

5.4 Discussion

5.4.1 Faisabilité et limites de l'étude

5.4.1.1 Difficultés liées à la collecte des médicaments

En Côte d'Ivoire, vendre des médicaments en dehors des officines est une activité illégale plus ou moins tolérée selon les villes du pays. Par conséquent, les vendeurs de rue peuvent être parfois difficiles à trouver et particulièrement méfiants : à San Pedro par exemple, il n'y a pas de points de vente fixes et visibles comme à Abidjan, les vendeurs sont ambulants et parcourent la ville à la recherche de leurs clients. À Gagnoa et Yamoussoukro, il y a des vendeurs fixes, mais ils cachent les produits pharmaceutiques derrière d'autres articles tels que des cosmétiques, des produits ménagers ou des vêtements, afin de ne pas être appréhendés par les autorités. Dans tous les cas, l'achat des échantillons doit se faire avec discrétion, de façon à ne pas attirer l'attention des personnes alentour, sous peine de se voir refuser l'accès aux médicaments. Ces différences entre les zones géographiques n'ont pas facilité la mise en place d'un plan de sondage uniforme et réellement aléatoire lors de notre étude (le vendeur choisit son client plutôt que l'inverse). Les difficultés de collecte, liées à l'illégalité du commerce en lui-même, sont vraisemblablement aggravées dans le cas où le vendeur fournit sciemment des médicaments d'origine frauduleuse (en opposition aux médicaments provenant du circuit officiel de distribution et qui sont donc autorisés à la vente dans le pays). En effet, il aura certainement tendance à être plus méfiant, et à ne pas vendre sa marchandise auprès de clients inconnus ou bien à ne montrer que les produits qu'il estime le moins compromettants. Cela conduit à une vraisemblable sous-estimation de la prévalence des contrefaçons dans notre étude. Pour tenter d'éviter ce problème, nous avons recruté des enquêteurs locaux brièvement formés à la collecte, mais il est difficile de dire si cette méthode a été efficace. Afin de mieux maîtriser la phase d'échantillonnage, une solution serait de limiter une prochaine étude aux marchés illicites « ouverts », tels que celui d'Abidjan où toutes les marchandises sont exposées, permettant ainsi une collecte plus contrôlée.

5.4.1.2 Difficultés liées à la méthode d'enquête

L'authentification des médicaments a été réalisée selon la méthodologie de l'OMS qui prévoit de mener des enquêtes auprès des autorités de régulation pharmaceutique et des industriels. La première difficulté de cette démarche est de réussir à trouver les coordonnées des bons interlocuteurs. La plupart des services publics qu'il nous fallait contacter possédait un site Internet, ce qui nous a permis d'obtenir rapidement leur adresse postale. Cependant, comme aucun nom particulier n'avait été précisé sur les courriers, il est arrivé que les envois s'égarèrent au sein même des agences. Dans plusieurs cas (agences belge et indiennes), il a fallu renvoyer les questionnaires après s'être renseigné sur le nom des personnes en charge de ce type de demande. Même après avoir pris ces précautions, il a fallu parfois envoyer une nouvelle fois les courriers parce que nos contacts avaient été mutés ou avaient pris leur retraite sans transmettre notre demande à leur successeur (cas des autorités indiennes). Quant aux industriels, la tâche s'est avérée beaucoup plus difficile : le principe de départ était d'utiliser les adresses mentionnées sur le packaging des médicaments et, à défaut, de les demander aux autorités de régulation pharmaceutique. En pratique, cette technique a très vite montré ses limites. En effet, certaines des adresses mentionnées étaient factices ou n'étaient plus à jour et les courriers nous sont revenus entre 1 et 3 mois après l'envoi initial. Parfois, ils ne sont pas revenus du tout ce qui a retardé encore la découverte du problème. Dans tous les cas, il a fallu mener des recherches secondaires auprès des autorités ou par Internet afin de trouver les adresses auxquelles il était possible de joindre les industriels impliqués dans la fabrication et/ou la commercialisation des médicaments collectés. Il est à noter que le fait d'envoyer différentes demandes successives aux autorités n'a pas facilité nos relations avec elles et a sans doute dû entacher notre crédibilité. De plus, les réponses des autorités nous sont souvent arrivées trop tardivement pour que nous puissions réussir à contacter les industriels avant la fin de l'étude. Enfin, tout comme pour les envois destinés aux autorités, les courriers se sont souvent perdus au sein des entreprises faute d'avoir indiqué précisément le nom d'un destinataire. Il semble que beaucoup d'industries ne savaient pas à qui transmettre notre demande, entraînant un va-et-vient des courriers qui finissaient sans doute par être oubliés au fond d'un tiroir. En conclusion, il aurait été possible d'améliorer la couverture de notre enquête et le taux de réponse si des contacts directs avec les futurs enquêtés avaient été établis avant l'envoi des questionnaires afin de vérifier les adresses et d'obtenir le nom des correspondants. Cependant, cette méthode étant particulièrement chronophage, elle aurait nécessité d'allonger la durée de l'étude.

Une fois les courriers arrivés entre les bonnes mains, le taux de participation a été relativement bon (72,2% pour les autorités et 67,3% pour les industriels), même si le délai de réponse pouvait parfois être assez long (jusqu'à 7 mois). Sachant que l'un des principaux écueils associés aux enquêtes postales est leur faible taux de réponse, nous avons prévu des relances très fréquentes par tous les moyens de communication possibles. Cette période de suivi s'est étalée sur 8 mois, c'est-à-dire plus de la moitié de la durée totale de cette étude, et elle a nécessité le travail d'une personne à temps plein. Au vu du temps passé pour effectuer la relance, une étude à plus grande échelle nécessiterait certainement d'employer des enquêteurs supplémentaires.

Lors du travail de suivi, nous avons constaté que la relance téléphonique favorisait considérablement la participation des industriels car elle permettait de répondre aux questions qu'ils pouvaient se poser : en effet, certains d'entre eux ne voyaient pas l'intérêt de lutter contre les éventuelles contrefaçons de leurs produits, y voyant une sorte de publicité, et d'autres n'étaient pas très rassurés quant à la nature de notre recherche (recherche scientifique ou contrôle déguisé). Nous en avons donc conclu qu'il serait nécessaire d'améliorer la lettre d'introduction accompagnant les questionnaires afin d'y développer les parties relatives à la présentation de notre laboratoire, aux objectifs de notre étude et aux enjeux économiques et sanitaires liés à la contrefaçon pharmaceutique.

Par ailleurs, la relance s'est avérée plus difficile que prévu en raison des différentes langues parlées par nos interlocuteurs. Ainsi, même si l'anglais est une des langues officielles de l'Inde, il a été parfois impossible de se faire comprendre lors d'échanges téléphoniques avec le personnel gouvernemental ou les industriels. De plus, certains employés de sociétés pharmaceutiques chinoises ne parlaient pas l'anglais ce qui a nécessité de recourir au service d'une étudiante chinoise pour traduire les courriers qui leur étaient destinés. Pour certaines d'entre elles, une relance aurait été nécessaire mais elle n'a pas toujours été possible en raison de cette barrière linguistique (l'étudiante chinoise n'a pas toujours été disponible). La présence d'un personnel polyglotte, et non pas seulement anglophone, semble donc plus qu'essentiel au bon déroulement de ce type d'étude.

Ceux qui n'ont pas répondu malgré nos relances répétées ont souvent fait preuve d'une mauvaise volonté évidente bien qu'indirectement exprimée : pour exemples, on peut mentionner le cas de certaines autorités indiennes qui promettaient à chaque relance de nous répondre rapidement mais sans jamais le faire, et ce jusqu'à ce que nous soyons obligés de clôturer l'étude. Il y a aussi le cas de l'industrie indonésienne DexaMedica où la personne en charge de notre demande était systématiquement en déplacement ou en congés (il y a eu plus de 10 relances téléphoniques sur 7 mois sans compter les relances par e-mail et par fax) et ne répondait à aucun des messages que nous lui laissions. Enfin, on peut citer le cas des Laboratoires Creat dont le département Assurance Qualité n'a pas souhaité recevoir nos appels sans fournir la moindre explication (refus transmis par la standardiste). Les raisons de ces réticences peuvent être variées mais, dans certains cas, les médicaments concernés par les investigations étaient fortement suspectés de présenter des irrégularités. Cela viendrait appuyer l'idée que ce type d'étude, au sujet très sensible, semble particulièrement soumis au biais de non réponse. Il est bien sûr plus facile pour un fabricant de répondre lorsque le médicament qui lui a été envoyé a été reconnu comme authentique et ne présente pas d'anomalies engageant sa responsabilité.

L'hypothèse d'une surreprésentation des cas de contrefaçon parmi les médicaments dont l'investigation d'authenticité n'a pas pu aboutir, est ici tout à fait plausible.

Enfin, la longueur du questionnaire envoyé aux industriels semble avoir eu un impact négatif sur la participation spontanée (sans relance) à notre étude. Bien que ce questionnaire soit en fait relativement court à remplir, il est fort probable qu'il ait eu parfois un effet décourageant, d'après les commentaires qui nous ont été rapportés. Il avait été conçu dans l'idée d'identifier précisément les raisons pour lesquelles un fabricant authentifiait ou n'authentifiait pas le médicament soumis à son attention. Pour ce faire, le questionnaire reprenait une liste assez détaillée de paramètres à vérifier et demandait, pour chacun d'entre eux, un résultat exprimé par oui ou par non. Afin d'améliorer le taux de réponse sans relance, il a été décidé de le simplifier au maximum lors d'une prochaine utilisation.

5.4.1.3 Difficultés liées à la procédure d'identification des contrefaçons

5.4.1.3.1 Restriction d'utilisation

La procédure d'investigation de l'authenticité des médicaments nécessite d'avoir un minimum d'informations sur l'origine et sur l'identité des produits, telles qu'elles ont été déclarées par le fabricant ou l'exploitant, et non pas telles qu'elles peuvent être présentées au client par un revendeur lorsque le produit a

été déconditionné. Il est donc obligatoire de disposer du packaging d'origine, boîte ou au moins conditionnement secondaire, ce qui est loin d'être le cas pour une proportion non négligeable de médicaments disponibles sur les marchés illicites. Cette technique de détection n'est donc pas applicable à toutes les situations.

5.4.1.3.2 Imprécision de la définition des médicaments contrefaits

La définition de l'OMS est assez généraliste et il a été relativement difficile de définir clairement, en préalable à cette étude, ce qui entrait dans le cadre de cette définition et ce qui n'y entrait pas (cas des médicaments *look-alikes* par exemple). Qui plus est, la littérature scientifique est assez pauvre sur ce sujet et ne nous a pas permis d'aborder cette thématique en toute connaissance de cause. C'est seulement au fur et à mesure des investigations, à la lumière des réponses fournies par les autorités de régulation pharmaceutique et les industriels, que s'est dessinée une typologie du médicament contrefait. Cela n'a pas toujours facilité le travail d'authentification, certaines investigations engendrant plus de questions que de réponses et nécessitant souvent d'autres recherches. Cette progression à tâtons a diminué notre capacité à détecter les contrefaçons, certaines enquêtes n'ayant pas fini dans le temps imparti pour cette étude.

5.4.1.3.3 Véracité des réponses

Cette méthode de détection des contrefaçons étant basée sur la participation des industries pharmaceutiques et des autorités de régulation pharmaceutique, nous avons d'emblée adopté le postulat selon lequel toutes les réponses devaient être considérées comme dignes de confiance et sincères. Cependant, il est évident que les fabricants impliqués dans des fraudes, telles que la production de médicaments usurpant partiellement l'identité d'autres produits, n'allaient pas avouer la nature de leurs activités. Lorsqu'ils ont répondu à notre questionnaire, certains ont déclaré habilement que les produits soumis à leur attention étaient bien authentiques car effectivement fabriqués par leur société. Le plus souvent, ces réponses nous ont été transmises par les autorités sanitaires locales qui, par ignorance ou par intérêt, confirmaient pour leur part la légalité du ou des médicament(s) concerné(s). Lorsque nous disposions d'indications allant à l'encontre des réponses obtenues, nous n'avons pas tenu compte de ces dernières. Dans quelques cas cependant, des médicaments suspectés d'imiter d'autres produits ont dû être classés comme authentiques, faute d'avoir pu trouver les originaux.

Les réponses fournies par les différentes agences de régulation pharmaceutique ont révélé d'assez importants dysfonctionnements du système d'enregistrement des médicaments. En effet, dans le cas de l'Inde, la loi interdit clairement la commercialisation de médicaments *look-alikes*, mais la plupart des produits collectés dans notre étude sont légalement enregistrés auprès des autorités. L'Inde est le seul pays du monde à avoir décentralisé le contrôle et l'enregistrement des médicaments, ces fonctions étant menées de façon indépendante par chaque État. Cette organisation est particulièrement inappropriée lorsqu'on sait que les autorités étatiques, au moment d'accorder une licence pour la fabrication d'un nouveau produit, n'ont aucun moyen de vérifier si celui-ci ne va pas porter atteinte aux droits d'un autre médicament déjà enregistré sur le marché indien¹¹⁸. En effet, « ni le contrôleur général des médicaments de l'Inde ni les autorités de régulation pharmaceutique étatiques ne sont obligés d'avoir la liste actualisée des différents noms de marque utilisés par les différentes compagnies »¹¹⁹. Récemment, dans le but de diminuer le nombre de médicaments contrefaits « autorisés », les agences du médicament de Delhi et du Karnataka ont imposé qu'une recherche d'antériorité soit réalisée auprès de l'Office des marques avant tout accord de licences^{118, 120}. Reste maintenant à savoir si les autres États indiens suivront ces initiatives qui, seules, ne seraient malheureusement pas d'une grande utilité. Malgré ces mesures, tous les problèmes ne seraient cependant pas résolus car, en Inde comme dans beaucoup d'autres pays, il n'est pas obligatoire d'enregistrer le nom de marque des médicaments. Seulement, contrairement aux autres grands pays producteurs, cette absence de protection y est assez courante, ce qui explique en partie l'existence de nombreux produits aux noms identiques sur le marché¹¹⁹.

Enfin, il est difficile de croire que tous les médicaments contrevenant à la législation indienne mais légalement enregistrés l'aient été par ignorance. Il est bien connu que les autorités de régulation pharmaceutique des pays en voie de développement ont une capacité limitée à fonctionner en raison de l'inadéquation entre les ressources allouées et leurs activités de contrôle, et du manque de personnel. Ainsi, bien que les lois existent, elles sont rarement appliquées. Mais le problème le plus important engendré par le manque d'argent est la corruption. En Inde, où sont fabriqués la plupart des médicaments contrefaits trouvés en Côte d'Ivoire, la corruption généralisée qui règne dans le système de contrôle des médicaments est souvent

dénoncée¹²⁰. Le commerce des contrefaçons semble, de plus, avoir de forts appuis politiques^{121, 122}.

5.4.1.4 Des tests de laboratoire insuffisants

La première difficulté a concerné le manque de disponibilité des médicaments sur le marché illicite. Théoriquement, pour pouvoir réaliser les investigations nécessaires (tests de laboratoire et enquêtes sur l'authenticité des échantillons) selon les recommandations internationales, il aurait été nécessaire de collecter plus de 50 unités par échantillon. Or, il est rare de trouver cette quantité chez un vendeur de rue, les numéros de lot différant souvent. Les réalités du terrain nous ont donc poussés à devoir adapter les modalités des tests de laboratoire qui ont dû être réalisés sur un nombre d'unités bien inférieur à ce qui est normalement requis par les différentes pharmacopées. Par conséquent, il est possible que la précision des dosages en ait été affectée. L'interprétation des résultats doit donc être faite avec précautions.

Par ailleurs, il faut aussi rappeler que les méthodes d'analyse pour les produits finis, décrites dans la United States Pharmacopoeia (USP) ou la British Pharmacopoeia (BP), ne sont pas toujours applicables à ceux-ci, les excipients utilisés pouvant entraîner une perte de la spécificité. Les méthodes de dosage des produits finis sont censées avoir été mises au point et validées par le fabricant utilisant les critères définis dans les Bonnes Pratiques de Laboratoire et l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). La personne chargée du contrôle qualité externe doit en théorie disposer de ce référentiel analytique sous peine de donner des résultats erronés par manque de précision ou défaut d'exactitude. Ce n'est bien sûr pas le cas dans la grande majorité des études qualité réalisées sur le terrain aussi bien que dans la nôtre. Encore une fois, les résultats des dosages sont donc à prendre avec prudence, en particulier pour ceux dont les valeurs sont non-conformes mais proches des normes.

Enfin, les tests de laboratoire réalisés dans cette étude sont insuffisants pour juger de la qualité globale d'un produit pharmaceutique. La vérification de l'identité et du dosage du ou des principe(s) actif(s) donne juste l'assurance que le médicament présente les caractéristiques essentielles minimales nécessaires à son efficacité et son innocuité. Faute de temps et de moyens financiers, d'autres tests tels que l'uniformité de masse ou le temps de désagrégation n'ont pas pu être effectués. Or, même si un médicament comporte le bon principe actif en quantité suffisante, son efficacité peut être dangereusement diminuée (modification de la biodisponibilité) s'il n'est pas conforme aux normes de dissolution⁷⁶. Plusieurs études montrent que le nombre de produits ne satisfaisant pas à ces normes est relativement important dans les pays en voie de développement (de 12% à 91% selon les études et les DCI)^{123, 124}. Par conséquent, il est fort probable que le pourcentage de médicaments non-conformes trouvé lors de ce travail soit en deçà de la réalité.

5.4.1.5 Représentativité

Le choix des lieux de prélèvement n'a pas été conçu dans le but d'obtenir un échantillonnage représentatif du marché illicite, aucune donnée n'ayant permis d'évaluer l'étendue et les caractéristiques de ce dernier en Côte d'Ivoire. Un biais a même été introduit volontairement dans l'étude en choisissant des villes susceptibles d'abriter un plus grand nombre de médicaments contrefaits que les autres, afin de satisfaire aux objectifs qui étaient de mettre en application la méthode de détection de l'OMS et de dresser une typologie du médicament contrefait. Ainsi, les résultats exposés dans ce travail ne peuvent être généralisés à l'ensemble du marché de rue de Côte d'Ivoire mais reflètent la situation du secteur informel pharmaceutique d'Abidjan, de Gagnoa, de Yamoussoukro et de San Pedro en 2004.

5.4.2 Caractéristiques de la contrefaçon pharmaceutique sur le marché illicite de Côte d'Ivoire

Dans un premier temps, il faut rappeler que le terme contrefaçon est ici lié à une définition de santé publique, celle de l'OMS, qui n'a absolument aucune valeur légale. Dans le cadre de ce travail de recherche, les produits qui nous semblaient répondre à cette définition ont été déclarés contrefaits. Cela ne signifie nullement que toutes les industries impliquées dans leur production sont sanctionnables civilement et/ou pénalement. En effet, les situations peuvent être très différentes selon les pays, dépendant de la législation en vigueur et de la jurisprudence, et selon le degré de protection des médicaments copiés.

Dans cette étude, 17% des médicaments collectés se sont avérés être des contrefaçons. Ce chiffre est certainement sous-évalué en raison d'un probable biais de non-réponse (cf. 5.4.1.2) et de la difficulté de

détecter les médicaments usurpant l'identité d'autres produits si ces derniers ne font pas partie des échantillons ou ne sont pas très connus. Bien qu'on ne puisse pas extrapoler ces résultats à l'ensemble du marché illicite de Côte d'Ivoire (cf.5.4.1.5), ils permettent d'apprécier, pour la première fois, l'étendue du problème dans les circuits pharmaceutiques parallèles. Compte tenu du peu de données disponibles et des grandes dissemblances méthodologiques des quelques études existantes, il est difficile de comparer ce chiffre avec d'autres estimations. Ce que l'on peut dire, c'est que cette proportion de médicaments contrefaits est loin d'atteindre les 60% parfois avancés pour certains pays d'Afrique⁶⁶.

Parmi les trois classes thérapeutiques étudiées, toutes sont touchées par la contrefaçon. Cependant, on observe qu'il y a significativement plus de médicaments contrefaits parmi les analgésiques et les antiparasitaires que parmi les antibiotiques ($p = 0,007$). Ces résultats diffèrent des estimations fournies par l'OMS : d'après leur base de données basée sur la déclaration volontaire, les antibiotiques seraient la classe thérapeutique la plus contrefaite dans les pays en voie de développement, loin devant les antiparasitaires et les analgésiques^{28, 71}. Cependant, en raison du manque de représentativité de notre étude et des données de l'OMS, cette dissemblance ne permet malheureusement pas de tirer de conclusions quant à une éventuelle spécificité des contrefaçons sur le marché illicite ivoirien.

Il a déjà été montré que le prix des médicaments pouvait servir de facteur prédictif pour détecter les contrefaçons dans le cadre de comparaisons entre des produits authentiques et leurs copies, un prix de vente significativement plus bas que celui du médicament de référence ayant, dans certains cas, une valeur prédictive positive de 100%³². Cependant, rien de tel n'a pu être mis en évidence dans ce travail, le prix des médicaments contrefaits ne montrant pas de tendance particulière par rapport aux autres. Ceci s'explique sans doute par le fait que les contrefaçons détectées contenaient, à une exception près, le principe actif en quantité supérieure à 70% de la teneur attendue, contrairement à l'étude précédemment citée où tous les produits contrefaits étaient sans principe actif.

Presque deux tiers des contrefaçons détectées sont des usurpations partielles d'identité, qui ont pour caractéristique d'imiter le packaging d'un autre produit du marché sans pour autant se réclamer du fabricant authentique. Dans ces cas-là, les faussaires exploitent souvent les failles existant dans la protection de certains médicaments et profitent des faiblesses de la législation sur les droits de propriété intellectuelle. Ils font ainsi acte de prudence et tentent apparemment de limiter au maximum les risques inhérents à leurs activités. La totalité des contrefaçons par usurpation partielle de l'identité viennent d'Inde. Ce type de fraude semble y être une spécialité, comme le rapportent certains articles locaux déplorant l'étendue du problème dans leur pays¹²⁵. La contrefaçon par usurpation totale de l'identité (copie à l'identique d'un autre médicament) apparaît de façon très limitée dans cette étude (8% des cas). Or, ce type de contrefaçon représente la quasi-totalité des cas portés à la connaissance du public, laissant ainsi à penser qu'ils sont largement majoritaires sur le marché mondial. La raison en est sûrement que dans les circuits légaux, qui retiennent l'attention des médias et du monde développé, seules les contrefaçons « à l'identique » ainsi que les falsifications de dates de péremption sont susceptibles d'exister, contrairement au secteur informel où toutes sortes de fraudes relativement grossières peuvent être utilisées sans attirer l'attention.

Près de 94% des produits contrefaits collectés sur le marché illicite sont originaires d'Inde, les autres provenant de Chine. Cette constatation rejoint celle de l'OMS qui avait annoncé, il y a quelques années, que 35% des médicaments contrefaits dont les cas leur avaient été rapportés avaient été produits en Inde¹²⁶. Cette déclaration, avait permis au monde entier de désigner ce pays comme le leader mondial de la contrefaçon pharmaceutique, malgré le manque de fiabilité des données sources^{63, 122, 127}. Les autorités du Nigeria se sont basées quant à elle sur leurs propres observations pour appuyer cette idée¹²⁸. La Chine, seconde pourvoyeuse de contrefaçons dans notre étude, est elle aussi accusée de participer de façon non négligeable à l'approvisionnement du marché en contrefaçons pharmaceutiques⁶⁴.

D'après nos investigations, trois fabricants (voire même seulement deux, car l'une des industries semble être une filiale de l'autre) sont responsables de la production de plus de 60% des médicaments contrefaits retrouvés dans notre étude. Or, ces produits ont été collectés dans 4 villes différentes du pays ce qui laisse supposer que ces contrefacteurs indiens bénéficient d'un vaste réseau de distribution en Côte d'Ivoire. Quelques informations nous permettent de dire que leur voie d'entrée principale serait sans doute le Nigeria, la plupart des contrefaçons détectées copiant des médicaments légalement commercialisés dans ce pays ou tentant de se faire passer pour un produit autorisé par la NAFDAC (à noter qu'une grande partie des médicaments collectés, contrefaits ou pas, sont distribués au Nigeria). La perméabilité des frontières semble donc le principal problème expliquant la présence de contrefaçons sur le marché illicite de Côte d'Ivoire. Nous n'avons pas mis en évidence dans cette étude de médicaments contrefaits d'origine locale.

Contrairement à l'idée reçue qui veut que les médicaments contrefaits aillent de pair avec une absence ou

une insuffisance importante de principe actif, 12 % seulement des contrefaçons détectées lors de cette recherche ont un dosage en principe actif non-conforme. Parmi ces produits, un seul présente une nonconformité grave qui se manifeste par une absence totale de substance active. Ceci va à l'encontre des résultats obtenus par d'autres équipes de chercheurs où un nombre inquiétant de médicaments contrefaits étaient dépourvus de toute activité thérapeutique ou propres à entraîner d'inquiétants dommages sanitaires^{32, 33, 72}. Cependant, ces études se sont souvent concentrées sur certains antipaludéens tels que l'artesunate et la mefloquine, des produits particulièrement sujets à la contrefaçon car très utilisés et relativement chers, dans des zones très touchées par le commerce illégal des médicaments (le Sud-Est asiatique). Comme précédemment évoqué, il est fort probable que la classe thérapeutique et l'origine géographique des médicaments soient des facteurs influençant l'épidémiologie du phénomène.

Les méthodes de détection qui se basent sur le postulat qu'un médicament contrefait est obligatoirement de très mauvaise qualité, c'est-à-dire bien en deçà des normes internationales, utilisent généralement des techniques analytiques de base telles que la CCM ou l'HPLC. Or, nous venons de voir que ces tests auraient été presque totalement inefficaces dans le cadre de notre étude puisque 1 seul médicament contrefait sur 49 présentait une irrégularité de nature à faire suspecter une fraude (pas de principe actif). En effet, la plupart des chercheurs admettent que, par défaut, un dosage en principe actif légèrement en dehors des limites est plus probablement le fait d'une malfaçon ou d'une détérioration du produit suite à de mauvaises conditions de stockage^{35, 129, 130}. Nos résultats prouvent que, dans certains cas, la méthode de détection des contrefaçons par investigation de l'authenticité ne peut être substituée par des méthodes utilisant des tests analytiques basiques, car ceux-ci s'avèrent inutiles face à des contrefaçons sophistiquées et ne permettent pas de conclure sur l'origine frauduleuse des non-conformités constatées.

5.4.3 Quelques données sur la qualité des médicaments du marché illicite

L'analyse de la qualité des médicaments vendus sur le marché illicite n'était pas l'objectif principal de cette étude. Les tests de laboratoire effectués avaient surtout pour but d'aider à détecter et à décrire d'éventuelles contrefaçons. Malgré les insuffisances de ces contrôles analytiques (cf. 5.4.1.4), quelques informations intéressantes peuvent être extraites de nos résultats.

Au total, 28% (82/293) des échantillons sont non-conformes aux normes de la pharmacopée américaine en terme de dosage en principe actif. À notre connaissance, il n'existe pas d'estimations autres que la nôtre concernant le marché de rue de Côte d'Ivoire. Bien que ne pouvant servir de point de comparaison pour des raisons méthodologiques (problèmes de représentativité principalement), nous pouvons citer à titre informatif les résultats d'études réalisées sur divers marchés illicites africains : au Cameroun, en 1993, 19,3% (47/244) des échantillons étaient non-conformes¹⁰³ ; à Niamey au Niger, la même année, cette proportion était de 9,5% (2/21)¹³¹; enfin au Nigeria, en 1989, 32% (155/486) des médicaments collectés ne satisfaisaient pas aux normes de qualité¹³².

De manière générale, il y a très peu de non-conformités graves parmi nos échantillons (2%) mais toutes concernent des antiparasitaires. On recense ainsi 5 sur-dosages importants en chloroquine (150 à 170% de la teneur indiquée sur le label) et 1 absence totale de principe actif (albendazole). Les risques encourus avec de tels médicaments sont, respectivement, l'apparition d'effets secondaires graves (arythmie cardiaque résistante) ou bien l'inefficacité thérapeutique. Les autres non-conformités sont des sous-dosages ou des surdosages situés en quasi-totalité à +/- 20% en dehors des limites de référence. La totalité des antibiotiques nonconformes était sous-dosée mais de façon tellement peu marquée, que le risque de sélection d'organismes résistants semble assez faible. Ainsi, malgré une proportion relativement élevée d'échantillons non-conformes, l'impact direct en terme de santé publique semble modéré, même s'il reste inacceptable. Cette conclusion n'est généralement pas retrouvée dans les autres recherches menées sur le marché parallèle africain: dans l'étude nigériane précédemment citée¹³², 10% des échantillons contenaient moins de 25% de la teneur indiquée en principe actif ou présentaient des constituants incorrects, altérés ou à teneur excessivement élevée, et 22% d'entre eux étaient dosés entre 25 et 89% de la teneur attendue. Au Cameroun, sur les 47 médicaments non-conformes, 16 ne contenaient pas le principe actif attendu¹⁰³.

Enfin, de façon assez curieuse, nous retrouvons plus de non-conformités parmi les médicaments authentiques que parmi ceux contrefaits. Cette différence pourrait être causée par un biais de non-réponse (23% des médicaments qui n'ont pas pu être authentifiés sont non-conformes). Cependant, même si tous les produits non authentifiés non-conformes étaient en réalité des contrefaçons, les problèmes de qualité étudiés ici seraient aussi fréquents chez les médicaments authentiques que contrefaits. Cela tend à prouver que la mauvaise qualité des produits de santé serait aussi bien un problème de conformité aux bonnes pratiques de

fabrication et de respect des conditions de stockage qu'un problème de falsification ou de production délibérément bâclée.

5.5 Conclusion de l'étude pilote

L'investigation de l'authenticité des médicaments est la seule méthode actuelle adaptée à la détection des contrefaçons pharmaceutiques telles que définies par l'OMS. Relativement récente, elle n'a été utilisée que rarement et toujours de façon incomplète, rendant difficile l'évaluation de sa faisabilité et de sa pertinence. L'étude pilote mise en place sur le marché illicite de Côte d'Ivoire a montré que cette méthode permettait de déceler un nombre non négligeable d'irrégularités frauduleuses, insoupçonnables via les méthodes analytiques habituellement employées dans le domaine de la contrefaçon pharmaceutique. Elle a permis aussi de dresser une typologie des médicaments contrefaits répondant aux critères de l'OMS, montrant que la copie et l'imitation ne sont pas les seules fraudes utilisées pour tromper le consommateur. Cependant, cette technique de détection présente des problèmes de sensibilité et semble difficilement applicable telle quelle en pratique courante, compte tenu du temps et du budget nécessaire à son bon fonctionnement. Dans le cadre des activités de contrôle des autorités nationales, l'investigation de l'authenticité des médicaments ne pouvant, en l'état des choses, être réalisée systématiquement, l'existence d'une phase de sélection préalable semble inévitable. Le problème de l'efficacité des méthodes de sélection reste donc entier, en particulier dans les pays en voie de développement où les ressources budgétaires sont faibles. Face à des contrefaçons sophistiquées, comme il en a été trouvé dans cette étude pilote, les tests de laboratoire d'identification et de dosage ainsi que les examens visuels classiques seraient en effet inutiles.

Par ailleurs, malgré les faiblesses méthodologiques de ce travail qui limitent la généralisation des résultats, des informations intéressantes sur les médicaments du marché de rue ont été obtenues. En effet, nous pouvons affirmer que la présence de médicaments contrefaits est une réalité incontestable du secteur informel, touchant près de 17% des produits dans cette étude, et semble être majoritairement le fait de fabricants indiens et chinois. Un contrôle renforcé au niveau des frontières et l'établissement de coopérations avec les pays voisins pourraient permettre de diminuer fortement l'afflux de ces médicaments en Côte d'Ivoire, en attendant la mise en place de réglementations vis-à-vis des marchés illicites. Nous pouvons aussi constater que la qualité des produits semble être un problème tout aussi important que celui de la contrefaçon. Cependant, la presque totalité des médicaments collectés n'étant pas enregistrés en Côte d'Ivoire et donc introduits illégalement dans le pays, il s'agirait là aussi de lutter plus efficacement contre les importations frauduleuses et les détournements, en conjuguant les efforts de la police, des douanes et des inspecteurs des autorités de régulation pharmaceutique.

6 Conclusion générale

À l'ère de la mondialisation, l'intensité des échanges commerciaux internationaux tend à s'accroître et favorise l'expansion incontrôlée de trafics illégaux, qui prennent souvent leur source dans des pays intermédiaires où la législation est défaillante et les autorités complaisantes. Récemment, la contrebande de médicaments contrefaits aurait atteint 10 à 15% du marché pharmaceutique mondial^{20, 41}. La lutte contre ces contrefaçons passe, entre autres, par leur détection précoce dans la chaîne de production et de distribution. Cependant, de nombreuses difficultés compliquent la mise en œuvre d'actions efficaces, la principale étant que nul ne s'est accordé sur une définition précise du médicament contrefait : il existe un fossé énorme entre les pays, certains ayant adopté des textes législatifs spécifiques et d'autres non, et une incompréhension mutuelle entre professionnels, les conceptions juridiques et sanitaires ne se recoupant que partiellement. En conséquence, l'objectif de la lutte ayant un contour flou et changeant, aucune méthode de détection ne peut se prévaloir d'être pertinente et exhaustive. Il serait urgent qu'une réelle coopération se crée et que les intérêts de toutes les parties soient pris en compte pour une lutte structurée et intelligente. En fait, un début de consensus a pris forme sous l'impulsion de l'Organisation Mondiale de la Santé, basé sur une version généraliste de la définition des médicaments contrefaits. On y met en avant la nécessité d'authentifier l'ensemble des mentions relatives à l'identité et l'origine du médicament et de prouver l'existence d'une intention délibérée avant toute conclusion définitive. Ayant voulu évaluer l'applicabilité d'une méthode de détection attachée à ces principes, l'étude pilote dont fait l'objet cette thèse a vu le jour. Il en ressort que ces nouveaux concepts sont de nature à faciliter la lutte contre de nombreux types de falsifications frauduleuses, nuisibles directement ou indirectement à la santé publique, et permettent de mettre en valeur la distinction qui

doit être faite entre mauvaise qualité et contrefaçon des médicaments. Cependant, des recherches devront être menées pour améliorer la précision de la définition de l'OMS, encore trop vague pour être pleinement efficace, et pour améliorer la faisabilité de la méthode de détection qui y est liée, celle-ci impliquant un partenariat franc et total entre les différentes autorités, les industries pharmaceutiques, les instituts de veille sanitaire et le public.