

straightforward and further research needs to be undertaken into their etiology and interventions to promote and improve their management.

A critical review is made of the scientific evidence from randomized controlled trials and other types of intervention or observations on the effectiveness of antenatal interventions. The sources and quality of available data and possible biases in their collection and interpretation are considered. As in other areas of maternal health, good quality information is scarce and many interventions in current practice have not been tested rigorously.

Listed are those antenatal interventions whose effectiveness has been proven under conditions that can lead to maternal mortality or serious morbidity. Interventions for which there is some promising evidence of effectiveness are explored and the outstanding questions are formulated in a series of tables, with suggestions about the types of study that need to be carried out to answer them. The review includes an extensive bibliography of relevant literature.

Requests for single copies of this review should be sent to Maternal Health and Safe Motherhood Programme, Division of Family Health, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

Counterfeit drugs^c

Over the last 10 years there has been a considerable increase in the number of reports of counterfeit drugs, i.e., drugs whose identity and/or source have been deliberately and fraudulently mislabelled. The scale of the problem is impossible to gauge accurately; however, the Counterfeit Intelligence Bureau estimates that 5% of total world trade in 1991 was in counterfeit goods; for pharmaceuticals that are in high demand and are easily transported this proportion is likely to be higher. Counterfeiting of drugs occurs worldwide and changes in international trading conditions could lead to a further rapid increase in this activity.

A pharmaceutical product that is made with the same care that is assured within the legitimate manufacturing facility may not present a hazard to public health. Counterfeit products, in contrast, escape all modalities of control, and no assurance can be given about their quality. Such products may contain the labelled active ingredients in an acceptably bioavailable form that meets the relevant characteristics or contain too little of the therapeutically active substance. This may result in patients not receiving the

right amount of active compound, and consequently, in their disease remaining untreated. Worst of all, the products may have been accidentally adulterated or deliberately formulated using toxic industrial chemicals that have no place in pharmaceutical manufacture.

In 1988 the World Health Assembly adopted resolution WHA 41.16 in which governments and pharmaceutical manufacturers were requested to cooperate in the detection and prevention of the increasing incidence of the export or smuggling of falsely labelled, counterfeit or substandard pharmaceutical preparations. Against this background, WHO and the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA) convened a joint workshop on 1–3 April 1992 in Geneva to discuss the problem. The workshop was attended by representatives from the International Chamber of Commerce, Interpol, the Customs Cooperation Council, the International Narcotics Control Board, the International Organization of Consumers Unions, the European Association of Industries of Branded Products, and GATT.

Below are summarized the recommendations made by the participants for action at various levels.

International level

- There is a need for a greater international awareness and acknowledgement of the hazards to health presented by counterfeit medicines. Political will is needed to mobilize resources for the implication of effective countermeasures.
- A sound legal framework to deal with the problem is provided by the proposed anti-counterfeiting provisions in the draft GATT–TRIPS agreement, which is based on effective international trademark protection and supported by enforceable sanctions and penalties, including imprisonment.
- Governments should implement appropriate legislation that identifies as a customs offence the import, national transit and export of counterfeit goods into, across, and out of their customs territories and should confer upon their customs services legal powers to seize the goods with a view to forfeiture if they prove to be counterfeit.
- A mechanism should be established through which organizations can exchange information about the nature and extent of counterfeiting, the movement of counterfeit products, and the results of investigations into counterfeit operations.
- A databank of cases should be established.

National level

- A legal and administrative framework needs to be in place to define and control the legitimate drug

^c Based on: *Counterfeit drugs: report of a joint WHO/IFPMA Workshop, 1–3 April 1992*. Unpublished document WHO/DMP/CFD/92.

market and drug distribution system. A drug regulatory agency with a registration procedure is a prerequisite for this, and the workshop endorsed the WHO Guidelines for Small Drug Regulatory Authorities. Full use should also be made of the WHO Certification Scheme for Pharmaceutical Products moving in International Commerce.

- Adequate resources must be made available for the inspection and enforcement of controls at all stages in the drug distribution chain.
- The points through which pharmaceutical products can be imported or exported should be designated and customs staff at these points should be trained to identify suspected counterfeit material.
- Procedures should be established to ensure cooperation and exchange of information between police, customs, and the national drug inspectorate.
- The legal framework should be critically examined to ensure that there are no "loopholes" that allow pharmaceutical products to be imported, exported, or distributed outside the controls of Good Manufacturing Practice, product licensing, or other regulatory requirements.
- Pharmaceutical manufacturers, distributors, and health-care professionals should notify their national customs service of any information they may have about possible import/export shipments of suspected counterfeit pharmaceutical products.
- National laws should provide rights of private action by companies to enforce their trademark rights through seizure of clearly suspected counterfeit shipments.
- Developing countries should study the countermeasures adopted in some West African countries and consider adopting a similar strategy.

Pharmaceutical industry

- The national industry and the IFPMA should encourage pharmaceutical companies to share information both with drug regulatory agencies and among themselves when instances of counterfeiting are detected.
- The industry should develop anti-counterfeiting measures such as packaging and labelling, e.g., use of holograms, that are difficult to copy.
- Manufacturers should establish suitable security measures to detect and prevent diversion of ingredients, products, and packaging material for illegal purposes.
- The industry, through IFPMA, should collaborate with the Customs Cooperation Council in the preparation of guides and training material for customs officers and inspectors.

- The industry should contribute its expert knowledge on packaging and provide the active ingredient profile of its products for the inspection and analysis of suspected counterfeit products.
- Regular sampling and analysis of pharmaceutical products in circulation should be made as a means of identifying and deterring counterfeit activities.

Pharmacists

- Professional bodies should exhort pharmacists to purchase stocks from reputable sources, to report any suspicious products, and to withhold from sale any suspect products.
- Professional bodies should establish effective channels for communication and cooperation with enforcement agencies and legitimate manufacturers and should disseminate information about suspected counterfeiting activity to their members.

Wholesalers

- Distribution of products through a large number of intermediaries should be discouraged. Each facility within the distribution chain must be registered, licensed, inspected, and required to maintain complete records of the sources of purchases.
- Dispensing pharmacists should ideally obtain medicines directly from a reputable wholesaler. Batch documentation should provide details of all transactions to which a given consignment has been subjected to throughout the distribution chain.
- As a condition of licensing, distributors should employ a suitably qualified person, preferably a pharmacist, to assure responsibility for documentation and analysis.
- To facilitate the investigation of suspected counterfeit products and their origin, acquisition and sales records should be available to authorized persons.

Consumers and educators

- The public should be sensitized about the existence of counterfeit products, and in those countries where medicines are sold outside normal pharmaceutical channels the public should be encouraged to buy medicines only from reliable vendors.
- An education programme should be developed to provide community leaders, teachers, the media, police, traditional healers, and local health personnel with information about counterfeit medicines.
- The pharmaceutical industry, professional bodies, regulatory authorities, and the international community should ensure that consumers are given appro-

appropriate and timely information about the availability of counterfeit products, recognizing the need to provide relevant consumer information without generating unwarranted public alarm.

Treatment of schoolchildren for intestinal helminths and schistosomiasis^d

Globally, schoolchildren harbour some of the most intense helminth infections. The intestinal helminths *Ascaris lumbricoides* and *Trichuris trichiura* and the hookworms *Necator americanus* and *Ancylostoma duodenale* infect a quarter of the world's population, including about 400 million school-age children. Also, over 200 million people are infected with schistosomiasis, of whom approximately 88 million are under 15 years of age. As outlined below, however, efficacious drugs for the treatment of these conditions are available, and for schoolchildren health care can be effectively integrated into education programmes.

Drugs of choice

Intestinal helminths. Albendazole (400 mg single dose), levamisole (2.5 mg/kg single dose), mebendazole (500 mg single dose), and pyrantel (10 mg/kg single dose) all produce cures in almost 100% of cases of *A. lumbricoides* infections. Against *N. americanus* and *A. duodenale*, single doses of albendazole and mebendazole have a variable cure rate but normally significantly reduce the intensity of infections. Levamisole may have some effect on egg reduction. Single doses of albendazole and mebendazole are only partially effective against *T.*

trichiura, although good egg reduction rates can generally be achieved. The side-effects of these drugs are generally mild; however, because albendazole and mebendazole are teratogenic and embryotoxic in some species of animal caution must be observed in administering them to pregnant women.

Schistosomiasis. Praziquantel has a broad-spectrum effectiveness against all forms of schistosomiasis and cestode infections at a single dose of 40 mg/kg. For urinary schistosomiasis, administration of three doses of metrifonate (7.5–10 mg/kg) at 3-weekly intervals is effective.

Treatment with praziquantel and one or more anthelmintic drugs in a single dose is not recommended. If treatment of concomitant infections is desirable and justifiable for epidemiological reasons, the two drugs should be spaced by one week in community control activities. However, the WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases is currently undertaking studies on the concomitant administration of praziquantel and benzimidazoles. Phase I clinical studies have revealed a fourfold increase in the bioavailability of albendazole in the presence of praziquantel and phase II studies on the safety and efficacy of combined treatment with these drugs are under way.

Control approaches

- Treatment of schoolchildren for intestinal helminths achieves the maximum return in terms of reduction of morbidity.
- Programmes to reduce schistosomiasis morbidity, especially urinary schistosomiasis, should attempt to achieve complete coverage of school-age children. Such efforts can be integrated into other programmes.
- Integration of community-based chemotherapy into primary health care will improve coverage and achieve optimal retreatment schedules.

^d Based on: *Health of schoolchildren: treatment of intestinal helminths and schistosomiasis*. Unpublished document WHO/IPI/CTD/92.1.

et la morbidité maternelle grave dans les régions où ces taux sont encore élevés.

Sont décrites diverses interventions efficaces pour déceler, traiter ou prévenir des affections de la femme enceinte pouvant donner lieu à des maladies graves ou entraîner la mort. Il s'agit principalement d'affections chroniques telles que l'anémie, l'hypertension et les infections survenant au cours de la grossesse, plutôt que d'accidents survenant en fin de grossesse tels qu'hémorragie ou travail prolongé. Mais, même pour ces affections chroniques, la situation n'est pas réellement claire et il faudrait entreprendre de nouvelles recherches sur leur étiologie et sur les interventions susceptibles de promouvoir et d'améliorer leur prise en charge.

Les données scientifiques issues d'essais contrôlés randomisés et d'autres types d'observations sur l'efficacité des interventions anténatales sont passés en revue, avec indication des sources et de la qualité des données disponibles ainsi que des facteurs d'erreur possibles au niveau de leur collecte et de leur interprétation. Comme dans les autres domaines de la santé maternelle, les informations de bonne qualité sont rares et nombre d'interventions déjà mises en pratique n'ont fait l'objet d'aucune évaluation rigoureuse.

Le rapport énumère les interventions anténatales dont l'efficacité a été démontrée dans les conditions susceptibles de conduire à une maladie ou au décès de la mère. Les interventions pour lesquelles il existe des signes encourageants d'efficacité sont décrites et les principales questions sont présentées dans une série de tableaux, avec des suggestions quant aux types d'études qui permettraient d'y répondre. Le rapport s'achève sur une vaste bibliographie.

Des exemplaires de ce rapport peuvent être obtenus sur demande adressée au Programme de Santé maternelle et Maternité sans Risque, Division de la Santé de la Famille, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

Contrefaçons de médicaments^c

Ces dix dernières années, on a assisté à une augmentation considérable du nombre de rapports concernant des contrefaçons de médicaments, c'est-à-dire des médicaments dont l'identité et/ou la source ont été délibérément et frauduleusement falsifiées. Il est impossible de se faire une idée exacte de l'ampleur du problème, mais le Counterfeit Intelligence Bureau estime que les contrefaçons en tous genres représen-

taient en 1991 5% des échanges commerciaux mondiaux; pour les produits pharmaceutiques, ce pourcentage est probablement plus élevé en raison de la forte demande de ces produits et de leur facilité de transport. La contrefaçon de médicaments sévit dans le monde entier et pourrait encore augmenter rapidement avec l'évolution des conditions du commerce international.

Un produit pharmaceutique qui est fabriqué avec le même soin que chez le fabricant légitime peut être sans danger pour la santé publique. En revanche, comme les contrefaçons échappent à tout contrôle, l'assurance de la qualité fait totalement défaut. Ces produits peuvent contenir les principes actifs figurant sur l'étiquette sous une forme qui correspond de manière acceptable aux normes de biodisponibilité de la pharmacopée; toutefois, plus souvent, ils ont des caractéristiques de libération inacceptables ou ne contiennent qu'une quantité insuffisante du principe actif. Le patient risque ainsi d'être insuffisamment traité. Pire encore, ces produits peuvent avoir été accidentellement adultérés ou délibérément préparés avec des produits chimiques industriels toxiques qui n'ont aucune place dans la production pharmaceutique.

En 1988, l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté la résolution WHA41.16 selon laquelle les gouvernements et les fabricants de produits pharmaceutiques étaient priés de coopérer en vue de détecter et prévenir les cas de plus en plus nombreux d'exportation ou de contrebande de préparations pharmaceutiques faussement étiquetées, falsifiées, contrefaites ou ne répondant pas aux normes. Dans ce contexte, l'OMS et la Fédération internationale de l'industrie du médicament (FIIM) ont organisé un atelier conjoint du 1^{er} au 3 avril 1992 à Genève pour faire le point sur cette question. L'atelier réunissait des représentants de la Chambre de commerce internationale, d'Interpol, du Conseil de coopération douanière, de l'Organe international de contrôle des stupéfiants, de l'Organisation internationale des Unions de consommateurs, de l'Association européenne des industries de produits de marque, et du GATT.

Les participants ont formulé les recommandations suivantes, applicables à différents niveaux.

Au niveau international

- Sur le plan international, une plus grande sensibilisation s'impose à l'égard des risques que les médicaments contrefaits font courir à la santé ainsi qu'une meilleure appréciation du danger. Un engagement politique est indispensable à la mobilisation des ressources nécessaires à l'application de contre-mesures efficaces.

^c D'après: *Counterfeit drugs: report of a joint WHO/IFPMA Workshop, 1-3 April 1992*. Document non publié WHO/DMP/CFD/92 (anglais seulement).

- La proposition d'inclure dans le projet d'accord GATT-TRIPS des dispositions en faveur de la lutte contre la contrefaçon constitue à cet effet un cadre juridique approprié; cet accord se fonde sur une protection internationale efficace des marques de fabrique assortie de mesures répressives (amendes et sanctions, y compris l'emprisonnement).
- Il appartient aux gouvernements de mettre en œuvre une législation appropriée aux termes de laquelle l'importation, le transit dans un pays et l'exportation de marchandises contrefaites constituent une infraction douanière; les gouvernements doivent à cet effet conférer à leurs services douaniers les moyens légaux de saisir les marchandises à d'éventuelles fins de confiscation, si la contrefaçon est ultérieurement confirmée.
- Il convient de mettre au point un dispositif permettant aux organisations intéressées d'échanger des informations sur la nature et le volume des contrefaçons, sur le mouvement des marchandises contrefaites et sur les résultats des investigations.
- Il faut créer une banque de données sur des cas d'espèce.

Au niveau national

- Il est nécessaire de disposer d'un cadre administratif et juridique permettant de délimiter et de contrôler le marché régulier des médicaments ainsi que leur système de distribution.
Il convient pour cela d'instituer une autorité de réglementation pharmaceutique chargée d'établir un système d'homologation, et l'atelier a approuvé les principes directeurs énoncés par l'OMS à l'intention des petits organismes nationaux de réglementation pharmaceutique. Un large usage doit également être fait du Système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international.
- Des ressources appropriées devront être mobilisées à des fins d'inspection et de contrôle à tous les échelons de la chaîne de distribution des médicaments.
- On devra désigner des points d'entrée ou de sortie pour l'importation ou l'exportation des produits pharmaceutiques. Le personnel douanier en charge de ces secteurs recevra la formation nécessaire lui permettant, en cas de doute, de déceler les contrefaçons.
- Des dispositifs doivent être mis en place qui garantissent une coopération et des échanges d'informations entre la police, les douanes et l'inspecteur national des médicaments.
- Il convient de procéder à un examen critique de l'ensemble du dispositif juridique, tant dans les pays

en développement que dans les pays développés, afin de garantir l'absence de toute "échappatoire" permettant de produire, d'importer, d'exporter ou de distribuer des produits en dehors des contrôles relatifs aux bonnes pratiques de fabrication et sans se plier au régime des autorisations de mise sur le marché et autres règlements en vigueur.

- Les fabricants et les distributeurs de produits pharmaceutiques, ainsi que les professionnels de la santé sont tenus de communiquer à leur service national des douanes tous renseignements en leur possession susceptibles d'aider à repérer toute importation ou exportation de produits pharmaceutiques que l'on présume être des contrefaçons.
- La législation nationale doit garantir aux sociétés pharmaceutiques les droits nécessaires à une intervention privée pour la protection de leurs marques commerciales sous la forme d'une saisie des expéditions dont il y a tout lieu de penser qu'il s'agit de contrefaçons.
- Il appartient aux pays en développement d'étudier les contre-mesures appliquées dans certains pays d'Afrique de l'Ouest et d'envisager l'adoption de dispositions similaires.

L'industrie pharmaceutique

- Les associations industrielles nationales ainsi que la FIIM doivent encourager les sociétés pharmaceutiques à échanger des informations avec les organismes de réglementation pharmaceutique et entre elles en cas de découverte de contrefaçons.
- L'industrie du médicament doit poursuivre la mise au point de mesures de lutte contre les contrefaçons, notamment en ce qui concerne l'emballage et l'étiquetage (par exemple en utilisant des hologrammes difficiles à copier).
- Les fabricants doivent veiller à prendre des mesures appropriées de sécurité permettant de déceler et d'empêcher le détournement de principes actifs, de produits et de matériel d'emballage à des fins illégales.
- L'industrie, par l'entremise de la FIIM, doit collaborer avec le Conseil de Coopération douanière à la préparation de directives et de matériels de formation destinés aux fonctionnaires et aux inspecteurs des douanes.
- L'industrie doit être prête à utiliser ses propres compétences en matière d'étiquetage et de composition en principes actifs de ses produits pour procéder ou apporter son concours à l'inspection et à l'analyse de marchandises que l'on présume être des contrefaçons.
- Il convient de pratiquer régulièrement un échantillonnage et une analyse des produits pharmaceutiques.

tiques en circulation, de manière à repérer et à décourager les contrefaçons.

Pharmaciens

- Les organismes professionnels doivent exhorter les pharmaciens à s'approvisionner auprès de sources sûres, à leur faire part de tout soupçon à l'égard de produits, et à retirer de la vente tout produit suspect.
- Les organismes professionnels doivent mettre en place des moyens efficaces de communication et de coopération avec les organismes chargés de l'application des lois, ainsi qu'avec les fabricants reconnus et ils doivent communiquer à leurs membres toutes informations concernant des cas présumés de contrefaçon.

Grossistes

- Il convient de décourager la distribution des produits par un grand nombre d'intermédiaires. Chaque élément de la chaîne de distribution doit faire l'objet d'une homologation, d'une autorisation et d'une inspection, avec l'obligation pour les responsables de tenir un relevé complet de l'origine de chaque achat.
- L'idéal serait que les pharmaciens d'officine s'approvisionnent directement auprès de grossistes de bonne réputation. Un système de documentation par lots doit fournir des détails sur toutes les transactions dont a fait l'objet une expédition déterminée à travers l'ensemble de la chaîne de distribution.
- Pour obtenir une licence, les distributeurs doivent employer une personne possédant les qualifications nécessaires, de préférence un pharmacien, qui sera responsable de la documentation et des analyses.
- Pour faciliter la recherche de produits que l'on soupçonne être des contrefaçons et connaître leur origine, les personnes autorisées doivent avoir accès aux registres des achats et des ventes.

Les consommateurs et leur éducation

- Il convient de faire connaître au public l'existence de produits contrefaits; dans les pays où des médicaments sont vendus en dehors des circuits pharmaceutiques normaux, le public doit être encouragé à faire ses achats auprès de vendeurs fiables.
- Il est nécessaire d'élaborer un programme d'éducation sur les contrefaçons pharmaceutiques à l'intention des notables locaux, des enseignants, de médias, de la police, des guérisseurs traditionnels et des personnels locaux de santé.
- L'industrie, les organismes professionnels, les services de réglementation, de même que la communauté internationale, doivent veiller à ce que les consom-

mateurs reçoivent en temps utile des renseignements appropriés sur la circulation de produits contrefaits, tout en reconnaissant la nécessité d'offrir aux consommateurs une information pertinente sans pour autant les inquiéter inutilement.

Traitement des écoliers contre les helminthiases intestinales et la schistosomiase^d

A l'échelle mondiale, les écoliers sont porteurs de quelques-unes des helminthiases les plus massives. Les helminthes intestinaux *Ascaris lumbricoides* et *Trichuris trichiura*, et les ankylostomes *Necator americanus* et *Ancylostoma duodenale* infestent un quart de la population mondiale, dont environ 400 millions d'enfants d'âge scolaire. Plus de 200 millions de personnes, dont environ 88 millions âgées de moins de 15 ans, sont également infestées par des schistosomes. Comme on le verra ci-dessous, il existe des médicaments efficaces pour le traitement de ces infestations, et en ce qui concerne les écoliers, les soins de santé peuvent être efficacement intégrés dans les programmes éducatifs.

Médicaments de choix

Helminthiases intestinales. L'albendazole (400 mg en prise unique), le lévamisole (2,5 mg/kg en prise unique), le mébendazole (500 mg en prise unique), et le pyrantel (10 mg/kg en prise unique) permettent tous d'obtenir la guérison dans près de 100% des infestations par *A. lumbricoides*. Contre *N. americanus* et *A. duodenale*, les doses uniques d'albendazole et de mébendazole ont un taux de guérison variable mais normalement ces médicaments réduisent sensiblement l'intensité des infestations. Le lévamisole peut réduire le nombre d'œufs. Les doses uniques d'albendazole et de mébendazole ne sont que partiellement efficaces contre *T. trichiura*, bien que des taux satisfaisants de réduction du nombre d'œufs puissent généralement être obtenus. Les effets secondaires de ces médicaments sont le plus souvent bénins; toutefois, l'albendazole et le mébendazole étant tératogènes et embryotoxiques chez certaines espèces animales, il faut être prudent lors de l'administration aux femmes enceintes.

Schistosomiase. Le praziquantel possède un large spectre d'efficacité contre toutes les formes de schis-

^d D'après: *Health of schoolchildren: treatment of intestinal helminths and schistosomiasis*. Document non publié WHO/IP/I/CTD/92.1 (anglais seulement).