disponible à l'URL : <https://dndi.org/research-development/portfolio/fexinidazole/>, 2020. [Citation le 18/11/2020]

324. Organisation Mondiale de la Santé. *Application for inclusion of Flexinidazole in the WHO model list of essential medicines (adults and children. Application for inclusion in WHO Model List of Essential Medicines 28-Nov-2018 - fexinidazole*. s.l. : Ressources en ligne de l'OMS, disponible à l'URL : [https://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/22/applications/FexinidazoleEM\\_Lapplication-20181128V1-1.pdf?ua=1](https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/22/applications/FexinidazoleEM_Lapplication-20181128V1-1.pdf?ua=1), 2018. [Citation le 20/11/2020]

325. Santé, Organisation Mondiale de la. Fexinidazole. s.l. : Ressources en ligne de l'OMS, disponible à l'URL : <https://list.essentialmeds.org/recommendations/1146>, pas de date mentionnée. [Citation le 20/11/2020]

326. Pécol, Bernard. *Un modèle alternatif et innovant de Recherche et Développement pour garantir l'accès aux médicaments. Éditorial*. Paris : Med Sci, Vol. 32, n°12, 1049-1050. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163212001>, 2016 [Citation le 20/11/2020]

327. Orsi F. *Les faisceaux de droits Repenser la propriété*, Rencontres mondiales du logiciel Libre. Montpellier : Institut de Recherche pour le Développement, disponible à l'URL : <https://2014.rml.info/slides/329/Orsi-MontpRML2014.pdf>, 2014. [Citation le 20/11/2020]

328. F, Orsi. *Elinor Ostrom et les faisceaux de droits : l'ouverture d'un nouvel espace pour penser la propriété commune*. s.l. : Revue de la régulation disponible à l'URL : <https://journals.openedition.org/regulation/10471#quotation>, 2e semestre / Autumn 2013, mis en ligne le 14 février 2014,. Vol. 14. [Citation le 20/11/2020]

329. André, JB. Sanofi soumet le dossier du féxinidazole à l'EMA. s.l. : Article en ligne de Boursier.com, disponible à l'URL : <https://www.boursier.com/actions/actualites/news/sanofi-soumet-le-dossier-du-fexinidazole-a-l-ema-755296.html>, 2018. [Citation le 20/11/2020]

330. SANOFI. Document d'enregistrement universel 2019 incluant le rapport financier annuel. s.l. : Ressources web de Sanofi, disponibles à l'URL : <https://www.sanofi.com/>

/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/common/docs/investors/2020\_03\_23\_Sanofi-Documents-enregistrement-universel-2019-accessible.pdf?la=fr&hash=B4B4AA4E1FB8B0CA, 2019. [Citation le 25/11/2020]

331. Organisation Mondiale de la Santé. Prequalification of medicines by WHO. s.l. : Ressources en ligne de l'OMS, disponible à l'URL : <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/prequalification-of-medicines-by-who>, 2013. [Citation le 25/11/2020]

332. Pelfrene E, Harvey Allchurch M, Ntamabyaliro N, Nambasa V, Ventura FV, Nagercoil N, et al. The European Medicines Agency's scientific opinion on oral fexinidazole for human African trypanosomiasis. s.l. : PLoS Negl Trop Dis , 2019. Vol. 13.