

Médicaments antipaludéens de mauvaise qualité : Combien en existe-t-il et où les trouve-t-on ?



Une femme obtenant des médicaments au Ghana.

Le programme lié à la qualité des médicaments mis en place par le Consortium sur la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (ACT), l'ACT Consortium, a permis de recueillir et d'analyser la qualité de plus de 10 000 médicaments fabriqués à base d'artémisinine et distribués dans six pays où le paludisme est endémique : le Cambodge, la Guinée équatoriale, le Ghana, le Nigéria, le Rwanda et la Tanzanie.

Les précédents rapports avaient indiqué que jusqu'à un tiers des médicaments antipaludéens faisaient l'objet d'une « contrefaçon ». Le programme lié à la qualité des traitements a révélé que les médicaments contrefaits ne sont en fait pas si nombreux que ce qui avait été précisé dans les précédents rapports. Néanmoins, les médicaments de qualité inférieure sont présents dans l'ensemble des pays étudiés et les comprimés utilisés en monothérapie sont toujours disponibles dans certains endroits.

Pourquoi les médicaments antipaludéens de mauvaise qualité sont-ils dangereux ?

Les médicaments **contrefaits** font l'objet d'une grande attention à l'échelle mondiale. Les médicaments **de qualité inférieure** soulèvent toutefois également de grandes inquiétudes, en particulier ceux qui contiennent trop peu d'ingrédients pharmaceutiques actifs (API pour Active Pharmaceutical Ingredients). Non seulement ils ne permettent pas de correctement traiter les patients, ce qui pourrait conduire à des conséquences fatales, mais il est également possible qu'ils contribuent à augmenter le risque de **résistance** aux ACT, qui représentent le traitement le plus efficace contre le paludisme.

Les comprimés utilisés en **monothérapie** sont également considérés comme l'un des principaux facteurs contribuant à l'augmentation du risque de résistance aux dérivés de l'artémisinine. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) incite vivement les pays où le paludisme est endémique à interdire ces monothérapies orales et à promouvoir l'accès à des ACT de bonne qualité.

Principales conclusions

En analysant les **10 079** échantillons recueillis, nous avons obtenu les résultats suivants :

Pays (Date de la collecte d'échantillon)	Échantillons	Marques	Qualité acceptable	Qualité inférieure	Contrefaçon	Comprimés utilisés en monothérapie à base d'artémisinine
Île de Bioko – Guinée équatoriale (2014)	677	142	91,0%	1,6%	7,40%	Identifiés
Cambodge (2010)	291	21	68,7%	31,3%	0 found	Identifiés
Ghana – Kintampo (2011)	257	31	63,0%	37,0%	0 found	Non identifiés
Nigéria – Métropole d'Enugu(2013)	3024	131	92,2%	6,6%	1,20%	Identifiés
Nigéria – Ville d'Ilorin (2013)	1450	77	91,5%	7,7%	0,80%	Identifiés
Rwanda (2008)	97	1	93,8%	6,2%	0 found	Non identifiés
Tanzanie (2010)	1737	37	88,0%	12,0%	0 found	Non identifiés
Tanzanie (2011)	2546	46	97,8%	2,20%	0 found	Non identifiés

Classification des médicaments utilisés dans le cadre du programme de l'ACT Consortium sur la qualité des médicaments

- Les médicaments affichant un **niveau de qualité acceptable** présentent une teneur en API indiqués dans la liste des ingrédients comprise entre 85 et 115 %, à la fois pour le médicament associé et les composés dérivés à base d'artémisinine.
- Les médicaments affichant un **niveau de qualité inférieur** peuvent être le résultat de contrôles de qualité insuffisants lors du processus de fabrication, ce qui signifie qu'ils contiennent moins de 85 % ou plus de 115 % de la quantité d'API indiqués dans la liste des ingrédients. Lorsque la teneur en API est inférieure à 85 %, il est possible que les médicaments contiennent des composés dégradés, notamment suite à un entreposage inapproprié, par exemple à des températures élevées ou dans des lieux humides.
- Les médicaments **contrefaits** (ou faux médicaments) ne contiennent aucun API inclus dans la liste des ingrédients et peuvent impliquer une fausse représentation de leur source ou de leur identité (un faux médicament pourrait indiquer l'existence d'un produit éventuellement contrefait ne respectant pas les droits de propriété intellectuelle ou pouvant porter atteinte au droit des marques de commerce).



Boîtes de médicaments antipaludéens contenant de l'artémisinine analysées par l'ACT Consortium

Comment avons-nous recueilli les médicaments ?

Les méthodes d'échantillonnage des médicaments étaient différentes selon les pays dans lesquels nous avons effectué nos travaux. D'une manière générale, les médicaments étaient principalement recueillis au sein de points de vente privés, notamment dans des pharmacies et des magasins vendant des médicaments. Dans certains pays, nous avons réalisé un sondage représentatif mené à l'échelle nationale tandis que dans d'autres pays, nous avons effectué des enquêtes au niveau local.

Sélection des points de vente

Dans plusieurs pays, nous avons commencé notre travail en utilisant une approche basée sur « l'échantillonnage de convenance », qui représente une méthode pilote en matière de recueil des échantillons et qui permet de développer des perspectives sur les différents types de points de vente et de marques de médicaments disponibles. Dans la plupart des pays, nous avons également mené une étude complète

ou **aléatoire** à partir de listes de points de vente privées obtenues auprès du Ministère de la santé (en les mettant à jour, au besoin) afin d'obtenir un échantillon représentatif.

Achat des médicaments

Une fois les points de vente sélectionnés, des échantillons de médicaments ont été recueillis en employant l'une des deux approches suivantes. Dans le cadre de l'approche liée au « **client mystère** », la personne achetant les médicaments se faisait passer pour un patient atteint du paludisme ou pour un membre de sa famille ; et dans le cadre d'une « **collecte d'échantillon déclarée** », nous informions les vendeurs que nous allions analyser la qualité des médicaments qu'ils vendaient.

Pays	Principale méthode de collecte des échantillons au sein des points de vente	Méthode de collecte des échantillons de médicaments
Île de Bioko – Guinée équatoriale (2014)	Aléatoire / Nationale	Client mystère et approche ouverte
Cambodge	Aléatoire / Nationale*	Client mystère et approche ouverte
Ghana	Aléatoire / 1 Site	Client mystère
Nigéria	Aléatoire / 2 Sites	Client mystère et approche ouverte
Rwanda	Inconnue / Nationale	Client mystère
Tanzanie	Aléatoire / Nationale	Approche ouverte

* dans les zones où le paludisme est endémique

Quelles méthodes avons-nous utilisé pour analyser la qualité des médicaments ?

Les échantillons recueillis ont été analysés dans **trois laboratoires différents** situés au Royaume-Uni et aux États-Unis. Pour commencer, ils ont été envoyés à l'École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres (LSHTM pour London School of Hygiene & Tropical Medicine), où ils ont été consignés et où leur emballage et leur blister (emballage-coque) ont été scannés. Chaque comprimé a été pesé et ses dimensions ont été enregistrées dans la base de données.

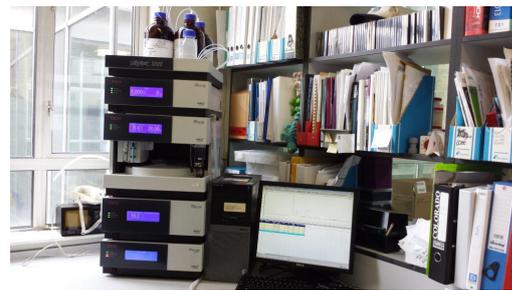
Chaque échantillon a été analysé au moyen de la technique analytique de **chromatographie liquide haute performance (HPLC)**, qui vise à mesurer la quantité d'API, présentée ensuite comme la teneur (en pourcentage) d'API indiqués dans la liste des ingrédients, et utilisée pour classer le niveau de qualité de l'échantillon.

Des doubles d'échantillon provenant de chaque boîte de comprimés analysée à la LSHTM ont été envoyés aux laboratoires des centres de contrôle et de prévention des maladies d'Atlanta, aux États-Unis, où 10 % d'entre eux (sélectionnés de manière aléatoire) ont été analysés par chromatographie liquide haute performance afin de confirmer les résultats. Une copie a également été envoyée à l'Institut de Technologie de Géorgie d'Atlanta, aux États-Unis, pour effectuer des analyses en faisant appel à la **spectrométrie de masse à température ambiante** dans le but de vérifier la présence d'ingrédients pharmaceutiques et d'identifier tout composé non indiqué dans la liste des ingrédients.

Nous avons adopté la fourchette située entre **85 % et 115 % de la quantité d'API indiqués dans la liste des ingrédients** (pour les deux composés de la thérapie combinée) pour classer les échantillons comme

présentant un niveau de qualité acceptable. Les médicaments contenant moins de 85 % ou plus de 115 % de la quantité d'API indiqués dans la liste des ingrédients de l'un des composés partenaires ont été classés parmi les médicaments de qualité inférieure. Dans le cadre de certaines enquêtes, les médicaments de qualité inférieure ont également été étudiés dans le but d'identifier la présence d'une dégradation causée par de mauvaises conditions d'entreposage, notamment à des températures élevées ou dans des lieux humides. Les médicaments ont été considérés comme étant contrefaits lorsqu'aucun des API indiqués dans la liste des ingrédients n'était présent.

Tous les résultats ont été rassemblés dans un rapport et distribués aux Ministères de la santé concernés avant d'être intégrés dans un manuscrit destiné à des revues consultées par examinée par des pairs.



Équipement destiné aux techniques de chromatographie liquide haute performance (HPLC) à l'École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres

Qu'avons-nous découvert ?

Nous n'avons trouvé aucune preuve de l'existence de médicaments contrefaits dans les 4 928 échantillons (plus de 50 marques) recueillis au Cambodge, au Ghana, au Rwanda et en Tanzanie. Sur les 5 151 échantillons que nous avons prélevés sur l'île de Bioko (Guinée équatoriale) et au Nigéria (plus de 142 marques), **1,9 % d'entre eux contenaient un médicament contrefait**, c'est-à-dire qu'ils ne contenaient aucun des API indiqués dans la liste des ingrédients. Par contre, ils contenaient des composés tels que la chlorzoxazone (un relaxant musculaire), la ciprofloxacine (un antibiotique) ou encore l'acétaminophène (un antidouleur couramment utilisé).

Le nombre de médicaments contrefaits identifiés lors de cette recherche est bien moins important que les 35 % de faux médicaments qui avaient été mentionnés dans les précédents rapports.

Nous avons identifié des médicaments **de qualité inférieure** dans tous les pays que nous avons étudiés.

Médicaments antipaludéens authentiques



Médicaments antipaludéens falsifiés



En quoi nos travaux de recherche diffèrent-ils des précédents rapports ?

Les précédents rapports alarmants étaient basés sur des études utilisant principalement des méthodes non représentatives pour sélectionner les médicaments à analyser. Les groupes d'étude choisissaient souvent des vendeurs de traitements antipaludéens soit parce qu'ils étaient facilement accessibles, soit parce qu'ils estimaient être en mesure de déterminer si un vendeur proposait des médicaments de mauvaise qualité en fonction de son apparence ou des rumeurs non confirmées le concernant. Cette « approche de convenance » en matière d'échantillonnage ne se prête peut-être pas aux lieux dans lesquels les patients achètent leurs médicaments.

Les résultats issus d'approches de convenance, qui présentent de faibles coûts, sont toutefois un moyen utile d'attirer l'attention sur un problème potentiellement présent. Néanmoins, les messages alarmants peuvent se révéler contre-productifs puisqu'ils ébranlent la confiance de la population à l'égard des médicaments, des prestataires de soin et du système de santé.

L'un des éléments clés de nos travaux de recherche a été l'utilisation de méthodes d'échantillonnage représentatives dans bon nombre des pays étudiés, mais aussi le nombre important de médicaments analysés et la validation des résultats au sein de trois laboratoires indépendants.

Conclusion

Le paludisme est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans les pays tropicaux. Dans les cas de paludisme causé par le parasite *Plasmodium falciparum* qui ne présentent aucune complication, l'OMS recommande les ACT comme traitement de première intention. Elles ont d'ailleurs été adoptées dans les pays où le paludisme est endémique.

Bien que les patients et les professionnels de la santé pensent que leurs médicaments présentent un bon niveau de qualité, les rapports ont pourtant attiré l'attention sur la présence de quantités importantes de « faux » médicaments.

De manière générale, les conclusions de notre programme lié à la qualité des médicaments sont rassurantes, mais il ne faut surtout pas relâcher les efforts.

- Un seul faux médicament contre le paludisme est encore un de trop.
- Les médicaments de qualité inférieure sont présents dans tous les pays étudiés.
- Les comprimés utilisés en monothérapie contenant soit de l'artésunate, soit de la dihydroartémisinine, sont toujours disponibles.

Nos recherches ont démontré l'importance d'adopter des méthodes d'échantillonnage des médicaments représentatives pour pouvoir produire des estimations fiables sur la prévalence de médicaments de mauvaise qualité dans un pays donné.

Ce type d'étude présente toutefois des coûts élevés, à la fois dans le cadre de l'achat et de l'analyse des médicaments.

Il est important de mettre en place des systèmes abordables permettant de collecter des échantillons de médicaments de manière représentative ainsi que des techniques de laboratoire fiables qui les analysent régulièrement. Cela nous permettra de contrôler et de quantifier avec précision la quantité de médicaments de mauvaise qualité qui menacent l'efficacité du traitement contre cette maladie potentiellement mortelle.



Des enfants en Ouganda

Institutions collaboratrices

École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres, R-U / Centres de contrôle et de prévention des maladies d'Atlanta, États-Unis / Institut de Technologie de Géorgie Atlanta, États-Unis / Institut de la Santé Ifakara, Dar es Salaam, Tanzanie / Centre national de lutte contre le paludisme du Cambodge, Cambodge / Ministère de la Santé et des Affaires sociales de Malabo, Guinée équatoriale / Unité de lutte contre le paludisme du Ministère de la Santé du Rwanda, Rwanda / Ministère de la Santé de l'État d'Enugu, Nigéria / Centre de recherche sur la santé de Kintampo, Ghana

Contact

Chercheur principal : Docteur Harparkash Kaur

Harparkash.kaur@lshtm.ac.uk

Pour consulter la liste complète des chercheurs et des partenaires impliqués dans chaque pays, ainsi que les dernières nouvelles, ressources et publications examinées par des pairs, rendez-vous sur www.actconsortium.org/drugquality

L'ACT Consortium est financé par une subvention accordée par la Fondation Bill & Melinda Gates à l'École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres.

