

UNIVERSITE MOHAMMED V –SOUISSI–

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2012

THESE N° :74

**Les médicaments de contrebande à base
d'amoxicilline commercialisés**

à Abidjan (Côte d'Ivoire) :

Enquête et contrôle de qualité

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

M. Bokola Tinni SONHON

Né le 1er mars 1987 à Abidjan (Côte d'Ivoire)

**Pour l'Obtention du
Doctorat en Pharmacie**

JURY

M. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

M. A. BOUKLOUZE

Professeur des Applications Pharmaceutiques

M. M. FAOUZI

Professeur de Pharmacologie

M. M. ANSAR

Professeur de Chimie Thérapeutique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI-
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 11. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSAID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | | |
| 45. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 46. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 47. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 48. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 49. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

50.	Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
51.	Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
52.	Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
53.	Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
54.	Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
55.	Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
56.	Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH	Pédiatrie
57.	Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
58.	Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
59.	Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
60.	Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
61.	Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
62.	Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
63.	Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

64.	Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
65.	Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
66.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
67.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
68.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
69.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
70.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
71.	Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
72.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
73.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
74.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
75.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
76.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
77.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
78.	Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
79.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
80.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
81.	Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
82.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
83.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
84.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

85. Décembre 1992

86.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
87.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
88.	Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
89.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
90.	Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
91.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
92.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
93.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique

94. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 95. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 96. Pr. FELLAT Rokaya
 97. Pr. GHAFIR Driss*
 98. Pr. JIDDANE Mohamed
 99. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 100. Pr. TAGHY Ahmed
 101. Pr. ZOUHDI Mimoun

Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

102. Pr. AGNAOU Lahcen
 103. Pr. AL BAROUDI Saad
 104. Pr. BENCHERIFA Fatiha
 105. Pr. BENJAAFAR Noureddine
 106. Pr. BENJELLOUN Samir
 107. Pr. BEN RAIS Nozha
 108. Pr. CAOUI Malika
 109. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Métaboliques
 110. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
 111. Pr. EL AOUD Rajae
 112. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 113. Pr. EL HASSANI My Rachid
 114. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
 115. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
 116. Pr. ERROUGANI Abdelkader
 117. Pr. ESSAKALI Malika
 118. Pr. ETTAYEBI Fouad
 119. Pr. HADRI Larbi*
 120. Pr. HASSAM Badredine
 121. Pr. IFRINE Lahssan
 122. Pr. JELTHI Ahmed
 123. Pr. MAHFOUD Mustapha
 124. Pr. MOUDENE Ahmed*
 125. Pr. OULBACHA Said
 126. Pr. RHRAB Brahim
 127. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
 128. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie – Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

129. Pr. ABBAR Mohamed*
 130. Pr. ABDELHAK M'barek
 131. Pr. BELAIDI Halima
 132. Pr. BRAHMI Rida Slimane
 133. Pr. BENTAHILA Abdelali
 134. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 135. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 136. Pr. CHAMI Ilham
 137. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie

138. Pr. EL ABBADI Najia
 139. Pr. HANINE Ahmed*
 140. Pr. JALIL Abdelouahed
 141. Pr. LAKHDAR Amina
 142. Pr. MOUANE Nezha

Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

143. Pr. ABOUQUAL Redouane
 144. Pr. AMRAOUI Mohamed
 145. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 146. Pr. BARGACH Samir
 147. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
 148. Pr. BENZAOUZ Mustapha
 149. Pr. CHAARI Jilali*
 150. Pr. DIMOU M'barek*
 151. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 152. Pr. EL MESNAOUI Abbas
 153. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 154. Pr. FERHATI Driss
 155. Pr. HASSOUNI Fadil
 Hygiène

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et

156. Pr. HDA Abdelhamid*
 157. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
 158. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 159. Pr. MANSOURI Aziz
 160. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 161. Pr. RZIN Abdelkader*
 162. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 163. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

164. Pr. AMIL Touriya*
 165. Pr. BELKACEM Rachid
 166. Pr. BELMAHI Amin
 167. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 168. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 169. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 170. Pr. GAOUZI Ahmed
 171. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 172. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 173. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 174. Pr. MOULINE Soumaya
 175. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 176. Pr. OUZEDDOUN Naima
 177. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

178. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 179. Pr. BEN AMAR Abdesslem

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale

180. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 181. Pr. BIROUK Nazha
 182. Pr. BOULAICH Mohamed
 183. Pr. CHAOUIR Souad*
 184. Pr. DERRAZ Said
 185. Pr. ERREIMI Naima
 186. Pr. FELLAT Nadia
 187. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 188. Pr. HAIMEUR Charki*
 189. Pr. KANOUNI NAWAL
 190. Pr. KOUTANI Abdellatif
 191. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 192. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 193. Pr. NAZI M'barek*
 194. Pr. OUAHABI Hamid*
 195. Pr. SAFI Lahcen*
 196. Pr. TAOUFIQ Jallal
 197. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

198. Pr. AFIFI RAJAA
 199. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 200. Pr. ALOUANE Mohammed*
 201. Pr. BENOMAR ALI
 202. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 203. Pr. ER RIHANI Hassan
 204. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 205. Pr. KABBAJ Najat
 206. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

207. Pr. BENKIRANE Majid*
 208. Pr. KHATOURI ALI*
 209. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

210. Pr. ABID Ahmed*
 211. Pr. AIT OUMAR Hassan
 212. Pr. BENCHERIF My Zahid
 213. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 214. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 215. Pr. CHAOUI Zineb
 216. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 217. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 218. Pr. EL FTOUH Mustapha
 219. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 220. Pr. EL OTMANYAzzedine
 221. Pr. GHANNAM Rachid

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

- 222. Pr. HAMMANI Lahcen
- 223. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
- 224. Pr. ISMAILI Hassane*
- 225. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
- 226. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
- 227. Pr. TACHINANTE Rajae
- 228. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

- 229. Pr. AIDI Saadia
- 230. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 231. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 232. Pr. BENAMR Said
- 233. Pr. BENCHEKROUN Nabihha
- 234. Pr. CHERTI Mohammed
- 235. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 236. Pr. EL HASSANI Amine
- 237. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 238. Pr. EL KHADER Khalid
- 239. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
- 240. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 241. Pr. HSSAIDA Rachid*
- 242. Pr. LACHKAR Azzouz
- 243. Pr. LAHLOU Abdou
- 244. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 245. Pr. MAHASSINI Najat
- 246. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 247. Pr. NASSIH Mohamed*
- Faciale
- 248. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-
 Neurologie

Décembre 2001

- 249. Pr. ABABOU Adil
- 250. Pr. AOUAD Aicha
- 251. Pr. BALKHI Hicham*
- 252. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 253. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 254. Pr. BENAMAR Loubna
- 255. Pr. BENAMOR Jouda
- 256. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 257. Pr. BENNANI Rajae
- 258. Pr. BENOACHANE Thami
- 259. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 260. Pr. BERRADA Rachid
- 261. Pr. BEZZA Ahmed*
- 262. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 263. Pr. BOUHOUCHE Rachida
- 264. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 265. Pr. CHAT Latifa

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie

266. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
267. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
268. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
269. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
270. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
271. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
272. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
273. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
274. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
275. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
276. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
277. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
278. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
279. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
280. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
281. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
282. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
283. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
284. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
285. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
286. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
287. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
288. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
289. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
290. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
291. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
292. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
293. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
294. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

295. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
296. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
297. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
298. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
299. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
300. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
301. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
302. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
303. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
304. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
305. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
306. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
307. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
308. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
309. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
310. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
311. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie

312. Pr. EL MANSARI Omar*
 313. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 314. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 315. Pr. HADDOUR Leila
 316. Pr. HAJJI Zakia
 317. Pr. IKEN Ali
 318. Pr. ISMAEL Farid
 319. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 320. Pr. KRIOULE Yamina
 321. Pr. LAGHMARI Mina
 322. Pr. MABROUK Hfid*
 323. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 324. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 325. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 326. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 327. Pr. OUJILAL Abdelilah
 328. Pr. RACHID Khalid *
 329. Pr. RAISS Mohamed
 330. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 331. Pr. RHOU Hakima
 332. Pr. SIAH Samir *
 333. Pr. THIMOU Amal
 334. Pr. ZENTAR Aziz*
 335. Pr. ZRARA Ibtisam*

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

336. Pr. ABDELLAH El Hassan
 337. Pr. AMRANI Mariam
 338. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 339. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 340. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 341. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 342. Pr. BOULAADAS Malik
 faciale
 343. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 344. Pr. CHAGAR Belkacem*
 345. Pr. CHERRADI Nadia
 346. Pr. EL FENNI Jamal*
 347. Pr. EL HANCHI ZAKI
 348. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 349. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 350. Pr. HACHI Hafid
 351. Pr. JABOUIRIK Fatima
 352. Pr. KARMANE Abdelouahed
 353. Pr. KHABOUZE Samira
 354. Pr. KHARMAZ Mohamed
 355. Pr. LEZREK Mohammed*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie

- | | |
|---------------------------|-----------------------------|
| 356. Pr. MOUGHIL Said | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 357. Pr. NAOUMI Asmae* | Ophtalmologie |
| 358. Pr. SAADI Nozha | Gynécologie Obstétrique |
| 359. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 360. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 361. Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 362. Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 363. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 364. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 365. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 366. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 367. Pr. AMAR Yamama | Néphrologie |
| 368. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 369. Pr. AZIZ Noureddine* | Radiologie |
| 370. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 371. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 372. Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 373. Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophtalmologie |
| 374. Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| 375. Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophtalmologie |
| 376. Pr. BOUKLATA Salwa | Radiologie |
| 377. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie |
| 378. Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 379. Pr. EL HAMZAOUI Sakina | Microbiologie |
| 380. Pr. HAJJI Leila | Cardiologie |
| 381. Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 382. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 383. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 384. Pr. KENDOOUSSI Mohamed* | Cardiologie |
| 385. Pr. LAAROUSSI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 386. Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |
| 387. Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |
| 388. Pr. RAGALA Abdelhak | Gynécologie Obstétrique |
| 389. Pr. SBIHI Souad | Histo-Embryologie Cytogénétique |
| 390. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam | Ophtalmologie |
| 391. Pr. ZERAIDI Najia | Gynécologie Obstétrique |

AVRIL 2006

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------|
| 423. Pr. ACHEMLAL Lahsen* | Rhumatologie |
| 424. Pr. AFIFI Yasser | Dermatologie |
| 425. Pr. AKJOUJ Said* | Radiologie |
| 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra | Dermatologie |
| 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader* | Hématologie |
| 428. Pr. BENCHEIKH Razika | O.R.L |
| 429. Pr. BIYI Abdelhamid* | Biophysique |
| 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique |

431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab

- Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique

477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 hygiène
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUIFI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaïb *
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique

Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- | | | |
|-----|---------------------------------|--|
| 1. | Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. | Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. | Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. | Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. | Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. | Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. | Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. | Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. | Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. | Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. | Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. | Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. | Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootechne |
| 14. | Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. | Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. | Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. | Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. | Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. | Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. | Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. | Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. | Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. | Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |
- * *Enseignants Militaires***

Dédicaces




Je dédie cette thèse :

✚ **A Dieu** : Le tout puissant, le clément, le bienfaiteur, le miséricordieux, qui fait chaque jour des merveilles pour moi. Ma seule richesse est sa bénédiction.

✚ **A Mes parents** : Justine et Robert SONHON : la Bible dit tu honoreras ton père et ta mère. Pour tous les sacrifices que vous avez consentis à mon égard afin que je puisse mener à bien mes études. Vous avez su m'inculquer le sens du devoir, de la responsabilité, de l'honneur et de l'humilité. Monsieur le Député, tu as été de tous les voyages cruciaux, bravant le froid au péril de ta santé. J'ai appris grâce à toi qu'il ne faut jamais perdre espoir, qu'il faut toujours garder la tête haute !

Mon Docteur à moi, ta patience, ta générosité et surtout tes précieux conseils et tes prières m'ont permis de franchir tous les obstacles qui se sont dressés. Je le crierai à qui veut l'entendre tu es mon modèle !mon essentiel !

Je ne pourrais jamais vous rendre ce que vous avez fait pour moi, mais j'espère seulement que vous trouverez dans ce modeste travail, un réel motif de satisfaction Que Dieu dans sa toute puissante miséricorde vous comble de ses bienfaits.

 **A mes frères et sœurs :**
Patrice, **Christelle,**
Emmanuel. Indéfectible
attachement. J'espère être un
bon exemple pour vous.

✚ **A tous mes oncles et tantes.** Merci pour vos encouragements et vos conseils.

✚ **A mes cousins et cousines.** Votre présence constitue une grande force pour moi. Affection profonde.

✚ A ceux que je considère comme des frères **Fabrice I., Jonas L.B., Franck K.,** vous avez été d'une aide et d'un soutien à toute épreuve. Reconnaissance éternelle.

✚ A ma très chère **Sandrine A.**
tendre amour

✚ A ma grande amie **Hassatou D.**
qui m'a toujours écouté et soutenu. Infiniment merci.

✚ A Mr **Miloud ElKarbane** : notre rencontre a été fortuite mais ô combien déterminante dans la réalisation de ce travail, je ne vous remercierai jamais assez pour votre disponibilité.

✚ Au Dr **K. Christine, O. Siaka, T. Honoré** merci pour votre encadrement et vos conseils durant mes stages.

✚ A **Mes Promotionnaires** :
Corine, Emmanuel, Jean-Luc, Annah, Elliott, Alexis, Laetitia, Noelle, Max, Josiane, Vitalis, , Ngozi, Bettina.

✚ A la 22^{ème} promotion des pharmaciens Lauréats de la

F.M.P.R.2008 « Promotion
d'Exception »

+ A **Sarah Z.** Tu m'as été d'une
aide précieuse dans la
réalisation de ce travail, je
te dois une fière chandelle !

+ A tous les amis que je me suis
fait au Maroc. Grande
sympathie.

Remerciements



J'adresse mes sincères
remerciements :

**✓ A Notre Maître et Président de
Jury Monsieur Yahia Cherrah**

En acceptant de présider notre Jury de Thèse, vous nous donnez une ultime chance et un grand honneur de bénéficier de vos expériences professionnelles qui ont constitué des pierres à l'édification de notre formation en pharmacologie pour un pharmacien bien fait. C'est une aubaine qui nous est offerte de vous témoigner notre reconnaissance la plus distinguée pour l'enseignement universitaire que nous avons reçu de votre part.

Merci, Cher Maître.

**✓ A Notre Maître et Rapporteur de
Thèse Mr Abdelaziz Bouklouze**

En acceptant de nous encadrer pour
la préparation de cette thèse,
vous nous avez fait honneur. Merci
de nous avoir donné la chance de
réaliser un travail qui servira
probablement les intérêts de notre
pays. Puisse ce travail être à la
hauteur de vos attentes et
veuillez trouver ici, cher maître,
l'expression de notre profonde
reconnaissance.

**✓A notre Maître et Juge le Pr.
Moulay El Abbes Faouzi**

Les mots ne sauront jamais
exprimer le profond respect et
toute l'admiration que nous avons
à votre égard. Vous vous êtes
impliqué autant que votre emploi
du temps vous le permettait dans
ce travail.

Qu'il nous soit permis de vous
adresser nos vifs remerciements et
notre profonde gratitude.

**✓A notre Maître et Juge le Pr.
M' hamedAnsar**

Vous nous accordez un immense honneur en acceptant de siéger dans ce Jury. Nous vous en remercions. Veuillez agréer notre plus profond respect et notre sincère reconnaissance.

- ✓ **A l'Agence Marocaine de
Coopération Internationale.**
- ✓ **A l'Ambassade de Côte d'Ivoire
au Maroc**
- ✓ **A cette terre d'adoption le
Maroc.**

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE THEORIQUE :	5
I. Quelques Définitions	6
I.1 Introduction.....	6
I.2 Médicament	7
I.3 Médicament Générique.....	7
I.4 Assurance de la qualité pharmaceutique	8
I.5 Autorisation de Mise sur le Marché.....	9
I.6 Bonnes Pratiques de Fabrication	10
I.7 Monopole Pharmaceutique	11
II. Système de Santé en Côte d’Ivoire.....	13
II.1 Quelques Chiffres (2009)	13
II.2 Le Secteur Pharmaceutique	14
II.2.1 Les structures de réglementation, de contrôle et de coordination.....	14
II.2.2 Les structures de la production locale	16
II.2.3 Les structures du système d’approvisionnement et de distribution	16
II.2.4 Les structures de distribution de détail.....	20
II.2.5 Consommation des médicaments	21
II.2.6 Politique Pharmaceutique.....	21
III. Le Marché Illicite	23

III.1 Historique	23
III.2 Contrebande et Contrefaçon.....	25
III.3 Quelques chiffres	27
III.4 Sources d’approvisionnements	29
III.4.1 Approvisionnement Interne	29
III.4.2 Approvisionnement Externe	30
III.5 Facteurs Favorables.....	32
III.5.1 Ignorance des populations.....	32
III.5.2 Absence de législation	33
III.5.3 Faiblesse des sanctions pénales, corruption et conflits d’intérêts	33
III.5.4 Absence ou faiblesse des autorités nationales de réglementation pharmaceutiques.....	33
III.5.5 Loi de l’offre et de la demande	34
III.5.6 intensification du commerce international.....	34
III.5.7 Accessibilité financière et géographique	35
III.5.8 Efficacité « apparente » des médicaments distribués	35
III.6 Conséquences	37
III.6.1 Conséquences sur la santé des consommateurs	37
III.6.2 Conséquences sur le secteur pharmaceutique	43
III.6.3 Conséquences sur les gouvernements	44
III.6.4 Conséquences sur le plan social.....	45
IV. Contrôle de Qualité des médicaments de contrebande	47

IV.1 Intérêt du contrôle de qualité des médicaments de contrebande	47
IV.2 Validation du protocole	50
I. Introduction	53
II Matériel & Méthode	55
II.1 Enquête	55
II.1.1 Cadre de l'étude.....	55
II.2 Contrôle de qualité	59
II.2.1 Validation du protocole	59
II.2.2 Conditions chromatographiques.....	60
II.2.3 Conditions de la cinétique de dissolution	62
II.2.4 Recherche des impuretés totales	65
III. Résultats et Discussion.....	67
III.1 Données de l'enquête	67
III.1.1 Profil des personnes interrogées	67
III.1.2 Consommation des médicaments de contrebande	68
III.1.3 Perception de la nocuité des médicaments de contrebande.....	78
III.2 Contrôle de qualité	80
III.2.1 validation de la méthode de dosage	80
III.2.2 Résultats du Contrôle de Qualité	83
III.3 Limites de l'étude.....	94
III.3.1 L'enquête	94
III.3.2 Le contrôle de qualité.....	94

III.4 Moyens de luttres mis en œuvre.....	96
Conclusion.....	100
CONCLUSION GENERALE.....	102
RESUMES.....	105
ANNEXES.....	109
REFERENCES.....	130

LISTE DES ABREVIATIONS

ACN : Acétonitrile

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANRP : Autorité Nationale de Règlementation Pharmaceutique

BIT : Bureau International du Travail

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CEBR :Center for Economic and Business Research

CHS :Centre Hospitalier Spécialisé

CHU :Centre Hospitalier Universitaire

CQ : Chloroquine

CSP : Code de Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament

HG :Hôpital Général

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

ICH : International Conference on Harmonisation

IMPACT : International Medical Product Anti-Counterfeiting Task

INS : Institut National Spécialisé

LNS : Laboratoire National de Santé Publique

OCDE :Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OMS :Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organisation Non Gouvernementale

ONP :Office National de Pharmacie

ONP :Ordre National des Pharmaciens

PA : Principe Actif

PGHT : Prix de Gros Hors Taxe

PSP :Pharmacie de la Santé Publique

ReMeD : Réseau Médicament et Développement

SCR : Substance Chimique de Référence

SP : Sulfadoxine/Pyriméthamine

UNICEF : United Nations International Children's Emergency Fund

VIH :Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Récapitulatif des différents impacts de la contrefaçon (source OCDE 2008)

Tableau 2 : Critères d'acceptation du test de dissolution

Tableau 3: Tableau croisé Niveau d'instruction * achat médicament de contrebande

Tableau 4: Tests du Khi-deux

Tableau 5: Mesures symétriques

Tableau 6: Tableau croisé fréquence des achats de médicaments de contrebande * achats d'antibiotiques de contrebande

Tableau 7 : Tableau croisé lieu d'achat des médicaments de contrebande* lieu de résidence

Tableau 8 : Résumé des résultats de la validation

Tableau 9 : Inventaire des produits analysés

Tableau 10 : Récapitulatif des résultats des différentes analyses du contrôle de qualité concernant les médicaments de contrebande et le générique marocain

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Organisation d'approvisionnement et de distribution au niveau du secteur public
- Figure 2 : Organisation d'approvisionnement et de distribution au niveau du secteur privé
- Figure 3 : Schéma des principaux réseaux d'approvisionnement du marché parallèle des médicaments en Afrique subsaharienne
- Figure 4 : Schéma sur les dangers du marché illicite du médicament sur les consommateurs
- Figure 5 : Répartition des personnes interrogées selon le niveau d'instruction
- Figure 6 : Consommation des médicaments de contrebande
- Figure 7 : Pourcentage de consommation des médicaments de contrebande en fonction du niveau d'instruction
- Figure 8 : Consommation des antibiotiques de contrebande en fonction de la fréquence
- Figure 9 : Lieu d'achat des médicaments de contrebande en fonction du lieu de résidence
- Figure 10 : Raison de la consommation de médicaments de contrebande
- Figure 11: Perception de la nocuité des médicaments de contrebande
- Figure 12 : Chromatogrammes de la préparation du blanc (rouge), de la solution d'amoxicilline S.C.R. seule à 400 p.p.m. (marron), de la solution de placebo seul (bleu) et de la solution d'amoxicilline S.C.R. à 400 p.p.m. + placebo (noir)
- Figure 13 : Droite régression obtenue pour la linéarité
- Figure 14 : Chromatogrammes des trois préparations d'Amoxi® 500mg lot 100717 (titre unitaire moyen 86.46%)
- Figure 15 : chromatogramme de la préparation Amoxi® 500mg lot 100717 (impuretés totales 11.13)
- Figure 16 : Chromatogramme de la préparation Neomox 500mg lot 8115 (impuretés totales : 3,36)

Introduction GENERALE

Le médicament n'est pas un bien de consommation comme les autres, il concerne le pronostic vital du consommateur. Il exige des garanties de qualité, sécurité et efficacité fournies par un respect strict de la réglementation pharmaceutique par tous les acteurs du circuit (production, distribution, dispensation). Ce contrôle de qualité est exigé par la réglementation avant la délivrance de toute autorisation de mise sur le marché. Il est assuré en Côte d'Ivoire par le Laboratoire National de Santé Publique placé sous la tutelle du Ministère de la santé. L'assurance qualité concerne toutes les activités visant à s'assurer que le consommateur et le patient reçoivent un produit conforme aux spécifications et aux normes existantes de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Ces activités doivent être menées par un personnel qualifié.

Le marché du médicament a considérablement changé ces dernières années. Comme toute marchandise, il est entré dans la mondialisation. La libre circulation a apporté un certain nombre de dangers, notamment la perte de contrôle sur la qualité de certains produits aussi bien pour les matières premières que pour les produits finis.

La commercialisation de médicaments hors du circuit officiel des pharmacies, apparue dans les années 80, a pris de plus en plus d'ampleur dans les pays d'Afrique de l'Ouest, et en particulier en Côte d'Ivoire à la suite de la dévaluation du franc CFA. Les médicaments de la rue ont fait une percée fulgurante à tel enseigne qu'ils tiennent une place non négligeable pour l'ivoirien.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette ruée vers les médicaments de la rue :

- la pauvreté galopante de la population
- le manque d'informations sur les dangers auxquels s'expose le consommateur de ces médicaments
- la proximité des vendeurs de médicaments de la rue.

La vente parallèle de médicaments expose la santé du consommateur par le fait qu'elle est réalisée par des non-professionnels souvent analphabètes. Ce marché se compose d'une part de produits issus du circuit officiel (donc possédant une A.M.M.), d'autre part de produits retrouvés uniquement sur le marché illicite passés en contrebande par des trafiquants. L'origine de ces produits étant souvent méconnue, il est impossible d'établir une traçabilité en cas d'intoxication. Leur état de conservation laissant à désirer, ces produits sont de qualité douteuse voire franchement dangereux.

En Côte d'Ivoire, la prépondérance des médicaments légaux sur le marché illicite rend l'appellation « médicament de la rue » plus conforme à la réalité. En effet l'implication de tous les acteurs du monde du médicament (pharmaciens, médecins, auxiliaires hospitaliers, délégués médicaux, ONG caritatives) est plus qu'indéniable selon les dires du président du conseil national de l'ordre des pharmaciens. [1]

Le cas des antibiotiques est plus alarmant car, non seulement ils figurent dans la « top-list » des produits les plus accessibles sur le marché illicite, mais en plus, les conséquences de la consommation d'antibiotiques non-conformes se répercute sur toute la population, y compris celle qui n'en consomme pas, à travers les différents mécanismes de résistances. Le marché pharmaceutique illicite est difficile à évaluer, compte tenu du nombre de transactions clandestines. Les lieux de ventes sont dispersés à travers tout le pays mais le plus grand marché est celui de Roxy, situé à Abidjan (dans la commune d'Adjamé).

Devant le danger que représente l'usage abusif des substances médicamenteuses, face au risque sanitaire lié à l'utilisation de médicament de mauvaise qualité, il nous est apparu important d'effectuer cette étude. Nous nous sommes fixés comme objectifs de contribuer à la documentation de ce phénomène dans le cas d'Abidjan (Côte d'Ivoire).

Afin de mieux traiter le sujet, une démarche rigoureuse s'est imposée à nous. Elle comprend deux parties :

- mener une enquête sur les médicaments de contrebande, auprès de la population d'Abidjan répartie dans diverses communes.

- en complément à cette enquête, effectuer un contrôle de qualité des produits mis en vente ; ce contrôle s'est basé sur différents paramètres entre autre la recherche d'impuretés totales, le test de dissolution. Nous avons ciblé notre investigation sur l'amoxicilline pour son abondance sur les marchés et pour sa forte demande par les populations.



PARTIE THEORIQUE

I. Quelques Définitions

I.1 Introduction

La Côte-d'Ivoire est un pays de l'Afrique de l'ouest, ayant une superficie de 322.462 km². Elle est limitée au Nord par le Burkina Faso et le Mali, à l'ouest par le Libéria et la Guinée, à l'Est par le Ghana et au sud par l'océan atlantique. Le climat généralement chaud et humide constitue une transition entre le climat équatorial et le climat tropical. La population est estimée en 2010 à 21 058 798 habitants. L'espérance de vie est d'environ 47,7 ans. [2]

La langue officielle est le Français. Il existe une soixantaine de langues vernaculaires dont le baoulé et le dioula majoritaires. Les religions prédominantes sont l'Islam (38,6%), christianisme (32,8%), animisme (11,9%), sans religion (16,7%). [3]

L'économie ivoirienne est dominée par l'agriculture. La Côte d'Ivoire est, avec 40% de la production de cacao, le premier producteur mondial. Sa monnaie est le Franc CFA (655,56 FCFA = 1 €). Le Produit intérieur brut, (PIB) était de 23, 8milliards \$ /an en 2011. [2]

I.2 Médicament

La notion juridique du médicament apparait comme le fruit d'une lente maturation et en Côte d'Ivoire c'est l'article L 511 nouveau de la loi n°65-250 du 04/08/65 qui donne la définition officielle du médicament :

« On entend par médicament toute drogue, substance ou préparation présentée comme possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales et conditionnée en vue de l'usage au poids médicinal, ainsi que tout produit diététique qui renferme dans sa composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas par elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits hygiéniques s'ils ne contiennent pas de substances vénéneuses, les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments. » [4]

I.3 Médicament Générique

Il est nécessaire de définir les génériques en les distinguant clairement des contrefaçons. Ils possèdent un statut juridique particulier basé sur celui du médicament.

Un médicament générique est un médicament identique ou équivalent à celui d'une marque (appelé *médicament princeps*), il est produit et vendu sous sa dénomination commune internationale (DCI) ou sous un nouveau nom commercial. La substance active du médicament est identique à celle du produit de marque, les seules différences possibles étant la présentation et les excipients. [5]

La procédure pour obtenir son Autorisation de mise sur le marché (AMM) est simplifiée et ne nécessite qu'un test de bio équivalence.

En Côte d'Ivoire, les conditions de l'admission du générique sur le marché sont allégées à condition que la spécialité dont il est la copie soit connue sur le marché ivoirien, ce qui suppose que cette spécialité ait déjà été enregistrée. Dans le cas contraire, le contrôle de qualité, commence par une visite de son lieu de fabrication. Même allégé, le contrôle dont fait l'objet le médicament générique est censé garantir sa qualité, son efficacité et son innocuité. [6]

L'intérêt principal des médicaments génériques réside dans leur avantage économique. Le médicament générique est un produit moins coûteux que le médicament princeps, étant donné qu'il ne supporte ni frais de redevance, ni dépenses de recherche.

La mutuelle générale des fonctionnaires (MUGEFCI) a mis à la disposition la disposition des médecins prescripteurs un Guide des médicaments génériques remboursables. Ce guide est un répertoire à partir duquel les praticiens devront orienter leurs prescriptions. Il dresse une liste de plus de 744 médicaments génériques et 2704 médicaments de spécialité. [7]

I.4 Assurance de la qualité pharmaceutique

Selon l'OMS, la qualité du médicament est déterminée par son efficacité et son innocuité, en accord avec ce qui est indiqué sur l'étiquette ou ce qui a été promu ou énoncé, et par sa conformité aux spécifications concernant son identité, sa pureté et d'autres caractéristiques. [8]

Le système d'assurance de la qualité est constitué par l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués ont la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. Cette qualité doit être assurée tout au long de la vie du médicament. [9]

Il s'agit non seulement de l'analyse des matières premières, la surveillance des procédures de fabrication, l'analyse du produit fini, le contrôle de sa conformité aux lois et règlements mais aussi de la maîtrise de tous les facteurs susceptibles d'influer sur la qualité du médicament. Le médicament n'étant pas un produit comme tout autre, sa qualité est l'élément majeur de sa fabrication.

I.5 Autorisation de Mise sur le Marché

L'autorisation de mise sur le marché ou AMM est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser.

[10]

L'AMM est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité, d'efficacité satisfaisante et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisation précises. Aucune considération économique n'est prise en compte dans la procédure d'AMM.

[11]

En Côte d'Ivoire, l'article L-601 du code de santé publique précise qu'aucune spécialité ne peut être débitée à titre gratuit ou onéreux si elle n'a pas reçu au préalable le visa accordé par arrêté des Ministres chargés de la Santé et du Commerce.

La demande du visa comporte :

- une lettre du demandeur
- le résumé des caractéristiques du médicament
- le dossier technique
- le dossier administratif
- les échantillons

Une fois le dossier constitué, une commission d'enregistrement des médicaments présidée par le représentant du Ministre de la Santé va statuer sur les dossiers soumis à son examen.

Ainsi, lorsque la demande a satisfait à toutes les exigences légales et réglementaires, le visa est octroyé par arrêté conjoint des Ministres de la Santé et du Commerce et il est individualisé par un numéro d'identification administrative pour une durée de 5 ans.

Un format standardisé dit « CTD » (Common Technical Document) est de plus en plus utilisé ; les informations sont organisées en 5 parties :

Module 1 : informations administratives

Module 2 : « résumés » des Modules 3, 4 et 5

Module 3 : documents sur les propriétés chimiques (et/ou biologiques) du médicament, sa fabrication et son contrôle (stabilité, etc.)

Module 4 : les informations non-cliniques (ou précliniques), c'est-à-dire chez l'animal

Module 5 : les informations cliniques, c'est-à-dire chez l'Homme. [10]

Dans le dossier d'AMM, le médicament est défini de façon aussi précise et indiscutable que possible, à la fois par les conditions de fabrication, les contrôles effectués sur les matières premières, sur les produits intermédiaires et sur le produit fini. La production de lots conformes au dossier pharmaceutique de l'AMM est obtenue en appliquant les Bonnes Pratiques de Fabrication.

I.6 Bonnes Pratiques de Fabrication

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont l'un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits pharmaceutiques sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché.

Les BPF constituent une série de conditions dans lesquelles les médicaments et produits biologiques destinés à un usage humain doivent être fabriqués pour garantir que le produit est issu d'une procédure validée qu'il est possible de reproduire dans un environnement contrôlé spécifié par des opérateurs formés.

Elles assurent donc un produit régulier répondant à des spécifications prédéterminées et garantissent que chaque lot peut être utilisé à la fin voulue. L'élément fondamental des BPF est que la qualité fait partie intégrante d'un produit et n'est pas seulement vérifiée à la fin de sa fabrication.

Les ICH (international conference on harmonisation) tentent d'internationaliser et d'homogénéiser ces démarches pour s'assurer de satisfaire la demande sans cesse croissante de qualité.

Les BPF se résument autour des « 5 M »:

- Main d'œuvre (organisation et personnel) : il faut qu'il ait les qualités suivantes :
 - qualifications, expérience, habitudes professionnelles, formation, vêtements, hygiène personnelle
- Milieu (Locaux) : certains paramètres doivent respecter des spécifications bien précise ; ce sont : la conception, la construction, l'aération, l'approvisionnement en eau et Plomberie, l'entretien, l'assainissement ;
- Matériel : certains paramètres doivent respecter des spécifications bien précise ; ce sont : la conception, l'emplacement, la qualification, l'étalonnage, les procédures écrites, le nettoyage et entretien.
- Méthode : les procédures et protocoles doivent être disponibles, détaillés, précis, validés...
- Matières premières : Elles doivent être identifiées, contrôlées... [12]

I.7 Monopole Pharmaceutique

La Côte d'Ivoire, réserve aux pharmaciens, un quasi-monopole sur les médicaments et certains produits dont l'utilisation requiert une garantie de professionnalisme

L'article L-512 de la loi n° 65-250 du 04/08/1965, définit le champ d'application de ce quasi-monopole. Il stipule :

Sont réservés aux pharmaciens :

-la préparation et l'importation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine et animale.

-la préparation et l'importation des objets de pansement et tout article présenté comme conforme à la pharmacopée, ainsi que la préparation des produits et réactifs conditionnés en vue de la vente au public et destinés au diagnostic médical.

-la vente en gros, en détail et toute délivrance au public des mêmes produits et objets.

-la vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée sous réserve des dérogations établies par décret

-la fabrication, l'importation, la vente en gros des drogues simples et des substances chimiques destinées à la pharmacie ne peuvent être faites que par des établissements agréés par le ministère de la santé publique sous réserve des règlements particuliers, concernant certains d'entre eux. [4]

Dans le souci de préserver la santé publique, certains médecins sont autorisés à délivrer des médicaments dans certaines conditions (article L 494).

Selon l'article L 512 des non pharmaciens sont autorisés à détenir des dépôts de médicaments.

D'autres dérogations sont également prévues par d'autres textes. C'est le cas des herboristes et des droguistes (L 659, L660) du CSP. C'est aussi le cas des établissements de préparation et de vente en gros des médicaments (L596) ainsi que celui des établissements préparant les vaccins, sérum et allergène (L513).

II. Système de Santé en Côte d'Ivoire

II.1 Quelques Chiffres (2009)

- Quotient de mortalité infanto-juvénile (pour 1000 naissances vivantes) **119**
- Quotient de mortalité 15-60 ans h/f (pour 1000) **528/456**
- Dépenses totales consacrées à la santé en % du PIB (2009) **5.1**
- Mortalité néonatale 41 pour 1000
- Le paludisme représente 57% des états morbides enregistrés
- Prévalence VIH/sida 4,7% dans la population générale
- 4 Centres Hospitaliers Universitaires
- 19 Centres Hospitaliers Régionaux
- 57 hôpitaux généraux de districts

[13, 14]

Les pratiques médicales traditionnelles anciennes existent toujours. Elles côtoient la médecine européenne occidentale pratiquée depuis la période coloniale dans le quotidien des populations.

La médecine chinoise quant à elle s'est immiscée ces dernières années ; les gestes pratiqués vont de la simple acupuncture à l'homéopathie, la phytothérapie, l'imagerie médicale. Des médicaments sont vendus sur place aux patients. Dans la plupart des cas, ce sont des « cliniques chinoises » ou même la rue qui procurent à bon marché des médicaments traditionnels chinois à ceux qui se détournent, pour diverses raisons, de la médecine et de la pharmacothérapie modernes.

En tout état de cause, ces médicaments considérés comme faisant partie des nouveaux risques pour la santé des Africains, sont dénoncés par l'Ordre des pharmaciens de Côte d'Ivoire. Les pharmaciens espèrent que les pouvoirs publics ivoiriens prendront des décisions fermes sur la question des médicaments chinois et sur celle des médicaments de la rue. [15]

II.2 Le Secteur Pharmaceutique

II.2.1 Les structures de réglementation, de contrôle et de coordination

- L'autorité nationale de réglementation pharmaceutique (ANRP)

L'ANRP est la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM). Elle est une direction centrale du Ministère en charge de la santé. Elle est rattachée à la Direction Générale de la Santé (DGS).

Au titre de ses missions, citons entre autre:

- (i) la réglementation en matière d'enregistrement des médicaments y compris les substances vénéneuses, des produits diététiques, cosmétiques, et d'hygiène;
- (ii) l'application des conventions et traités internationaux relatifs aux stupéfiants et aux Substances psychotropes;
- (iii) la réglementation des professions de Pharmacie et de Laboratoires d'analyse médicale;
- (iv) l'entretien des relations avec les organisations professionnelles de pharmacie et de Laboratoires d'analyse médicale.
- (v) l'organisation de la pharmacovigilance;
- (vi) l'organisation de la lutte contre les médicaments illicites;
- (vii) la promotion de l'industrie pharmaceutique. [16]

- Le laboratoire National de santé publique (LNSP)

Le LNSP est un établissement public à caractère administratif (EPA) créé en 1991. Il est le laboratoire de référence en matière d'expertise analytique physico-chimique et biologique pour le ministère de la Santé et de la Protection sociale. Ses attributions couvrent le contrôle de qualité des médicaments mais également, le contrôle de la conformité des produits destinés à la consommation, les analyses médicales, la microbiologie médicale et industrielle, la toxicologie, la radioprotection.

- Le Programme National de Développement de l'Activité Pharmaceutique

Le Programme National de Développement de l'Activité Pharmaceutique (PNDAP) a pour mission de contribuer à l'amélioration de l'état sanitaire de la population vivant en Côte d'Ivoire par l'animation de l'activité pharmaceutique décrite dans la Politique Pharmaceutique Nationale. A ce titre, il est chargé de :

- Promouvoir la politique pharmaceutique nationale ;
- Coordonner la mise en œuvre de la politique pharmaceutique nationale.

- Le Conseil National de l'ordre des pharmaciens

L'ordre national des pharmaciens (O N P) a été créé par la loi N°60-272 du 02 septembre 1960.

✓ *Structure de l'O N P*

L'ordre comporte quatre sections :

- Section A : qui regroupe tous les pharmaciens titulaires d'une officine
- Section B : qui regroupe les pharmaciens propriétaires, gérant ou administrateurs des établissements de fabrication des produits pharmaceutiques spécialisés.
- Section C : qui regroupe les pharmaciens grossistes répartiteurs
- section D : regroupant les pharmaciens des établissement hospitaliers, les pharmaciens biologistes, salariés, et généralement tout autre pharmacien exerçant en CI non susceptible de faire partie des sections A, B ou C.

✓ *Rôles de l'O N P*

D'après l'article premier du titre premier de cette loi, l'ordre national des pharmaciens a pour objet

- assurer le respect des devoirs professionnels
- assurer la défense de l'honneur et de l'indépendance de la profession.

II.2.2 Les structures de la production locale

En Côte d'Ivoire 90 % des médicaments commercialisés sont importés de l'étranger notamment de la France, les autres 10 % sont fabriqués localement. L'industrie pharmaceutique ivoirienne compte huit (8) unités de production pharmaceutique : GALEFOMY, ROUGIER-PHARMA, PHARMIVOIRE NOUVELLE SA, OLEA, CIPHARM, LPCI, DERMOPHARM, LIC PHARMA. Cinq (5) industries locales sur huit (8) fabriquent des médicaments génériques sous licence d'exploitation de brevets des industries pharmaceutiques étrangères. [16]

II.2.3 Les structures du système d'approvisionnement et de distribution

En Côte d'Ivoire, quatre (4) grossistes assurent la distribution du médicament, garantissant une accessibilité géographique de façon régulière sur toute l'étendue du territoire national. Les grossistes-répartiteurs sont des établissements qui assurent le lien entre les laboratoires fabricants et les pharmacies ou les structures sanitaires. Il s'agit de :

- la Pharmacie de la Santé Publique (PSP) : pour le secteur public
- LABOREX, COPHARMED, DPCI : pour le secteur privé.

- *Le grossiste répartiteur public*

Le grossiste répartiteur public est la Pharmacie de la Santé Publique (PSP). La PSP, Etablissement Public à caractère industriel et commercial (EPIC) est située au Km4, Boulevard de Marseille.

La PSP est « *soumise à la tutelle administrative et technique du Ministère chargé de la santé et de l'hygiène publique et à la tutelle économique et financière du Ministère chargé de l'économie et des finances* ». Elle est chargée de la distribution du médicament et du consommable médical dans les établissements publics de santé dans chacun des trois niveaux de soins, dans certains établissements (prisons, pouponnières, etc.) et, à leur demande, aux programmes nationaux de lutte contre la maladie (médicaments subventionnés : vaccins, ARV, antipaludiques, antituberculeux, etc....).

Elle réalise ses approvisionnements par des appels d'offres internationaux ce qui lui permet d'acquérir des produits à moindre coût, dont la qualité est contrôlée dans le cadre de procédures d'achats inspirées du système de certification OMS et des contrôles réalisés par le Laboratoire National de Santé Publique (LNSP).

Les produits ainsi achetés sont ensuite revendus dans le cadre d'un système de recouvrement des coûts, après application d'une marge de 28% aux structures de soins qui le revendent aux patients avec une marge additionnelle de 10%.

L'organigramme ci-dessous est une illustration de l'organisation d'approvisionnement et de distribution au niveau du secteur public.

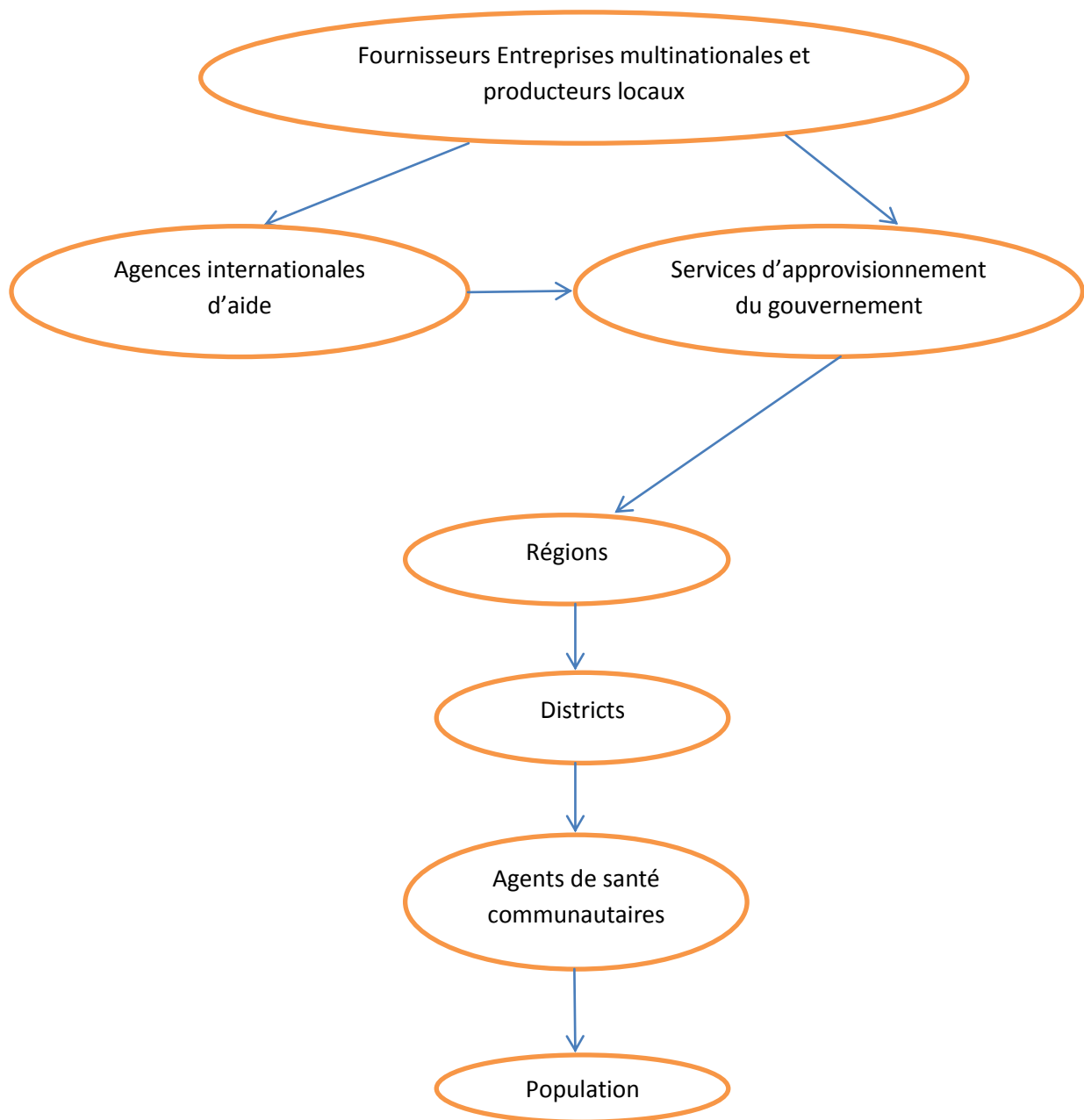


Figure 1 : Organisation d'approvisionnement et de distribution au niveau du secteur public

- *Les grossistes répartiteurs privés*

Le secteur pharmaceutique privé, assurant l’approvisionnement des officines privées de pharmacie, comprend 03 grossistes répartiteurs:

LABOREX-CI, Distribution Pharmaceutique de Côte d’Ivoire (DPCI), COPHARMED. Tous les 3 disposent d’agences régionales.

Les grossistes répartiteurs privés assurent la distribution du médicament et du consommable médical essentiellement aux officines privées de pharmacie. Ils s’approvisionnent par un bureau d’achat (centrale d’achat) généralement basé en France.

L’organigramme ci-dessous est une illustration de l’organisation d’approvisionnement et de distribution au niveau du secteur privé.

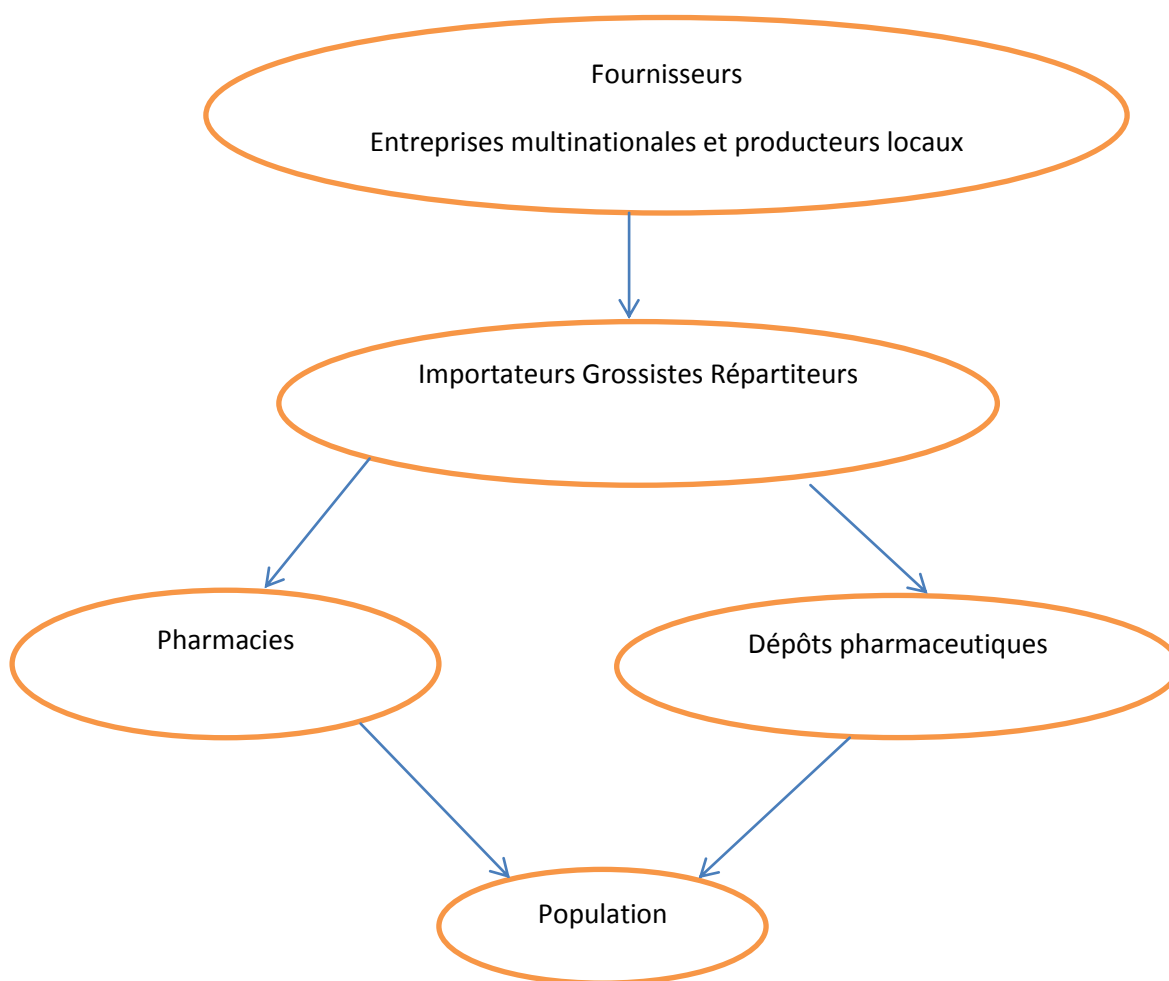


Figure 2 : Organisation d’approvisionnement et de distribution au niveau du secteur privé

II.2.4 Les structures de distribution de détail

- *Les établissements du secteur public*

La Côte d'Ivoire compte 83 districts sanitaires et chacun dispose d'une pharmacie. Ces pharmacies sont chargées d'approvisionner les établissements de premiers contacts en médicaments.

Chaque structure de référence comprend en son sein une pharmacie, aussi nous avons 77 établissements sanitaires de première référence dont 58 Hôpitaux Généraux (HG), 17 Centres Hospitaliers Régionaux (CHR) et 2 Centres Hospitaliers Spécialisés (CHS) et 9 établissements sanitaires de deuxième référence dont 4 Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) et 5 Instituts Nationaux de Spécialisés (INS). Les structures sanitaires publiques détiennent et délivrent les médicaments. Elles contribuent à la promotion des médicaments essentiels génériques. Les pharmaciens hospitaliers ont en charge la gestion du médicament. Les pharmacies hospitalières détiennent les stocks utilisés par les patients hospitalisés. Ils sont aussi amenés à délivrer des médicaments aux patients des consultations externes.

- *Les officines privées de pharmacie*

En Côte d'Ivoire, l'activité officinale est celle qui est la plus pratiquée par les pharmaciens. En 2007, on dénombrait pour le *secteur privé* 689 officines de pharmacie. L'officine est le lieu de rencontre privilégiée entre le pharmacien et le patient. Elle constitue le lieu de la dispensation du secteur privé.

Selon l'article L548 du Code de la Santé Publique (CSP), l'Officine se définit comme l'établissement affecté à l'exécution des ordonnances magistrales, à la préparation des médicaments inscrits au codex et à la vente en détail des produits et objets visés à l'article L511 du CSP à savoir :

- les médicaments à usage humain,
- les médicaments à usage vétérinaire,
- les produits diététiques,

- les produits d'hygiène spécialement destinés aux enfants,
- les produits chimiques et accessoires médicaux,
- les objets phytopharmaceutiques,
- les objets et articles de pansement.
-

II.2.5 Consommation des médicaments

L'utilisation rationnelle des médicaments connaît d'importants problèmes au niveau de la prescription, de la dispensation et de l'observance des traitements. Les prescriptions irrationnelles sont malheureusement courantes en raison du manque de formation et d'information des prescripteurs, des dispensateurs et du public. Il convient de rappeler néanmoins que des instruments de support et de promotion de prescriptions rationnelles ont été élaborées, mais leur utilisation dans la pratique reste limitée, compte tenu de la non adoption de plusieurs d'entre eux (ordinogramme, guide thérapeutique...) et le manque de diffusion de ceux-ci.

II.2.6 Politique Pharmaceutique

- *Sélection des médicaments et des produits pharmaceutiques*

Elle se fait par l'intermédiaire d'une liste de médicaments essentiels ainsi qu'une commission chargée de la réactualiser. Il existe des procédures formelles pour l'homologation des médicaments, une commission d'homologation.

- *Approvisionnement*

La PSP s'approvisionne en médicaments sous DCI par appel d'offre restreint après pré-sélection des fournisseurs. Il existe un système de suivi des fournisseurs. Des échantillons sont envoyés au laboratoire de contrôle de qualité local ou au Niger.

- *Coût des médicaments et politique des prix :*

La substitution de la spécialité par un générique est légale. Il n'existe pas de système de surveillance des prix des médicaments.

-Incitations économique à la production de médicaments :

Pour une plus grande incitation économique à la production locale de médicaments, une dispense de taxe est appliquée pour les matières premières et une préférence locale de 15% est imposée.

-Usage des médicaments et informations pharmaceutiques :

Il n'y a pas de formulaire national des médicaments essentiels mais un guide thérapeutique national est publié. Il n'existe pas de centre d'information sur le médicament, ni de publication de journaux pharmaceutiques indépendants.

Il existe des comités thérapeutiques dans les grands hôpitaux. Le concept de médicaments essentiels fait partie des programmes de formation initiale du personnel de santé.

Les taux de marge bénéficiaire applicables aux différentes spécialités sont respectivement de 14% pour le grossiste répartiteur et 32,6% pour l'officine de pharmacie. Le coefficient multiplicateur utilisé pour obtenir le prix de vente en Franc CFA, à partir du prix grossiste hors taxes (PGHT), est de 1.99 pour les produits importés et de 1.76 pour les productions locales.

[16]

III. Le Marché Illicite

III.1 Historique

C'est à la conférence d'experts de Nairobi, en Tanzanie, sur l'utilisation rationnelle des médicaments, en 1985, que l'on s'est occupé, pour la première fois au niveau international, du problème des médicaments contrefaits. [17]

En 1988, l'assemblée mondiale de la santé a adopté la résolution WHA41.16 qui priait le directeur général de l'OMS d'instituer des programmes pour prévenir et détecter l'exportation, l'importation et la contrebande de préparation pharmaceutiques faussement étiquetées, falsifiées, contrefaites ou ne répondant pas aux normes, et de coopérer avec le secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies en cas de violation des dispositions des traités internationaux relatifs aux médicaments. [18]

La mise en place de législations dans les pays d'Afrique subsaharienne francophones garantissant l'existence et l'exclusivité d'un circuit pharmaceutique pour l'importation, la distribution et la dispensation de médicaments a constitué pendant plusieurs décennies un rempart assez efficace contre toutes les invasions de produits contrefaits ou de mauvaise qualité.

Avec la globalisation des échanges en particulier avec l'Asie, l'émergence de producteurs africains peu scrupuleux, en particulier au Nigéria et le manque de moyens des autorités de contrôle, la situation s'est rapidement dégradée et le marché africain longtemps protégé est aujourd'hui largement exposé aux produits contrefaits.

Ce marché a pris une plus grande ampleur à partir des années 1980 dans pratiquement tous les pays de l'Afrique subsaharienne. Ils sont en vente libre dans la rue, sur les marchés. Les antibiotiques, anti-inflammatoires, analgésiques, antiparasitaires et les produits cardiovasculaires sont ceux qui ont le plus de succès.

Le monopole du pharmacien, inscrit dans le Code français de la Santé publique, est repris dans la législation de divers Etats d’Afrique francophone, mais assorti de dérogations quand la couverture pharmaceutique est insuffisante. Au temps colonial, quand seuls de rares pharmaciens militaires étaient présents, les sociétés commerciales importaient et commercialisaient les médicaments, en dépit d’une réglementation inapplicable. Puis, suite à l’installation de pharmaciens et de grossistes privés dans les villes les plus importantes, des autorisations officielles ont été accordées à la vente de médicaments par des commerçants, contrôlés par le pharmacien chargé de leur approvisionnement. Le même système a été repris par les Etats indépendants afin de répondre aux besoins des populations dans les zones rurales sans pharmacie. [19,20]

Depuis de nombreuses décennies, les comprimés d’Aspro®, le Baume du Tigre® ou similaires voisinaient avec les cigarettes, les bonbons ou la kola sur les plateaux des petits vendeurs placés aux coins des rues ou aux carrefours des routes. C’est surtout à partir des années 1980 que les vendeurs se sont spécialisés en élargissant progressivement la gamme des médicaments proposés, et se sont multipliés. Des “grossistes” sont venus structurer ce marché, de grands commerçants (plus ou moins “protégés”) se chargeant de l’approvisionnement et de recruter leurs petits revendeurs. [21-23]

Ce marché s’est développé pratiquement dans tous les pays d’Afrique subsaharienne, de manière un peu différente selon le contexte de chaque pays.

Au Bénin, par exemple, c’est la pénurie de médicaments, consécutive à la faillite de l’Office national de pharmacie (ONP) en 1980 ; l’ONP avait obtenu le monopole pharmaceutique en 1975, sa faillite a déclenché un marché parallèle vite prospère [24].

Au Sénégal, face à la précarité des conditions socio-économiques, le marché parallèle a été organisé et géré en grande partie par la Confrérie des Mourides dont le rôle économique et politique est important. [25,26]

En Côte d’Ivoire, l’offre a d’abord été le fait de trafiquants étrangers, puis relayés par des nationaux sans ressources ou au chômage, l’offre s’est encore élargie par l’introduction de médicaments fabriqués en Chine. [27]

III.2 Contrebande et Contrefaçon

- Contrebande

Selon le Larousse, le terme contrebande désigne un commerce parallèle effectué en violation des lois et règlements établissant un monopole d'Etat. [28]

La contrebande de médicaments peut être ainsi définie comme étant la vente parallèle de médicaments **contrefaits ou non** en dehors de tout cadre légal.

- Contrefaçon

Toujours selon le même dictionnaire le terme contrefaçon désigne l'usurpation du droit de propriété littéraire, artistique, commerciale ou industrielle d'un autre. [29]

La contrefaçon est une reproduction servile ou quasi servile, au travers de laquelle il y a toujours une intention délibérée de tromper le consommateur. Il s'agit toujours d'un acte délibéré et illégal de falsification à but lucratif.

En fonction des pays, la définition est restée différente et comprend des notions de qualité, de légalité et d'intention frauduleuse. Il n'existe pas vraiment de définition juridique de la contrefaçon pharmaceutique.

Selon l'OMS : « *Un médicament contrefait est un produit qui est délibérément et frauduleusement mal étiqueté avec respect d'identité et/ou de sa source. La contrefaçon peut s'appliquer aux produits de marque comme aux produits génériques et peut être constituée d'ingrédients corrects ou différents, sans principe actif ou en quantité insuffisante ou encore avoir un faux conditionnement* ». [30]

Cette définition jugée à tort ou à raison trop vague est souvent modifiée afin d'y inclure les faux médicaments (produits ne contenant pas de principe actif) ainsi que les malfaçons (produits de mauvaise qualité en général).

Soulignons dans le cas des malfaçons que le fabricant n'est souvent pas conscient de la qualité inférieure de son produit. Ils ne les commercialisent donc pas délibérément. Leur incidence sur la santé est tout de même établie et ils méritent à notre avis d'être inclus dans la catégorie des contrefaçons.

La contrefaçon de médicaments peut prendre des formes diverses. Elle peut toucher le conditionnement extérieur du médicament (la boîte et les différentes mentions obligatoires) ou l'emballage primaire qui enveloppe le produit (le blister) ou encore le médicament lui-même.

On distingue généralement trois types de contrefaçons :

- Les produits contenant le(s) bon(s) principe(s) actif(s), mais souvent de façon sous-dosée.
- Les produits dans lesquels on ne trouve aucune trace de principe actif.
- Les produits contenant des impuretés, d'autres produits que ceux annoncés, voire des substances toxiques qui peuvent parfois s'avérer dangereuses. [31]

La contrefaçon de médicaments peut être ainsi définie comme étant la copie illicite d'une spécialité pharmaceutique. Dans la plupart des cas, les médicaments contre faits ne sont pas équivalents aux produits authentiques du point de vue de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité.

III.3 Quelques chiffres

Bien qu'il soit très difficile d'obtenir des données fiables, puisque seules les contrefaçons de médicament découvertes sont prises en considération, l'évolution mondiale en la matière est inquiétante.

En Europe, une personne interrogée sur cinq, soit l'équivalent de 77 millions d'individus, reconnaît acheter des médicaments délivrés uniquement sur ordonnance en dehors des circuits autorisés. En France cela représente 14% des personnes interrogées soit 6,9 millions d'individus. [32]

En 2009, 20 millions de comprimés, flacons et sachets de médicaments contrefaits et illégaux ont été saisis au cours d'une opération de cinq mois coordonnée par l'Organisation internationale de police criminelle (Interpol) à travers la Chine et sept pays d'Asie du Sud-est; 33 personnes ont été arrêtées et 100 points de vente fermés. [33]

Une étude effectuée par ReMeD (réseau médicament et développement), entre juillet 1993 et février 1994, soutenue par l'OMS, dans différents pays africains (37 dont 26 ont répondu) :

- un laboratoire de contrôle de qualité existe dans dix des vingt-six pays
 - malgré l'existence des services d'inspection, des marchés parallèles illicites existent et se développent (dix-neuf pays)
 - sur les vingt et une unités de production locale, quatre n'ont pas de laboratoire de contrôle.
- 429 échantillons ont été analysés et intégrés dans l'étude (Cameroun, Madagascar, Tchad) :
- la proportion d'échantillons contrefaits est alarmante puisqu'elle représente environ 18 % quel que soit le secteur (légal ou illégal) dans lequel ils ont été prélevés ;
 - peu de principes actifs sont épargnés : 14 sur 17 prélevés ont présenté des anomalies ;
 - le groupe des antibiotiques est le plus touché avec le chloramphénicol (61 % d'échantillons défectueux), l'ampicilline (32 %) et le cotrimoxazole (24 %).

Il est toutefois important de rappeler que cette étude a été réalisée avant 1994, or les marchés parallèles en Afrique francophone ont rapidement augmenté suite à la dévaluation du Franc CFA, il est donc probable que les contrefaçons aient suivi le même chemin. [34]

La part du marché illicite dans l'importation des médicaments au Niger représente en moyenne 75 % du marché global pour la période allant de 1999 à 2003. [35]

Il ressort d'une enquête effectuée par l'OMS sur les rapports de vingt pays concernant les médicaments contrefaits, de janvier 1999 à octobre 2000, que 60 % des cas de contrefaçon concernent les pays pauvres et 40 % les pays industrialisés. [36]

La part des médicaments de la rue dans le marché pharmaceutique du Burkina Faso selon les premières estimations représenterait 10% des importations, soit 2,1 milliards de francs CFA. Mais au regard de l'ampleur du phénomène dans les pays voisins, ces chiffres semblent certainement sous-estimés. [37]

Sur un total de 400 personnes interrogées lors d'une étude au Burkina Faso, 191 soit 47,75% des chefs de ménages affirment consommer les médicaments de la rue de même que les membres de leur famille. [38]

Sur la base des données disponibles pour l'Asie du Sud et l'Afrique sub-saharienne, les chercheurs constatent que de 20 à 42% des médicaments distribués dans ces régions sont de mauvaise qualité ou des contrefaçons. Sur les 2.634 échantillons en provenance de 21 pays africains analysés, plus d'un tiers s'avère sans principe actif, 20% sont des contrefaçons, 35% (échantillons en provenance du Burkina Faso) sont mal conditionnés. [39]

III.4 Sources d'approvisionnements

Le marché illicite bénéficie d'une double source d'approvisionnement, interne et externe. Les vendeurs illicites seraient ainsi approvisionnés en partie par le marché pharmaceutique national regroupant des grossistes et des producteurs locaux.

L'approvisionnement des vendeurs illicites provient en partie du marché pharmaceutique national, dans une proportion estimée à 48 % en Côte d'Ivoire. [40]

Le marché pharmaceutique illicite est difficile à évaluer, compte tenu du nombre de transactions clandestines. Les lieux de ventes sont dispersés à travers tout le pays mais le plus grand marché est celui de Roxy, situé à Abidjan (dans la commune d'Adjamé). Il regroupe près de 30% des vendeurs de médicaments de la rue en Côte d'Ivoire. [41]

Aucun de ces vendeurs n'a reçu de formation médicale mais ils sont cependant tous prêts à établir des diagnostics ou à tenter de déchiffrer les prescriptions afin de vendre un médicament dont le choix sera surtout guidé par l'état de leur stock plutôt que par la cause de la maladie.

III.4.1 Approvisionnement Interne

Il s'agit du circuit officiel de distribution des médicaments. Ils sont en majorité fournis par le secteur pharmaceutique officiel qui serait la source d'environ la moitié des médicaments disponibles sur le marché parallèle dans certains pays. En effet, certains grossistes ont mis en place un réel système de distribution à destination de ces marchés, ce qui explique que l'on puisse y retrouver les mêmes produits que ceux vendus en pharmacie, mais à des prix inférieurs. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que les vendeurs de rue payent les marchandises au comptant, tandis que les pharmaciens sont approvisionnés à crédit.

Dans d'autres cas, les médicaments sont dérobés par les travailleurs des structures légales pour être revendus dans la rue. Souvent ce sont des échantillons gratuits destinés à l'origine aux médecins qui sont détournés par des représentants médicaux peu scrupuleux. C'est ainsi qu'il est courant de retrouver la mention « échantillon gratuit, ne peut être vendu » sur les médicaments de la rue. [40]

Les officines de pharmacies sont aussi victimes de braquages réguliers au cours des quels elles sont spoliées non seulement de leurs recettes mais aussi de médicaments qui sont revendus plus tard sur le marché illicite. Des pharmaciens d'officines qui ont des difficultés de trésorerie, approvisionnent aussi ce marché. L'ordre des pharmaciens a proposé des sanctions contre certains d'entre eux, ces sanctions n'ont jamais reçu l'approbation des services publics.

De plus les médicaments non utilisés collectés par les ONG ou d'autres associations sont aussi retrouvés sur le marché illicite. Ceux-ci étant souvent peu adaptés aux besoins locaux, ils sont revendus pour financer les frais de fonctionnement de ces organismes. [42]

Ainsi certains dons de médicaments provenant des pays du Nord, généralement acheminés par les Organisations Non Gouvernementales, sont susceptibles d'envahir les rues de certains pays du Sud. Le manque d'application des « principes directeurs applicables aux dons de médicaments » publié par l'OMS auquel s'ajoute une insuffisance des contrôles effectués par les organismes donateurs favorise l'écoulement des stocks de produits donnés. [43]

III.4.2 Approvisionnement Externe

Il s'agit ici de médicaments trouvés uniquement sur le marché illicite. Elle est représentée essentiellement par des médicaments passés en contrebande par des trafiquants et qui, le plus souvent ne possèdent pas d'autorisation de mise sur le marché dans les pays où ils sont commercialisés.

Ces produits proviennent essentiellement de quelques pays africains anglophones (le Nigeria, le Ghana, la Gambie) et du continent asiatique (Inde, Chine). Le Nigeria est reconnu comme une plaque tournante du trafic de médicament dans la zone Afrique, développant des liens commerciaux avec des fabricants indiens ou chinois. Ces importations illicites sont favorisées par la perméabilité des frontières où les agents de contrôle, les policiers et les douaniers sont souvent corrompus. [40]

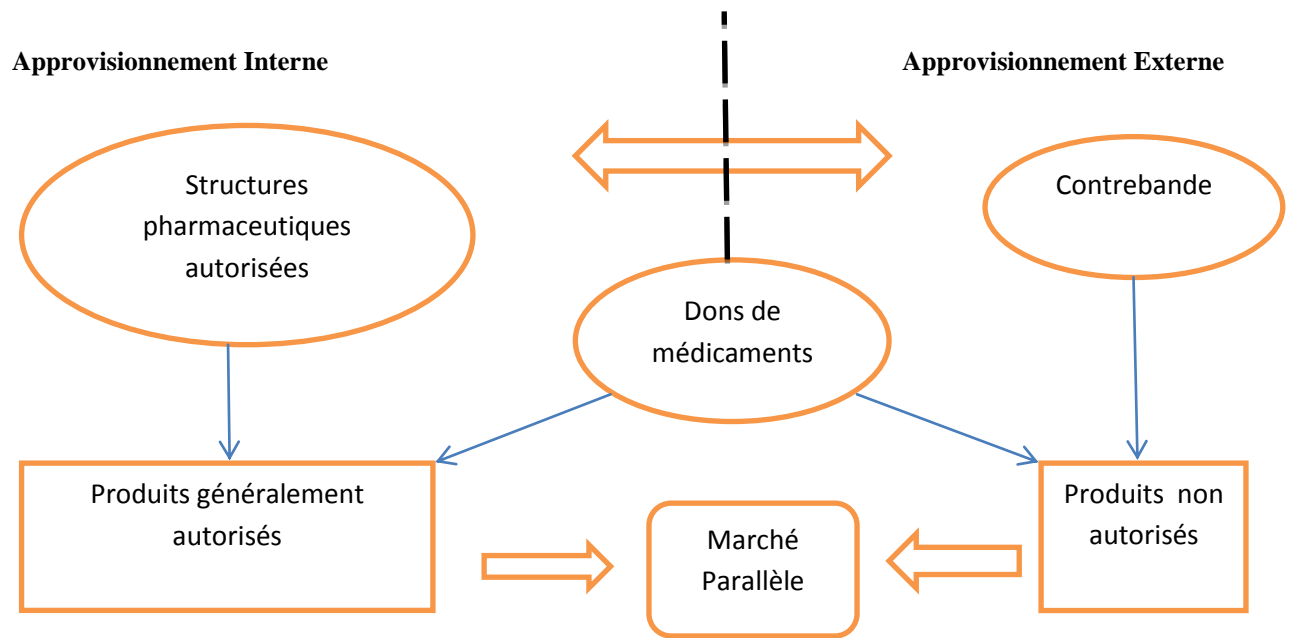


Figure 3 : Schéma des principaux réseaux d'approvisionnement du marché parallèle des médicaments en Afrique subsaharienne [45]

III.5 Facteurs Favorables

Le marché illicite des médicaments dans les pays en voie de développement tire son origine dans la précarité de la situation sanitaire que vivent les populations.

La majorité des pays africains en voie de développement n'a, en effet, ni les moyens de mettre en place un système de commercialisation permettant d'assurer l'accessibilité géographique et financière (et encore moins la qualité) des médicaments à sa population, ni les moyens de contrôler juridiquement la situation.

Des facteurs d'ordre géographique, environnemental et surtout économique expliquent en partie cet état des lieux de sorte à impliquer la responsabilité des individus, communautés et gouvernants.

Sur le plan administratif, l'organisation du secteur public et le manque d'observation des réglementations du secteur privé se répercutent sur l'accessibilité géographique des médicaments : elle est très inégale entre les campagnes et les villes. Le gouvernement n'ayant pas les moyens de mettre en place un véritable système juridique, les lois votées ne sont pas appliquées, leur non-observation n'est pas sanctionnée.

III.5.1 Ignorance des populations

Le manque de sensibilisation sur le caractère illicite et le danger que représente la consommation de médicaments provenant de la contrebande est le premier facteur favorisant l'essor de ce phénomène. L'enquête d'opinion réalisée sur une partie de la population durant ces travaux de thèse est très éloquente à ce sujet.

III.5.2 Absence de législation

Les pays ont besoin d'une législation adaptée pour les aider à combattre la contrefaçon. Lorsque le contrôle de la fabrication et de la distribution des médicaments n'est pas suffisamment couvert par la législation, les activités de contrefaçon peuvent échapper aux poursuites. [44]

III.5.3 Faiblesse des sanctions pénales, corruption et conflits d'intérêts

L'absence, ou la clémence, des sanctions pénales punissant les violations de la législation pharmaceutique peuvent inciter à la contrefaçon. Lorsque les peines sont plus faibles pour ceux qui font du trafic de médicaments que pour ceux qui font du trafic de drogues, le crime organisé est encouragé à en faire une véritable industrie.

La corruption et les conflits d'intérêts peuvent nuire à l'efficacité des Autorité de réglementation pharmaceutique (ARP) et du personnel chargé de faire respecter la loi. Les personnes responsables de contrefaçon ont alors la possibilité d'échapper aux arrestations, aux poursuites et aux condamnations. [44]

III.5.4 Absence ou faiblesse des autorités nationales de réglementation pharmaceutiques

La compétence de l'ANRP (autorité nationale de réglementation pharmaceutique) joue un rôle crucial pour évaluer la qualité des médicaments produits localement ou importés et inspecter correctement les locaux de production. L'insuffisance, la faiblesse ou l'inefficacité des contrôles réglementaires favorisent l'importation, la fabrication et la distribution de médicament sans surveillance, ce qui favorise la prolifération des contrefaçons dans les circuits nationaux de distribution. Elle peut également stimuler l'apparition des marchés illicites qui, à leur tour, accentuent la promotion et la commercialisation des médicaments contrefaits. Il arrive aussi que l'insuffisance des ressources humaines et financières consacrées aux activités de contrôle de mettre les ANRP dans l'impossibilité d'enquêter sur l'existence de médicaments contrefaits dans les circuits nationaux de distribution. [44]

III.5.5 Loi de l'offre et de la demande

Il résulte de cette organisation un manque crucial de médicaments au niveau national, une détérioration des structures sanitaires, un manque de personnel qualifié, qui de plus est démotivé, et finalement une très mauvaise image de marque du système de soins dans les communautés. Les différents systèmes de commercialisation sont loin d'assurer l'accessibilité géographique et financière des médicaments à l'ensemble de la population.

Le faible taux de croissance économique dans ces pays ne permet pas d'augmenter la part de la santé dans le budget de l'état. Malgré les aides internationales importantes qui leur sont attribuées, ces pays ont de réelles difficultés à mettre l'accent sur la santé et la sécurité sanitaire. Les spécialités pharmaceutiques sont chères et ne sont pas du tout adaptées aux besoins locaux. L'approvisionnement en produits pharmaceutiques est souvent mal étudié et un mauvais stockage occasionne des pertes et de vols parfois importants.

L'insuffisance de l'offre par rapport à la demande favorise les contrefaçons car la fabrication et la distribution de produits contrefaits génèrent de gros bénéfices.

III.5.6 intensification du commerce international

Le commerce international s'est intensifié ces dix dernières années dans les pays en développement. Le volume des transactions est devenu très important. Les structures de contrôles douaniers sont mal outillées et peu qualifiées, il leur est impossible de contrôler efficacement tous les produits en circulation ; de plus le développement des zones de libre-échange, diminue de plus en plus les contrôles frontaliers. C'est ainsi que les produits de contrefaçon prospèrent dans ces pays.

III.5.7 Accessibilité financière et géographique

Depuis la dévaluation du Franc CFA en janvier 1994, le pouvoir d'achat des populations a diminué, et ce, malgré les efforts des pharmaciens pour maintenir les médicaments à un coût raisonnable « abordable ». L'achat des médicaments représente une part importante des revenus d'une personne ou d'une famille. Certains vont donc chercher à se procurer des médicaments à moindre coût, que l'on trouve souvent dans des points de vente non réglementés, où la probabilité de la présence de contrefaçons est plus forte.

Grâce au nombre élevé de vendeurs – spécialisés ou non, qu'ils soient tabliers, boutiquiers, ambulants ou commerçants « à la maison » – le marché parallèle assure un accès optimal des populations aux médicaments. Les paysans savent qu'ils pourront acheter des médicaments lors de la visite du marchand ambulant, les populations rurales et urbaines peuvent effectuer des achats groupés (médicaments et autres biens de consommation courants) sur un même lieu. La multitude des points de vente facilite la distribution et donc l'achat.

III.5.8 Efficacité « apparente » des médicaments distribués

La notion d'efficacité ne peut pas être exclue du débat. Le marché parallèle n'aurait pas de clients si les produits qu'il distribue n'avaient aucune efficacité. Cette efficacité apparente explique le succès des antalgiques et des antibiotiques. Les antibiotiques, même s'ils ne sont pas utilisés en respectant les standards établis (dosages, posologies) agissent ou paraissent agir efficacement. Une autre catégorie de médicaments aux « appellations très parlantes » jouit d'un grand succès ; il s'agit des produits stimulants : ils portent les noms de « missiles » au Niger, de « berebla-berebla » au Mali (ce qui signifie « le vieux qui peut se passer de la canne ») ou encore de « mémé qui joue au football » dans la langue la plus parlée au Burkina Faso, le mooré. Ces noms amusants cachent des produits composés de dérivés amphétaminiques qui ont des effets très rapides sur les états de fatigue. Les antalgiques à action rapide portent les noms de « labiya vitesse » ou « 5 minutes » qui reflètent à eux même la notion d'efficacité.

Ainsi la personne retient le sentiment illusoire de se porter mieux grâce aux propriétés pharmacologiques agissant sur les symptômes alors que la cause de son mal n'est pas traitée et que son état général risque de s'empirer par la suite. L'effet immédiat du produit traduit un état de satisfaction important pour le consommateur. La magie du médicament opère à court terme dans l'esprit du consommateur. Par contre, à long terme les conséquences néfastes sur la santé ne seront pas systématiquement imputées à la prise irrationnelle de médicament pour ce même consommateur. [45]

III.6 Conséquences

III.6.1 Conséquences sur la santé des consommateurs

« On ne meurt pas de faux sacs à mains ou de faux T-shirt. En revanche, les contrefaçons de médicaments peuvent tuer » rappelle Howard Zucker, sous-directeur général de l’OMS pour la technologie de la santé et produits pharmaceutiques. [46]

En raison d’une absence totale de traçabilité, tout défaut associé, ou toute réaction indésirable, ne sera pas facilement repéré ni contrôlé et, si nécessaire, il ne sera pas possible de rappeler avec une efficacité suffisante le produit. Les contrefaçons de médicaments représentent un risque pour la santé publique en raison de leur contenu, qui peut être dangereux, ou de l’absence de principes actifs. Leur utilisation peut aboutir à des échecs thérapeutiques (et contribuer à une augmentation des résistances, comme dans le cas des antipaludiques qui ne contiennent pas suffisamment de principes actifs), voire à la mort.

Même son de cloche lorsqu’il s’agit de contrebande, les mauvaises indications thérapeutiques de ces produits par les vendeurs sont préoccupantes. Elles sont souvent erronées et insensées, voire fantaisistes. La posologie l’est tout aussi, le nombre d’unités conseillées dépend en générale de la capacité financière du client. Ces « conseils » sont donnés selon le Réseau Médicaments et Développement (ReMed), une ONG française, par des vendeurs souvent analphabètes et inconscients des dangers de leurs marchandises. Même lorsqu’ils sont lettrés, il leur est difficile de trouver des informations sur ces médicaments du fait de l’absence de notice ou de notices en langues étrangères (parfois en chinois).

Faute de cas concrets en nombre suffisants les effets sur la santé des médicaments issus du marché parallèle relèvent en majeure partie du domaine de l'hypothèse et de la revue de littérature.

Accidents Iatrogènes signalés dans la littérature

- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Perforation digestive
- Hypersensibilité potentiellement mortelle
- Troubles cardiaques
- Troubles respiratoires [47]

- **Toxicomanie**

Les médicaments de la rue favorisent l'apparition de comportements toxicomaniaques du fait de la déréglementation de certains produits potentiellement dangereux et pouvant entraîner une accoutumance. Le danger est d'autant plus grand que les consommateurs et les vendeurs sont rarement conscients de la toxicité de ces produits. L'Organisation Internationale de Contrôle des Stupéfiants édite des rapports annuels sur la situation mondiale : les régions Afrique et Asie sont très concernées par la circulation des amphétamines on note ainsi une recrudescence de la délinquance et une augmentation du grand banditisme et de la criminalité. [48]

○ **Echec Thérapeutique**

L'absence totale de principe actif augmente la morbidité et la mortalité dues à la maladie en raison de l'inefficacité thérapeutique. Dans le cas des médicaments dont le principe actif est différent de celui indiqué sur l'étiquetage, on peut s'attendre à diverses conséquences telles que l'inefficacité thérapeutique. L'usage irrationnel et inadapté pénalisera le rétablissement du malade puisque le choix du médicament sera rarement approprié : par exemple, un traitement symptomatique sera souvent administré au dépend du traitement curatif.

L'échec thérapeutique se traduira par une aggravation de l'état général de la personne au cours du temps, entrecoupée par de brèves périodes de soulagement du fait de la prise d'un traitement symptomatique. Parfois c'est la posologie choisie qui sera inadaptée. La dose administrée ne sera pas suffisante (par soucis d'économie ou du fait de l'ignorance du vendeur et de l'acheteur) et ne permettra pas d'éradiquer complètement la maladie.

Dans le cas extraordinaire où le traitement serait correctement « prescrit » et administré, la qualité intrinsèque du médicament acheté sur le marché illicite n'est pas garantie, pouvant conduire de la même manière à un échec thérapeutique. [40]

○ **Résistance aux antibiotiques**

Le risque de développer des résistances est aggravé par le sous-dosage en principe actif ; ce qui a des conséquences non seulement pour l'individu lui-même mais aussi pour la population dans son entièreté par le phénomène de sélection de souches multi-résistantes. [49]

Sous l'effet du phénomène de « pression sélective » exercée par l'antibiotique, les bactéries sont soit éliminées par le traitement, soit sélectionnées. Celles qui s'adaptent et survivent, portent des gènes de résistance qu'elles peuvent ensuite transmettre. La sélection de ces germes est favorisée lorsque les doses d'antibiotique sont insuffisantes ou administrées sur une trop courte période.

Toute utilisation inadéquate des antimicrobiens renforce considérablement la probabilité que les micro-organismes s'adaptent et se multiplient au lieu de disparaître ; ce qui explique le rôle potentiel majeur du marché illicite, d'autant plus que les antibiotiques sont présents en grande quantité sur les étagères. Les pays africains (et les pays tropicaux en général) se distinguent des pays occidentaux par leur taux de prévalence élevé en souches faiblement sensibles à la pénicilline, 12 à 15 % dans certains pays africains contre 5 à 10 % en Europe.

Bien sûr il ne faut pas oublier d'ajouter à cette liste les trois pandémies qui font le plus de morts dans les pays en développement et pour lesquelles les résistances aux traitements sont nombreuses : le paludisme (chloroquino résistance dans de nombreuses régions et parfois résistances multiples), la tuberculose (multi résistance et parfois « ultra résistance » aux traitements classiques) et le VIH.

L'évolution des résistances aux antibiothérapies dans les pays en développement a un impact majeur sur la santé publique des populations et l'économie du pays. Dans le cas d'une infection à un germe résistant, l'état morbide de la personne est prolongé et le risque de décès est augmenté. Les échecs thérapeutiques allongent également la période de contagiosité, lors de laquelle le malade pourra contaminer d'autres individus. Les antimicrobiens de première intention deviennent inefficaces et il faut alors passer à des médicaments de deuxième, voire de troisième intention, qui sont plus chers et plus toxiques. [50]

○ **Automédication**

Pour de nombreux usagers du marché illicite, acheter un médicament dans la rue permet d'épargner une visite chez un médecin : on parle donc d'automédication. Le marché de la rue permet à n'importe qui d'acheter n'importe quel médicament pour n'importe quel usage. Aussi bien des contraceptifs que des antipaludéens avec les risques d'intoxications qui sont encourus, les dosages étant fréquemment inadaptés.

Les commerçants non professionnels vendent alors des médicaments comme n'importe quelle autre marchandise: le client choisit le produit qu'il veut acheter et le vendeur le lui remet en quantité voulue.

Mode d'emploi ? On se débrouille entre les deux ! Pas de notice parfois ! Juste le conseil d'usage d'un vendeur qui l'aurait appris d'un pharmacien. Quand le client pose des questions qui dérangent, il arrive que le vendeur balbutie des réponses évasives qui diffèrent forcément d'un client à un autre et ou d'un vendeur à un autre. Alors, bonjour les dégâts !

Il est très important de ne pas se tromper de débat en abordant le thème de l'automédication qui est intimement lié au problème. Le marché illicite n'est pas dangereux parce qu'il favorise l'automédication mais parce qu'il autorise une automédication totale et anarchique. Autrement dit ce n'est pas l'excès d'auto prise en charge des malades qui est en cause mais l'absence de régulation de celle-ci. [45]

○ **Problèmes de stabilité du médicament**

Les produits dont les études de stabilité n'ont pas été correctement réalisées et ceux dont les dates de péremption sont dépassées mais qui ont été frauduleusement ré-étiquetés de façon à étendre leur durée de vie présentent deux dangers.

Le premier est dû à la possible apparition de produits de dégradation très toxiques comme dans le cas des tétracyclines (l'anhydro-4-épitétracycline résultant de l'épimérisation de la tétracycline, est responsable de lésions tubulaires rénales de type Toni-Debré-Fanconi). [50]

Le deuxième danger est l'éventuelle diminution de l'efficacité thérapeutique du médicament, phénomène particulièrement risqué lorsque la marge thérapeutique est étroite (anticancéreux, théophylline, digoxine...).

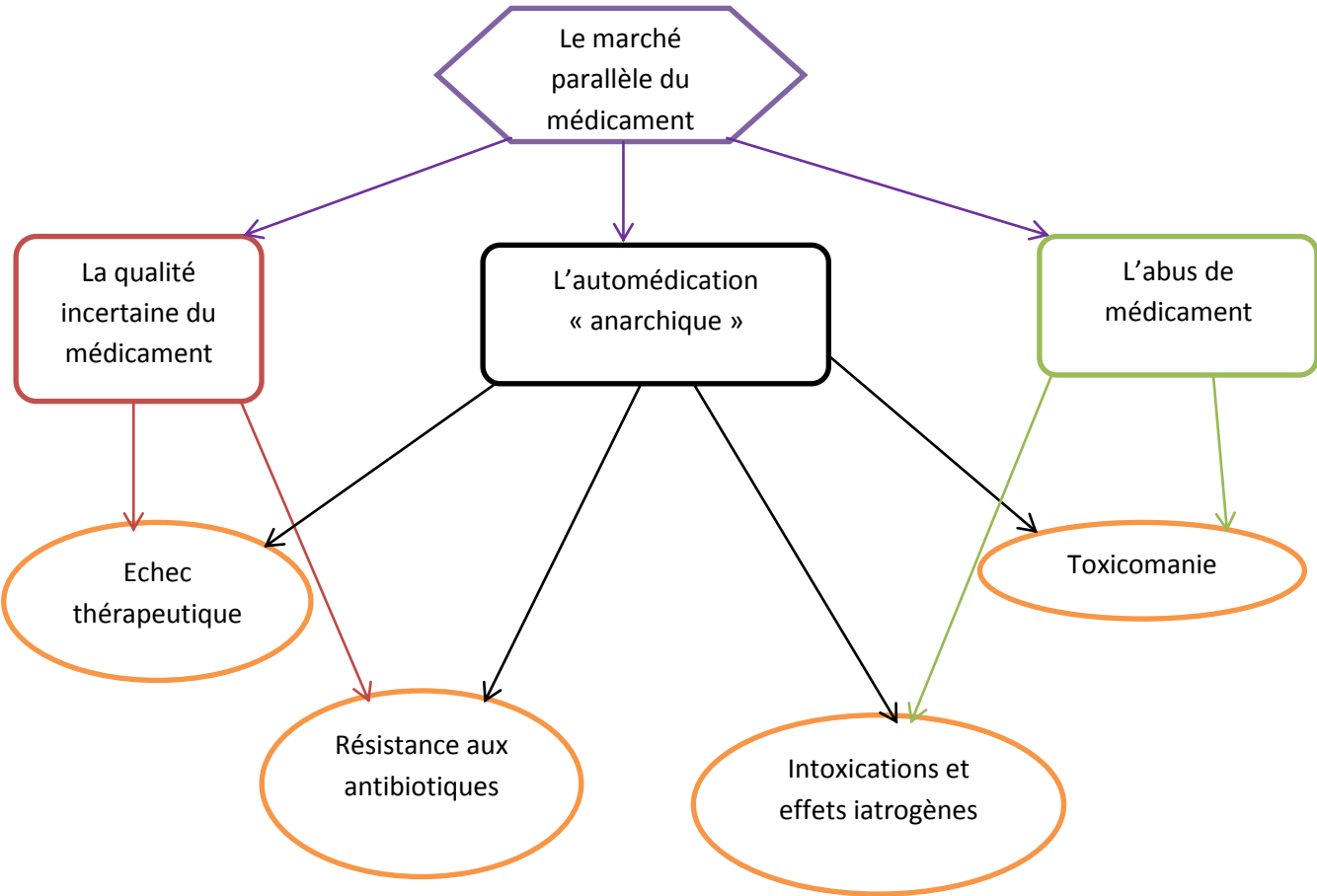


Figure 4 : Schéma sur les dangers du marché illicite du médicament sur les consommateurs [45]

III.6.2 Conséquences sur le secteur pharmaceutique

Les compagnies titulaires des droits de propriétés souffrent des pertes directes au niveau des ventes. Certains produits sont devenus difficiles à exporter du fait de la concurrence impliquée par la contrefaçon. Alors que les répliques de produits deviennent de meilleure qualité, les contrefaçons tendent parfois à remplacer les produits authentiques, ce qui induit alors un manque à gagner pour les entreprises (OCDE, 1998). De plus, les coûts de développement des produits contrefaits sont moindres. Ces produits sont ainsi moins chers que les produits authentiques, conduisant à une concurrence déloyale sur le marché visé (OCDE, 2008).

Selon une étude réalisée par le CEBR (Centre for Economics and Business Research) en 2000, les pertes annuelles de revenus liées à la contrefaçon en Union Européenne s'élevaient à près de €1,6 milliard pour l'industrie pharmaceutique (CEBR, 2000).

La contrefaçon des produits touche directement les consommateurs et compromet alors l'image de la marque et la confiance des consommateurs envers celle-ci. Les conséquences sont d'autant plus graves lorsqu'il s'agit de médicaments (Frontier Economics, 2009). [51]

Ces produits illicites mettent aussi en péril les structures légales déjà en place, notamment les officines privées et les grossistes répartiteurs, qui s'acquittent de leur devoir en matière de fiscalité et génèrent des emplois. Le marché des médicaments de la rue offre un débouché aux voleurs et expose les officines de pharmacie aux gangsters.

II.6.3 Conséquences sur les gouvernements

Les pertes de recettes fiscales sont significatives pour les pays ou régions concernés. Ces pertes sont principalement dues aux taxes impayées par les entreprises, victimes de la diminution de leur volume de vente, mais aussi aux taxes perdues sur les emplois. La Chambre du Commerce et de l'Industrie en Inde a récemment déclaré que la contrefaçon avait ainsi privé le gouvernement de près de \$31,25 milliards de recettes fiscales (Frontier Economics, 2009). Une étude du BASCAP 20 révèle également que les pays du G20 perdent annuellement €62 milliards en recettes fiscales (Frontier Economics, 2009). [51]

On assiste à une fragilisation du secteur pharmaceutique et partant de cela, un risque de désorganisation de la politique sanitaire du pays.

De plus la vente illégale des médicaments constitue un manque à gagner considérable pour les finances publiques à cause des fraudes massives qui font que cette activité échappe aux services des impôts.

Ces produits illicites mettent aussi en péril les structures légales déjà en place, notamment les officines privées et les grossistes répartiteurs qui s'acquittent de leur devoir en matière de fiscalité et génèrent des emplois. Les médicaments de la rue coûtent cher aux patients en cas d'hospitalisation suite aux risques sanitaires encourus et fait perdre des sommes colossales à au gouvernement. [52]

III.6.4 Conséquences sur le plan social

Les enfants utilisés le plus souvent pour la vente de ces médicaments obscurs en sont les premières victimes. Les médicaments de la rue (amphétamines, antidépresseurs et autres) seraient à l'origine de la recrudescence de la délinquance et de l'augmentation du grand banditisme et de la criminalité. Les gamins, commis à la vente de ces produits ne s'en cachent même plus. Ils "harcèlent tranquillement" tous les usagers de la circulation sans se soucier d'attirer les foudres de certains hommes de loi qui sont chargés de leur répression. On peut légitimement se demander comment une telle situation regrettable a pu perdurer.

De plus, le commerce des médicaments de la rue, mené par des enfants, est condamné parce qu'il constitue une entorse aux droits de l'enfant. Cette activité va à l'encontre de la convention 182 du Bureau International du Travail (BIT) sur les pires formes du travail des enfants, condamnant notamment l'utilisation, le recrutement ou l'offre d'un enfant aux fins de travaux. [53]

Tableau 1 : Récapitulatif des différents impacts de la contrefaçon (source OCDE 2008)

Les effets sociaux économiques généraux	
Innovation et croissance	Décourage les innovations
	Effets négatifs sur la croissance sur le long et moyen terme
Activités criminelles	Source additionnelle de revenu pour les activités criminelles
Environnement	Produits ne respectent pas l'environnement
	Produits saisis représentent des déchets supplémentaires
Emploi	Pertes d'emplois dans les entreprises titulaires de droits
	Travail clandestin, mauvaises conditions de travail
Investissement direct à l'étranger	Diminution des flux de capitaux investis à l'étranger
Commerce	Effets négatifs sur le commerce de produits où les dangers sont élevés
Effets sur les titulaires de droits	
Volumes des ventes et prix	Réduction des volumes de ventes des titulaires de droits
	Pression sur les prix
Valeur et réputation	Mise en danger de la réputation de la compagnie et diminution de la valeur de la marque
Droits d'auteurs	Diminution des redevances payées aux titulaires de droits
Investissements de la compagnie	Réduction investissement R&D et autres activités créatives
	Réduit les investissements globaux
Coûts des mesures anti contrefaçon	Coûts : (i) des enquêtes (ii) des campagnes de sensibilisation (iii) de l'aide au gouvernement (iv) des modifications des produits et emballages
Portée des opérations	Diminution des opérations des titulaires de droits
	Risque d'évincement du marché
Effets sur les consommateurs	
Risques pour la santé et la sécurité	Produits sous-standard : désagréments, allergies, maladies, décès
Perte de confiance	Perte de confiance envers les marques et les produits
Effets sur les gouvernements	
Recettes fiscales	Perte de recettes fiscales impayées par les titulaires de droit
	Pas de taxes pour les contrefacteurs
Coûts des activités anti-contrefaçon	Coût des initiatives : campagne de sensibilisation et renforcement des lois et de la surveillance/contrôle
Corruption	Extorsion des membres des gouvernements qui affaiblit les institutions publiques et leurs activités

IV. Contrôle de Qualité des médicaments de contrebande

IV.1 Intérêt du contrôle de qualité des médicaments de contrebande

Le médicament par son efficacité, son innocuité et sa qualité assure une base pour la réalisation de soins pertinents.

La qualité du médicament sur le marché illicite est très difficile à évaluer car les résultats fiables qui traitent de ce sujet sont rares d'où l'intérêt de notre étude.

Un travail réalisé en Côte d'Ivoire, a consisté à effectuer des contrôles d'identification et des dosages de principes actifs sur presque trois cents échantillons collectés sur le marché illicite dans différentes régions (Abidjan, Yamoussoukro, San Pedro, Gagnoa). Au total ce sont 28% (82/293) des échantillons qui ne correspondaient pas aux normes de la pharmacopée américaine (référence utilisée dans la méthodologie de l'étude). [54]

Plusieurs causes peuvent expliquer les défauts de qualité des médicaments vendus en dehors du circuit légal :

- Décomposition ou dégradation du médicament :

La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend de paramètres extrinsèques (température, humidité et lumière) et intrinsèques (formulation galénique, conditionnement, matières premières) que le fabricant se doit d'évaluer par des études de stabilité (études de dégradation accélérée, études de stabilité en temps réel). Ces tests permettent de fixer une durée limite de conservation et des conditions de stockage (température inférieure à 30°C, comprise entre +3°C et +8°C, humidité...).

Les conditions dans lesquelles sont vendus les médicaments sur le marché illicite altèrent inévitablement les propriétés physicochimiques des médicaments : l'exposition en plein soleil détériore rapidement les comprimés, l'humidité ambiante accélère les processus de décomposition des molécules chimiques actives... Des produits hautement thermolabiles (insuline, vaccins, suppositoires) sont négligemment disposés à l'air libre sur les étals dans les marchés.

- La fabrication : des systèmes d'assurance qualité insuffisants

Lorsque les enquêtes rapportent des non conformités s'écartant modérément des standards internationaux, il est vraisemblable que le manque de rigueur en termes d'assurance qualité de la part du fabricant en soit à l'origine. Le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication est une condition « sine qua non » pour que la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament soient une garantie. Ce facteur semble être la principale cause des défauts de qualité. Cependant les analyses montrent qu'il est très difficile de détecter les sources de défauts. La nécessité de recourir à de plus amples informations sur les lots de fabrication bloque les processus d'investigation.

- Importation et/ou fabrication locale de contrefaçons

Ici c'est l'importation et/ou la fabrication intérieure de produits dont la composition diffère délibérément de ce que son étiquette indique qui est visée par l'appellation « contrefaçons ». Dans le cas où ces produits seraient de mauvaise qualité, il est fort probable qu'ils soient exempts de principe actif ou qu'ils contiennent une autre molécule.

- Des manipulations hasardeuses

Les vendeurs ambulants transportent leur marchandise en vrac dans un grand sac plastique. Sur les étals, les boîtes s'empilent et les plaquettes de comprimés déconditionnés ne sont pas toujours très bien séparées. Les précautions nécessaires aux bonnes manipulations des médicaments ne sont pas respectées. Alors, les confusions et erreurs surviennent, au détriment de l'acheteur... Certaines notices seront écrites dans une autre langue et ne seront pas lisibles par l'acheteur. Le déconditionnement largement pratiqué par les vendeurs de rue augmente les sources d'erreur et le mélange de plusieurs médicaments. [45]

L'intérêt de contrôle de qualité des médicaments issus du marché illicite réside donc en la contribution dans l'élaboration d'un argumentaire indiscutable sur la nécessité de lutter contre ce fléau.

Ce contrôle de qualité se fait à l'aide d'un protocole qui se trouve dans les différentes pharmacopées. A défaut ce protocole élaboré doit nécessairement être validé. C'est une des caractéristiques essentielles des BPF (« les 5 M »).

IV.2 Validation du protocole

Validation : C'est une opération destinée à démontrer, documents à l'appui, qu'une procédure, un procédé, une activité ou un système conduit effectivement aux résultats escomptés.

L'intérêt principal de la validation des méthodes réside en la possibilité de garantir la fiabilité de toutes les opérations réalisées dans l'industrie. En clair on est plus sûr de la conformité des produits fabriqués selon des procédures bien précises (validation des méthodes).

Types de procédures analytiques à valider :

- Test d'identification
- Test quantitatif pour les impuretés
- Test pour le contrôle des impuretés
- Tests quantitatifs de la fraction active dans des échantillons de la substance médicamenteuse

L'objectif de la procédure analytique doit être clairement exprimé étant donné que c'est ce qui régira les caractéristiques de validation qui doivent être évaluées.

Principaux paramètres: [55]

- Exactitude : L'exactitude d'une méthode analytique exprime le degré de concordance entre la valeur qui est acceptée comme une valeur de référence acceptée et la valeur trouvée.

- Fidélité : La précision d'une méthode analytique exprime l'étroitesse de l'accord (degré de dispersion) entre une série de mesures obtenue à partir d'échantillonnage multiple du même échantillon homogène dans les conditions prescrites. La précision peut être considérée à trois niveaux: répétabilité, précision intermédiaire et reproductibilité.
 - Répétabilité : Elle exprime la précision dans les mêmes conditions de fonctionnement sur un court intervalle de temps.
 - Fidélité intermédiaire : La précision intermédiaire exprime les variations entre laboratoires: des jours différents, différents analystes, les différents équipements, etc.
 - reproductibilité : la reproductibilité exprime la précision entre laboratoires.
- Spécificité : La spécificité est la capacité à évaluer sans équivoque l'analyte en présence de composants supposés exister. Il convient d'évaluer la spécificité des tests d'identité, de dosage des impuretés et de la teneur. La spécificité représente ici, la mesure du degré d'interférence provenant d'autres substances (principes actifs, autres composants, substances apparentées, produits de dégradation) présentes dans la matrice complexe que peut représenter un produit fini.
- Limite de détection : La limite de détection d'une procédure d'analyse individuelle est la plus faible quantité d'analyte dans un échantillon qui peut être détectée, mais pas nécessairement quantifiée.
- limite de quantification : La limite de quantification d'une procédure d'analyse individuelle est la plus faible quantité d'analyte dans un échantillon qui peut être dosée avec la précision et l'exactitude adaptée.
- Linéarité : La linéarité d'une procédure analytique est sa capacité (dans une fourchette donnée) à obtenir des résultats de tests directement proportionnels à la concentration (quantité) de l'analyte dans l'échantillon.

PARTIE PRATIQUE

I. Introduction

Le 10 décembre 1948, les Nations Unies définissaient les droits fondamentaux de l'homme, parmi lesquels les droits aux soins de santé en son article 25 [55]. La santé devenait donc un droit inaliénable. L'un des maillons essentiels de la santé était le médicament. Toutefois, le médicament n'est pas un produit banal, c'est à la fois une substance possédant des propriétés curatives et préventives à l'égard de la maladie, un potentiel poison quand les règles de stockage et de conservation le concernant ne sont pas respectées [57]. C'est le cas des médicaments vendus dans le marché illicite ou parallèle et communément appelés en Afrique, les médicaments de la rue [44]. La qualité de ces « médicaments » est douteuse et de surcroît ils sont vendus par des non professionnels dont certains sont analphabètes [44,54]. Les médicaments de la rue présentent donc un risque évident pour la santé et favorisent l'apparition et la persistance de quelques habitudes telles que l'automédication [57]. Dans les pays pauvres en général et en Afrique en particulier, les difficultés d'accès aux médicaments [58] ont orienté les populations démunies vers la consommation des médicaments de la rue en raison de leur faible coût [59].

La Côte d'Ivoire, à l'instar des autres pays en développement, n'échappe pas à ce fléau en pleine expansion. Dans ce pays, moins de 10 % de la population possède une assurance de santé et 90 % des dépenses de santé du ménage sont consacrées à l'achat de médicaments, favorisant ainsi la prospérité du marché parallèle [60].

Le problème majeur de son développement sur le plan national est sa tendance à anéantir les efforts que les autorités déploient pour combattre les maladies et sauver des vies. Les médicaments de la rue, allant de produits périmés à ceux contrefaits en passant par de vrais médicaments ou des dons de médicaments issus du circuit légal, instaurent la confusion chez le consommateur, discréditent et désorganisent le réseau officiel de distribution. Pire, ce semblant de nouvelle politique sanitaire de proximité laisse croire à la plupart des populations que la fréquentation des centres de santé n'est pas nécessaire ; ce qui n'est pas exact car cette pratique a des conséquences fatales sur la vie.

Le choix des antibiotiques pour notre étude est motivé par le fait que cette classe thérapeutique est l'une des plus retrouvées et des plus prisées sur le marché illicite en Afrique en général, et en Côte d'Ivoire en particulier [45, 54, 60, 61]. L'amoxicilline s'est révélée comme étant l'unique molécule à subir les contrôles de qualité à cause de son importance sur le plan thérapeutique et aussi pour des raisons purement économiques. Pour enrichir notre travail, nous avons analysé un échantillon d'un lot d'amoxicilline générique d'une officine marocaine ici à Rabat.

L'objectif de ce travail est de mettre à la disposition des autorités sanitaires, des données permettant une meilleure perception du problème posé par la commercialisation informelle des antibiotiques à savoir :

- Evaluer la prévalence de l'achat d'antibiotiques dans le marché parallèle
- Connaître la perception des consommateurs sur la nocuité potentielle de ces médicaments ;
- Recenser les raisons de l'existence et de la persistance du marché parallèle des médicaments à travers les consommateurs ;
- Contrôler la qualité physico-chimique d'un certain nombre d'échantillons d'amoxicilline achetés dans la rue en se basant sur les résultats obtenus par le test de dissolution, le dosage du principe actif et plus particulièrement, la recherche d'impuretés totales.

II Matériel & Méthode

II.1 Enquête

II.1.1 Cadre de l'étude

L'agglomération d'Abidjan est située au sud de la Côte d'Ivoire, au bord du Golfe de Guinée et traversé par la lagune Ébrié. Elle s'étend sur une superficie de 57 735 ha. Abidjan est la capitale économique de la Côte d'Ivoire. C'est la ville la plus peuplée de l'Afrique de l'ouest francophone. Elle compte, selon les autorités du pays, en 2011, 6 783 906 habitants pour l'agglomération, dont 4 351 086 habitants pour la ville, soit 20 % de la population totale du pays.

Au plan administratif, Abidjan a été érigé en district en 2001 ; il englobe dix (10) communes urbaines qui sont :

-Abobo, Adjamé, Attécoubé, Cocody, Plateau et Yopougon, situées au nord de la lagune Ébrié (d'où l'appellation de « Abidjan nord »). Il s'agit de la partie continentale d'Abidjan.

-Treichville, Koumassi, Marcory et Port-Bouët font partie d'Abidjan sud.

A ces communes sont rattachées trois sous-préfectures qui sont : Anyama, Songon et Bingerville.

La ville dispose d'une offre de soins complète. Outre les nombreux centres de Tradipratiques et de médecine traditionnelle, les établissements anarchiques de ventes de médicaments en pleine rue, il existe de nombreux centres de santé et des pharmacies, de nombreuses pharmacopées. La ville comporte plus de cinquante polycliniques, et plus de soixante établissements spécialisés (vétérinaire, dermatologie, dentistes, optométrie, maternité, psychologie, pédiatrie, etc.). [61]

a. Présentation des sites de l'étude

Le sondage a été effectué à Abidjan et dans sa périphérie. Toutes les communes citées plus haut ont été visitées de façon aléatoire à l'exception de celle d'Attécoubé pour des raisons économiques. A la périphérie d'Abidjan, nous avons parcouru Grand-Bassam (40 km d'Abidjan), Dabou (50km d'Abidjan), Bingerville (25km d'Abidjan).

b. Population d'étude

La population d'étude était constituée par toute personne résidant dans la ville d'Abidjan, et dans sa périphérie, majeure de par la loi, c'est-à-dire âgée de 18 ans au moins, au moment de l'enquête et ayant accepté de participer à l'étude.

c. Matériel

Il était constitué d'un questionnaire élaboré et administré aux habitants des communes visitées (Confère annexe I).

d. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une enquête descriptive transversale. Elle s'est déroulée du mois de mai 2011 au mois de juin 2011.

e. Echantillonnage et critères de sélection

Au total 300 personnes ont été soumises au questionnaire.

Les critères d'inclusion sont :

- toute personne âgée d'au moins 18 ans,
- de sexe masculin ou féminin,
- résidant à Abidjan ou dans sa périphérie,
- avec ou sans profession
- consommant ou non les médicaments du marché illicite.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- les personnes réticentes qui n'ont pas voulu répondre au questionnaire.
- les personnes âgées de moins de dix-huit ans.*

f. Collecte des données

Les communes concernées ont été parcourues à la recherche d'individus volontaires pour participer à l'enquête. Un support de collecte de données a été réalisé pour faciliter l'échange et aboutir à des résultats fiables. Sans forcément suivre l'ordre du questionnaire, nous engageons un débat sur les médicaments de contre bande après avoir obtenu l'accord des personnes abordées. L'essentiel était d'arriver à évoquer des sujets relatifs aux questions et d'obtenir les réponses de la personne interrogée.

g. Variables de l'étude

Le travail s'est articulé autour des variables suivantes :

- Informations générales sur l'individu : âge, sexe, niveau d'études, profession, lieu d'habitation.
- Avis sur les médicaments du marché illicite
- Avis sur la réglementation des médicaments du marché illicite
- Achat de médicament du marché illicite : antibiotiques ? lieu ? fréquence ? raison ?

h. Analyse des données

Nous avons utilisé le logiciel Microsoft Office Excel 2010® et SPSS 10® pour l'exploitation des données de l'enquête.

II.1.2 Considérations éthiques

L'anonymat des personnes ayant participé à l'étude a été rigoureusement préservé. Aucune mention nominative n'a été portée sur les fiches questionnaires sur lesquelles seul un code permettait de différencier les personnes interrogées. Nous nous sommes appliqués à expliquer clairement aux uns et aux autres que nous n'étions qu'un simple étudiant réalisant une enquête dans le cadre de la préparation d'une thèse de doctorat, pour ne pas susciter la méfiance des consommateurs.

II.2 Contrôle de qualité

Les normes du test de dissolution, et des impuretés totales, sont celles de la pharmacopée américaine USP 32 NF27 ; pour l'étude de la teneur en principe actif, celle de la pharmacopée européenne 4^{ème} édition.

Lorsque toutes les déterminations décrites dans les monographies sont conformes aux normes, on peut considérer les lots comme acceptés. La marge de tolérance est celle des monographies utilisées.

II.2.1 Validation du protocole

La validation a été réalisée suivant le « guide de validation analytique » publié dans la revue STP Pharma Pratique [62] et les lignes directrices de l'ICH Q2 R1. [63]

La *linéarité* a été établie au moyen de la courbe d'étalonnage en utilisant des solutions standard de référence de l'amoxicilline dans un domaine de concentrations de 200, 340, 400, 480, 560 ppm, ce qui correspond respectivement à 50, 80, 100, 120 et 140% de la concentration théorique. La linéarité a été évaluée par les résultats de 15 injections.

La *répétabilité* a été déterminée avec 6 pesées consécutives de la solution à 400p.p.m. d'amoxicilline de la série du 1^{er} jour. Pour la *fidélité intermédiaire*, nous avons étudiée sur un ensemble de données brutes de 3 séries possédant chacune 6 mesures (réalisée dans des jours différents) d'une solution à 400 ppm d'amoxicilline ce qui correspond à 100% de concentration théorique.

La *sélectivité* de la méthode du dosage a été démontrée en exploitant les résultats des préparations suivantes : Solution à examiner, solution standard de référence, solution placebo contenant tous les excipients du princeps.

II.2.2 Conditions chromatographiques

II.2.2.1 Réactifs

Dans ce travail, nous avons utilisé :

- L'acétonitrile pour analyse de marque grade HPLC SIGMA ALDRICH[®] grade HPLC
- L'acide ortho phosphorique pour analyses de marque SIGMA ALDRICH[®];
- Le sodium dihydrogénophosphate monohydraté pour analyses de marque SIGMA ALDRICH[®] grade HPLC ;
- L'eau distillée filtrée sur membrane filtrante 0,45µm.
- Un étalon d'amoxicilline tri hydratée de pureté 98,78% (n° de lot C09110, date de péremption 10/2012)
- Les excipients des comprimés du princeps (Crosprovidone, stéarate de magnésium, Aerosil, Hydroxypropyl méthyl cellulose, benzoate de sodium).

II.2.2.2 Matériel

L'analyse des prélèvements a été réalisée par un appareil à HPLC de marque Waters modèle 2695 équipé d'un détecteur à barrettes diode.

Nous avons également utilisé

- Une balance électronique de précision de marque METTLER AB104S ;
- Un Agitateur magnétique à plaque chauffante ;
- Un Bain à ultra-sons marque BRAND ;
- Un Système de filtration trompe à eau avec une membrane filtrante millipore[®] de 0,45µm ;

II.2.2.3 Protocole

a. Préparation du solvant de dilution:

- Dissoudre 4,1 g de phosphate de sodium monobasique dans 1000mL d'eau et ajuster avec une solution d'acide acétique dilué à un pH à 6.0.
- Filtrer à l'aide du système Millipore.

b. Préparation de la phase mobile

Tampon Phosphate pH 4,4 :

- Dissoudre 19g de sodium phosphate monobasique dans un litre d'eau. Ajuster le pH à 4,4 avec l'acide phosphorique dilué.

Mélange :

- Faire un mélange à 97/3 de Tampon phosphate (pH=4,4) et d'acétonitrile [64]

c. Préparation du dosage

- Transférer une quantité pesée avec précision, équivalente à environ 500mg d'amoxicilline anhydre dans une fiole jaugée d'un litre.
- Ajouter le solvant de dilution et mélanger.
- Faire passer aux ultrasons si nécessaire pour s'assurer de la dissolution complète.
- Filtrer une partie de cette solution (0,45µm).
- Utiliser le filtrat comme préparation de dosage.

d. Système Chromatographique

- Détecteur à 232nm
- Colonne: Thermo ODS Hypersil C18, 5µm 250/4,6mm.
- Température de la colonne : 30°C
- Le débit est fixé à 1ml/min
- Phase mobile : Tampon Phosphate (pH=4,4)/ACN : 97/3.
- Volume injecté : 10µl

II.2.3 Conditions de la cinétique de dissolution

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides (telles que les comprimés, les capsules) en utilisant un appareil déterminé et dans des conditions opératoires bien définies. Il permet d'avoir une estimation du pourcentage de principe actif libéré de sa forme galénique dans le tractus digestif.

II.2.3.1 Réactifs

Solvant : eau pure, 900 ml

II.2.3.2 Matériel

Les essais de dissolution ont été réalisés dans un dissolu-test marque HANSON RESEARCH modèle SR8-Plus. L'appareil est équipé de 6 vases partiellement immergés dans un bain d'eau thermostaté et muni d'un système de prélèvements manuel avec seringues graduées de 5ml.

Les palettes sont montées pour les gélules dosées à 500mg. Les paniers sont montés pour les gélules dosées à 250mg

L'analyse des prélèvements a été réalisée par spectrophotomètre UV-Visible marque SHIMADZU UV 2450, avec deux cuves en quartz de 1 cm;

II.2.3.3 Protocole

amoxicilline gélules (USP 32 NF-27)

Appareil 1 (palettes) : 75 rpm pour les gélules dosées à 500mg

Appareil 2 (panier) : 100 rpm pour les gélules dosées à 250 mg

Temps : 60 mn

-Assembler l'appareil, chauffer le milieu de dissolution jusqu'à $37 \pm 0,5$ °C et retirer le thermomètre.

-Placer une unité de prise au fond du récipient en prenant soin d'éliminer les bulles d'air à la surface de l'échantillon.

-à la fin de l'opération, effectuer les prélèvements du milieu de dissolution dans une zone située à mi-distance entre la surface du milieu de dissolution et le haut de la palette à 10mm au moins de la paroi du récipient.

PS : excepté le cas où une mesure en continu est utilisée, ou dans le cas où l'examen se fait par un échantillon unique, compensez le volume prélevé, soit par addition d'un volume égal du milieu de dissolution frais à 37°C, soit par calcul.

-filtrer les prélèvements et procéder à l'analyse. (Diluer avec de l'eau si nécessaire).

-déterminer la quantité d'amoxicilline (C₁₆H₁₉N₃O₅S) dissoute en utilisant l'absorption UV à la longueur d'onde d'absorbance maximale d'environ 272nm en comparaison avec une solution standard ayant une concentration connue dans le même milieu.

Tolérances : pas moins de 80% (Q) de la quantité étiquetée d'amoxicilline (C₁₆H₁₉N₃O₅S) est dissoute en 60minutes.

PS : le test peut être conclu dans une période plus courte si le pourcentage minimum exigé est atteint.

Comprimés d'amoxicilline et acide clavulanique (USP 32 NF-27)

Appareil 2 (panier) : 75rpm

Temps : 30minutes

-Assembler l'appareil, chauffer le milieu de dissolution jusqu'à 37 +/- 0,5 °C et retirer le thermomètre.

-Placer une unité de prise au fond du récipient en prenant soin d'éliminer les bulles d'air à la surface de l'échantillon.

-à la fin de l'opération, effectuer les prélèvements du milieu de dissolution dans une zone située à mi-distance entre la surface du milieu de dissolution et le haut de la palette à 10mm au moins de la paroi du récipient.

PS : excepté le cas où une mesure en continu est utilisée, ou dans le cas où l'examen se fait par un échantillon unique, compensez le volume prélevé, soit par addition d'un volume égal du milieu de dissolution frais à 37°C, soit par calcul.

-filtrer les prélèvements et procéder à l'analyse. (Diluer avec de l'eau si nécessaire).

-déterminer la quantité d'amoxicilline (C₁₆H₁₉N₃O₅S) dissoute en utilisant le protocole de la teneur en P.A. et en faisant tous les ajustements volumétriques nécessaires.

Tolérances : pas moins de 85% (Q) de la quantité étiquetée d'amoxicilline (C₁₆H₁₉N₃O₅S) et pas moins de 80% (Q) de la quantité étiquetée d'acide clavulanique C₈H₉NO₅ sont dissoutes en 30minutes

Tableau 2 : Critères d'acceptation du test de dissolution

<i>Niveau</i>	<i>Nombre d'unités</i>	<i>Critères d'acceptation</i>
S1	6	Aucune unité < Q+5%
S2	6	Moyenne des 12 \geq Q et aucune unité < Q-15%
S3	12	Moyenne des 24 unités \geq Q max 2 unités peuvent être < Q-15% et aucune unité < Q-25%

II.2.4 Recherche des impuretés totales

On entend par impureté, tout composant autre que l'entité chimiquement définie comme étant la substance active mais qui n'ont aucune activité biologique indésirable dans les proportions indiquées. Ces impuretés peuvent provenir de la synthèse, de la préparation ou de la dégradation du médicament. On distingue :

- Les impuretés organiques (liées au procédé et au médicament), elles peuvent être connues ou non : matières premières de synthèse, produits secondaires de synthèse, intermédiaires de synthèse, produits de dégradation, réactifs. Ce sont ces impuretés là que nous avons recherché.
- Les impuretés inorganiques (liées au procédé de fabrication) elles sont généralement connues et identifiées: ligands, catalyseurs, métaux lourds, sels inorganiques
- Les solvants résiduels: ce sont des liquides organiques ou non utilisés comme véhicule dans la préparation de solutions ou de suspensions.

On utilise le même matériel et réactifs que pour la détermination de la teneur en principe actif.

Système chromatographique

- Détecteur à 232nm
- Colonne: Thermo ODS Hypersil C18, 5 μ m 250/4,6mm.
- Température de la colonne : 30°C
- Le débit est fixé à 1ml/min
- Phase mobile : Tampon Phosphate (pH=4,4)/ACN : 97/3.
- Volume injecté : 20 μ l

*

III. Résultats et Discussion

III.1 Données de l'enquête

III.1.1 Profil des personnes interrogées

- **Sexe**

185 personnes, soit 62% des 300 personnes interrogées sont de sexe masculin. Les femmes quant à elles sont au nombre de 115, soit 38% de notre échantillon.

- **Niveau d'instruction**

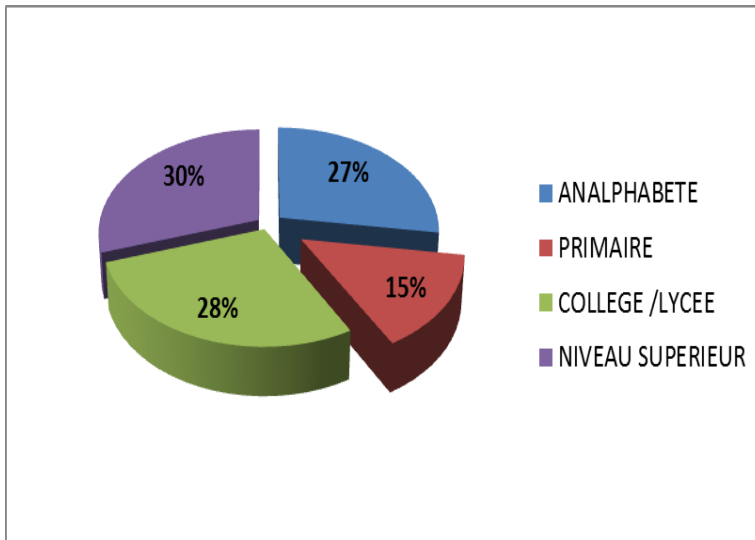


Figure 5 : Répartition des personnes interrogées selon le niveau d'instruction

Sur un total de 300 personnes, 82, soit 27% des personnes interrogées sont analphabètes. 44 soit 15% ont le niveau primaire. De même, 84 personnes soit 28% ont arrêté leurs études au secondaire. 90 personnes ont le niveau supérieur soit 30% de notre échantillon.

Notre échantillon est composé en majorité d'hommes (62%) ; il comprend presque autant d'analphabètes que de personnes ayant le niveau supérieur (respectivement 27 et 30%). Il s'agit d'un échantillon assez hétérogène.

III.1.2 Consommation des médicaments de contrebande

- Achat des médicaments de contrebande

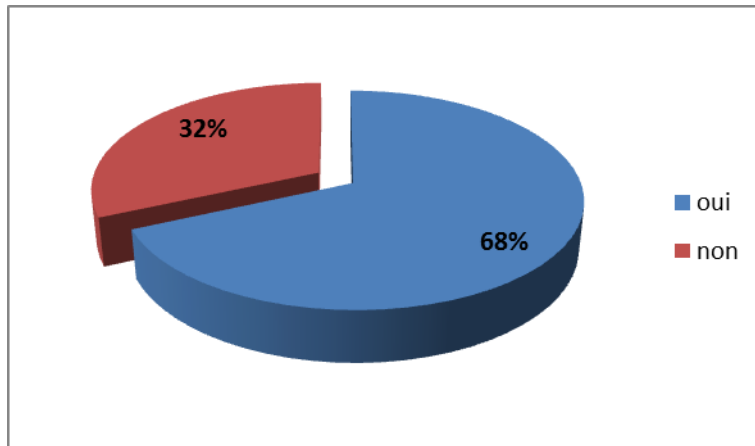


Figure 6 : Consommation des médicaments de contrebande

Sur un total de 300 personnes, 205 soit 68% affirment avoir déjà acheté les médicaments de contrebande. 95, soit 32% disent n'avoir jamais acheté leurs médicaments dans la rue.

Cette forte prévalence de la consommation des médicaments pourrait être la conséquence de l'appauvrissement général de la population ivoirienne contrastant avec l'augmentation du coût de la vie, situation aggravée par la crise politique survenue dans le pays depuis septembre 2002. En outre, cette forte prévalence pourrait s'expliquer par l'existence de nombreux marchés de vente de médicaments de la rue.

Ce résultat est plus alarmant que celui obtenu par *O. Samiratou et al.* qui ont effectué des travaux similaires (400 personnes avaient été interrogées et 47,75% avaient affirmé consommer les médicaments de contrebande). [38] *Angbo-Effi Kachi Odile et al.* ont quant à eux interrogés 300 personnes à Adjamé (commune d'Abidjan, Côte-d'Ivoire). Il en ressort que la prévalence de l'achat des médicaments du marché parallèle était de 72%. [61]

- **Consommation des médicaments de contrebande en fonction du niveau d'instruction**

Nous avons cherché à savoir s'il existait une relation entre le niveau d'instruction et la consommation des médicaments de contrebande.

Tableau 3: Tableau croisé Niveau d'instruction * achat médicament de contrebande

		Achat médicaments de contrebande		Total	
		0	1		
Niveau d'instruction	0	Effectif	64	18	82
		Effectif théorique	56,0	26,0	82,0
1	Effectif	38	6	44	
	Effectif théorique	30,1	13,9	44,0	
2	Effectif	58	26	84	
	Effectif théorique	57,4	26,6	84,0	
3	Effectif	45	45	90	
	Effectif théorique	61,5	28,5	90,0	
Total	Effectif	205	95	300	
	Effectif théorique	205,0	95,0	300,0	

Niveau d'instruction

0: analphabète

1: primaire

2: secondaire

3: supérieur

achat médicament de contrebande

0 : oui

1:non

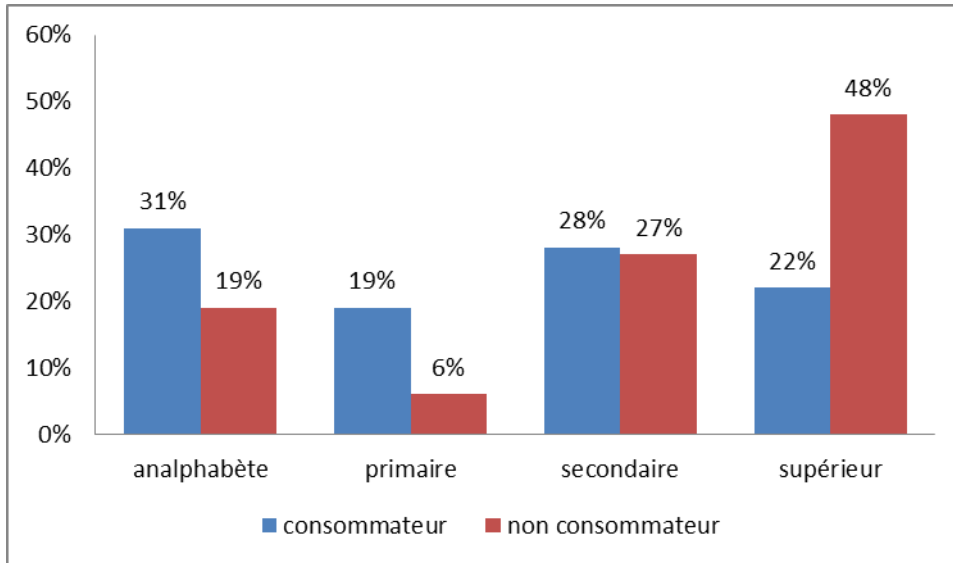


Figure 7 : Consommation des médicaments de contrebande en fonction du niveau d'instruction

Sur 205 personnes qui consomment les médicaments de contrebande, 64, soit 31% sont analphabètes. Il y a dans cette catégorie, 45 personnes soit 22% qui sont du niveau supérieur. Notons que parmi les 95 personnes qui ne consomment pas les médicaments de contrebande 27% sont du niveau secondaire ; cette proportion est quasi-similaire parmi les 205 personnes qui en consomment (28).

Nous avons effectué le test du khi deux

Hypothèse 0: la consommation des médicaments de contrebande est indépendante du niveau d'instruction

Hypothèse 1 : la consommation des médicaments de contrebande est liée du niveau d'instruction.

Tableau 4: Tests du Khi-deux

	Valeurs	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
Khi-deux de Pearson	24,186	3	,000
Rapport de vraisemblance	24,525	3	,000
Association linéaire par linéaire	18,059	1	,000
Nombre d'observations valides	300		

. L'effectif théorique minimum est de 13,93.

La valeur du Khi-deux est de 24.186. Le nombre de degré de liberté est de 3. On constate en consultant la table du Khi Deux (voir annexe III) qu'il fallait au moins atteindre la valeur de 7.815 pour qu'il soit significatif à 0.05. De toute évidence la valeur obtenue dépasse largement cette limite

p étant inférieur au risque de première espèce fixé à priori à 0.05, l'hypothèse nulle H0 peut être rejetée.

On peut donc conclure que la consommation des médicaments de la rue est liée au niveau d'instruction.

Tableau 5: Mesures symétriques

	Valeur	Signification approchée
Nominal par nominal Coefficient de contingence	,0273	,000
Nombre d'observations valides	300	

Le coefficient de contingence étant de 0.273, nous pouvons dire que la consommation des médicaments de contrebande est faiblement liée au niveau d'instruction de la population. La consommation des médicaments de contrebande se fait même par des personnes ayant un niveau d'instruction élevé

- **Achat d'antibiotiques de contrebande**

Tableau 6: Tableau croisé fréquence des achats de médicaments de contrebande * achats d'antibiotiques de contrebande

Effectif		Achat d'antibiotiques		Total
		Oui	Non	
Fréquence des achats des médicaments de contrebande	Une fois	9	16	25
	Rarement (<5)	42	53	95
	Fréquemment (>5)	47	38	85
Total		98	107	205

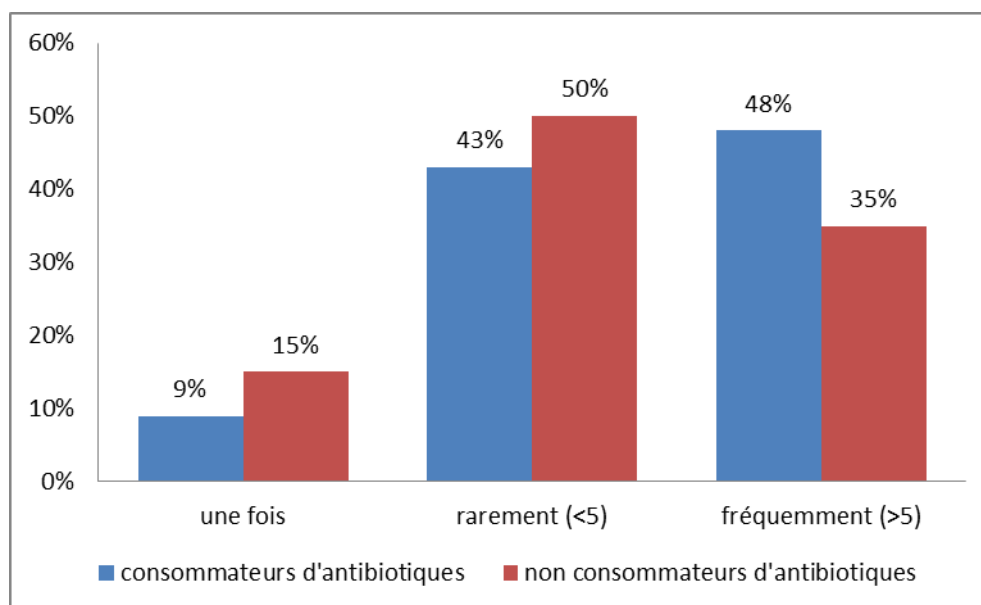


Figure 8 : Consommation des antibiotiques de contrebande en fonction de la fréquence

Sur 205 personnes qui consomment les médicaments de contrebande, 98 soit 48% affirment que les médicaments achetés étaient des antibiotiques. Parmi ces dernières, près de la moitié (48%) les achètent fréquemment (plus de 5 fois jusqu'au moment de l'enquête).

Notons aussi que sur ces 205 personnes, 85, soit 42% disent en consommer fréquemment c'est-à-dire plus de 5 fois jusqu'au moment de l'enquête.

Cette consommation élevée d'antibiotique de contrebande, augmente par ricochet le degré d'exposition de la population toute entière aux dangers de leur consommation notamment la résistance aux antibiotiques. C'est un aspect très alarmant en matière d'arsenal thérapeutique disponible sur le long terme.

Ces résultats semblent coïncider avec ceux trouvés par *Angbo-Effi et al.* D'après un sondage effectué auprès de 300 personnes vivant dans une commune d'Abidjan (Côte-d'Ivoire), il ressort que les antibiotiques arrivent en troisième position dans la liste des médicaments les plus consommés, après les antalgiques suivis des antipaludéens. [61]

Les vendeurs non autorisés ne connaissent pas mieux que les acheteurs les précautions d'emploi de cette classe pharmacologique. Les antimicrobiens s'achètent à la dose et les patients ne les prennent plus dès qu'ils se sentent mieux... Ils sont souvent consommés sans justification, pour un simple mal de tête, ou pour des toux et des rhumes dont l'origine est parfois virale.

Le marché parallèle du médicament, en s'affranchissant des réglementations pharmaceutiques autorise le libre accès à des médicaments dont la vente est officiellement restreinte à la prescription médicale. Cet accès libre présente des dangers pour la population en matière de toxicité, de résistance et de gaspillage. Le phénomène de résistance envisagé en cas de sous-dosage, de « prescription » ou de durée de traitement incorrecte a, nous l'avons déjà dit, des conséquences non seulement pour l'individu lui-même mais pour toute la population par le phénomène de sélection de souches multi-résistantes.

- **Lieu d’approvisionnement en médicaments de contrebande**

Tableau 7 : Tableau croisé lieu d’achat des médicaments de contrebande* lieu de résidence

	commune de résidence	autre commune	Total
Abidjan nord	122	35	157
Abidjan sud	36	1	37
Hors Abidjan	10	1	11
Total	168	37	205

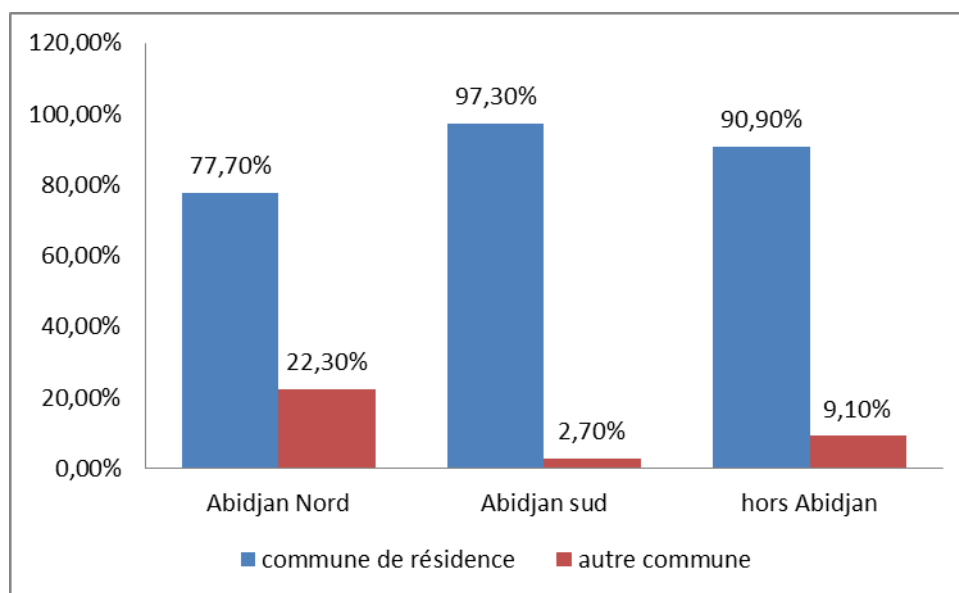


Figure 9 : Lieu d’achat des médicaments de contrebande en fonction du lieu de résidence

Sur 205 personnes qui consomment les médicaments de contrebande, 168 soit 82% les achètent dans leur commune de résidence.

Sur ces 205 personnes, 157 habitent à Abidjan Nord dont 122, soit 77,7% affirment acheter leurs médicaments de contrebande dans leur commune de résidence ; c’est-à-dire Abobo, Adjamé, Yopougon, Plateau, Cocody.

Sur ces 205 personnes, 37 habitent à Abidjan Sud dont 36 soit 97,3% achètent ces médicaments illicites dans leur commune de résidence ; à savoir Koumassi, Marcory, Port-Bouët, Treichville.

La quasi-totalité des communes d'Abidjan ayant été sillonnée pour la réalisation de ces travaux, la possibilité pour les consommateurs de médicaments du marché parallèle d'acheter ces produits sans avoir besoin de quitter leur commune reflète l'omniprésence de ce marché.

Au-delà de l'aspect économique, l'omniprésence des marchés proposant ces médicaments facilite l'achat de ces produits. Grâce au nombre élevé de vendeurs le marché parallèle assure un accès optimal des populations aux médicaments.

Au-delà de la proximité géographique, il existe une proximité culturelle entre les vendeurs et la population. Les pharmacies formelles représentent des milieux étrangers et imposent des démarches complexes méconnues ou répugnées du grand public dans des lieux de vente peu familiers. Au contraire le marché parallèle satisfait les clients dans des espaces que ceux-ci maîtrisent culturellement : la rue, les marchés, les boutiques sont autant de milieux de vie familiers fréquentés quotidiennement. Les produits fournis par le marché informel profitent alors de modes de distribution qui s'insèrent dans les habitudes socioculturelles des populations. « Acheter un comprimé d'aspirine est aussi intégré au déroulement de la vie qu'acheter une noix de kola ou une feuille de tabac ». [25]

- **Raison de la consommation des médicaments de contrebande**

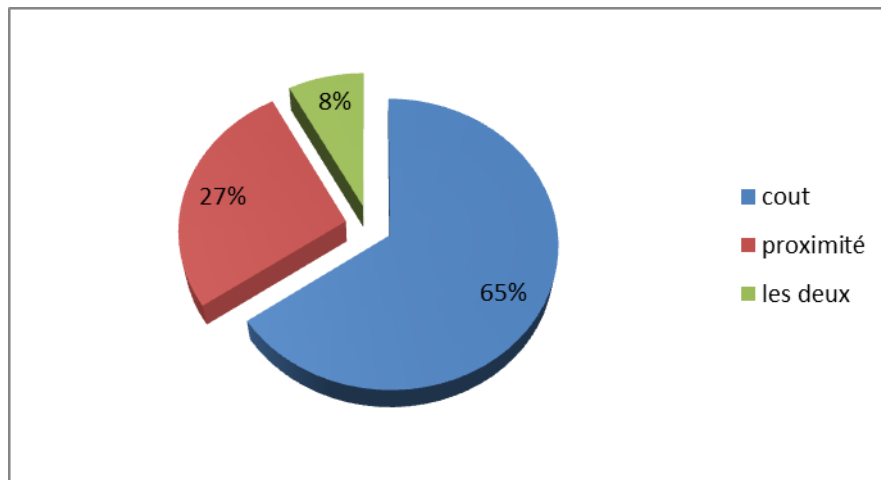


Figure 10 : Raison de la consommation de médicaments de contrebande

Sur 205 personnes qui consomment les médicaments de contrebande, 134 soit 65% le justifient par le coût accessible. Par contre 55, soit 27% en achètent pour des raisons de proximité. Enfin 16 personnes soit 8% de notre échantillon affirment acheter les médicaments du marché parallèle pour les 2 raisons citées plus haut.

Ces travaux vont dans le même sens que ceux d'Angbo-Effi Kachi Odile *et al.* Travaux dans lesquels, 68,98% des 300 personnes interrogées affirment acheter les médicaments du marché parallèle en raison de la faiblesse de leur prix. Dans une étude réalisée au Burkina Faso sur les motivations de l'achat de médicaments de contrebande, 71 % des acheteurs évoquaient le moindre coût de ces médicaments, 21 % la qualité des produits et 8 % la possibilité de les acheter à l'unité. [61]

Nous sommes ici au cœur du problème. Le marché parallèle et l'automédication pourraient être considérés comme une alternative de choix pour les plus pauvres, pour des questions d'équité. Mais notre avis est plutôt que le secteur informel est un facteur de paupérisation comme le décrit M. Hamel Vincent dans ses travaux [45]. L'acceptation d'un système de santé « à deux vitesses » réduit les chances pour les plus pauvres d'accéder à des soins de qualité. L'usage du médicament dans le secteur informel est tout sauf rationnel. La seule et unique motivation du vendeur dans ce secteur est économique. De plus, aucun serment, aucune mission de santé publique n'astreint ces acteurs à une quelconque déontologie. Et pour finir la qualité proprement dite des produits vendus, pourrait laisser à désirer.

III.1.3 Perception de la nocuité des médicaments de contrebande

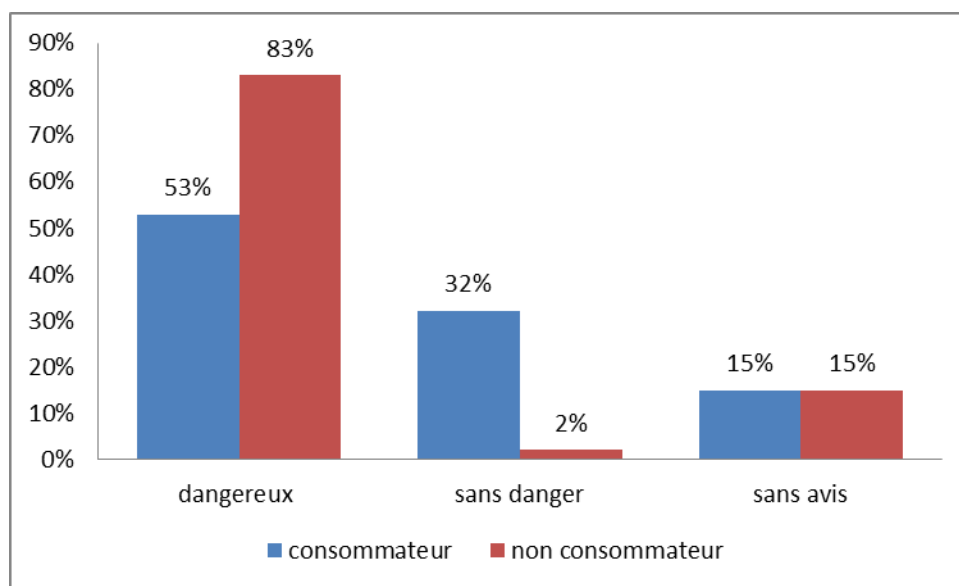


Figure 11: Perception de la nocuité des médicaments de contrebande

Sur 205 personnes qui consomment les médicaments de contrebande, 109 soit 53% estiment que ces médicaments sont dangereux pour la santé. De même 79 soit 83% des personnes qui ne consomment pas les médicaments de contrebande, estiment aussi qu'ils sont nocifs. 15% sont sans avis tant parmi ceux qui consomment ces médicaments que parmi ceux qui ne le font pas.

Cette figure est très éloquent. La majorité de la population en général, y compris celle qui consomme les médicaments de contrebande est parfaitement consciente du danger potentiel que représente la consommation de ces médicaments.

Il s'agit donc d'un choix que font les populations en présence d'un problème de santé. Bien qu'étant conscientes du danger, elles se procurent ces médicaments pour les raisons citées plus haut (voir figure 10).

Les prix définitifs des médicaments de contrebande étant obtenus suite à un marchandage, ils peuvent varier d'un client à un autre, certains peuvent les acheter à un prix plus élevé qu'en officine.

En effet, une enquête sur la pharmacie par terre au Mali en 1999, a révélé que sur 20 produits achetés, qui représentent 10 principes actifs différents et 5 produits inconnus, vendus à l'unité, seulement 9 produits sont moins chers sur le marché parallèle qu'en officine ; 10 produits sont plus chers sur le marché parallèle qu'en officine et 1 produit est vendu au même prix. L'on pourrait donc dire que l'atout principal du marché parallèle est le déconditionnement, la vente à l'unité, car une unité de médicament achetée est toujours moins chère que la boîte. [61]

De nombreuses personnes ignorent jusqu'à ce jour l'existence de médicaments de qualité et à moindre coût (les médicaments génériques). L'existence des médicaments génériques en conditionnement hospitalier (boites de mille comprimés par exemple) a fortement contribué à la baisse du prix des médicaments vendus en officine. Une enquête réalisée au Bénin en utilisant comme prix de référence ceux de la centrale d'achat nationale ainsi que ceux fixés par un fabricant national, montre que l'analyse des prix du générique réduit considérablement les différences de prix entre marché illicite et secteur licite. Les prix des génériques ne sont pas fondamentalement différents entre le marché parallèle et le circuit officiel par rapport aux différences observées sur le secteur privé avec les princeps. [45]

III.2 Contrôle de qualité

III.2.1 validation de la méthode de dosage

Concernant la spécificité, nous avons vérifié l'absence d'interférence au temps de rétention de l'amoxicilline par l'analyse d'un placebo. Le chromatogramme enregistré ne présente aucun pic interférant au temps de rétention de l'amoxicilline.

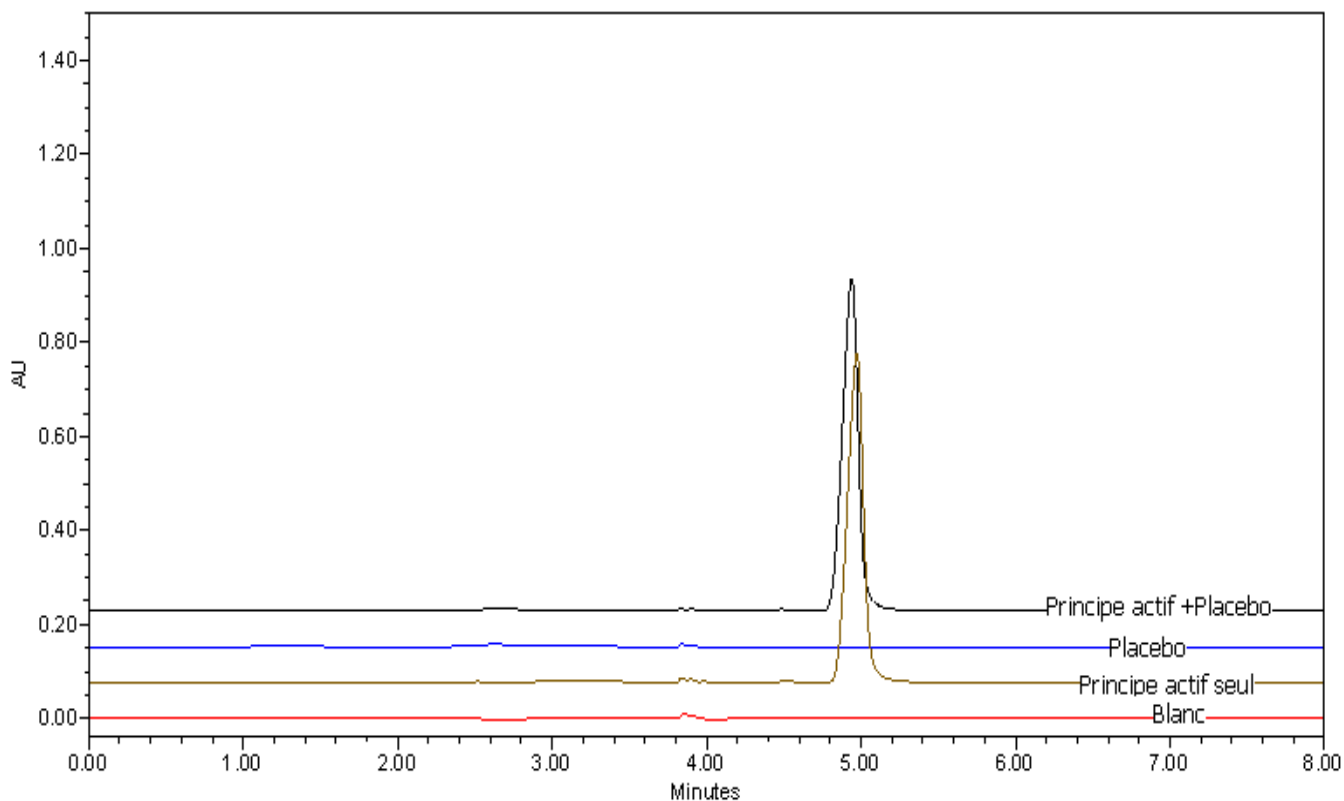


Figure 12 : Chromatogrammes de la préparation du blanc (rouge), de la solution d'amoxicilline S.C.R. seule à 400 p.p.m. (marron), de la solution de placebo seul (bleu) et de la solution d'amoxicilline S.C.R. à 400 p.p.m. + placebo (noir)

Tableau 8 : Résumé des résultats de la validation

Linéarité	Coefficient de détermination (R ²)	0.998
Fidélité (C.V en %)	Répétabilité (n=6)	1,2
	Fidélité intermédiaire (n=18)	1,2
Exactitude	% recouvrement moyen	[91,36 ; 95,36]

La linéarité permet de démontrer qu'il existe une relation linéaire entre les concentrations en amoxicilline et les surfaces enregistrées

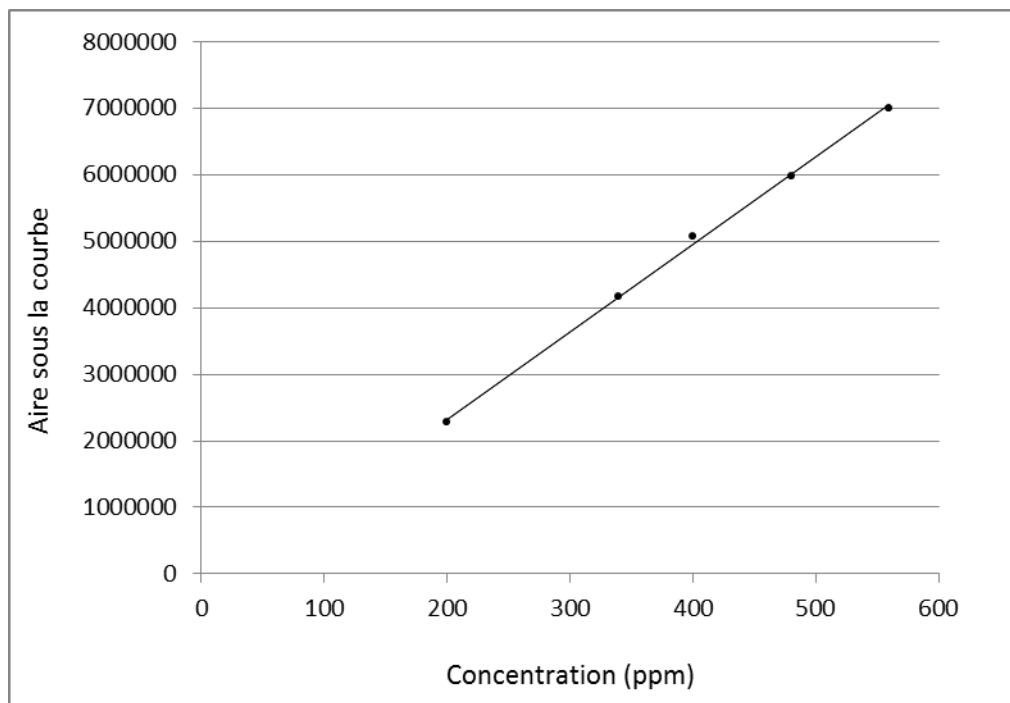


Figure 13 : Droite régression obtenue pour la linéarité

$$y = 13120 x - 29894$$

Où y est la concentration en $\mu\text{g/ml}$

x est la surface

Le coefficient de détermination R^2 est égal à **0,998**, ce qui signifie que la concentration de l'échantillon est dépendante à 99,8% des surfaces mesurées.

La répétabilité (fidélité intra-jour) et la fidélité intermédiaire (fidélité inter-jour) sont observées à une concentration de 400 ppm. La méthode est considérée comme fidèle si le CV est inférieurs à 2%.

Pour la répétabilité ($n = 6$), le CV est **1,2 %**.

La fidélité intermédiaire ($n = 18$), le CV est de **1,2 %**.

Au vu de ces résultats, la méthode est considérée comme fidèle.

Le pourcentage de recouvrement moyen est égal $93,36 \% \pm 2$ qui peut aussi être écrit sous forme $[91,36 ; 95,36]$. On conclut que la méthode n'est pas exacte.

III.2.2 Résultats du Contrôle de Qualité

- Inventaire des produits analysés (tableau 9)

Nom commercial	Amoxi®	Amoxicillin®	Amoxicillin®	Amoxicillin®	Augmentin®	Augmentin®	Neomox® (*)
Lot	100717	1000341	1000820	1000181	1585	1540	8115
Dosage	500mg	250mg	250mg	250mg	500mg	500mg	500mg
Conditionnement	Boite de 20	Plaquette de 10	Plaquette de 10	Plaquette de 10	Boite de 16	Boite de 16	Boite de 12
Forme galénique	Gélule	Gélule	Gélule	Gélule	Comprimé	Comprimé	Comprimé dispersible
Laboratoire	Sena®	Letap®	Letap®	Letap®	GlaxoSmithKline®	GlaxoSmithKline®	Galenica®
Date de péremption	01/2014	04/2013	11/2012	01/2013	12/2012	08/2012	07/2014
Aspect	Gélules blanches-rouges	Gélules rouges-beiges	Gélules rouges-beiges	Gélules rouges-beiges	Comprimés blancs	Comprimés blancs	Comprimés blancs

(*) : Neomox est un générique marocain

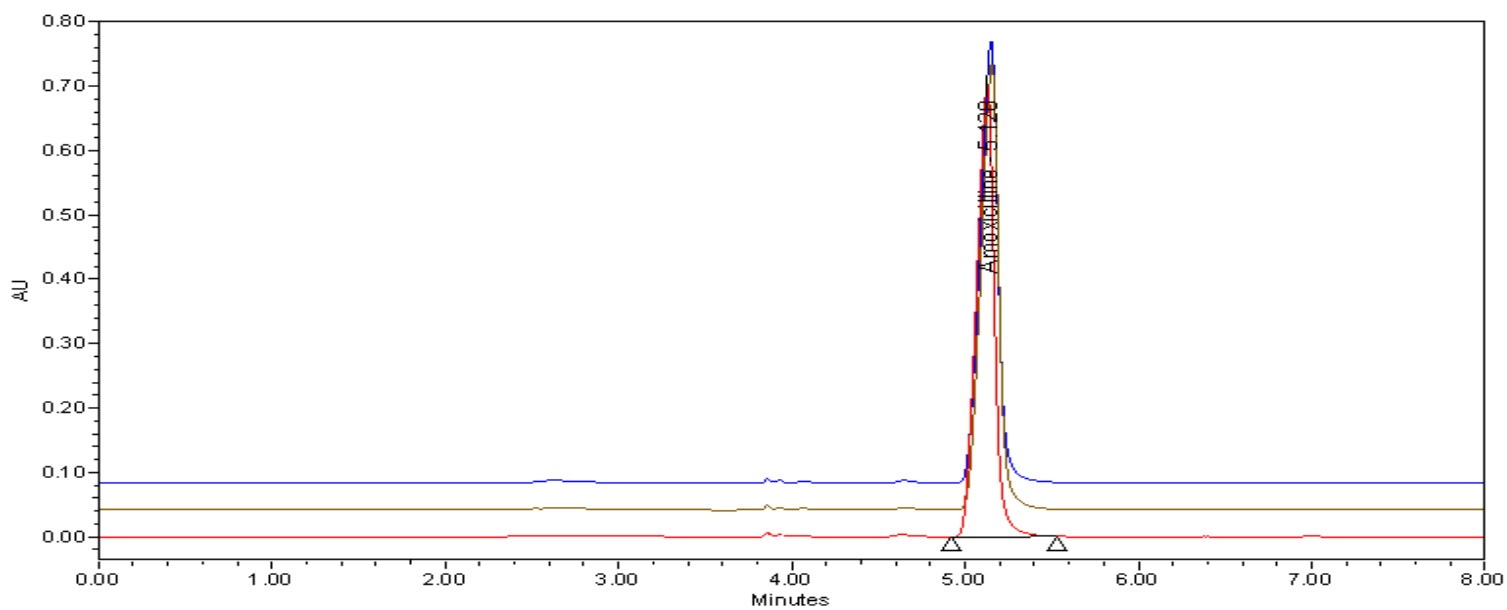


Figure 14 : Chromatogrammes des trois préparations d'Amoxi® 500mg lot 100717 (titre unitaire moyen 86.46%)

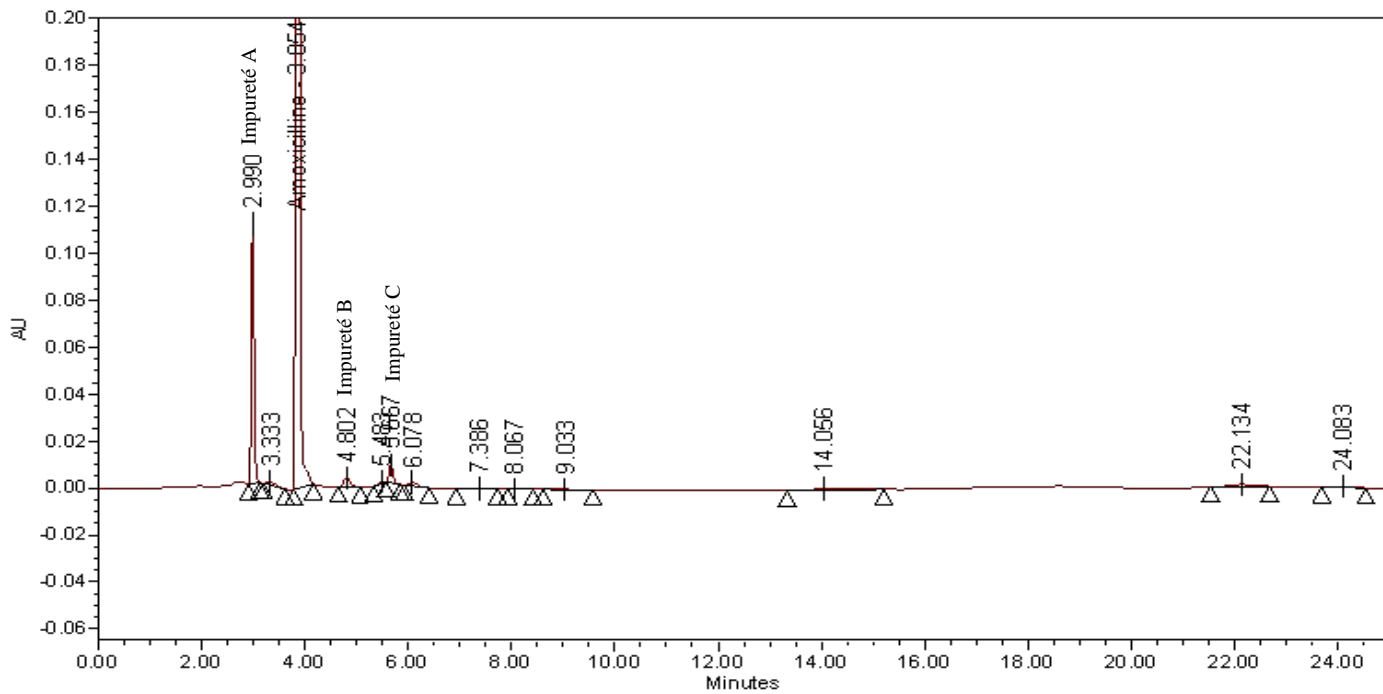


Figure 15 : chromatogramme de la préparation Amoxi® 500mg lot 100717 (impuretés totales 11.13%)

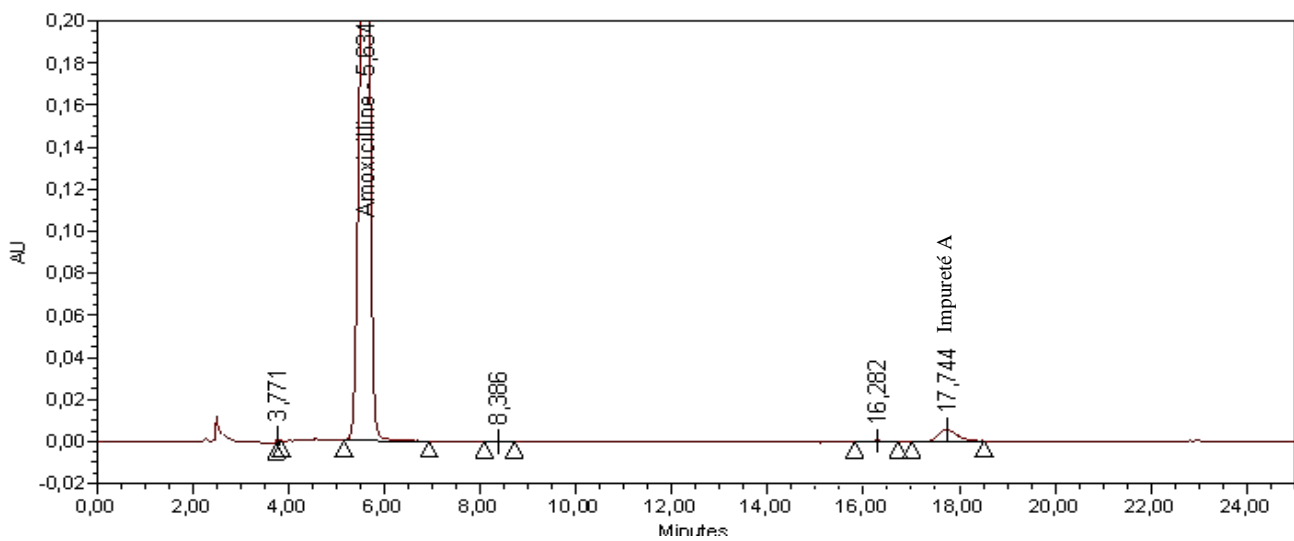


Figure 16 : Chromatogramme de la préparation Neomox 500mg lot 8115 (impuretés totales : 3,36%)

• **Résultats du contrôle de qualité**

Tableau 10 : Récapitulatif des résultats des analyses du contrôle de qualité (teneur en P.A., % de P.A libéré, Impuretés totales)

Paramètres	normes	Résultats						
Lot		100717	1000341	1000820	1000181	1585	1540	8115
Dosage		500mg	250mg	250mg	250mg	500mg	500mg	500mg
Nom commercial		Amoxi®	Amoxycillin®	Amoxycillin®	Amoxycillin®	Augmentin®	Augmentin®	Neomox® (**)
Teneur en P.A. (%)	95<X<105	86.46	101.95	99.31	97.46	97.75	96.61	100.75
% de P.A. libéré	>80-85% (*)	81.22	85.02	86.25	86.42	91.27	92.07	90.13
Impuretés totales	<2%	11.13	3.34	0.99	0.71	3.08	3.00	3.36
Conformité		-	-	+	+	-	-	-

- : non conforme

+ : conforme

(*) : Le taux accepté pour l'amoxicilline en présence d'acide clavulanique est de 85%

(**) : Neomox est un générique marocain

III.2.2.1 Médicaments du marché illicite

Nous avons réalisé notre échantillonnage dans 6 lots d'amoxicilline de 3 spécialités différentes.

Nous remarquons d'après les résultats que:

- ❖ La teneur en P.A. a été conforme pour cinq (5) lots, seul l'échantillon du lot 100717 s'est avéré être sous-dosé.
- ❖ Le test de dissolution a donné des résultats conformes pour les six (6) lots analysés.

- ❖ La recherche des impuretés totales a abouti à une non-conformité pour quatre (4) lots sur les 6 analysés.

Tous les produits recueillis étaient munis d'une date de péremption et étaient en cours de validité. Cette supposée absence de « périmés » pourrait être interprétée comme un point relativement rassurant, mais quand on constate que les médicaments sont exposés au plein soleil des semaines durant, ainsi qu'à la poussière, on peut se demander si une date de péremption apporte un renseignement fiable sur la qualité du produit.

Le risque encouru avec la consommation d'un antibiotique sous-dosé (Amoxi® 500mg) est, nous l'avons déjà signifié, le risque majeur d'apparitions de résistances croisées (cf. III.6 partie théorique)

Quant aux impuretés retrouvées dans quatre lots sur les six analysés, leur structure n'ayant pas été déterminée, il serait hasardeux pour nous d'envisager les risques encourus par leur ingestion. L'apparition d'impuretés dépend souvent du procédé de synthèse (hémisynthèse, biosynthèse).

Les impuretés sont recherchées pour des raisons de toxicité, de stabilité chimique (catalyse de processus de dégradation) ; de stabilité physique (transformation polymorphique). Leur présence de façon significative est le signe d'un manque de contrôle du procédé de fabrication et des lacunes de validation (ICH Q6).

Il s'agit ici tout de même d'attirer l'attention sur la nocuité potentielle que leur présence au-delà des normes induit.

Quatre (4) produits sur six (6) soit environ 66%, ne répondent donc pas aux normes de qualité prescrites par la pharmacopée américaine USP 32 NF 27.

On observe la même tendance dans une étude réalisée au Niger par Idrissa H. et al. en 2005 Etude dans laquelle environ 62% des anti-infectieux testés ne répondaient pas aux normes parmi quarante-cinq (45) produits analysés. [44]

Pouillot R. et al ont quant à eux obtenu dans leurs travaux, environ 50% de non-conformité parmi les médicaments de contrebande analysés à Niamey (Niger). [56]

Mais nos résultats sont plus alarmants que ceux des travaux de C. Legris et al. en 2005 en Côte d'Ivoire. Dans cette enquête, plusieurs classes pharmacologiques de médicaments illicites ont été prélevées dans différentes localités de la Côte d'Ivoire ; puis elles ont été analysées. Il ressort que sur 55 échantillons (unités) d'antibiotiques, 22 étaient non-conformes (40%) et il s'agissait de sous-dosages. [54]

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 :

- Durant les années 1990, au Nigéria, environ 36% (30/81) des échantillons présentaient des concentrations en principe actif au-delà des limites fixées par la pharmacopée britannique. [65]
- Au Cameroun, en 1993, 19,3% (47/244) des échantillons étaient non-conformes [66];
- A Niamey au Niger, cette proportion était de 9,5% (2/21) [67];
- Une autre étude au Nigeria, en 1989, 32% (155/486) des médicaments collectés ne satisfaisaient pas aux normes de qualité. [68]

Lorsque le malade achète un « médicament de la rue », les chances de guérison relèvent de la loterie puisque l'utilisation des médicaments est très aléatoire et que leur qualité est souvent insuffisante.

Ce problème de mauvaise qualité ne touche pas que l'Afrique. Une étude s'était intéressée à différents médicaments anti-infectieux parmi les plus utilisés (Amoxicilline, Benzylpenicilline, Chloramphénicol, Sulfaméthoxazole/Triméthoprime, Tétracycline, Mebendazole, Métronidazole et Quinine) et vendus dans la rue au Cambodge. Au total 144 échantillons ont été analysés parmi lesquels 108 se sont révélés conformes et 36 non conformes. [69]

Quelle que soit la qualité proprement dite des médicaments du marché illicite le mode de vente laisse déjà présager des inquiétudes vis-à-vis de la population. En effet des spécialités, des conditionnements hospitaliers, des médicaments en vrac cohabitent dans les présentoirs. Les médicaments ayant des notices rédigées en anglais, en arabe, en chinois ou en indien sont très fréquents et il est donc peu probable que beaucoup d'ivoiriens soient en mesure d'interpréter correctement les recommandations du fabricant.

La qualité doit être garantie à chaque étape de la vie du médicament. Tous ceux qui participent à la chaîne de production pharmaceutique, depuis les précurseurs des matières premières jusqu'à la fabrication du produit fini, ont la responsabilité de leurs activités qui doivent être documentées sur les BPF établies. Cette chaîne de responsabilités professionnelles doit se prolonger jusqu'au patient, utilisateur final, en maintenant d'un bout à l'autre les mêmes standards rigoureux de qualité pharmaceutique. Ce qui n'est malheureusement plus le cas une fois que le médicament se retrouve hors de son circuit officiel.

III.2.2.2 Générique Marocain

Nous nous sommes procuré cet échantillon dans une officine de la ville de Rabat, choisie au hasard, et en demandant simplement de l'amoxicilline 500mg en générique au vendeur.

Nous remarquons que pour le générique marocain le titre unitaire moyen et le test de dissolution ont donné des résultats conformes aux normes.

Quant aux impuretés totales elles sont au-delà de la limite exigée par la pharmacopée américaine.

Dans la littérature il a déjà été observé la présence de non-conformités parmi les médicaments issus du secteur formel.

Sept pays africains (Gabon, Ghana, Kenya, Mali, Mozambique, Soudan et Zimbabwe) ont participé à une étude financée par l'OMS [70]. Des antipaludéens (Chloroquine CQ et Sulfadoxine / Pyriméthamine SP) ont été échantillonnés à tous les niveaux de la pyramide sanitaire (hôpital national, hôpital de district, centre médical de district, centre de santé, pharmacie, vendeur/boutique et ménage) de chacun des pays participants. Les analyses ont porté sur le dosage du principe actif et la dissolution. Les pourcentages de médicaments non conformes étaient respectivement 38,3%, 23,0% et 7,6% pour les dosages de CQ (en comprimé et en sirop) et de SP ; 12,2% et 91,1% pour la dissolution de CQ et SP. Ces résultats montrent que le problème de la qualité des médicaments n'est pas exclusif au marché illicite. [45]

De nombreuses études confirment cette observation : au Nigeria 48% des 581 échantillons (regroupant des antibiotiques, antiparasitaires et antifongiques) prélevés sur le secteur pharmaceutique privé ne répondaient pas aux critères de qualité définis par la pharmacopée [71].

Des chiffres similaires (40,5% des médicaments à base d'Amodiaquine et de Sulphadoxine / Pyriméthamine) apparaissent au Kenya [72].

Précisons toutefois qu'il serait très risqué de se hasarder à tirer une conclusion hâtive sur la qualité globale des génériques marocains à partir de ce cas isolé retrouvé dans notre étude pour une raison évidente de représentativité.

Nous venons de voir que le manque de qualité ne serait pas une particularité des médicaments du marché illicite et que les médicaments présents sur le circuit officiel pourraient aussi présenter des écarts par rapport aux standards internationaux.

Cependant l'utilisation irrationnelle des médicaments sur le marché illicite est un danger réel qui expose la santé des individus à des risques très graves pour leur santé :

- Concernant les vendeurs des médicaments du marché parallèle :

Une étude réalisée à Niamey (Niger) a montré que 74,2% d'entre eux ne savent ni lire, ni écrire, alors qu'ils manipulent des produits qui, dans la plupart des cas ont un conditionnement d'origine avec des informations en français ou en anglais et qu'ils jouent en même temps le rôle de prescripteur et de dispensateurs. Les apprentis vendeurs sont formés auprès d'un vendeur plus ancien, généralement un parent ou un ami, qui les prend pendant quelques semaines. En raison du faible niveau d'ensemble dans la profession, on peut légitimement se demander ce que les anciens ont à apprendre aux nouveaux, hormis quelques « trucs » passe-partout ou des techniques de vente. [44]

Une étude similaire réalisée au Burkina Faso montre que sur un total de 400 personnes, 191 soit 47,75% des chefs de ménages affirment consommer les médicaments de la rue de même que les membres de leur famille. On remarque aussi que le commerce illicite des médicaments ne se limite pas à la vente des produits aux patients mais s'accompagne d'autres prestations :

- 112 consommateurs soit 58,63% affirment recevoir des conseils des vendeurs ;
- 42 soit 22% disent que les vendeurs leur font souvent d'autres prescriptions ;
- 23 soit 7,33% ont déjà été consultés par des vendeurs (le poids, la taille, la tension artérielle et la température). [38]

Une étude sur la vente illicite des médicaments au Sénégal a donné presque les mêmes renseignements [25].

- Concernant la traçabilité

En cas de problème de santé dû à la consommation d'un médicament issu du marché formel, il est possible de remonter la filière de distribution et de fabrication du produit concerné, afin de faire des études de pharmacovigilance et retirer si nécessaire le produit concerné. Ce qui difficilement envisageable lorsqu'un médicament est issu du marché parallèle.

Le médicament vendu en officine est donc à bien des égards un produit qui présente des dangers moindres même en cas de défaut de qualité qui s'apparente plus à une malfaçon. Nous entendons par malfaçon un produit dont le défaut de qualité est involontaire, résultant d'une négligence, d'une erreur humaine....

III.3 Limites de l'étude

III.3.1 L'enquête

Comme tout sondage, l'objectivité et la valeur des résultats peuvent être mises en cause à chaque étape de la réalisation de celui-ci.

Tout d'abord, l'opinion individuelle est généralement difficile à établir et à circonscrire.

Ensuite, des difficultés apparaissent souvent lors de la construction du questionnaire, permettant de décrire objectivement, sans ambiguïté l'opinion des personnes. Dans certains cas, le questionnaire peut influencer les réponses et donc modifier sensiblement les résultats du sondage.

En effet, la notion de la fréquence de consommation des médicaments de contrebande évoquée dans ce questionnaire est assez subjective et nous avons tenté de quantifier ce phénomène pour des raisons purement indicatives.

La compréhension des questions peut être sujette à diverses interprétations vu le nombre d'analphabètes parmi notre échantillon (27%).

Pour pallier ces problèmes, il aurait été judicieux d'avoir recours à un questionnaire plus approfondi, des échantillons plus vastes ou encore un pré-sondage pour tester la compréhension.

III.3.2 Le contrôle de qualité

Il faut rappeler que les méthodes d'analyse pour les produits finis, décrites dans la United States Pharmacopoeia (USP) 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 de 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. Rappelons que lors de la validation, les limites de confiance des mesures d'exactitude étaient insatisfaisantes.

Enfin, les tests de laboratoire réalisés dans cette étude sont insuffisants pour juger de la qualité globale d'un produit pharmaceutique. La vérification du dosage du ou des principe(s) actif(s), les test de dissolution et la recherche d'impuretés totales, donnent 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. Il en est de même pour la qualification des impuretés retrouvées ; cette analyse nous aurait permis de discuter objectivement de la nocuité de celles-ci. Pour les mêmes raisons, la taille de l'échantillon étudiée constitue elle aussi une limite à l'interprétation globale que l'on peut tirer de ce travail. 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 conséquent, il est fort probable que le pourcentage de médicaments non-conformes trouvé lors de ce travail soit en deçà de la réalité.

III.4 Moyens de luttres mis en œuvre

Il n'y a pas de solution simple et unique applicable à tous les pays pour résoudre le problème. Lutter contre la contrebande permet de lutter par ricochet contre la contrefaçon car l'essentiel des médicaments contrefaits sont vendus par contrebande.

Jusqu'à présent les actes posés par les différentes autorités internationales et nationales se sont avérés encourageants mais insuffisants à cause d'un manque de coordination des différents acteurs impliqués mais surtout un manque réel de volonté et de détermination. Il s'agit entre autre de :

- La mise en place de l'autorité nationale de réglementation pharmaceutique, qui a parmi ses missions : l'organisation de la lutte contre les médicaments illicites
- La création d'un comité national de lutte contre le trafic illicite et la contrefaçon des médicaments en 1998. [16]
- La gratuité ciblée pour la femme et l'enfant de moins de 5ans depuis janvier 2011 pour améliorer la disponibilité des soins et des médicaments auprès des couches défavorisées. [73]
- L'élaboration et adoption en 2008 d'une politique nationale de lutte contre le trafic illicite et la contrefaçon des médicaments en étroite collaboration avec l'OMS. [16]
- L'organisation d'un atelier national d'élaboration d'un plan opérationnel de lutte contre le trafic illicite et la contrefaçon des médicaments en juin 2012. [74]

- L'initiative de Bamako : Lancée en 1987 dans la capitale du Mali, par les ministres de pays africains lors d'une conférence parrainée par l'OMS et l'UNICEF, Dans un contexte de pénurie, il prévoit un certain niveau de recouvrement des coûts (fixation de tarifs des prestations) et une participation communautaire avec création de comités de gestion. Dans plusieurs pays, il aboutit à la mise en place d'un certain nombre d'activités de soins (paquet minimum de soins) visant notamment à l'amélioration des soins de la mère et de l'enfant et le contrôle des endémies. Il concerne particulièrement la vaccination, l'offre de soins primaires, la vente de médicaments génériques (politique de médicaments essentiels, visant à en faciliter l'accès) [75].

- La réalisation de campagnes de sensibilisation sur les dangers de la consommation des médicaments du marché illicite, campagnes axées sur :
 - l'analphabétisme des vendeurs
 - les dangers de la mauvaise conservation et les risques liés à l'absorption de ces médicaments
 - l'accessibilité aux bons médicaments pour tous dans les pharmacies [76]

- La saisie et destruction des médicaments vendus dans les rues et les marchés

- Le groupe IMPACT :

Le 15 novembre 2006, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et ses partenaires ont lancé officiellement le premier groupe spécial international anti-contrefaçon de produits médicaux (IMPACT). IMPACT met l'accent sur cinq domaines d'action impliquant les différents secteurs nationaux et internationaux en relation avec la contrefaçon. Il s'agit de l'infrastructure législative et règlementaire; de la répression; de la technologie et de la communication sur les risques. [77]

Les forces des services de police et des douanes ont commencé à se déployer dans toute l'Asie en juillet 2009 et ont opéré des descentes dans des pharmacies et des entrepôts contenant des stocks de médicaments contrefaits et d'autres produits médicaux illicites au Cambodge, en Chine, en Indonésie, au Myanmar, en République démocratique populaire lao, en Thaïlande et au Viet Nam. Cinq mois plus tard, à sa clôture, l'opération Storm II avait permis 33 arrestations et la fermeture de 100 points de vente. [78]

Plus de 260 lieux ont été inspectés lors de l'opération Zambezi menée à l'initiative du Groupe IMPACT dans plusieurs pays africains en novembre 2009. [79]

- ReMeD :

Le Réseau Médicaments et Développement est une association de solidarité internationale qui œuvre pour un meilleur accès à des médicaments de qualité dans les pays en développement. ReMeD s'est constitué en Association loi 1901 en 1993 et représente un réseau de 2000 professionnels de santé dans le monde.

Ce réseau coordonne l'échange d'informations sur le médicament entre les professionnels de santé du Nord et du Sud. Il organise des campagnes de sensibilisation des populations du Nord et du Sud aux problématiques du médicament. Ce réseau travaille dans vingt-deux pays d'Afrique notamment la Côte d'Ivoire, trois pays du Maghreb (Algérie, Maroc, Tunisie), le Cambodge, Haïti et la France. [80]

A son niveau le conseil national de l'ordre des pharmaciens s'évertue aussi à mener son combat selon ses prérogatives ;

- Actions du Conseil de l'ordre :
 - Sensibilisation et formation des agents de la police sanitaire et des douanes
 - Création en partenariat avec la DPM, d'une cellule de lutte chargée de surveiller l'importation et le devenir des dons de médicaments.
 - Campagnes de sensibilisation des autorités nationales locales et du grand public
 - Surveillance de l'ensemble des achats faits chez les grossistes et des stocks détenus par les officines et les autres structures délivrant des médicaments. [81]

Conclusion

Nous concluons cette partie pratique sous formes de recommandations concernant la lutte contre ce fléau.

Le commerce des médicaments de la rue est certes une pratique dangereuse et illégale mais il constitue la principale source de revenu de certains ménages. Les études effectuées auprès des vendeurs de médicament du marché parallèle prouvent que ces derniers se sentent souvent obligés de mener cette activité pour vivre. Ils vendent les médicaments exactement comme des marchandises de commerce général. [47]

La clé réside dans le fait de travailler main dans la main avec toutes les parties concernées, au niveau national et international notamment avec les décideurs, les professionnels de la santé, les organismes chargés de l'application des lois, les autorités nationales de réglementation, la police, les douanes, les grossistes, les patients, les médias, etc. Ceci sera rendu possible grâce à des équipes nationales et internationales recourant à des réseaux nationaux et internationaux et à des systèmes d'échange rapide d'informations. Les recommandations suivantes ne sont possibles qu'avec une volonté politique renforcée et un engagement plus ferme des autorités.

- **Sensibiliser de façon coordonnée et programmée :**

- intensifier les campagnes de sensibilisation auprès de la population sur les risques encourus par la consommation des médicaments du marché parallèle d'une part ;
- les vendeurs du marché parallèle des médicaments doivent aussi être la cible de ces campagnes. Ils seront sensibilisés aux dangers de leur pratique et aux conséquences sur la santé de la population. On leur proposera donc des alternatives pour leur assurer un emploi autre que ce commerce.
- au-delà des actions ponctuelles, élaborer des programmes de sensibilisation sur toute l'étendue du territoire auprès de la population sur l'existence, la qualité et l'accessibilité des médicaments génériques

- **Renforcer la législation :**

- sanctions plus fermes envers les contrevenants (vendeurs des marchés, pharmaciens complices...)
- combler vides juridiques concernant les dons de médicaments
- veiller à l'application stricte de la loi.

- **Augmenter les moyens financiers et logistiques de l'ANRP :**

Son rôle est crucial dans le circuit du médicament. Les inspecteurs doivent être le mieux outillés possible pour mener à bien leur mission au niveau des points d'entrée, des établissements pharmaceutiques, industries, grossistes et officines.

- **Améliorer l'accessibilité des médicaments essentiels génériques aux populations :**

C'est un des outils indispensables pour éradiquer ce fléau. La mise en place d'une couverture médicale de base permettra à la population de délaisser définitivement cette « solution » que représente le marché illicite, faute de moyens financiers. Il ne suffira pas d'augmenter les sommes disponibles pour la prestation de services de santé, mais aussi et surtout assurer que ces fonds soient alloués et dépensés de façon efficiente. Les pays devront d'abord appliquer l'engagement, pris collectivement à Abuja en 2001, de consacrer 15% du budget national à la santé.

En plus de contribuer à améliorer l'accès aux soins et services de santé, la couverture du risque maladie par l'assurance peut jouer un rôle important dans la lutte contre la pauvreté. Les conséquences économiques de la mauvaise santé peuvent avoir un effet majeur d'aggravation de l'appauvrissement, surtout chez les populations déjà démunies ou celles vivant tout juste au-dessus du seuil de pauvreté, empêchant ainsi les premières de sortir de leur état, et entraînant les secondes dans la pauvreté. Le manque à gagner engendré par la mauvaise santé qui empêche de travailler, ou pire, le décès prématuré du pourvoyeur de ressources pour la famille, de même que les coûts directs et indirects des soins, ponctionnent des ressources déjà très limitées au détriment d'autres besoins fondamentaux créant un endettement dont il devient difficile de sortir. [82]

CONCLUSION GENERALE

L'étude réalisée a permis de contribuer à une meilleure connaissance du phénomène des médicaments du marché illicite à Abidjan.

Il a consisté d'une part à essayer de mieux cerner la perception des consommateurs sur les médicaments du marché illicite. Nous avons constaté qu'une part non négligeable de la population pourrait être consommatrice de ces produits, faisant fi des dangers qu'ils pourraient représenter, la principale raison évoquée pour justifier ce comportement étant leur cout abordable.

D'autre part ce travail a consisté à contrôler la qualité physico-chimique d'un certain nombre d'échantillons d'amoxicilline achetés dans la rue à travers le test de dissolution, la recherche d'impuretés totales et la teneur en principe actif. Cette étude a montré que sur six lots analysés, quatre étaient non conformes aux exigences de la pharmacopée américaine. L'analyse d'un générique marocain dans un souci de comparaison a cependant révélé l'existence probable de non-conformités aussi dans le secteur formel.

Les conséquences de la consommation des médicaments de la rue sur la santé des populations sont graves: résistances aux antibiotiques et aux antipaludiques, intoxications, destruction du foie, du cœur et des reins. Dans les hôpitaux le nombre de patients souffrant d'insuffisance rénale, d'hépatite, de perforations digestives et autres affections est en recrudescence. Ces médicaments de contrebande pourraient en être la cause. Outre le principe actif, les désignations erronées, les sous dosages et surdosages, les dégradations de principes actifs dues à la mauvaise conservation constituent un énorme danger pour le consommateur.

Malgré les différentes campagnes de sensibilisation, ces médicaments nuisibles à la santé continuent d'être vendus et consommés ; cela, malgré la connaissance de cause de certains consommateurs ainsi qu'au vu et au su des autorités.

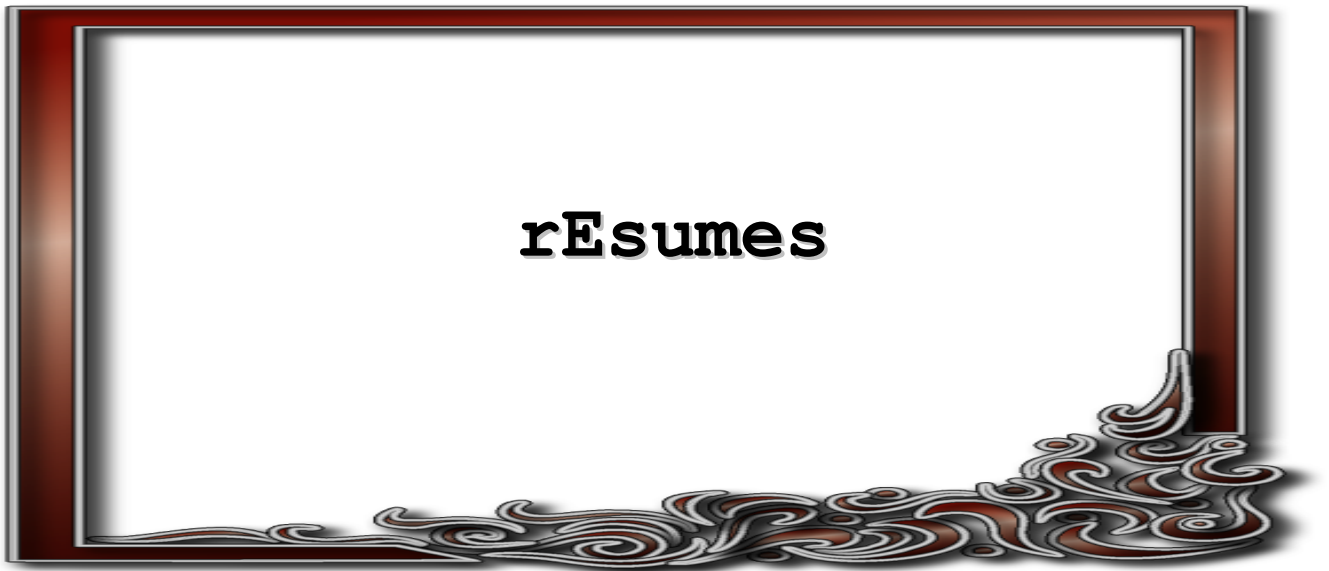
Le marché parallèle rencontre un succès notable auprès des populations grâce aux services qu'il propose pour un coût réduit (distribution dans les zones urbaines et rurales avec des facilités d'achat comme la vente à l'unité) dans des pays où l'assurance maladie n'existe que pour une couche très restreinte de la société. Mais on ne va pas se faire coiffer chez un maçon ce n'est pas son métier, alors pourquoi se faire soigner par quelqu'un qui n'y connaît rien ? L'argument de la pauvreté ne tient pas.

Dans le souci de lutter contre ces produits dangereux les pharmaciens d'officines ivoiriens ont fait preuve d'ingéniosité notamment en pratiquant le déconditionnement de leurs médicaments comme le font leurs « concurrents » : certaines spécialités notamment les quinolones de deuxième génération, le paracétamol, les topiques gastriques sont vendus quasiment à l'unité.

Il faut encourager les prescripteurs à rédiger leurs ordonnances en D.C.I. pour augmenter la consommation des génériques, qui représente une alternative de qualité et abordable.

La lutte contre le marché illicite des médicaments est une lutte de longue haleine qui ne doit pas se limiter à quelques actions ponctuelles, elle doit s'étendre dans le temps et doit mobiliser toutes les ressources disponibles pour être efficace. Les seules actions qui pourront véritablement porter un coup fatal à la contrebande dans les pays pauvres sont celles qui s'attelleront en toute priorité à combler la demande, c'est-à-dire celles qui permettront l'accès des populations à des médicaments essentiels dont la qualité sera contrôlée par des laboratoires nationaux, celles qui mettront en place des circuits d'approvisionnement et de distribution ne souffrant d'aucune rupture de stocks, celles qui s'assureront enfin de la viabilité financière des centres de santé et qui garantiront la formation et la motivation de tous les intervenants. Alors, et seulement alors, la sensibilisation des populations sur les dangers des médicaments de la rue prendra tout son sens, parce qu'une alternative fiable leur sera proposée.

rEsumes



RESUME

Titre : Les médicaments de contrebande à base d'amoxicilline commercialisés à Abidjan (Côte d'Ivoire) : Enquête et Contrôle de Qualité

Auteur : Tinni Bokola SONHON

Encadrant : Pr. A. BOUKLOUZE

Mots clés : médicaments, contrebande, prévalence de consommation, validation, contrôle de qualité.

Introduction : La vente parallèle de médicaments prend de l'ampleur depuis les années 1980. Notre étude a pour objectif de mener une enquête auprès de la population d'Abidjan sur les médicaments de contrebande. En complément, évaluer la qualité des produits mis en vente à base d'amoxicilline.

Matériel et Méthodes : Un questionnaire a été élaboré et administré aux habitants des communes visitées. 300 adultes vivant à Abidjan et dans sa périphérie ont été interrogés.

Six (6) lots de produits de contrebande et un lot d'un générique marocain ont été contrôlés. Les paramètres étudiés: teneur en principe actif, test de dissolution, recherche d'impuretés totales.

Résultats : 68% des personnes interrogées ont déjà acheté les médicaments de contrebande. Parmi elles 98 soit 48% affirment qu'il s'agissait d'antibiotiques.

Environ 66% des lots ne répondent pas aux normes prescrites par l'USP 32 NF 27. Le générique marocain contient des impuretés totales au-delà des normes.

Discussion : Cette forte prévalence de la consommation des médicaments pourrait être la conséquence de l'appauvrissement général de la population contrastant avec l'augmentation du coût de la vie, situation aggravée par la crise politique survenue dans le pays depuis septembre 2002.

La non-conformité des produits analysés laisse présager des dangers qui guettent toute la population en général notamment les échecs thérapeutiques (souches multi-résistantes). La qualité globale des génériques marocains n'est pas remise en cause par ce cas isolé de non-conformité.

Conclusion : Vu la forte prévalence de consommation des médicaments de contrebande et leur qualité douteuse, il est recommandé de renforcer et de mieux organiser la lutte contre ce fléau.

SUMMARY

The amoxicillin-based smuggling drugs marketed in Abidjan (Côte d'Ivoire): survey and quality control

Author: Tinni Bokola SONHON

Key words: drugs, smuggling, consumption prevalence, validation, quality control.

Introduction: The parallel sale of drugs is growing since the 1980s. Our study is designed to survey the population of Abidjan on drug smuggling. In addition, we also assess the quality of the amoxicillin-based products sold.

Material and methods: A questionnaire was developed and administered to the inhabitants of the areas visited. 300 adults living in Abidjan and its periphery were interviewed.

Six (6) lots of contraband drugs and a batch of a Moroccan generic were controlled. The parameters studied were: the content of the active ingredient, the dissolution testing and the research of total impurities determination

Results: 68% of respondents have bought contraband drugs in the past. These include the 98 people or 48% who say they've purchased antibiotics.

Approximately 66% of the lots do not meet the requirements of the United States Pharmacopeia (USP 32 NF 27). The Moroccan generic contains total impurities that exceed the norms.

Discussion: This high prevalence of drug consumption may be the consequence of the general impoverishment of the population contrasting with the increase in the cost of living, aggravated by the political crisis in the country since September 2002

The non-compliance of the products tested allows us to envision the dangers facing the general population as consumption of antibiotics of dubious quality can lead to therapeutic failures (multidrug-resistant strains). The overall quality of Moroccan generics is not called into question by this isolated case of non-compliance.

Conclusion: Given the high prevalence of consumption of contraband drugs and their questionable quality, we recommend strengthening and organizing the fight against this scourge.

ملخص

العنوان: الأدوية المهربة التي تحتوي على الاموكسيسيلين والمسوقة في أبيدجان (ساحل العاج) : دراسة ومراقبة الجودة.

الكاتب: Tinni Bokola SONHON

المقرر: Pr Abdelaziz BOUKLOUZE

الكلمات الرئيسية: الأدوية، تهريب، إنتشار الإستهلاك، التحقق من صحة التحليل، مراقبة الجودة .

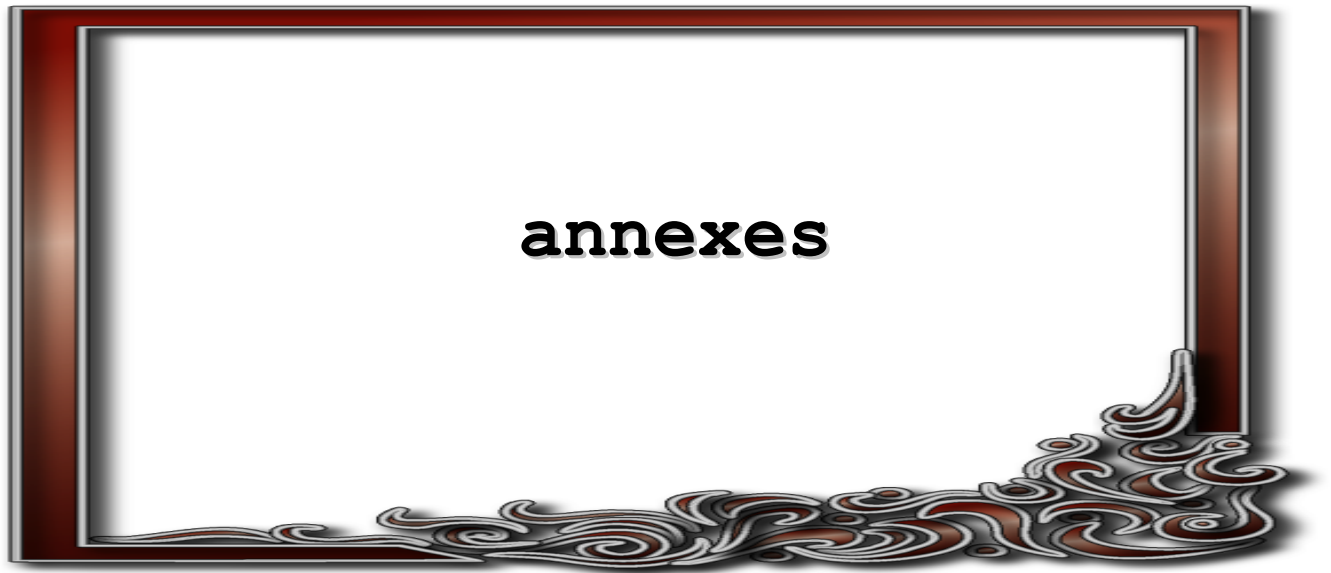
مقدمة: البيع الموازي للدواء يعرض صحة المستهلك حيث أنه مصنوع من طرف أشخاص غير مهنيين وأميين في كثير من الأحيان. تهدف دراستنا إلى إجراء استطلاع لسكان أبيدجان حول الأدوية المهربة، بالإضافة إلى تقييم جودة المنتجات المعروضة للبيعتين تحتوى على الاموكسيسيلين.

المواد والطرق: وضع إستبيان ووزع على سكان البلديات التي تمت زيارتها، حيث تم استجواب ثلاثمائة مواطن بالغ. ست دفعات من الأدوية المهربة و دفعة واحدة من دواء جنيس مغربي تم مراقبتها. العناصر المدروسة هي: محتوى العنصر النشط، اختبار الانحلال والبحث عن مجموع الشوائب. اعتماد التحقق من صحة الطريقة التحليلية المستخدمة وقلالكل من: 'Guide de validation analytique' الذي نشر في «STP Pharma Pratique» والمبادئ التوجيهية لـ «ICH Q2 R1».

النتائج: تتكون الساكنة المستجوبة في هذه الدراسة من 62٪ رجال و 38٪ من النساء، و قد أكدت 68٪ منها أنها اشترت أدوية مهربة من بينها 48٪ أكدت أنها الأدوية التي تم شراؤها كانت عبارة عن مضادات حيوية . أربع دفعات من سنة أحوال 66٪ لا تستوفي معايير الجودة المطلوبة من طرف « USP 32 NF 27 »، مجموع الشوائب المتواجدة في الدواء المغربي الجينيس يفوق المعايير المحددة.

النقاش: الانتشار القوي لتعاطي هذه الأدوية المهربة يمكن أن يكون راجعاً لارتفاع نسبة الفقر في صفوف السكان المتناقض مع ارتفاع مستوى تكاليف المعيشة، وقد تفاقمت هذه الحالة بسبب الأزمة السياسية التي مرت بها البلاد منذ سبتمبر 2002. عدم تطابق المنتجات التي تم تحليلها بنذر بالأخطار التي تهدد عامة الساكنة، لأن استهلاك مضادات حيوية ذات جودة مشكوك بها قديودي إلى فشل العلاج (ظهور سلالات متعددة المقاومة). الجودة العامة للأدوية الجينية المغربية لا يجعلها تتأثر بسبب هذا الحالة المعزولة منعدم تطابق.

الخلاصة: بالنظر إلى الارتفاع القوي لإستهلاك الأدوية المهربة المشكوك في جودتها، أصبح مطلوباً تقوية وتنظيم مكافحة هذه الآفة.



Annexe I : Questionnaire à soumettre à la population

1. SEXE :
2. AGE :

3. PROFESSION :

4. NIVEAU D'ETUDES :

5. LIEU D'HABITATION :

6. AVIS SUR LES MEDICAMENTS DE LA RUE :

BON

MAUVAIS

SANS AVIS

7. LA VENTE DES MEDICAMENTS DE LA RUE DOIT ETRE

REGLEMENTEE

INTERDITE

SANS AVIS

8. LES MEDICAMENTS DE LA RUE SONT

DANGEREUX POUR LA SANTE DE CELUI QUI EN CONSOMME ?

SANS DANGER POUR LA SANTE POUR CELUI QUI EN CONSOMME ?

SANS AVIS ?

9. GESTE DEJA PRATIQUE ??(ACHAT DE MEDICAMENT DANS LA RUE)

OUI NON

• SI OUI ETAIT CE DES
ANTIBIOTIQUES ??.....

• SI OUI LE LIEU
D'APPROVISIONNEMENT.....

➤ MEME COMMUNE QUE LE LIEU D'HABITATION ??
(LAQUELLE).....

➤ AUTRE COMMUNE ??? (LAQUELLE).....

• SI OUI, LA FREQUENCE

UNE FOIS ???

RAREMENT ??? FREQUENCE < 5 TOUT AU LONG DE SA VIE

FREQUEMMENT ??? >5 TOUT AU LONG DE SA VIE

- SI OUI, LA RAISON ?

COUT ??

PROXIMITE ??

Annexe II : Validation Analytique

1. MATERIEL ET METHODES

1.1 Matériel : Matières premières et spécialités pharmaceutiques

Nous avons travaillé avec l'étalon d'amoxicilline tri hydratée de pureté 98,78% (n° de lot C09110, date de péremption 10/2012) et les excipients des comprimés du princeps (Crospovidone, stéarate de magnésium, Aerosil, Hydroxypropyl méthyl cellulose, benzoate de sodium).

1.2 Méthode: Validation de la méthode du dosage par HPLC

La validation a été réalisée suivant le « guide de validation analytique » publié dans la revue STP Pharma Pratique [62] et les lignes directrices de l'ICH Q2R1 [63]. Elle permet de vérifier la linéarité, les seuils de détection et de quantification, la fidélité, l'exactitude et la sélectivité de la méthode du dosage.

La *linéarité* a été établie au moyen de la courbe d'étalonnage en utilisant des solutions standard de référence de l'amoxicilline dans un domaine de concentrations de 200, 340, 400, 480 560 ppm, ce qui correspond respectivement à 50, 80, 100, 120 et 140% de la concentration théorique. La linéarité a été évaluée par les résultats de 15 injections.

Les *seuils de détection et de quantification* sont estimés à partir des caractéristiques de la courbe de calibration.

La *répétabilité* a été déterminée avec 6 pesées consécutives de la solution à 400p.p.m. d'amoxicilline de la série du 1^{er} jour. Pour la *fidélité intermédiaire*, nous avons étudiée sur un ensemble de données brutes de 3 séries possédant chacune 6 mesures (réalisée dans des jours différents) d'une solution à 400 p.p.m. d'amoxicilline ce qui correspond à 100% de concentration théorique.

L'*exactitude* a été évaluée par les résultats de l'injection de trois solutions de chacune des concentrations 200, 340, 400, 480, 560 p.p.m. d'amoxicilline tri hydratée. (n=15)

La *sélectivité* de la méthode du dosage a été démontrée en exploitant les résultats des préparations suivantes :

- Solution à examiner
- Solution standard de référence.
- Solution placebo contenant tous les excipients du princeps : Crospovidone, stéarate de magnésium, Aerosil, Hydroxypropyl méthyl cellulose, benzoate de sodium

Protocole Détaillé

Calibration du Standard

Préparation d'une gamme d'étalonnage : 200- 340- 400- 480- 560 p.p.m.

- ✓ S1 :200 p.p.m. (50%) : peser exactement 10 mg d'amoxicilline SCR et ajouter QSP 50 ml avec le solvant dans une fiole jaugée à 50ml
- ✓ S2 :340 p.p.m. (80%) : peser exactement 17mg d'amoxicilline SCR et ajouter QSP 50 ml avec le solvant dans une fiole jaugée à 50 ml
- ✓ S3 : 400 p.p.m. (100%) : peser exactement 20 mg d'amoxicilline SCR et ajouter QSP 50 ml avec le solvant dans une fiole jaugée à 50 ml
- ✓ S4 :480 p.p.m. (120%) : peser exactement 24 mg d'amoxicilline SCR et ajouter QSP 50 ml avec le solvant dans une fiole jaugée à 50ml
- ✓ S5 : 560 p.p.m. (140%) : peser exactement 28mg d'amoxicilline SCR et ajouter QSP 50 ml avec le solvant dans une fiole jaugée à 50ml
- Faire passer chaque solution aux ultrasons si nécessaire pour s'assurer de la dissolution complète.
- Filtrer avant usage (0,45µm).
- Chaque point (S1.....S5) est analysé trois fois successivement.

Validation du Standard

Un placebo dont la composition est détaillée, ci-dessous, sera utilisé :

Composition

- Crospovidone : 42,2mg
- Stéarate de magnésium : 3,6mg
- Aerosil : 5,14mg
- Hydroxypropyl méthyl cellulose(HPMC) :277,8mg
- Benzoate de sodium : 13,27mg

Dans le lot de gélules à analyser, déterminer le poids moyen sur 20 gélules :

- ✓ Mesure du poids moyen sur les gélules pleines
- ✓ pesée des gélules vides dont le poids moyen est retranché à celui des gélules pleines.

Soit M, la masse en mg, d'excipient contenu dans chaque gélule ;

Masse du contenu d'une gélule (C) =masse de Principe actif + M. - - > $M = C - 500mg$.

Préparation d'une gamme d'étalonnage : 200- 340- 400- 480- 560 p.p.m.

- S1 :200 p.p.m. (50%) : peser exactement 10 mg d'amoxicilline SCR, peser puis ajouter M (mg) de placebo, ajouter QSP 50 ml avec le solvant dans une fiole jaugée à 50ml
- S2 :340 p.p.m. (80%) : peser exactement 17mg d'amoxicilline SCR, peser puis ajouter M (mg) de placebo, ajouter QSP 50 ml avec le solvant dans une fiole jaugée à 50 ml
- S3 : 400 p.p.m. (100%) : peser exactement 20 mg d'amoxicilline SCR, peser puis ajouter M (mg) de placebo, ajouter QSP 50 ml avec le solvant dans une fiole jaugée à 50 ml
- S4 :480 p.p.m. (120%) : peser exactement 24 mg d'amoxicilline SCR, peser puis ajouter M (mg) de placebo, ajouter QSP 50 ml avec le solvant dans une fiole jaugée à 50ml
- S5 : 560 p.p.m. (140%) : peser exactement 28mg d'amoxicilline SCR, , peser puis ajouter M (mg) de placebo, ajouter QSP 50 ml avec le solvant dans une fiole jaugée à 50ml
- ✓ Faire passer chaque solution aux ultrasons si nécessaire pour s'assurer de la dissolution complète.
- ✓ Filtrer avant usage (0,45µm).
- ✓ Chaque point (S1.....S5) est analysé trois fois successivement.

Fidélité

Peser exactement 50mg d'amoxicilline SCR, peser puis ajouter M (mg) de placebo et enfin compléter QSP 50 ml avec le solvant dans une fiole jaugée à 50ml.

- ✓ Préparer ainsi une série de six (6) solutions
- ✓ Faire passer chaque solution aux ultrasons si nécessaire pour s'assurer de la dissolution complète.
- ✓ Filtrer avant usage (0.45µm)
- ✓ Préparer et analyser ainsi 3 séries dans les mêmes conditions

2. RESULTATS

2.1 Sélectivité (spécificité)

Nous avons vérifié l'absence d'interférence au temps de rétention de l'amoxicilline par l'analyse d'un placebo. Le chromatogramme enregistré ne présente aucun pic interférant au temps de rétention de l'amoxicilline.

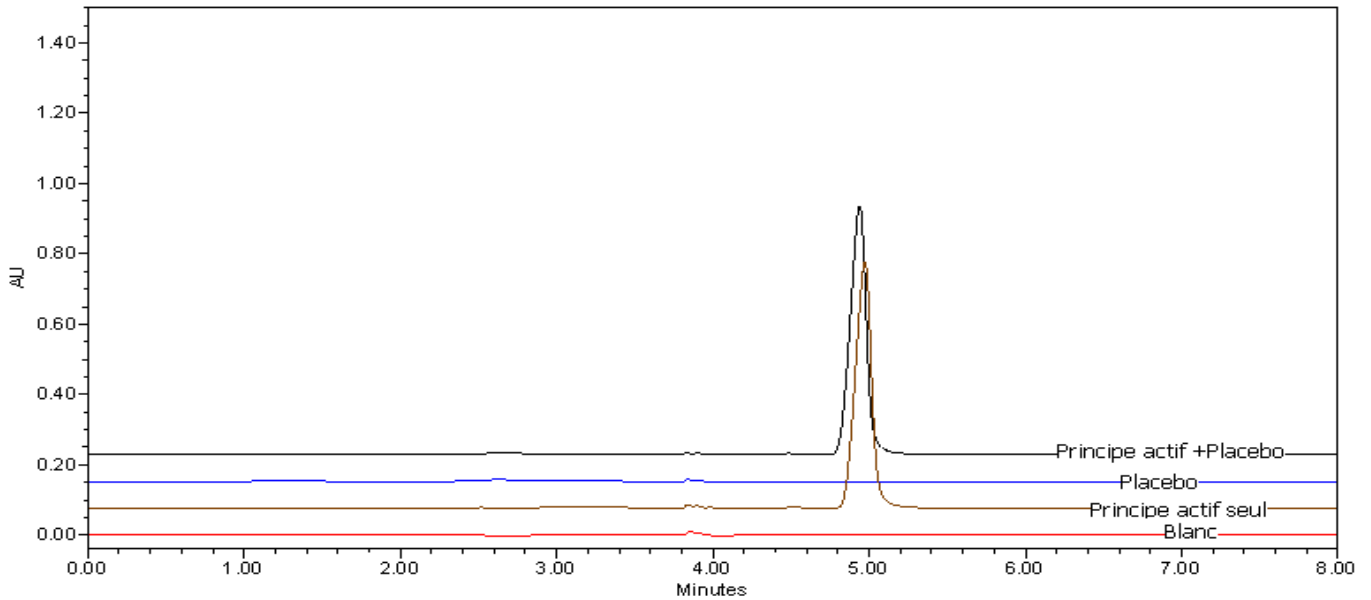


Figure 17 : Chromatogrammes de la préparation du blanc (rouge), de la solution d'amoxicilline S.C.R. seule à 400 p.p.m. (marron), de la solution de placebo seul (bleu) et de la solution d'amoxicilline S.C.R. à 400 p.p.m. + placebo (noir)

2.2 Linéarité

La linéarité permet de démontrer qu'il existe une relation linéaire entre les concentrations en amoxicilline et les surfaces enregistrées.

La linéarité a été évaluée à partir de 5 concentrations (200 ; 340 ; 400 ; 480 et 560 ppm) avec 3 répétitions indépendantes pour chacune de ces valeurs.

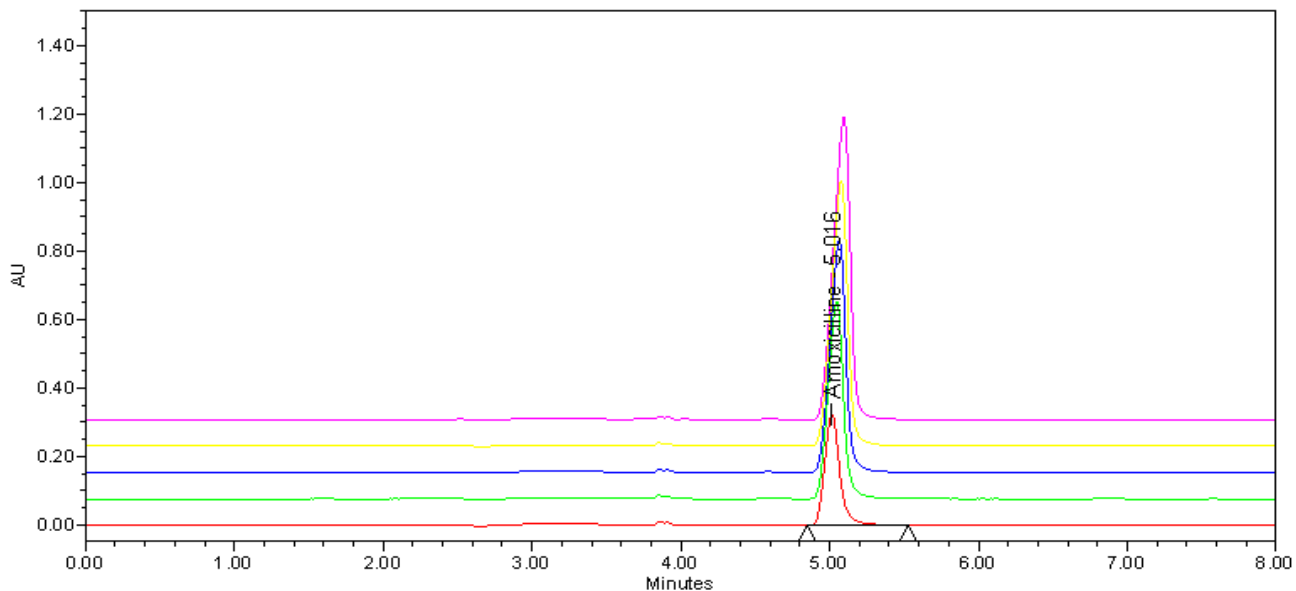


Figure 18 : Chromatogrammes des préparations d’amoxicilline S.C.R. seule à 200 (rouge) ; 340 (vert) ; 400 (bleu) ; 480 (jaune) et 560 p.p.m. (violet).

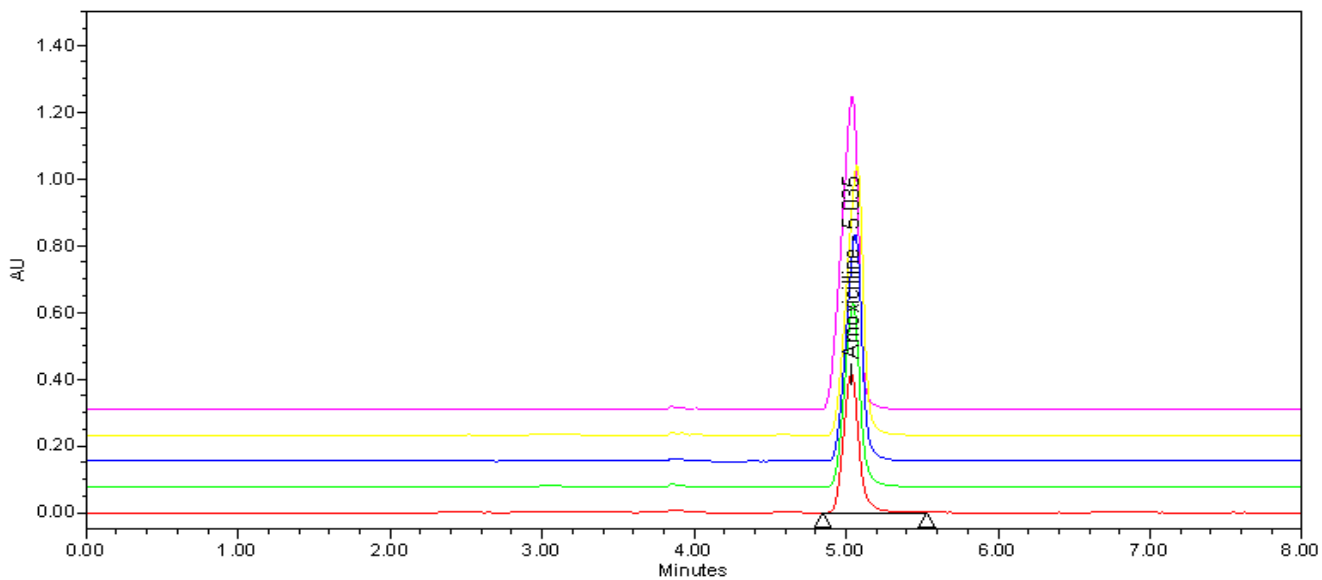


Figure 19 : Chromatogrammes des préparations d’amoxicilline S.C.R. +placebo à 200 (rouge) ; 340 (vert) ; 400 (bleu) ; 480 (jaune) et 560 p.p.m. (violet)

Tableau 11. Données utilisées pour démontrer la linéarité de la procédure d’analyse

Essai	Concentration (ppm) [Xij]	m [Xij]	Surface [Yij]	m [Yij]	VAR
1	200	200	2291578	2276641,33	169341569,3
2	200		2270592		
3	200		2267754		
1	340	340	4185668	4468508	3,08.10¹¹
2	340		4151237		
3	340		4144569		
1	400	400	5109718	5361356	2,83.10¹¹
2	400		5049058		
3	400		5059382		
1	480	480	5975628	6327316,33	3,80.10¹¹
2	480		5966201		
3	480		5976686		
1	560	560	7039062	6980656	1,19.10⁷
2	560		6978219		
3	560		6983093		
	Sij²	Moyenne	S²T	S²K	ΣS²j
	15210,989	396	2,79.10¹²	3,37.10¹²	9,72.10¹²

Avec :

S_{ij}^2 : Variance de toutes les concentrations.

S^2T : Variance totale des aires.

S^2K : Variance des moyennes des aires de chaque groupe.

$\sum S^2j$: Somme des variances des aires de chaque groupe.

La droite de régression obtenue est la suivante :

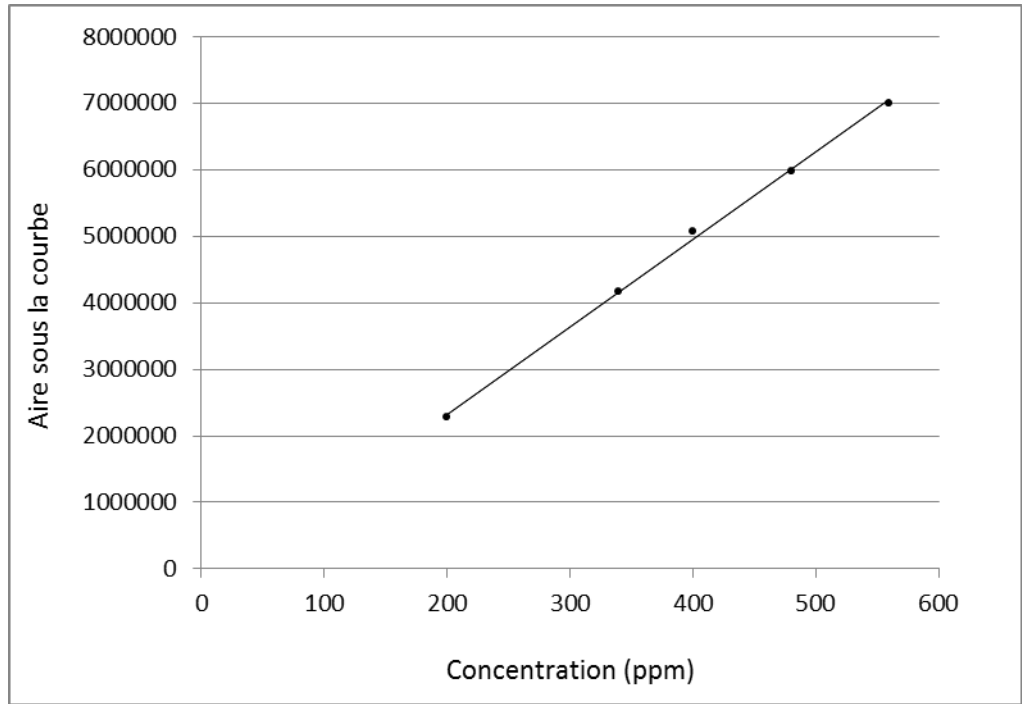


Figure 13. Droite de régression

$$y = 13120 x - 29894$$

Où y est la concentration en $\mu\text{g/ml}$

x est la surface

Le coefficient de détermination R^2 est égal à **0,998**, ce qui signifie que la concentration de l'échantillon est dépendante à 99,8% des surfaces mesurées.

$S_j^2 \text{ max}$	ΣS_j^2	$C \text{ calculé} = S_j^2 \text{ max} / \Sigma S_j^2$	$C \text{ table } (0,05 ; k ; n-1)$
$3,80 \cdot 10^{11}$	$9,72 \cdot 10^{11}$	0,3911	0,6838

--	--	--	--

- **Homogénéité des variances**

Tableau 12 – Test d’homogénéité des variances

C calculée < C tabulé (0,05 ; 5 ; 3); donc les variances sont homogènes au risque $\alpha=5\%$

- **Test de l’existence d’une pente significative (F1)**

La dépendance linéaire est testée par le F de Fisher au seuil de confiance de 95%. Si le test n’est pas significatif, la pente est nulle. Par contre, si celui-ci est significatif, la pente est différente de 0. Si le F calculé est supérieur au F de la table aux degrés de liberté (1, N-2), N étant le nombre total d’observations (ici 15), le test est significatif.

F calculé = 6487

F (0,05 ; 1 ; 13) = 4,67

Comme 6487 est supérieur à 4,67, la pente est significative, c’est-à-dire différente de 0 au seuil de probabilité considéré. ($\alpha=5\%$)

- **Test de validité de la droite d’ajustement (F2)**

Le test de validité de la droite d’ajustement est réalisé par un test de F de Fisher. Si le critère F calculé est inférieur au F de la table aux degrés de liberté (0,05 ; k-2 ; N-k), le test n’est pas significatif. La dispersion due à l’ajustement de la droite est considérée comme valide.

F calculé = -3,52

F (0,05 ; 3, 10) = 3,71

Puisque -3,52 est inférieur à 3,71, le test est donc non significatif et l’ajustement est considéré comme valide au seuil de probabilité considéré. ($\alpha=5\%$)

- **Test d’existence de l’ordonnée à l’origine**

Un test de Student est effectué pour déterminer si la droite de régression passe par l’origine. Si le critère calculé est supérieur au t de la table de Student à (N-2) degrés de liberté

(13 dans notre cas), le test est significatif et la valeur de l'ordonnée à l'origine est considérée comme statistiquement différente de 0.

$$t \text{ calculé} = 0,4303$$

$$t(13) = 2,160$$

Comme 0,4303 est inférieur à 2,160, l'ordonnée à l'origine est considérée comme nulle au seuil de probabilité $\alpha = 5\%$. Cette observation, permet de réaliser une droite d'étalonnage à un seul point pour tous les prochains dosages.

2.3 Fidélité (répétabilité et fidélité intermédiaire)

La fidélité de la méthode du dosage est exprimée par le coefficient de variation (CV %) obtenu en effectuant le rapport entre l'écart-type et la moyenne des réponses. Les données utilisées pour évaluer la fidélité sont présentés dans le tableau 13.

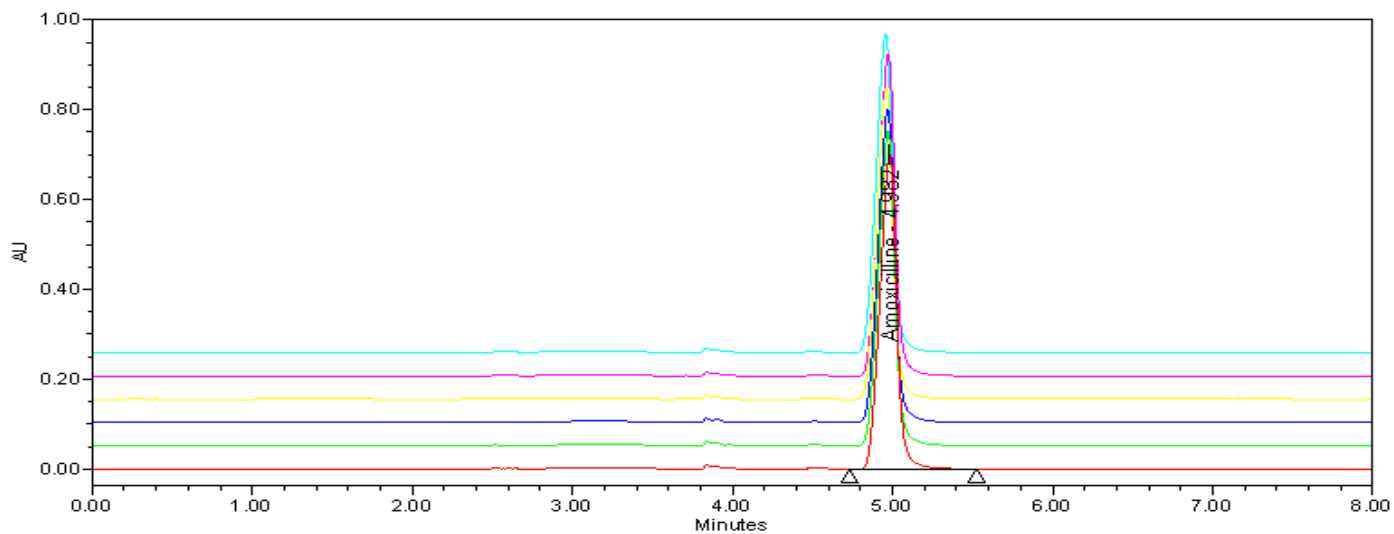


Figure 20 : Chromatogrammes des six préparations d’amoxicilline S.C.R à 400 p.p.m. + placebo analysées pour la répétabilité.

Tableau 13. Données utilisés pour évaluer la fidélité de la méthode analyse

Essai	Conc. introduite (ppm)	Aire	Conc. trouvée (ppm)	Recouvrement %
1	400	5136952	391,535	97,883
1	400	5119955	390,240	97,560

1	400	5075785	386,873	96,718
1	400	5035277	383,786	95,946
1	400	5215469	397,520	99,380
1	400	5173211	394,299	98,574
2	400	5233396	398,886	99,721
2	400	5154574	392,879	98,219
2	400	5109657	389,455	97,363
2	400	5122102	390,4041	97,601
2	400	5151158	392,618	98,154
2	400	5105841	389,164	97,2916
3	400	5200387	396,370	99,092
3	400	5245107	399,779	99,944
3	400	5251549	400,270	100,067
3	400	5098512	388,606	97,151
3	400	5124277	390,569	97,642
3	400	5114741	389,843	97,460

La répétabilité (fidélité intra-jour) et la fidélité intermédiaire (fidélité inter-jour) sont observées à une concentration de 400 ppm. La méthode est considérée comme fidèle si le CV est inférieurs à 2%.

Pour la répétabilité (n = 6), le CV est **1,2** %.

La fidélité intermédiaire (n = 18), le CV est de **1,2** %.

Au vu de ces résultats, la méthode est considérée comme fidèle.

2.4 Exactitude

L'exactitude exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur de la concentration réelle d'un échantillon reconstitué et la valeur de concentration mesurée par dosage.

L'étude est effectuée sur l'ensemble des mesures brutes. Cet ensemble est transformé en un ensemble de rendements : la concentration calculée est divisée par la concentration réelle, multipliée par cent.

L'exactitude exprimée par le rendement moyen est testée avec les données du tableau 14.

Tableau 14. Résultats de pour démontrer l'exactitude exprimés par le rendement moyen

Essai	Conc. introduite (ppm)	Aire	Conc. calculée (ppm)	Recouvrement (%)	Moy. Rec (%)
--------------	-----------------------------------	-------------	---------------------------------	-----------------------------	-------------------------

1	200	2291578	174,662	87,331	86,762
2	200	2270592	173,063	86,531	
3	200	2267754	172,847	86,423	
1	340	4185668	319,029	93,832	93,267
2	340	4151237	316,405	93,060	
3	340	4144569	315,897	92,910	
1	400	5109718	389,460	97,365	96,660
2	400	5049058	384,836	96,209	
3	400	5059382	385,623	96,405	
1	480	5975628	455,459	94,887	94,843
2	480	5966201	454,740	94,737	
3	480	5976686	455,540	94,904	
1	560	7039062	536,513	95,806	95,276
2	560	6978219	531,876	94,977	
3	560	6983093	532,247	95,044	
			VAR	13,077	15,075
			MOY	93,361	

L'intervalle de confiance IC est égale $93,36 \% \pm 2$ qui peut aussi être écrit sous forme $[91,36 ; 95,36]$. On peut conclure qu'il existe 95% de chance que la vraie valeur (100%) ne soit pas incluse dans cet intervalle. On conclut que la méthode n'est pas exacte.

Annexe III : Table du Khi Deux (Tableau 15)

Table du χ^2 . Formulation bilatérale.

Degrés de liberté	Valeur de p						
	0,25	0,10	0,05	0,025	0,01	0,005	0,001
1	1,323	2,706	3,841	5,024	6,635	7,879	10,83
2	2,773	4,605	5,991	7,378	9,210	10,60	13,82
3	4,108	6,251	7,815	9,348	11,34	12,84	16,27
4	5,385	7,779	9,488	11,14	13,28	14,86	18,47
5	6,626	9,236	11,07	12,83	15,09	16,75	20,52
6	7,841	10,64	12,59	14,45	16,81	18,55	22,46
7	9,037	12,02	14,07	16,01	18,48	20,28	24,32
8	10,22	13,36	15,51	17,53	20,09	21,96	26,13
9	11,39	14,68	16,92	19,02	21,67	23,59	27,88
10	12,55	15,99	18,31	20,48	23,21	25,19	29,59
11	13,70	17,28	19,68	21,92	24,72	26,76	31,26
12	14,85	18,55	21,03	23,34	26,22	28,30	32,91
13	15,98	19,81	22,36	24,74	27,69	29,82	34,53
14	17,12	21,06	23,68	26,12	29,14	31,32	36,12
15	18,25	22,31	25,00	27,49	30,58	32,80	37,70
16	19,37	23,54	26,30	28,85	32,00	34,27	39,25
17	20,49	24,77	27,59	30,19	33,41	35,72	40,79
18	21,60	25,99	28,87	31,53	34,81	37,16	42,31
19	22,72	27,20	30,14	32,85	36,19	38,58	43,82
20	23,83	28,41	31,41	34,17	37,57	40,00	45,32
21	24,93	29,62	32,67	35,48	38,93	41,40	46,80
22	26,04	30,81	33,92	36,78	40,29	42,80	48,27
23	27,14	32,01	35,17	38,08	41,64	44,18	49,73
24	28,24	33,20	36,42	39,36	42,98	45,56	51,18
25	29,34	34,38	37,65	40,65	44,31	46,93	52,62
26	30,43	35,56	38,89	41,92	45,64	48,29	54,05
27	31,53	36,74	40,11	43,19	46,96	49,64	55,48
28	32,62	37,92	41,34	44,46	48,28	50,99	56,89
29	33,71	39,09	42,56	45,72	49,59	52,34	58,30
30	34,80	40,26	43,77	46,98	50,89	53,67	59,70

Annexe IV : Quelques échantillons analysés



Figure 21 : le générique marocain Neomox® 500mg lot 8115 de Galenica®



Figure 22 : le médicament de contrebande Amoxi®500mg lot 100717 de Sena®



Figure 23 : le médicament de contrebande Amoxicillin® 250mg lot 1000341 de Letap®

Annexe V : Campagnes de Sensibilisation



Figure 24 : Affiche d'une campagne de sensibilisation de ReMed



Figure 25 : affiche d'une campagne de sensibilisation du CNOP- CI

références

Webographie

1. **Le marché illicite de médicaments en Côte d'Ivoire par Dr Kouassi Parfait :**

<http://www.ciopf.org/content/download/565/7459/version/1/file/AG2007-Contrefa%C3%A7onsCote-d-Ivoire.pdf>.

Dernière vérification le 04/11/2012

2. **Wikipédia : Côte- d'ivoire**

http://fr.wikipedia.org/wiki/C%C3%B4te_d%27Ivoire vérifié le 03/05/2012.

Dernière vérification le 04/11/2012

3. **Site officiel du gouvernement de la République de Côte- d'ivoire**

http://www.gouv.ci/ci_fiche_1.php vérifié le 03/05/2012

Dernière vérification le 04/11/2012

5. **Médicament générique :**

http://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9dicament_g%C3%A9n%C3%A9rique.

Dernière vérification le 04/11/2012

6. **Cote d'ivoire, contrôle de qualité des médicaments :**

http://www.santetropicale.com/actualites/0904/0904_10.htm

Dernière vérification le 04/11/2012

7. **Mugefci et médicaments génériques :**

http://www.africatime.com/ci/nouvelle.asp?no_nouvelle=466914&no_categorie=2

Dernière vérification le 04/11/2012

8. **OMS : Qualité du médicament :** <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2276e/s2276e.pdf>

Dernière vérification le 04/11/2012

9. **Quality of pharmaceutical products:** <http://www.who.int/trade/glossary/story078/en/#>

Dernière vérification le 04/11/2012

10. **A M M**: http://fr.wikipedia.org/wiki/Autorisation_de_mise_sur_le_march%C3%A9

Dernière vérification le 04/11/2012

11. **A M M** : <http://www.leem.org/article/lamm>

Dernière vérification le 04/11/2012

12. **Bonnes Pratiques de Fabrication** :

http://fr.wikipedia.org/wiki/Bonnes_pratiques_de_fabrication

Dernière vérification le 04/11/2012

13. **OMS** : Côte- d'ivoire :<http://www.who.int/countries/civ/fr/>

Dernière vérification le 04/11/2012

14. **Stratégie de coopération de l'OMS avec les pays 2009-2013 (Côte –d'ivoire)**

http://www.who.int/countryfocus/cooperation_strategy/ccs_civ_fr.pdf

Dernière vérification le 04/11/2012

15. **La santé en CI**

http://fr.wikipedia.org/wiki/Sant%C3%A9_en_C%C3%B4te_d%27Ivoire

Dernière vérification le 04/11/2012

28. **Contrebande / Larousse** : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/contrebande>

Dernière vérification le 04/11/2012

29. **Contrefaçon / Larousse** :

<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/contrefa%C3%A7on>

Dernière vérification le 04/11/2012

30. **Médicaments contrefaits / OMS** : <http://archives.who.int/tbs/qual/whozip41f.pdf>

Dernière vérification le 04/11/2012

31. Médicaments contrefait / LEEM

<http://www.leem.org/article/definition-typologie-de-contrefacon-de-medicament>

Dernière vérification le 04/11/2012

32. Médicaments contrefaits, quelques chiffres :

<https://www.pfizer.fr/responsabilite/contrefacon-de-medicaments/chiffres-de-la-contrefacon-de-medicaments.aspx>

Dernière vérification le 04/11/2012

33. La menace croissante des contrefaçons de médicaments

<http://www.who.int/bulletin/volumes/88/4/10-020410/fr/>

Dernière vérification le 04/11/2012

46. L'épidémie silencieuse :

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr09/fr/index.html>

Dernière vérification le 04/11/2012

55. Nations Unies Déclaration universelle des droits de l'Homme :

<http://www.un.org/fr/documents/udhr/#a25>

Dernière vérification le 04/11/2012

58. Reinhardt E. « L'accès aux médicaments » ;

<http://www.un.org/french/pubs/chronique/2006/numero3/0306p56.htm>

Dernière vérification le 04/11/2012

73. Gratuité ciblée des soins en Côte d'Ivoire :

http://www.gouv.ci/ministere_semaine_1.php?id=126

Dernière vérification le 04/11/2012

74. Lutte contre le trafic illicite de médicament à Abidjan :

<http://news.abidjan.net/h/435343.html>

Dernière vérification le 04/11/2012

75. Initiative de Bamako : http://fr.wikipedia.org/wiki/Initiative_de_Bamako

Dernière vérification le 04/11/2012

76. Campagne de lutte contre le marché illicite de médicaments :

http://www.remed.org/html/marche_illicite_de_medicaments.html

Dernière vérification le 04/11/2012

77. Groupe IMPACT : <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2006/np32/fr/>

Dernière vérification le 04/11/2012

78. Opération Storm II :http://www.wpro.who.int/nr/rdonlyres/9b736174-0bac-4dfc-b128-0f5338054e96/0/rd10_4_dhs_16emt_fr.pdf

Dernière vérification le 04/11/2012

79. Opération Zambezi :<http://www.who.int/bulletin/volumes/88/4/10-020410/fr/index.html>

Dernière vérification le 04/11/2012

80. ReMeD: http://www.remed.org/html/marche_illicite_de_medicaments.html

Dernière vérification le 04/11/2012

Bibliographie

4. Loi n°65-250 du 04/08/1965 : portant modification d'articles du code de la santé publique, relatifs au régime des médicaments.

16. Ministère de la santé et de l'hygiène publique de Côte d'Ivoire

Politique pharmaceutique nationale, 2009

17. **Organisation Mondiale de la Santé.** - L'usage rationnel des médicaments. Rapport de la conférence d'experts, Nairobi, 25-29 novembre 1985.

18. **Organisation Mondiale de la Santé.** - Usage rationnel des médicaments. Résolution de l'assemblée mondiale de la santé. WHA41.16. Genève, 1988.

19. **CIE et ReMeD** "*Le secteur pharmaceutique privé commercial en Afrique*" Ministère français de la Coopération – OMS, Paris 1999 : 342 pages.

20. **Traoré SI** "*Automédication en Côte d'Ivoire*" Thèse de Doctorat en pharmacie, Abidjan 1999 : 78 pages

21. **Chillio L** : "*Les pharmaciens ambulants de Niamey*". In : Brunet-Jailly "Santé en capitales" Abidjan 1999 : 201-218. 22.

22. **Diallo D et coll.** "*Contribution à l'étude des médicaments par terre au Mali*", Bamako mars 1999 : 14 pages.

23. **Loukouva-Chorliet S et coll.** "*Etude sur la demande de médicaments au Burkina Faso*", juillet 1999 : 58 pages

24. **Mensah GK** "*L'assistant social face à la vente illicite des produits pharmaceutiques*" Mémoire de fin de formation Université nationale du Bénin Cotonou 1996 : 48 pages. Cette étude a été actualisée par la communication de J. Amoussou à la table ronde de ReMeD le 14 octobre 1999 "*La vente illicite de médicaments au Bénin. Cas du marché international de Dantokpa à Cotonou*".

25. **Fassin D.** "*Du clandestin à l'officieux. Les réseaux de vente illicite des médicaments*". Cahiers d'études africaines Paris 1985; 25 (98) : 161-177.

26. **Thomas Sotinel** “*Les mourides, commerçants au nom d’Allah* ” Le Monde, 19 – 20 septembre 1999
27. **Malan Kla A** “*Stratégie de lutte contre les marchés illicites du médicament*” Communication à la Table ronde de ReMeD 14 octobre 1999 : 7 pages
34. **Sophie PENNAFORTE** « La contrefaçon des médicaments » thèse pour l’obtention du diplôme d’Etat de Docteur en pharmacie Université Paris V – René Descartes Faculté Des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques. juillet 1999
35. **Docteur DIALLO Moustapha** « Contribution à l’évaluation du marché illicite du Médicament au Niger à partir des Statistiques douanières d’importation des médicaments, réactifs de laboratoires et consommables médicaux » de 1999 à 2000
36. **Barbereau S.** « La contrefaçon des médicaments un phénomène en pleine expansion » Med. Trop. 2006 ; 66 : 529-532.
37. **Ministère de la Sécurité du Burkina Faso.** Atelier relecture de la Stratégie de Nationale de lutte contre les médicaments de la rue par le comité national de lutte contre la drogue. Octobre 2006.
38. **OUEDRAOGO Samiratou** : « Les médicaments de la rue en zone défavorisée de Ouagadougou (Burkina Faso) » : Thèse de doctorat. Université Mohamed V Faculté De Médecine Et De Pharmacie – Rabat –Thèse N° 86. 2008
39. **The Lancet Infectious Diseases:** "Poor-quality antimalarial drugs in southeast Asia and sub-Saharan Africa";, Vol. 12 No. 6 pp 488-496; DOI:10.1016/S1473-3099 (12)70064-6 NIH/Fogarty International Center. June 2012
40. **Maritoux J** ".Marché pharmaceutique parallèle, vente illicite et santé publique." Journal de ReMeD 1999; 22: 1; 6-10.
41. **Aka E.** "Le marché des antibiotiques en Côte d’Ivoire: étude prospective de la prescription, impact de la promotion médicale" [Thèse de docteur en pharmacie]. Abidjan: Université d'Abidjan; 1997.
42. **Benao V. I.** Déclaration sur les "Dons de médicaments" envoyés en Afrique E-MED, 2004.

43. **World Health Organisation**. Principes directeurs applicables aux dons de médicaments. Geneva, World Health Organization; 1999; WHO/EDM/PAR/99.4.
44. **Hamani ABDOU Idrissa** *Les médicaments de la rue à Niamey : modalités de vente et contrôle de qualité de quelques anti-infectieux* : thèse de doctorat d'Etat Université De Bamako Faculté De Médecine De Pharmacie Et D'odontostomatologie. Juin 2005
45. **M. HAMEL Vincent** : « La vente illicite de médicaments dans les pays en développement Analyse de l'émergence d'un itinéraire thérapeutique à part entière, situé en parallèle du recours classique aux structures officielles de santé », Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie- Université Claude Bernard - Lyon I Faculté De Pharmacie Institut Des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques Novembre 2006
47. **Saouadogo H.** Etude des risques liés à l'utilisation de médicaments vendus sur le marché informel à Ouagadougou (Burkina Faso) thèse de doctorat en Pharmacie Ouagadougou, Juillet 2003, n°46, 152p.
48. **INCB**. Rapport annuel de l'Organe international de contrôle des stupéfiants pour 2005. New York: Nations Unies; 2006.
49. **Taylor RB, Shakoore O. and Behrens RH.** Drug quality, a contributor to drug resistance? *Lancet*; 346(8967): 122. 1995
50. **Mull Marilyn M.** :The tetracyclines. A critical reappraisal. *Am J Dis Child* 1966; 112(5): 483-93.
51. **Caroline KRISSI** :Contrefaçon des médicaments et stratégies technologiques pour sécuriser la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique, Université De Montréal Juin 2010
52. **Ardent H. et Ouédraogo R. G** : étude du cadre réglementaire du médicament au Burkina Faso IAPM 3^e cycle. 2005
53. **Sawadogo R.** : « médicaments de la rue : les rouages d'un trafic ». *Bender* du 31 janvier 2006.
54. **Legris C.** :La détection des médicaments contrefaits par investigation de leur authenticité : étude pilote sur le marché pharmaceutique illicite de Côte d'Ivoire [Thèse Pharm]. Univ Henri Poincaré de Nancy-I, 2005:65.

56. **Pouillot R et al.** Le circuit informel des médicaments à Yaoundé et à Niamey : étude de la population des vendeurs et de la qualité des médicaments distribués. *Bull Soc Pathol Exot* 2008;101(2):113-8.
57. **N'Guessan B.H.M.** : Impact des marchés illicites sur l'automédication [Thèse Pharm]. Univ Cocody-Abidjan, 2002:67.
59. **Sow PS et al.** Drugs in the parallel market for the treatment of urethral discharge in Dakar: epidemiologic investigation and physicochemical tests. *Int J Infect Dis* 2002;6(2):108-12.
60. **Kouakou KE.** : « Description du profil des acheteurs des médicaments de la rue au marché Roxy d'Adjamé ». Mémoire de santé publique. Abidjan INFAS, 2007:74.
61. **Angbo-Effi Kachi Odile et al.** : « Facteurs déterminant la consommation des médicaments de la rue en milieu urbain », *Santé Publique*, 2011/6 Vol. 23, p. 455-464.
62. **J. Caporal-Gautier, J. M. Nivet, P. Algranti, M. Guilloteau, M. Histe, M. Lallier, J.J. N'Guyen-Huu et R. Russotto** : Guide de validation analytique : rapport d'une commission SFSTP ;
63. **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use** ; validation of analytical procedures : Text and methodology Q2 (R1) Current *Step 4* version Parent Guideline dated 27 October 1994 (Complementary Guideline on Methodology dated 6 November 1996 incorporated in November 2005)
64. **Seyed Mohsen Foroutan, Afshin Zarghi, Alireza Shafaati, Arash Khoddam, Hooman Movahed** : Simultaneous determination of amoxicillin and clavulanic acid in human plasma by isocratic reversed-phase HPLC using UV detection *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 45, Issue 3, 5 November 2007, Pages 531-534*
65. **Shakoor O, Taylor RB, Behrens RH** : Assessment of the incidence of substandard drugs in developing countries. *Trop Med & Int Health* 1997; 2(9): 839-845.
66. **Organisation Mondiale de la Santé** : La qualité des médicaments sur le marché pharmaceutique africain. Étude analytique dans trois pays: Cameroun, Madagascar, Tchad. Genève: OMS, 1995.

67. **Niandou A.** : Marché parallèle des médicaments au Niger, exemple de la communauté urbaine de Niamey [Thèse de docteur en pharmacie]. Dakar: Université Cheick Anta Diop de Dakar; 1993.
68. **Ifundu ND** : Analysis of street market drugs. In: Pole, D., editor. *Drug distribution & fake drugs in Nigeria -international workshop (12.4.89, Lagos)*. Lagos: Institute for Medical Informatics, 1989.
69. **Organisation Mondiale de la Santé**: Fake drugs: a source of the system: **WHO Drug Inf.** **9** pp 127-129. (1995).
70. **World Health Organization**: The Quality of antimalarials: a study in selected African countries. Geneva,; 2003; WHO/EDM/PAR2003.4.
71. **Taylor RB, Shakoore O.** : Pharmacopoeial quality of drugs supplied by Nigerian pharmacies. *The Lancet* 2001; 357: 1933-36.
72. **Amin AA, Snow RW.** The quality of Sulphadoxine Pyriméthamine and Amodiaquine products in the Kenyan retail sector. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2005; 30: 559-565.
81. La lettre des pharmaciens francophones (Conférence Internationale des Ordres de Pharmaciens Francophones) Décembre 2007
82. **Gilles Dussault, Pierre Fournier, Alain Letourmy** : L'assurance maladie en Afrique francophone. Banque Mondiale Edité aux États-Unis d'Amérique : 2006

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنَ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن أنتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

الأدوية المهربة التي تحتوي على الأموكسيسيلين والمسوقة في أبيدجان (ساحل العاج) دراسة ومراقبة الجودة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : تيني بوكولا سونهون

المزاد في 1 مارس 1987 بأبيدجان

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الأدوية ، تهريب ، انتشار الاستهلاك ، التحقق من صحة التحليل ، مراقبة الجودة .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : يحي الشراح

أستاذ في علوم الصيدلة

مشرف

السيد : عبد العزيز بوكلوز

أستاذ في التطبيق الصيدلي

أعضاء

السيد : مولاي عباس فوزي

أستاذ في علوم الصيدلة

السيد : محمد أنصار

أستاذ في الكيمياء العلاجية