



**HAL**  
open science

# Médicaments falsifiés : moyens de lutte et techniques de détection

Jeannette Ngue

► **To cite this version:**

Jeannette Ngue. Médicaments falsifiés : moyens de lutte et techniques de détection. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02892355

**HAL Id: dumas-02892355**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02892355>**

Submitted on 6 May 2021

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

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

**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée par

**Jeannette NGUE**

---

**Médicaments  
falsifiés : moyens de  
lutte et techniques  
de détection**

**Thèse soutenue à Rennes  
le 3 Juillet 2019**

devant le jury composé de :

**Giulio GAMBAROTA**

Professeur à l'Université de Rennes 1

Président de thèse

**Nicolas GOUAULT**

Maitre de conférences à l'Université de Rennes 1

Enseignant chercheur

*Directeur de thèse*

**Sophie Tomasi**

Professeur des Universités

Docteur en Pharmacie

*Juge*



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée par

**Jeannette NGUE**

---

**Médicaments  
falsifiés : moyens de  
lutte et techniques  
de détection**

**Thèse soutenue à Rennes  
le 3 Juillet 2019**

devant le jury composé de :

**Giulio GAMBAROTA**

Professeur à l'Université de Rennes 1  
Président de thèse

**Nicolas GOUAULT**

Maitre de conférences à l'Université de Rennes 1  
Enseignant chercheur  
*Directeur de thèse*

**Sophie Tomasi**

Professeur des Universités  
Docteur en Pharmacie  
*Juge*

**LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE LA FACULTE DES SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES POUR L'ANNEE UNIVERSITAIRE  
2018-2019**

**PROFESSEURS**

BOUSTIE Joël

DONNIO Pierre Yves

FAILI Ahmad

FARDEL Olivier

FELDEN Brice

GAMBAROTA Giulio

GOUGEON Anne

LAGENTE Vincent

LE CORRE Pascal

LORANT (BOICHOT) Elisabeth

MOREL Isabelle

SERGENT Odile

SPARFEL-BERLIVET Lydie

TOMASI Sophie

URIAC Philippe

VAN DE WEGHE Pierre

VERNHET Laurent

**PROFESSEURS ASSOCIES**

BUREAU Loïc

DAVOUST Noëlle

**PROFESSEURS EMERITES**

CILLARD Josiane

GUILLOUZO André

**MAITRES DE CONFERENCES**

ABASQ-PAOFAI Marie-Laurence

ANINAT Caroline

AUGAGNEUR Yoann

BEGRICHE Karima

BOUSARGHIN Latifa

BRANDHONNEUR Nolwenn

BRUYERE Arnaud

BUNETEL Laurence

CHOLLET-KRUGLER Marylène

COLLIN Xavier

CORBEL Jean-Charles

DELALANDE Olivier

DELMAIL David

DION Sarah

DOLLO Gilles

GICQUEL Thomas

GILOT David

GOUAULT Nicolas

HITTI Eric

JEAN Mickaël

JOANNES Audrey

LECUREUR Valérie

LE FERREC Eric

LE GALL-DAVID Sandrine

LE PABIC Hélène

LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice

LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise

MARTIN-CHOULY Corinne

NOURY Fanny

PINEL-MARIE Marie-Laure

PODECHARD Normand

POTIN Sophie

RENAULT Jacques

ROUILLON Astrid

**AHU**

BACLE Astrid

BOUVRY Christelle

**ATER**

CHEDIK Lisa

**LRU**

AFONSO Damien

VICTONI Tatiana

## Remerciements

Au terme de la rédaction de ce document, je suis convaincue que la thèse est loin d'être un travail solitaire. En réalité, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la patience, la motivation et l'intérêt manifestés à l'égard de ce travail m'ont permis d'avancer.

Je tiens à remercier en premier lieu l'ensemble de mon jury de thèse :

Mr Giulio Gambarota, qui me fait l'honneur de présider cette thèse. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée, et pour les expériences professionnelles que vous avez partagées avec nous au cours de ces années. Merci pour vos conseils que je garde précieusement en mémoire, ils m'ont aidé à m'intégrer et à me projeter dans le monde de l'industrie pharmaceutique.

Mr Nicolas Gouault, pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ce travail, pour vos multiples conseils et pour toutes les heures consacrées à diriger mes recherches. J'aimerais également vous dire à quel point j'ai apprécié votre grande disponibilité et votre respect sans faille des délais de relecture des documents que je vous ai adressés. Enfin, j'ai été extrêmement sensible à vos qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail.

Mme Sophie Tomasi, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Votre présence et le temps que vous m'accordez représentent un véritable privilège. Je suis honorée de pouvoir vous compter parmi les membres de mon jury.

Mme Julie Lebon, pour m'avoir accordé votre confiance au cours de mes premières expériences professionnelles. Merci d'accepter de faire partie du jury, c'est un grand honneur de vous savoir présente.

Je voudrais ensuite remercier ma famille, sans qui rien n'aurait été possible :

J'ai une pensée émue pour mon père et ma mère qui auraient été tellement fiers. Merci pour les valeurs que vous m'avez inculquées et le soutien sans faille dont vous avez fait preuve à mon endroit de votre vivant. Je vous suis éternellement reconnaissante.

Merci à mes sœurs et frères pour leurs encouragements :

- A Rosy, pour ta motivation et ta patience. Merci d'avoir été à mes côtés, de m'avoir soutenue dans tous mes choix. Tes conseils m'ont été précieux et tu restes un modèle pour moi.
- A Nanou, pour tes encouragements qui à chaque fois ont animé en moi la persévérance et gout de l'effort. Merci pour ta franchise et ta disponibilité. Nos rires et nos délires m'ont souvent réconforté dans les situations difficiles.
- A Martine, pour ton grand cœur et ton humilité. Merci pour ces beaux moments et cette sociabilité que tu m'as aidé à développer.
- A Flore, pour ton pragmatisme et ta réactivité. Merci de m'avoir soutenue dans mes démarches et de m'avoir appris le discernement.
- A Mémé, pour ta joie de vivre. Merci d'être ma petite sœur chérie, rêveuse et pleines d'ambitions.
- A Blaise, pour ta bonne humeur permanente et tes fous rires que je garde en mémoire.
- A Julie, merci d'avoir été mon mentor.
- A mes neveux et nièces, pour la chaleur, l'amour et la tendresse qu'ils m'ont apportés. Merci pour votre spontanéité et votre insouciance.

Merci à mes plus belles rencontres de ces années de Pharmacie, à la famille LECOQ, à ceux qui m'ont soutenu et m'ont accompagné pendant les moments difficiles et à mes amis.

Pour finir, je voudrais dire un immense merci à Dieu pour tout. Ces quelques lignes ne suffiraient pas à résumer ses actions dans ma vie. Merci d'être toujours avec moi, maintenant et jusqu'à la fin.

## Serment de Galien

« En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de  
mes condisciples, je jure :

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, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter  
non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et  
du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité  
humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les  
mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

## Table des matières

Remerciements .....	6
Serment de Galien .....	8
Liste des tableaux .....	16
Liste des abréviations.....	17
Unités de mesures et symboles.....	20
Introduction .....	22
Partie I : Le médicament, un produit de santé pas comme les autres .....	24
I. Définitions et cadre de travail.....	24
A. Les produits de santé .....	24
B. Le médicament.....	24
C. La falsification et la contrefaçon .....	27
D. Les confusions probables.....	27
II. La fraude aux médicaments.....	29
A. Historique .....	29
B. Définition .....	30
C. Le contenu des faux médicaments .....	31
D. Les différentes formes de falsification du médicament .....	32
E. Les classes thérapeutiques les plus affectées.....	34
F. Parcours des médicaments falsifiés .....	34
G. Facteurs majeurs favorisant l'essor du trafic de médicaments.....	37
H. Risques liés à la consommation médicaments falsifiés .....	43
Partie II : Les différents moyens de lutte existants.....	47
I. Technologies industrielles garantissant la fiabilité et la sûreté du médicament .....	47

A.	Le vocabulaire de la contrefaçon.....	47
B.	Les dispositifs de sécurité présents sur les conditionnements et assurant la protection du médicament .....	48
II.	Acteurs majeurs engagés dans la lutte contre la contrefaçon médicamenteuse.....	57
A.	Les organismes internationaux.....	58
B.	Les structures nationales.....	60
C.	La directive 2011/62/UE du parlement européen et du conseil .....	63
D.	La convention MEDICRIME.....	65
	Partie III : Techniques d'analyse utilisées pour détecter les médicaments falsifiés .....	67
I.	Comment détecter un faux médicament ?.....	67
A.	L'échantillonnage .....	67
B.	La traçabilité.....	67
C.	L'inspection visuelle minutieuse .....	67
D.	L'analyse chimique générale .....	69
E.	L'analyse chimique précise .....	71
II.	Analyse qualitative du produit à travers différentes techniques spectroscopiques.....	71
A.	La spectroscopie infrarouge (IR) .....	75
B.	La spectroscopie proche infrarouge (SPIR).....	76
C.	La spectroscopie térahertz (THz) .....	77
D.	La spectrométrie Raman .....	78
E.	La spectrométrie de fluorescence de rayons X.....	79
F.	La spectrométrie de masse .....	80
III.	Techniques d'identification et de quantification moléculaires.....	82
A.	La chromatographie planaire.....	82

B.	La chromatographie en phase gazeuse (CPG).....	83
C.	La chromatographie liquide haute performance (CLHP).....	84
IV.	Les techniques d'analyse avancées .....	85
A.	La résonance magnétique nucléaire (RMN) .....	85
B.	La microscopie électronique à balayage (MEB).....	87
C.	La tomographie à rayons X .....	88
V.	Les techniques complémentaires.....	90
A.	La microbiologie .....	90
B.	La palynologie .....	91
VI.	Stratégie d'analyse.....	91
A.	Approche générale .....	94
B.	Analyses réalisées sur le terrain.....	95
	Conclusion .....	98
	Bibliographie .....	99

## Liste des annexes

Annexe 1 : Appel de Cotonou.....	106
Annexe 2 : Résolution AG-2010-RES-06 adoptée par Interpol en Novembre 2010 .....	109
Annexe 3 : Carte des pays signataires de la convention MEDICRIME .....	110
Annexe 4 : Faux médicaments (brochure de l'IRACM) .....	111
Annexe 5 : Comment identifier un médicament contrefait.....	118

## Liste des illustrations

Figure 1 : Schéma général d'une chaîne d'approvisionnement pharmaceutique standard (d'après [6]).	26
Figure 2 : Flux de médicaments falsifiés dans le monde (d'après SANOFI, 2018).	35
Figure 3 : Répartition des médicaments contrefaits dans le monde (annexe 4).	36
Figure 4 : Découverte de somnifères falsifiés dans le livre évidé en Irlande (Opération PANGEA XI, Interpol 2018) [36].	42
Figure 5 : Exemple de code CIP 13 sur une spécialité de Béthaméthasone (Photo, mars 2019).	49
Figure 6 : Exemple de code Datamatrix sur une spécialité de Naproxène sodique (Photo, mars 2019).	49
Figure 7 : Prototype d'une boîte de médicament "sérialisé" (d'après OMEDIT, 2019) [47].	51
Figure 8 : Etapes de vérification d'un médicament soumis à la sérialisation (d'après France MVO, 2019) [48].	51
Figure 9 : Exemple de code présent sur le conditionnement d'un médicament (d'après Disrupt Africa, 2015) [53].	53
Figure 10 : Exemple d'hologramme imprimé sur le conditionnement primaire d'une spécialité pharmaceutique (d'après BEGERT, 2015) [41].	54
Figure 11 : Exemple de cryptoglyphe sur la boîte d'un médicament (d'après BEGERT, 2015) [41].	56
Figure 12 : Exemple d'étiquettes de sécurité apposée sur l'ouverture d'une boîte de médicament (d'après Interfas Etiquette) [57].	57
Figure 13 : Logo officiel pour les sites de pharmacies en ligne en France (d'après Ordre des pharmaciens, 2019) [76].	65
Figure 14 : Observation macroscopique sous lampe UV d'une boîte de zyprexa et mise en évidence d'anomalies de police d'écriture. Échantillon de référence : A ; échantillon suspect : B. (D'après [83]).	68

Figure 15 : Photo documentation de deux comprimés de viagra® réalisés dans des conditions d'éclairage standardisées (échantillon de référence : a ; échantillon falsifié : b). Les images révèlent les différences visuelles. (D'après [84]).....	68
Figure 16 : Comparaison de thermogrammes de deux comprimés de viagra® (original a ; et contrefait b). Les différences de couleurs révèlent les différences de composition à température identique. (D'après [85]). .....	70
Figure 17 : Structure chimique de l'artésunate (d'après NCBI, PubChem Database).....	71
Figure 18 : Diagramme d'énergie de l'atome (d'après PIGAULT, 2010) [117]. .....	72
Figure 19 : Spectres obtenus par spectroscopie IR en mode ATR : comprimé suspect (a), comprimé suspect (b), et comprimé de référence (c). Les flèches indiquent des incohérences entre les comprimés suspects et le comprimé de référence (d'après [91]).....	75
Figure 20 : Spectres en proche infrarouge de l'échantillon de référence (zidovudine 0) et de l'échantillon ZI5 (d'après [92]). Structure chimique de la zidovudine à droite (d'après NCBI, PubChem Database). .....	76
Figure 21 : Spectres en proche infrarouge de la molécule de référence (zidovudine 0) ; de lamivudine (lamivudine 0) et de l'échantillon LAZI3 (d'après [92]). Structure de la lamivudine à droite (d'après NCBI, PubChem Database). .....	77
Figure 22 : Comparaison des spectres raman d'un échantillon suspect (A) et d'un échantillon authentique (B) (d'après [97]). .....	78
Figure 23 : Structure chimique du clopidogrel (d'après NCBI, PubChem Database).....	79
Figure 24 : Spectres de fluorescences de rayons X des échantillons authentiques (couleur verte) et suspects (autres couleurs). (D'après [98]). .....	80
Figure 25 : Structures chimiques de l'oxycodone à gauche et du fentanyl à droite. (d'après NCBI, PubChem Database).....	81
Figure 26 : Détection et identification du fentanyl dans un comprimé suspect par DESI-MS/MS (d'après [101]).....	81
Figure 27 : Structures chimiques de la quinine à gauche, la caféine au milieu, et de la fénétylline à droite (d'après NCBI, PubChem Database). .....	83

Figure 28 : Chromatogrammes obtenus pour des échantillons authentique et contrefait après analyse par CPG. (D'après [104]).	84
Figure 29 : Structure chimique du sildénafil (d'après NCBI, PubChem Database)	85
Figure 30 : Spectres RMN DOSY de deux échantillons de viagra ®. A gauche, l'échantillon de référence (laboratoire Pfizer) et à droite l'échantillon suspect provenant de Syrie [105].	86
Figure 31 : Observation de la partie imprimée des plaquettes authentiques (G) et falsifiées (D) par MEB (au-dessus). Carte élémentaire du chlore de chaque portion d'emballage (en dessous).	88
Figure 32 : Structure chimique de l'atorvastatine (d'après NCBI, PubChem Database).	89
Figure 33 : Images de comprimés d'atorvastatine obtenues par tomographie à rayons. (a) comprimés produits par Astellas Pharma ; (b) comprimés produits par Getz Pharma. Les trous visibles sur l'image correspondent à des masses d'agrégats particulières [110].	89
Figure 34 : Exemple de méthodologie générale établie pour l'analyse d'un échantillon suspect (d'après Techniques de l'ingénieur, mars 2017).	95
Figure 35 : Spectromètre raman portable Truscan (d'après Usine Nouvelle) [115].	96
Figure 36 : Kit d'analyse GPHF-Minilab (d'après Global Pharma Health Fund F.V) [116].	97

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Différents types de médicaments falsifiés selon les zones géographiques (d'après Contrefaçon des médicaments, 2010) [22]. .....	33
Tableau 2 : Techniques utilisées pour analyser les produits suspects (d'après Technique de l'ingénieur, 2017).....	92

## Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ADPIC : Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce.

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament.

ATG : Analyse thermogravimétrique.

BPD : Bonnes pratiques de distribution.

BPF : Bonnes pratiques de fabrication.

CCM : Chromatographie sur couche mince.

CE : Commission européenne.

CE : Conseil de l'Europe.

CJUE : Cour de justice de l'union européenne.

CNAC : Comité national anti-contrefaçon.

CPG : Chromatographie en phase gazeuse.

DCI : Dénomination commune internationale.

DEG : Diéthylène glycol.

DEQM : Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé.

DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux.

DMF : Drug Master File

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge.

DMLT : Dénombrement des moisissures/levures totales.

EMA : Agence européenne du médicament.

EMVO : European medicines verification organisation.

EMVS : Système européen de vérification des médicaments.

EU FMD : EU falsified medicines directive.

FDA: Food and drug administration.

France MVO : France medicines verification Organisation.

IMPACT : Groupe spécial international anti-contrefaçon de produits médicaux (international medical products anti-counterfeiting taskforce).

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques.

INTERPOL : Organisation internationale de police criminelle.

IRACM : Institut international de recherche anti-contrefaçon de médicaments.

JC : Jésus-Christ.

LCAC : Laboratoire d'analyse central.

LEEM : Les entreprises du médicament.

MEB : Microscopie électronique à balayage.

NABP: National association of boards of pharmacy.

NCBI : National center for biotechnology information.

NMVS : Système national de vérification des médicaments.

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques.

OMC : Organisation mondiale du commerce.

OMD : Organisation mondiale des douanes.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ONU DC : Office des nations unies contre la drogue et le crime.

PFIPC : Permanent forum on international pharmaceutical crime.

PUI : Pharmacie à usage intérieure.

RFID : Radio frequency identification.

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

SPIR : Spectroscopie proche infrarouge.

SSFFC : Groupe de travail des états membres sur les produits médicaux de qualité inférieure/ faux/faussement étiquetés/falsifiés/contrefaits (substandard, spurious, falsely labelled, falsified, and counterfeit medical products).

TFUE : Traité sur le fonctionnement de l'union européenne.

TOF: Time of flight.

UE: Union européenne.

UNIFAB : Union des fabricants pour la protection internationale de la propriété intellectuelle.

UV : Ultraviolet.

VHB : Virus de l'hépatite B.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

## Unités de mesures et symboles

$\mu\text{m}$  : Le micromètre est un sous-multiple du mètre. Il correspond à  $10^{-6}$  m.

$\text{nm}$  : Le nanomètre est un sous-multiple du mètre. Il correspond à  $10^{-9}$  m.

u.m.a : Unité de masse atomique.

C : Symbole représentant l'atome de Carbone

H : Symbole représentant l'atome d'Hydrogène.

N : Symbole représentant l'atome d'Azote.

S : Symbole représentant l'atome de Soufre.

O : Symbole représentant l'atome d'Oxygène.

Cl : Symbole représentant l'atome de Chlore.

Ti : Symbole représentant l'atome de Titane.

Fe : Symbole représentant l'atome de Fer.

Mg : Symbole représentant l'atome de Magnésium.

Si : Symbole représentant l'atome de Silicium.

Ca : Symbole représentant l'atome de Calcium.

$\lambda$  : Symbole représentant la longueur d'onde

*La santé est le trésor le plus précieux et le plus facile à perdre.*

Chauvot de Beauchêne

## Introduction

Jusqu'à l'heure actuelle, les médias ont souvent minimisé la contrefaçon des produits de santé au détriment de celle des produits de luxe et de consommation courante. Pourtant de tous ces produits, le médicament est le seul capable de causer des dommages irréversibles et mortels sur la santé.

La falsification des médicaments est un crime puisqu'elle met en danger la vie des patients. C'est un problème de santé publique mondial qui affecte principalement les pays émergents d'Afrique, d'Amérique du Sud et d'Asie à cause de l'instabilité économique, la pénurie de médicaments et les systèmes de santé et de contrôle défaillants voire inexistants. Toutefois, aucun pays n'est à l'abri de la menace et certains facteurs comme la mondialisation des échanges et le développement du commerce en ligne renforcent le phénomène qui ne cesse de prendre de l'ampleur dans le monde. De plus, toutes les classes thérapeutiques sont touchées, aucune n'est épargnée.

Au-delà de la composante médicale, le médicament est un produit de consommation rattaché aux économies de marché. En 2017, le marché mondial du médicament a dépassé le seuil des 1 000 milliards de dollars de chiffre d'affaires, avec une croissance de 6% par rapport à 2016, un business tellement florissant qu'il favorise le développement de trafic mafieux entraînant avec lui des répercussions économiques et sanitaires graves.

La lutte contre la falsification des médicaments nécessite une investigation policière et des procédures judiciaires qui s'appuient en particulier sur l'analyse chimique de l'échantillon suspect. Face à l'accroissement des produits contrefaits et à l'expertise des trafiquants, les laboratoires de contrôle doivent disposer d'une stratégie qui repose sur une large gamme de techniques analytiques. Les méthodes proposées vont de la simple observation de l'échantillon et des conditionnements, aux techniques plus complexes d'imagerie, en passant par les techniques spectroscopiques et chromatographiques. Le choix et la combinaison de ces méthodes doivent contribuer à la mise en place d'éléments permettant de répondre aux questions suivantes : cette spécialité pharmaceutique est-elle falsifiée ? si oui, quels sont les conséquences pour santé du patient ?

Dans cette thèse, je commencerai par définir le cadre de travail, je rappellerai les lois et les normes utilisées pour le médicament en Europe et en France, je mettrai l'accent sur les différents aspects de la fraude au médicament et donnerai en parallèle un état des lieux du marché de ce trafic dans le monde.

Dans un deuxième temps, je m'intéresserai aux moyens de lutte mis en place. Je m'attarderai particulièrement sur les solutions actuelles ainsi que sur les acteurs majeurs de la lutte contre la falsification, leur action, leur rôle et leur limite éventuelle.

Dans un troisième temps, je décrirai les techniques d'analyse utilisées pour détecter les médicaments falsifiés sur le terrain et/ou en laboratoire en les illustrant d'exemples détaillés si possible.

Enfin, une stratégie d'analyse sera proposée afin de coordonner au mieux ces techniques.

J'essaierai tout au long de ce travail, de garder un esprit critique concernant les données et affirmations recueillies lors de mes recherches.

## Partie I : Le médicament, un produit de santé pas comme les autres

### I. Définitions et cadre de travail

Les médicaments et les produits de santé ne sont pas des biens de consommation comme les autres, leur contrefaçon ne doit donc en aucun cas être prise à la légère. La contrefaçon des médicaments met en danger la santé d'un nombre incalculable de patients à travers le monde. « On ne meurt pas de porter des faux sacs à mains ou T-shirt. En revanche, les contrefaçons de médicaments peuvent tuer » rappelle Howard Zucker, Sous-Directeur général à l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour la technologie de la santé et produits pharmaceutiques [1].

De manière insidieuse, les patients dupés croient prendre les médicaments qui les soulageront ou qui amélioreront leur état de santé, pourtant il n'en est rien. Les faux médicaments peuvent aggraver leur état ou même les tuer dans certains cas. Selon l'OMS, 100 000 à 1 000 000 de patients en mourraient chaque année [2].

Dans ce contexte, et avant d'aborder la falsification des médicaments au sens propre, il est important de rappeler ce qu'est un produit de santé, et plus particulièrement un médicament, au sens juridique du terme.

#### A. Les produits de santé

Le terme « produit de santé » renvoi à l'ensemble des produits visant à apporter un bénéfice sur la santé de son usager. Les produits de santé sont nombreux et variés. Ils comprennent : les médicaments, les matières premières à usage pharmaceutique, les dispositifs médicaux, les dispositifs de diagnostic *in vitro*, les produits biologiques, les produits issus des biotechnologies (produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale, produits de thérapie génique et cellulaire, produits thérapeutiques annexes) et les produits cosmétiques etc... [3].

#### B. Le médicament

D'après le paragraphe 2 de l'article 1 de la Directive Européenne 2001/83/CE, un médicament à usage humain correspond à :

- toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ; ou
- toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue soit de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en

*exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical* [4].

En regardant avec attention cette définition, on se rend compte que le premier paragraphe définit le médicament suivant sa présentation, et le second selon sa fonction. La jurisprudence constante de la Cour de justice de l'Union Européenne (CJUE) affirme que « *un produit est un médicament s'il entre dans l'une ou l'autre de ces définitions* ».

Toutefois, il existe une exception. Il s'agit des produits de santé pouvant relever des deux définitions c'est-à-dire : celle du médicament d'une part, et celle des compléments alimentaires, dispositifs médicaux, biocides ou cosmétiques, d'autre part. Ces produits sont appelés « produits frontière ». Dans ce cas uniquement, le paragraphe 2 de l'article 2 de la Directive 2001/83/CE prévoit que : « *en cas de doute, lorsqu'un produit, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, est susceptible de répondre à la fois à la définition d'un 'médicament' et à la définition d'un produit régi par une autre législation communautaire, les dispositions de la présente directive s'appliquent* » [4].

En termes de composition, un médicament contient le/les principe(s) actif(s) et les excipients. Le principe actif a une action curative ou préventive sur une pathologie tandis que les excipients ont pour rôle de faciliter l'action du principe actif.

Suivant le mode de préparation du médicament on distingue [5] :

- Les préparations magistrales officinales ou hospitalières : ce sont des préparations réalisées par les officines de ville ou les PUI (pharmacie à usage intérieure) pour un patient donné ou pour un besoin spécifique.

- Les spécialités pharmaceutiques : il s'agit de médicaments exploités par les laboratoires pharmaceutiques et dont la production est industrielle. Ces médicaments nécessitent une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant d'être commercialisés. En Europe, l'AMM est délivrée par la commission européenne (CE) après avis de l'agence européenne du médicament (EMA), ou par les agences nationales des états membres, selon la procédure d'enregistrement utilisée (centralisée, reconnaissance mutuelle, décentralisée, nationale).

Un médicament est désigné par une dénomination commune internationale (DCI) qui fait référence au principe actif, et par un nom de marque variable d'un pays à un autre. En outre, les médicaments comportent tous un étiquetage et une notice d'utilisation qui permet au patient d'avoir accès aux informations facilitant son bon usage.

La falsification affecte notamment les spécialités pharmaceutiques à cause de leur grande distribution. Nous nous pencherons donc uniquement sur ces derniers durant notre travail.

En Europe, le circuit légal d'approvisionnement d'une spécialité pharmaceutique est complexe. Il repose sur une succession de plusieurs étapes allant de la recherche et le développement de la molécule jusqu'à la dispensation du médicament au patient. Ces étapes sont extrêmement règlementées et subissent en plus l'influence de plusieurs facteurs :

- La mondialisation du marché du médicament et la croissance démographique des populations favorisent l'augmentation des volumes de médicaments en circulation.
- La multiplicité des partenaires directement impliqués dans la fabrication et la distribution du médicament (fournisseurs de matières premières, grossistes primaires, grossistes secondaires, distributeurs et détaillants) rendent encore plus complexes les flux.
- Les organismes en charge de la santé, les institutions gouvernementales, les entités de contrôle judiciaires et les associations pharmaceutiques exercent une influence indirecte sur les chaînes d'approvisionnement pharmaceutiques à travers leur politique santé.

En observant de près ces paramètres on comprend mieux d'où viennent les problèmes liés au trafic du médicament.

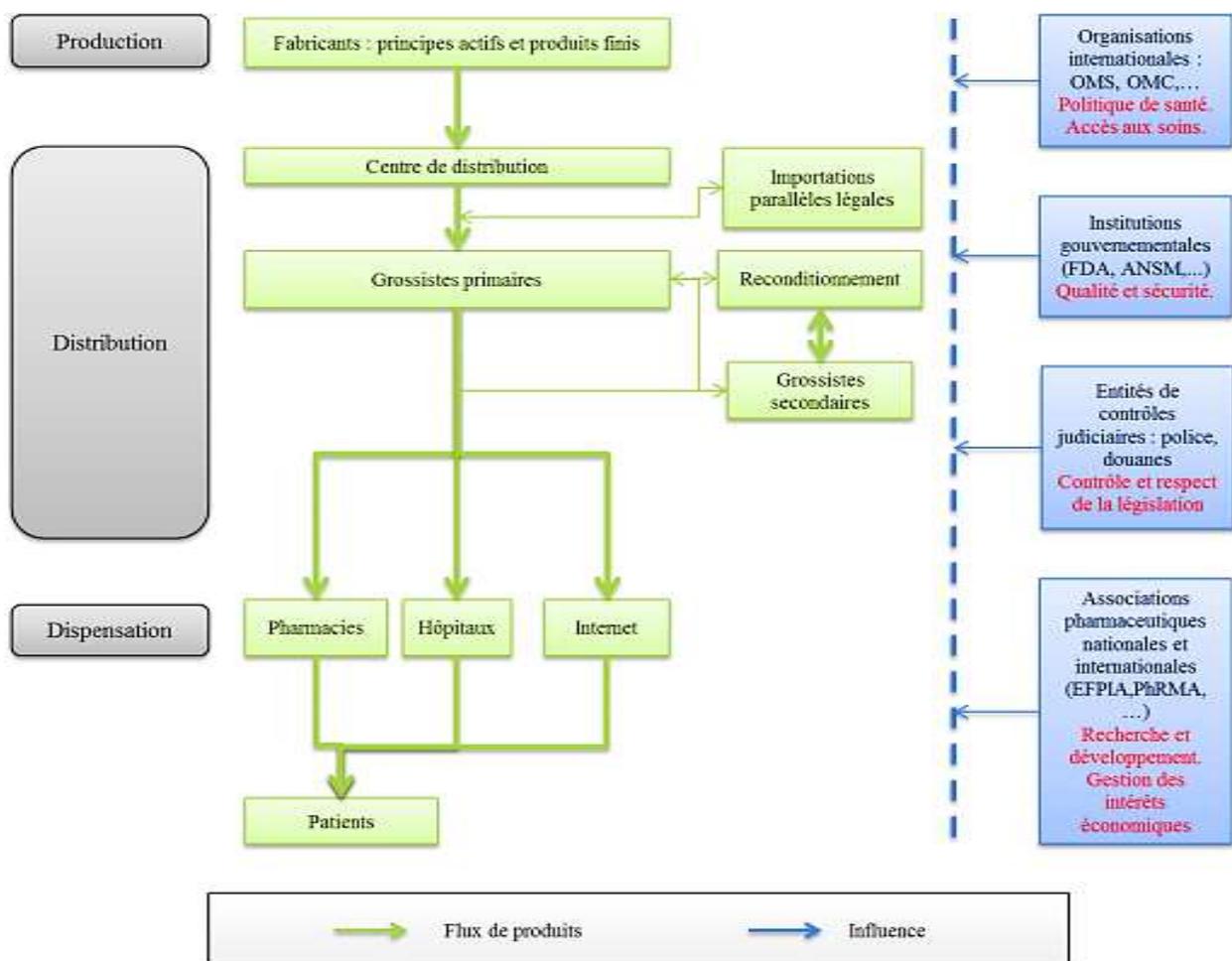


Figure 1 : Schéma général d'une chaîne d'approvisionnement pharmaceutique standard (d'après [6]).

### **C. La falsification et la contrefaçon**

Selon l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), la contrefaçon se définit comme la reproduction, l'imitation ou l'utilisation totale ou partielle d'une marque, d'un dessin, d'un brevet, d'un logiciel ou d'un droit d'auteur, sans l'autorisation de son titulaire, en affirmant ou laissant présumer que la copie est authentique [7].

La falsification quant à elle, correspond à l'action d'altérer volontairement une substance ou un élément en vue de tromper celui qui l'utilise.

En industrie pharmaceutique, le mot « contrefaçon » a une connotation juridique. Il fait référence à une atteinte aux droits de propriété intellectuelle tandis que la falsification met l'accent sur les risques d'atteinte à la santé publique. Ces deux termes recouvrent des réalités proches mais notre choix se portera sur la « falsification » car c'est le terme le plus adapté au contexte [8].

### **D. Les confusions probables**

#### **1. Le médicament générique**

La directive européenne 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil définit le médicament générique de manière suivante :

*« On entend par médicament générique, un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substance active et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. » [9].*

Les médicaments génériques sont produits soit après l'expiration du brevet soit en son absence. Leur marché est extrêmement réglementé même si le processus de délivrance des AMM est plus allégé. Le générique présente l'avantage d'être moins cher par rapport au princeps. Cette différence de prix s'explique par les coûts liés à la recherche et la production qui sont moins importants.

En France, par ignorance, certains patients ont involontairement assimilé les médicaments génériques pour des contrefaçons. Les génériques sont des copies légales de princeps. À aucun moment, ils ne portent atteinte aux droits de propriété intellectuelle. Toutefois, si la réglementation du générique oblige à garantir la qualité et la quantité des substances actives et à démontrer la bioéquivalence par rapport au princeps ; il peut exister des différences quant aux excipients, à la taille, à la forme, à la couleur ou à l'odeur par rapport au princeps. Ce sont précisément ces différences qui donnent lieu aux confusions. Les patients sont souvent

habitué à la forme ou à la couleur de leurs médicaments. Ainsi, lorsque leur médicament est substitué par un générique, ils pensent qu'ils ne sont plus en présence du même traitement.

## 2. Les licences obligatoires

On entend par licence obligatoire une « *Autorisation donnée par une autorité judiciaire ou administrative à un tiers d'utiliser une invention brevetée sans l'autorisation du titulaire du brevet pour divers motifs d'intérêt général (par exemple, absence d'exploitation, considérations de santé publique, pratiques anticoncurrentielles, cas d'urgence, considérations de défense nationale).* » [10].

Etant donné qu'un médicament est un produit de première nécessité, l'organisation mondiale du commerce (OMC) autorise la fabrication de génériques avant l'expiration des brevets dans le cadre des licences obligatoires. La base juridique de ces licences s'inscrit dans l'article 31 de l'accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) [11].

L'objectif de la mise en place des licences obligatoires est de promouvoir la santé publique au-delà des intérêts financiers des laboratoires pharmaceutiques tout en préservant l'équilibre entre les différents acteurs impliqués (détenteurs de brevets, concurrents, santé publique).

La nécessité de licence obligatoire apparaît lorsqu'un médicament d'importance vitale est vendu par le titulaire du brevet à un prix plus élevé que son coût de fabrication, alors qu'il n'existe aucune alternative de traitement. C'est le cas notamment des antirétroviraux, des antipaludiques et les médicaments de certaines maladies opportunistes des pays d'Afrique et d'Asie du Sud-Est. La plupart des populations malades sont trop pauvres pour pouvoir s'acheter les princeps à prix coutants.

A l'origine, les accords ADPIC donnaient la possibilité à certains pays de produire localement les génériques destinés au marché national. Par la suite, une dérogation aux droits des brevets reconnue par l'OMC, autorise les pays producteurs de médicaments génériques, comme l'Inde, le Canada ou le Brésil, à vendre des copies de produits brevetés à des pays qui ne disposent pas de ressources nécessaires pour produire localement.

Les licences obligatoires ne font pas l'unanimité au sein de tous les gouvernements [12]. En effet, tous les pays n'ont pas encore intégré les accords ADPIC dans leur législation. Ce qui complique la tâche au niveau des contrôles de douanes car les copies issues de licences obligatoires peuvent être considérées comme des contrefaçons.

D'autre part, les médicaments fabriqués pour les pays émergents ne sont pas nécessairement des génériques dans la mesure où des tests de bioéquivalence ne sont pas toujours exigés

aux agences sanitaires lors de leur commercialisation. Pourtant, ces tests ont pour but de démontrer que le générique est strictement équivalent au princeps déjà commercialisé. En plus de cela, les agences nationales des pays émergents n'exigent pas toujours, lors de la commercialisation d'un médicament, un *drug master file*<sup>1</sup>(DMF) ou un document qui lui est équivalent. L'absence de tests et de documents nécessaires génère des doutes en ce qui concerne la qualité des substances actives utilisées et les produits finis obtenus. Face à de tels éléments, on s'interroge sur la pertinence du recours aux licences obligatoires dans les pays émergents pour promouvoir la santé publique.

## II. La fraude aux médicaments

### A. Historique <sup>2</sup>

La contrefaçon n'est pas un concept récent. Au contraire, elle existe depuis des siècles. Les premiers faits reconnus de contrefaçon remontent au 2<sup>ème</sup> siècle avant Jésus-Christ (JC). Il s'agirait d'un vigneron d'origine gauloise qui aurait tenté de faire passer sa production locale de vin pour un grand cru italien. Pour ce faire, ce dernier imita les lettres qu'apposaient habituellement les commerçants sur les bouchons destinés à abriter le breuvage. Mais il s'y prit maladroitement, et se fit prendre.

En l'an 40 après JC, Dioscoride<sup>3</sup> dispensait déjà de précieux conseils pour distinguer les vraies préparations médicinales des fausses.

Au 14<sup>ème</sup> siècle, l'apothicaire devient l'unique préparateur reconnu pouvant dispenser des drogues et des substances potentiellement toxiques. Un siècle plus tard, la profession est publiquement reconnue.

Au XVII<sup>ème</sup> siècle, les apothicaires sont soupçonnés d'être impliqués dans des affaires de médicaments frelatés .

En 1848, le congrès vote sa première loi sur l'importation des médicaments aux Etats-Unis. Elle vise à renforcer les contrôles réalisés par les douaniers.

En 1985, la première conférence internationale axée sur la problématique des médicaments contrefaits se tient au Kenya : c'est la conférence de Nairobi.

En 1992, la première définition officielle d'un médicament contrefait est établie par l'OMS.

---

<sup>1</sup> *Drug master file: it is a submission to the Food and Drug Administration that may be used to provide confidential detailed information about facilities, processes, or articles used in the manufacturing, processing, packaging, and storing of one or more human drugs.*

<sup>2</sup> *Cette partie a été rédigée en se basant sur les données issues de [14].*

<sup>3</sup>*Dioscoride : médecin, pharmacologue et botaniste grec dont l'œuvre a été une source de connaissances majeures en matière de remèdes de nature végétale, animale ou minérale.*

En 2006, l'OMS organise la Conférence de Rome qui aboutit à la création du groupe spécial international anti-contrefaçon de produits médicaux (IMPACT). C'est également au cours de cette conférence que la contrefaçon des médicaments est reconnue comme une infraction criminelle.

En 2008, l'organisation internationale de police criminelle (INTERPOL) lance sa première opération « PANGEA ». C'est une opération qui a lieu chaque année et qui dure le temps d'une semaine. Elle consiste à mener plusieurs actions internationales dont le but est de lutter contre la vente illicite de médicaments sur internet. Son déroulement implique plusieurs partenariats avec des acteurs variés.

En octobre 2009, Jacques Chirac, l'ancien président français, lance l'« Appel de Cotonou » au Bénin (annexe 1). Il exhorte la communauté internationale à se mobiliser pour lutter contre le trafic de médicaments contrefaits.

En mai 2010, l'OMS crée le groupe SSFFC. C'est un groupe dont le travail est axé sur les produits médicaux de qualité inférieure, faux, faussement étiquetés, falsifiés et contrefaits.

En novembre 2010, Interpol adopte la résolution AG-2010-RES-06 (annexe 2). L'enjeu de cette résolution est d'améliorer la coopération internationale et d'inviter les états membres à faire de la lutte contre la contrefaçon de produits médicaux une priorité.

En décembre 2010, le Conseil de l'Europe (CE) adopte la convention MEDICRIME. C'est le premier traité international qui aborde l'aspect juridique du trafic illicite des médicaments. La convention permet de poursuivre en justice les responsables de la contrefaçon médicamenteuse et protège les victimes. Elle est ouverte aux états membres et non membres du CE (annexe 3).

Le 8 Juin 2011, le parlement européen valide et adopte la directive 2011/62/UE [15]. Elle modifie et remplace la directive 2001/83/CE. Son rôle est de renforcer les instruments de lutte contre les médicaments falsifiés en sécurisant le circuit de distribution des médicaments en particulier sur internet.

Le 9 février 2019 correspond à la date d'entrée en vigueur des obligations relatives à la sérialisation et à la mise en place d'un dispositif d'inviolabilité des conditionnements, conformément au règlement délégué 2016/161 de la Commission Européenne.

## **B. Définition**

D'après la Directive Européenne 2011/62/UE du parlement Européen et du Conseil de l'union européenne (UE), le médicament falsifié se définit comme :

« Tout médicament comportant une fausse présentation de :

- *Son identité, y compris son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces de ces composants ;*
- *Sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché ; ou*
- *Son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés.*

*La présente définition n'inclut pas les défauts de qualité non intentionnels et s'entend sans préjudice des violations des droits de propriété intellectuelle » [15].*

La définition ci-dessous amène à faire une distinction entre médicaments falsifiés, malfaçons et médicaments dits « sous-standards ». Les malfaçons sont des spécialités pharmaceutiques provenant des circuits de fabrication légaux mais pourvus de plusieurs défauts de fabrication. Les médicaments sous standard en revanche, sont des produits authentiques fabriqués de manière licite mais qui ne remplissent pas les critères de spécifications et les standards de qualité requis par le dossier d'enregistrement du médicament.

Par ailleurs, afin d'éviter toute ambiguïté lors de ses communications, l'OMS a remplacé le mot contrefaçon par falsification. Dorénavant le terme « médicament falsifié » se rapporte au sigle anglais « SFFC medicines » qui signifie spurious/false-labelled/falsified/counterfeit medicines c'est-à-dire aux médicaments faux/ faussement étiquetés/falsifiés/contrefaits.

### **C. Le contenu des faux médicaments <sup>4</sup>**

Les analyses effectuées sur de faux médicaments saisis ou achetés en ligne révèlent la présence régulière de cinq types de composés fréquemment utilisés par les trafiquants. Ces composés constituent de véritables poisons pour l'homme :

- *Les métaux lourds comme le mercure, le plomb, l'arsenic ou aluminium* : d'après une étude coréenne publiée en 2010, 26% des médicaments achetés sur des sites clandestins de *pharmacies en ligne* contiendraient ces produits considérés comme cancérigènes et toxiques pour le système nerveux central, les reins, ou le foie.
- *Des « poisons vrais » comme l'antigel ou le diéthylène glycol* : entre 1990 et 2006, en Afrique, en Amérique latine et aux Caraïbes, plus de 1000 personnes dont des enfants traités avec un sirop contre la toux, sont morts empoisonnés au diéthylène glycol DEG

---

<sup>4</sup> Cette partie a été rédigée en se basant sur des données issues de [16].

[17]. Le DEG est un composé utilisé comme solvant industriel dans les teintures. En raison de son goût sucré, de son odeur agréable et de son faible coût, les contrefacteurs l'utilisent en tant que substitut du glycérol pour la fabrication de sirop médicamenteux. Il est mortel à cause de la toxicité rénale et neurologique de ses métabolites secondaires.

- *Des produits ménagers d'usage courant comme les peintures ou les cires pour planchers* : les contrefacteurs les utilisent pour améliorer l'aspect des faux médicaments.
- *Des principes actifs autres et non désirés* : suivant leur activité et leur dosage dans le médicament, ces substances sont plus ou moins dangereuses. En 2010, la Food and Drug Administration (FDA) met en garde les consommateurs sur la présence de médicaments falsifiés ALLI® sur le marché [18]. ALLI® est un médicament dont le principe actif est l'orlistat. Disponible sans prescription, ALLI® est utilisé pour lutter contre le surpoids et l'obésité chez l'adulte. Les analyses des échantillons suspects ont montré qu'ils ne contenaient pas la substance active recherchée (orlistat) mais plutôt de la sibutramine. La sibutramine est aussi utilisée dans la prise en charge d'obésités chez l'adulte mais elle est réservée à des patients répondant aux critères particuliers. De plus, elle n'est pas disponible sans prescription et nécessite un suivi particulier du patient.
- L'absence totale de principe actif : en 2016, l'OMS estime que 32,1% des produits pharmaceutiques falsifiés ne contiennent aucun principe actif [21].

#### **D. Les différentes formes de falsification du médicament**

La falsification des médicaments peut prendre différentes formes. Elle peut affecter les conditionnements mais aussi le médicament en lui-même. Lorsqu'elle affecte le médicament, on distingue :

- Les produits contenant le ou les bons principes actifs en sous-dosage
- Les produits dépourvus de principe actif (cas le plus rencontré)
- Les produits qui contiennent des substances toxiques, autres que celles indiquées, et qui peuvent s'avérer dangereuses.
- Les produits qui contiennent les ingrédients actifs pour satisfaire au contrôle de qualité sans pour autant procurer aucun bénéfice au patient.

Le tableau ci-dessous traite des stratégies employées par les trafiquants selon les zones géographiques. En l'analysant, on s'aperçoit que, quels que soient les pays (industrialisés ou émergents), les trafiquants s'adaptent au niveau économique, en ciblant les spécialités pharmaceutiques les plus rentables et en apportant une attention particulière sur la qualité de celles-ci.

Tableau 1 : Différents types de médicaments falsifiés selon les zones géographiques (d'après Contrefaçon des médicaments, 2010) [22].

	Pays industrialisés	Pays en développement
<b>Qualité de la contrefaçon</b>	Très bonne qualité en apparence extérieure : les conditionnements et formes galéniques, très proches de celles du produit original, sont très difficiles à déceler.	Mauvaise qualité. Incidence sur la santé publique. Les faux médicaments sont fréquents. En 2001, 38% des 104 antipaludéens en vente dans les pharmacies de l'Asie du Sud-Est ne contenaient aucun principe actif. En 1995, des vaccins contre la méningite offerts au Niger par le Nigéria ne contenaient que de l'eau. L'absorption d'un sirop de paracétamol contre la toux préparé avec du diéthylène glycol, un produit toxique utilisé comme antigel, à la place du propylène glycol a ainsi provoqué la mort de 89 personnes en Haïti en 1995 et de 30 nourrissons en Inde en 1998.
<b>Circuit de commercialisation</b>	Internationaux. Les fraudeurs utilisent les faiblesses du système et une certaine dérégulation pour pénétrer un marché après avoir transité par plusieurs pays.	D'abord étals de marché ou « pharmacies gazon » mais aussi parfois pharmacies ou hôpitaux ce qui a des conséquences importantes sur la qualité de la prescription, la dispensation mais aussi la conservation des produits.
<b>Produits concernés</b>	Produits à forte valeur ajoutée. Contrefaçon de produits dits « de société ». A ce titre, le Viagra® du laboratoire Pfizer est le médicament le plus contrefait au monde	Produits destinés à traiter des affections potentiellement mortelles telles que le paludisme, le VIH/SIDA, ainsi que les antibiotiques, les analgésiques, les antiparasitaires, les produits sanguins...
<b>Rentabilité</b>	D'après la FIIM, la contrefaçon d'un blockbuster génère un bénéfice de 500 000 dollars pour un investissement initial de 1000 dollars.	Difficilement chiffrable.

## **E. Les classes thérapeutiques les plus affectées**

D'après l'OMS, la falsification concerne tous les produits de santé : les médicaments, les vaccins, les produits de diagnostic *in vitro*, les dispositifs médicaux etc... Elle affecte aussi bien les princeps que les génériques, les produits très coûteux contre le cancer comme les produits à bas prix utilisés pour le traitement de la douleur [23].

Dans les pays émergents, les médicaments « vitaux » ainsi que ceux de « première nécessité » sont la cible de prédilection des trafiquants. Les classes thérapeutiques les plus touchées sont généralement les antipaludiques, les antibiotiques, les antituberculeux et les antirétroviraux (cf tableau 1). Ces médicaments font un nombre considérable de victimes chaque année. En effet, sur la base d'estimations de 10% de médicaments de qualité inférieure ou falsifiés, l'université d'Edimbourg a estimé que 72 000 à 169 000 enfants meurent chaque année de pneumonie due à des antibiotiques de qualité inférieure ou falsifiés [24].

Dans les pays industrialisés les problématiques sont différentes. En Europe, les médicaments les plus concernés par la falsification sont ceux à forte valeur ajoutée. Il s'agit majoritairement des produits de confort, des médicaments coûteux qui ne sont pas pris en charge par les systèmes d'assurance maladie, ou encore des médicaments qui n'ont pas reçu d'autorisation de mise sur le marché en raison de risques importants pour la santé.

Dans le top 3 des indications les plus ciblées par les trafiquants on retrouve en premier les médicaments traitant les troubles érectiles, ensuite viennent les médicaments de troubles cardiovasculaires (hypercholestérolémie, thrombose, hypertension) et en dernier les médicaments de troubles l'humeur (psychotiques, anxiolytiques).

## **F. Parcours des médicaments falsifiés**

Le parcours des médicaments falsifiés est complexe. Il fait intervenir 3 acteurs : les pays fabricants, les pays de destination et les pays formant la plaque tournante.

- Pays fabricants :

D'après l'organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), 75% des contrefaçons mondiales de médicaments proviennent de Chine et d'Inde. A ce palmarès, s'ajoute la Russie, le Nigeria et les Philippines [25].

L'Asie est considérée comme l'atelier du monde. Elle occupe la première place dans le trafic de médicaments falsifiés pour deux raisons principales : la main d'œuvre bon marché et l'industrialisation croissante. Les quantités de médicaments produites sur ce continent sont colossales car elles sont destinées à ravitailler les grands réseaux de trafic.

Il existe aussi des lieux de production en Europe. Ce sont quelques laboratoires clandestins qui se destinent à entretenir des trafics de moins grande envergure. C'est le cas par exemple du laboratoire « Immuno Biotech » qui avait élu domicile à Cherbourg en France. Ce laboratoire était géré par deux citoyens britanniques qui faisaient fabriquer et promouvoir via leur site internet, des médicaments non autorisés censés guérir le cancer, la sclérose en plaque, la maladie de Parkinson et l'autisme. Le laboratoire a été démantelé grâce à l'office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique (OCLAESP) en 2017 [26].

Ainsi, la disponibilité des presses à comprimés, des fours, des équipements spécialisés, des matières premières et du matériel de conditionnement, fait que les structures clandestines de fabrication de médicaments peuvent pousser facilement n'importe où.

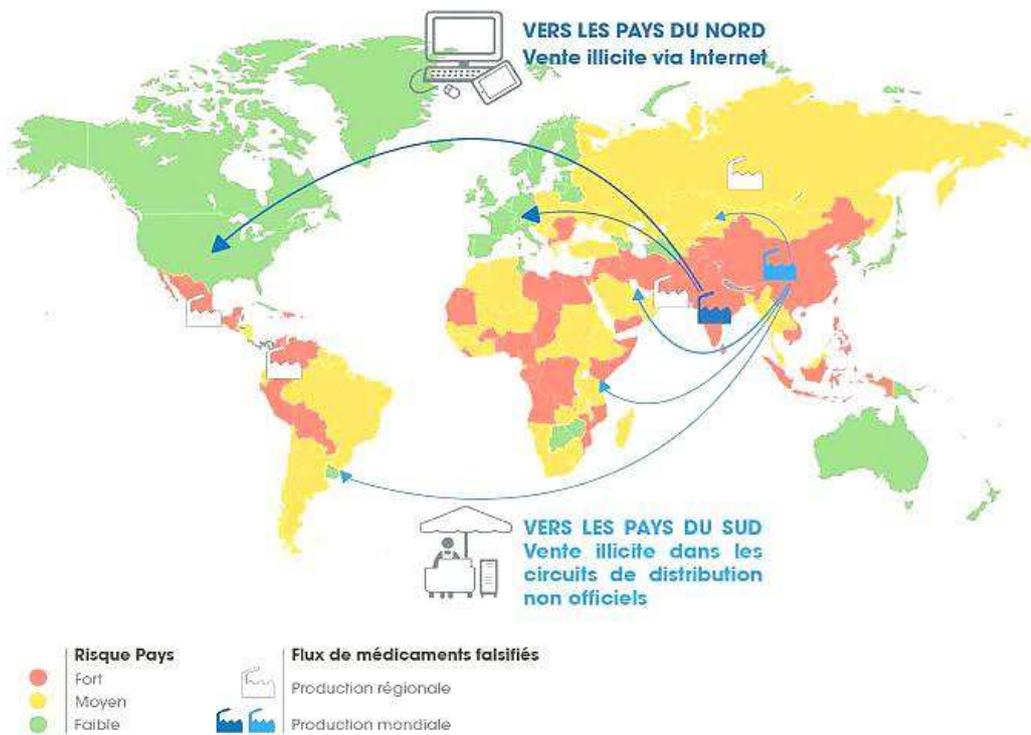


Figure 2 : Flux de médicaments falsifiés dans le monde (d'après SANOFI, 2018).

- Pays de destination :

Selon l'OMS, la proportion de médicaments contrefaits est beaucoup plus élevée dans les pays pauvres et émergents d'Asie, d'Amérique latine et d'Afrique. Elle y représente 20 à 30% du marché, voire plus selon les classes thérapeutiques concernées [2].

Bien que ces pays soient les plus impactés par le trafic de médicaments falsifiés, il apparaît aujourd'hui que tous les pays sont touchés par ce fléau. En effet, les contrefacteurs ne font

pas de discrimination entre les pays industrialisés et pays émergents car leur source de motivation première reste le profil.

Dans les pays industrialisés, l'incidence de la contrefaçon de médicaments est très faible : moins de 1% de la valeur du marché selon l'OMS [2]. En Europe et aux Etats-Unis, des cargaisons de faux produits sont régulièrement interceptées. En 2016 par exemple, 90% des faux médicaments saisis par les douanes en Europe provenaient de Chine ou d'Inde [27].

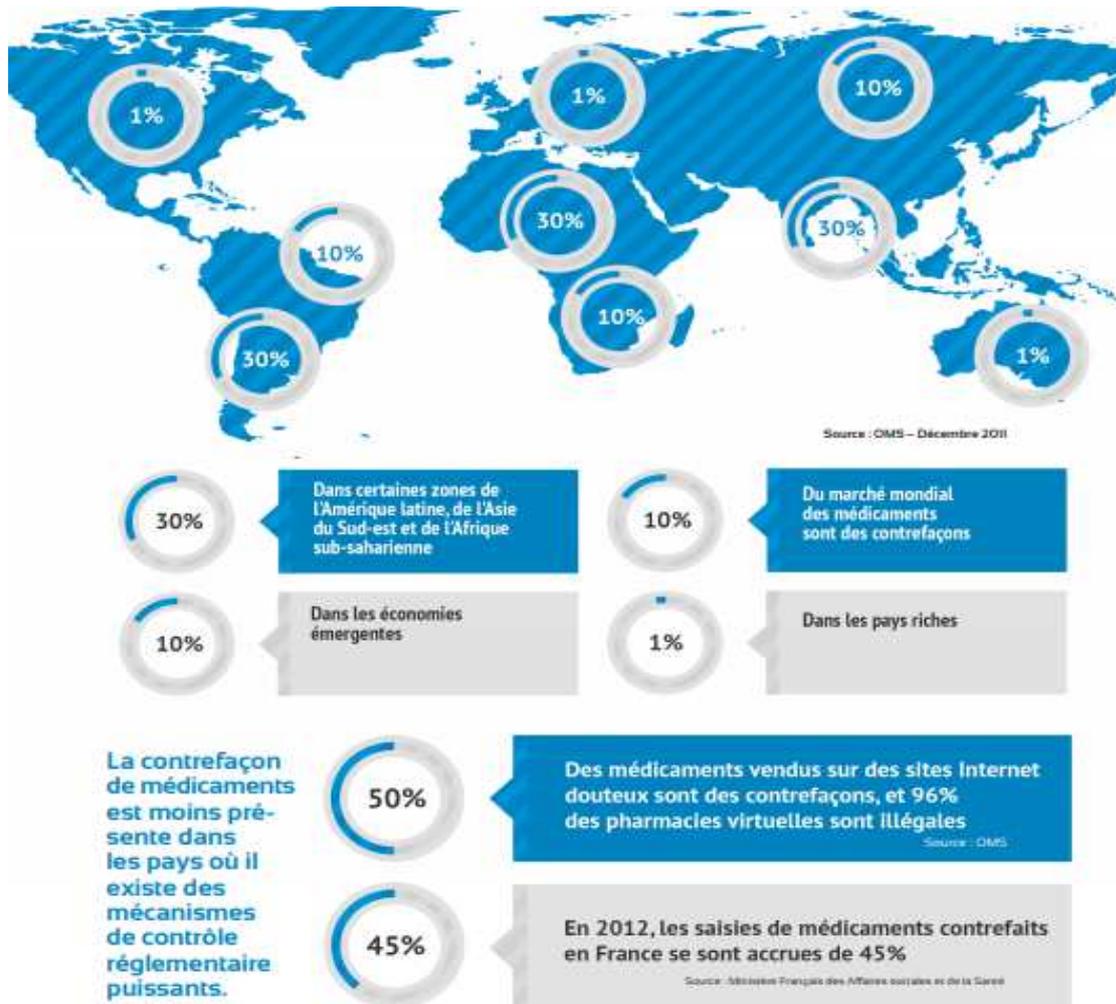


Figure 3 : Répartition des médicaments contrefaits dans le monde (annexe 4).

- Plaque tournante :

Selon l'OCDE, la moitié des médicaments falsifiés transiterait par les ports francs du Moyen-Orient (Dubai) afin de masquer leur origine [25].

## G. Facteurs majeurs favorisant l'essor du trafic de médicaments<sup>5</sup>

Les facteurs à l'origine du maintien et de l'expansion du trafic de médicaments falsifiés sont nombreux et varient d'un pays à l'autre.

Dans cette partie nous détaillerons ceux qui, à nos yeux, semblent importants. Il s'agit de : la corruption, le manque de sensibilisation et d'information des populations, les ruptures de stock et prix trop élevés dans les pays émergents, la porosité des frontières et importations parallèles, les sanctions pénales trop faibles et la richesse du trafic.

### 1. La corruption

Dans le domaine de la santé, les actes de corruption comprennent : les vols de médicaments « authentiques » remplacés par les médicaments falsifiés et revendus sur les marchés parallèles ; les extorsions à petite échelle ; les distorsions massives des politiques sanitaires et les détournements de fonds sous forme de gratifications aux fonctionnaires.

La corruption s'insinue dans tous les maillons de la chaîne de prestation de soins de santé (secteurs privés ou publics ; prestations simples ou sophistiquées). Ce n'est donc pas un hasard si le trafic de médicaments falsifiés est autant florissant dans les pays exposés à la corruption politique et bureaucratique car ces deux maux vont de pair.

Les dégâts engendrés par la corruption sont considérables : pertes financières et humaines. Le plus choquant reste les dommages humains. En effet, la corruption prive les populations nécessiteuses des soins de santé essentiels et encourage le développement de maladies mortelles résistantes aux traitements. Transparency International révèle dans un rapport sur la corruption publiée en 2006 que [29] :

- Aux Philippines, une augmentation de l'ordre de 10% de la fraude et des extorsions par le personnel de santé a entraîné une réduction de 20% du taux de vaccination des enfants.
- Au Kenya, les hauts fonctionnaires en charge de la gestion des ministères ainsi que des commissions nationales de lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ont scrupuleusement transformé les fonds assignés par la communauté internationale en poule aux œufs d'or. En effet, ces derniers ont spécialement mis en place des organisations factices pour encaisser les fonds destinés au traitement de la maladie, privant ainsi les patients de soins adéquats.

---

<sup>5</sup> Cette partie a été rédigée en se basant sur les données issues de [28].

## 2. Le manque de sensibilisation et d'information des populations

Dans les pays en voie développement, la pauvreté et l'absence d'éducation empêchent de sensibiliser de manière efficace les populations.

Une étude d'envergure menée auprès de 2 519 personnes dans cinq pays d'Afrique (Egypte, Nigeria, Cote d'Ivoire, Kenya et Afrique du Sud) vient compléter les recherches déjà conduites par Sanofi sur trois autres continents (Europe, Amérique, Asie) [30].

Les résultats de cette étude montrent que, très peu de patients se considèrent être suffisamment informés sur les dangers qu'entraînent les médicaments falsifiés. De plus, les médicaments comptent parmi les produits les moins instinctivement associés aux produits falsifiés. Seules 39% des personnes interrogées associent médicaments et falsification, là où 54% font cette association avec les pièces détachées automobiles ou encore des produits de marques de mode. D'où l'intérêt de former et sensibiliser le public, les autorités et les professionnels de santé sur ce phénomène.

Dans les pays industrialisés, les patients sont sensibilisés à l'usage des médicaments contrefaits mais ils n'ont pas plus conscience des risques encourus. Ils achètent leurs médicaments sur internet et sont souvent confrontés à la fraude lorsqu'ils vont sur des sites non sécurisés. Selon l'OMS, dans plus de 50% des cas, les médicaments achetés sur des sites internet dissimulant leur adresse physique seraient des contrefaçons [31].

## 3. Les ruptures de stock et prix trop élevés dans les pays émergents

Dans les pays en voie de développement, on estime qu'un tiers de la population n'a pas accès aux médicaments essentiels. Les principales causes sont soit la rupture de stock du produit soit la pauvreté.

La rupture de stock peut survenir pour 3 raisons : un défaut d'approvisionnement, le coût élevé des médicaments, la fin de production et/ou commercialisation du produit. La cause la plus fréquente de rupture de stock dans les pays émergents est certainement l'incapacité des gouvernements à acheter des médicaments à des prix élevés. En effet, les droits de douanes cumulés aux taxes additionnelles (TVA, taxes portuaires...) augmentent significativement le prix des médicaments par rapport au prix initial fixé par le laboratoire fabricant (frais de grossistes et de détaillants, impôts divers, etc...).

Les droits de douane sont généralement proportionnels au prix du médicament. Ils pèsent d'autant plus que le prix initial du médicament est élevé. Les prix fixés par les fabricants demeurent centraux. Si donc les laboratoires diminuent les prix centraux, le prix des

medicaments se verra également à la baisse. C'est le cas par exemple du laboratoire BOEHRINGER-INGELHEIN, qui a décidé de diminuer le prix du VIRAMUNE® dans les pays émergents, pour le rendre accessible aux populations. Le VIRAMUNE® est un médicament antirétroviral, destiné à prévenir la transmission du VIH entre la mère et l'enfant [32].

Les systèmes de santé des pays émergents sont incapables d'assurer l'accès aux médicaments à prix coutant pour toute la population du fait de l'instabilité économique. Selon l'IRACM, 50 à 95% des médicaments sont payés par les patients eux-mêmes [28]. A cette instabilité économique, s'ajoute la misère et la pauvreté des populations. La pauvreté est un frein à l'accès aux soins. Les plus démunis sont soit incapables d'acheter le médicament prescrit soit ils achètent des médicaments de « substitution » à défaut de pouvoir se procurer l'authentique. Dans les deux cas, ils mettent en péril leur vie car ils n'ont aucune garantie que le médicament qui leur a été dispensé remplisse les critères de qualité, efficacité et sécurité. Des efforts ont été mis en place par les gouvernements de certains pays émergents pour faciliter l'accès aux médicaments de qualité. Des politiques d'accès aux médicaments de première nécessité pour les populations les plus pauvres ont vu le jour grâce à la coopération des gouvernements avec les organismes internationaux et certains laboratoires. C'est le cas en particulier du programme MECTIZAN®, lancé par Merck, qui a permis de sauver plus de 30 millions de personnes atteintes de la cécité des rivières [32].

#### 4. Un trafic extrêmement lucratif

Pour les laboratoires pharmaceutiques, développer un médicament est un processus long et couteux. C'est en partie pour cette raison que celui-ci bénéficie d'un droit de propriété qui protège le brevet sur une période précise.

D'apparence, les médicaments semblent faciles à reproduire et le droit de propriété industrielle ne constitue en rien un frein pour les contrefacteurs. Au contraire, plus un médicament est innovant, d'autant plus il suscite leur intérêt car il sera rentable. C'est le cas par exemple du Viagra, fabriqué par PFIZER.

Les contrefacteurs minimisent donc les délais ainsi que les coûts liés à la production (machine, main d'œuvre, matières premières) car ils ont conscience que les retours sur investissement seront plus élevés. D'après le rapport de l'union des fabricants pour la protection internationale de la propriété intellectuelle (UNIFAB) « Contrefaçon et Criminalité organisée », le coût des investissements industriels réalisés par certains réseaux de contrefacteurs est de 50 000 à 100 000 euros pour certains moules et de 300 000 à 600 000 euros pour une ligne de production de matières plastiques [28].

La production illicite de médicaments falsifiés est un moyen pour les criminels de blanchir l'argent sale issu d'autres trafics. En effet, certaines mafias utilisent l'argent des trafics d'armes ou de stupéfiants pour construire des usines de fabrication de médicaments falsifiés qui leur apporteront des bénéfices encore plus importants avec des risques pénaux beaucoup plus faibles. C'est donc un trafic plus lucratif que celui des stupéfiants et surtout moins risqué en termes de sanctions. Selon l'institut international de recherche anti-contrefaçon de médicaments (IRACM), la contrefaçon de médicaments serait de 10 à 25 fois plus rentable que le trafic de drogues. L'institut estime que 1 000 dollars investis dans des médicaments falsifiés rapporteraient un bénéfice de 500 000 dollars contre 20 000 dollars pour le trafic d'héroïne [27].

#### 5. Des sanctions pénales trop faibles

Nombreux sont ces pays où le corps législatif traite la contrefaçon médicamenteuse comme toutes les autres formes de contrefaçons, c'est-à-dire comme une simple infraction de violation de la propriété intellectuelle. Les peines encourues pour la falsification de médicaments sont quasi identiques à celles d'un délinquant qui fabrique de faux produits de luxe. Elles sont faibles et non dissuasives. Des avancées sont à faire dans ce sens puisque d'après l'OMS, 30% des pays disposent d'une réglementation faible ou inexistante pour faire face à la contrefaçon de médicaments [28].

A côté de cela, l'OMS estime aussi qu'environ 20% des pays disposent des lois suffisantes et adaptées à la contrefaçon médicamenteuse mais ils ne les appliquent pas correctement ou peinent à le faire [28]. C'est le cas par exemple du Sénégal. En juillet 2017, l'opération coup de poing « HEERA » menée par INTERPOL avait abouti à la saisie de plusieurs tonnes de faux médicaments et à l'interpellation de nombreux vendeurs de rue dans le pays. Pourtant, moins d'un mois après l'opération, les revendeurs interpellés ont été relâchés et plus d'1 tonne de faux médicaments saisis lors de l'opération leur auraient été restitués [33].

#### 6. Porosité des frontières et importations parallèles

La mondialisation a favorisé la généralisation des échanges, avec à la clé un transit quasi-permanent de marchandises d'un pays à un autre. Ce rythme effréné d'échanges ne s'est malheureusement pas accompagné de moyens adaptés pour contrôler le flux croissant de marchandises.

Dans certains pays les contrôles douaniers sont tellement faibles qu'ils diminuent les risques de saisie et donc la poursuite des contrefacteurs. D'après l'étude « Cracking Counterfeit Europe », le nombre de médicaments contrefaits passant les frontières de l'Europe a été

multiplié par six en deux ans, passant de plus d'un demi-million en 2005 à plus de 4 millions en 2007 [28].

A cela s'ajoute le fait que le trafic de médicaments comporte des fortes similarités avec celui des drogues. En effet, les trajets empruntés par les trafiquants pour livrer leurs marchandises ainsi que les techniques d'injection utilisées pour introduire les médicaments falsifiés dans les circuits de distribution et d'approvisionnement légal sont quasi identiques. « Toutes ces techniques et les routes indirectes qu'empruntent de nombreux chargements sont des méthodes similaires à celles des trafiquants de drogues, ce qui indique clairement le type d'organisations auxquelles nous avons affaire ». Laszlo Kovacs, Commissaire européen responsable de la Taxation et de l'Union douanière, 8 février 2005 [28].

La libre circulation des marchandises est l'une des quatre libertés fondamentales du marché unique. Elle est décrite dans les articles 34 à 36 du traité sur le fonctionnement de l'UE (TFUE). Elle repose sur la suppression des droits de douane et l'interdiction de restriction quantitative aux échanges ; et fonctionne suivant le principe de reconnaissance mutuelle entre les états membres de l'UE. Grâce à elle, les produits peuvent facilement être vendus et achetés dans l'UE.

Le principe des importations parallèles découle directement de la libre circulation des marchandises. Les opérations d'importation parallèle sont des pratiques légales et reconnues par la cour de justice des communautés européennes depuis 1976. D'après la commission européenne, l'importation parallèle d'un médicament correspond au fait « d'importer puis distribuer le médicament d'un Etat membre, en dehors du réseau de distribution mis en place par le fabricant ou son distributeur agréé. » [35].

Bien qu'elle soit réglementée, l'importation parallèle de médicament pose néanmoins de sérieux problèmes au regard de la contrefaçon des produits pharmaceutiques. En effet, modifier et adapter des conditionnements en vue de faciliter la compréhension (langues) et le bon usage d'un médicament est d'une importance capitale, mais cette pratique peut aussi être considérée comme une faille du système. C'est une opportunité pour les trafiquants d'introduire les médicaments falsifiés dans le circuit légal : ils peuvent par exemple se resservir des emballages originaux évidés en y mettant de faux médicaments. De plus, les importations parallèles sont à l'origine de l'augmentation du nombre d'intermédiaires dans les circuits de distribution ainsi que de l'augmentation du nombre d'étapes dans les process de fabrication. Ces deux paramètres fragilisent la sécurité des produits car entre deux intermédiaires, les trafiquants peuvent par exemple profiter de l'inattention des opérateurs pour introduire leurs produits dans la chaîne légale.

## 7. L'achat de médicament en ligne sous anonymat

L'avènement d'internet a favorisé l'essor du trafic illicite de médicaments. Les trafiquants utilisent cet outil comme moyen de vente et de diffusion à petite ou grande échelle.

Internet est considéré comme le vecteur incontournable du commerce à distance. Il est propice aux dissimulations car il préserve dans l'anonymat les parties prenantes de la transaction et rend opaque les transferts financiers. De plus, l'explosion du fret postal consécutif au développement du commerce en ligne facilite la tâche aux trafiquants. Ils fragmentent les produits (médicaments, conditionnements, notice etc..) et les dissimulent sous de petits conditionnements déguisés (figure ci-dessous) afin de les noyer dans l'immensité du trafic postal.

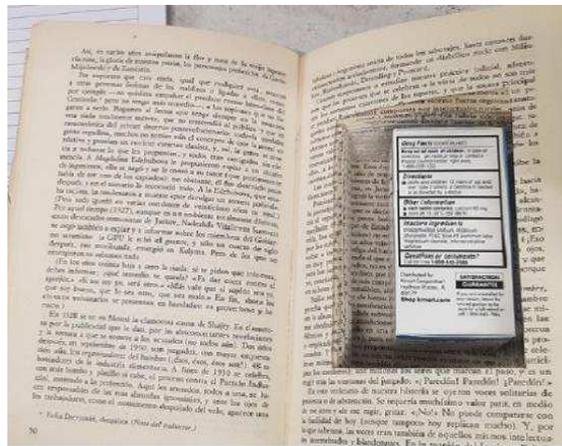


Figure 4 : Découverte de somnifères falsifiés dans le livre évidé en Irlande (Opération PANGEA XI, Interpol 2018) [36].

Au-delà de l'anonymat, les autres avantages que présente internet pour les trafiquants sont [37] :

- La flexibilité : un trafiquant peut générer une offre "commerciale" en ligne depuis n'importe quel point de la planète, sans que cela ne lui coûte cher. Si cette offre est repérée et détruite par la cyberpolice par exemple, tout de suite après, une autre offre du même genre apparaît et la remplace rapidement. L'expérience acquise dans la lutte contre la contrefaçon révèle que la plupart des trafiquants mettent au point un « site-mère » dans les pays où la législation anti-contrefaçon est faible, et ensuite ils multiplient les « sites-filles » dans différents pays.
- La réduction des coûts de distribution : avant l'explosion du e-commerce, le chiffre d'affaires des trafiquants était lié à la taille du réseau de distribution physique. Plus il y avait d'intermédiaires (revendeurs), plus le chiffre d'affaire montait. De nos jours, les trafiquants peuvent toucher une audience globale avec des coûts de distribution réduits.

- L'accès aux outils de « professionnalisation » : les technologies High tech sont désormais accessibles au grand public. Les trafiquants peuvent donc facilement les acquérir et s'en servir pour la conception et la mise en ligne de "pharmacies" au graphisme convaincant et séduisant ; Ils se servent également des systèmes d'impression de haute qualité pour reproduire avec précision les conditionnements d'origine des médicaments.

Les trafiquants se servent également de plusieurs outils internet pour attirer les clients :

- Les spams : le spam est un message électronique nuisible et non sollicité dont la présence attire l'attention. Un internaute peut se laisser abuser par la publicité d'une fausse pharmacie en ligne qui lui propose des offres sur des médicaments et céder à l'achat.
- La manipulation des moteurs de recherches : d'après une étude menée par l'Information Networking Institute de l'université de Carnegie Mellon aux Etats unis, 1/4 des dix requêtes les plus demandées sur des moteurs de recherche orientent sur des pharmacies illicites. Par ailleurs, certains sites frauduleux achètent des emplacements publicitaires en ligne pour apparaître sur la première page des moteurs de recherche, face à des produits qui ont pignon sur rue.

La présence permanente des médicaments falsifiés sur internet est donc un sujet de préoccupation majeur dans le monde. Pour montrer l'ampleur du phénomène, la National association of boards of pharmacy (NABP) estime qu'en 2017, plus de 90% des pharmacies en ligne étaient illicites et plus de 60% des médicaments falsifiés étaient envoyés par la poste [27].

## **H. Risques liés à la consommation médicaments falsifiés <sup>6</sup>**

### **1. Risques sur la santé du patient**

Les médicaments falsifiés portent préjudice à la santé du patient. Ce sont des copies frauduleuses, à forte ressemblance avec les produits authentiques, dont la composition, le dosage et la fabrication ne répondent pas aux normes scientifiques en vigueur.

Pour la santé du patient, les risques physiques encourus sont nombreux mais nous en évoquerons 2 uniquement :

- Lorsque dans un médicament falsifié, le principe actif est absent ou en quantité insuffisante les conséquences qui s'en suivent sont généralement désastreuses. La plus connue est l'absence d'effet thérapeutique. Elle est à l'origine de nombreuses complications pathologiques. L'augmentation des résistances par exemple, est une complication qui survient fréquemment chez les patients prenant des faux antipaludéens, antibiotiques ou

---

<sup>6</sup>Cette partie a été rédigée en se basant sur les données issues de [37].

antirétroviraux. Elle est flagrante dans les pays émergents d'Asie du Sud-Est et en Afrique Subsaharienne. Lorsqu'elle n'est pas rapidement prise en charge, elle entraîne la mort du patient. L'École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres estime que 116 000 (64 000 – 158 000) décès supplémentaires dus au paludisme pourraient être causés chaque année par des antipaludéens de qualité inférieure et falsifiés en Afrique subsaharienne [24].

- Lorsque le médicament falsifié contient des actifs surdosés, des impuretés ou des substances toxiques non attendus, la probabilité que surviennent rapidement les effets indésirables est élevée. Ces effets indésirables non attendus peuvent être graves et conduire le patient jusqu'à la mort si la prise en charge n'est pas rapide.

Au-delà des atteintes sur la santé physique des patients, il y a aussi les atteintes psychologiques, morales. Ce sont les plus désastreuses puisqu'elles poussent le patient à adopter et développer des gestes et habitudes qui mettent inconsciemment sa santé en danger. En effet, les médicaments falsifiés sont en partie responsable de la perte de confiance dans les produits pharmaceutiques, dans les prestataires de soins et les systèmes de santé. Ils incitent le patient à se livrer dans une culture de l'autodiagnostic et de l'automédication, le poussant ainsi à emprunter des voies illégales pour se procurer des produits qui ne sont pas forcément adaptés à sa pathologie ou ceux dont ils n'en ont pas nécessairement besoin.

## 2. Risques pour la santé publique

Le trafic illicite de médicaments est un véritable obstacle pour les plans sanitaires mis en place par les gouvernements.

Nous savons qu'un médicament falsifié n'est en aucun cas équivalent à l'authentique que ce soit du point de vue qualité, innocuité et efficacité. Sa conception, production et distribution n'est ni régulée ni supervisée par les autorités réglementaires pharmaceutiques du pays dans lequel il est conçu.

La véritable difficulté vient de la gestion des risques en cas de scandale sanitaire. Lorsqu'un produit falsifié est responsable d'effets indésirables graves chez un patient, il est difficile de repérer ses homologues dans les circuits de distribution. Il est d'autant plus compliqué d'estimer la proportion de patients susceptibles d'être en danger à cause de celui-ci. De plus, la prise de décision pour déclencher les procédures pour le rappel des lots est très souvent retardée, mettant une fois de plus en danger la santé de la population.

## 3. Risques économiques

Le trafic de médicaments menace la croissance économique, l'innovation, l'emploi et les investissements.

- L'emploi : la contrefaçon réduit considérablement le chiffre d'affaire des laboratoires pharmaceutiques ; elle les oblige à diminuer le personnel et à limiter la création d'emplois. De plus, les personnes qui travaillent dans les usines illicites ont généralement des salaires fixés en-dessous des tarifs normaux ; elles sont privées de conditions de sécurité optimales pour les tâches qu'elles effectuent ainsi que de couverture sociale.
- Les investissements : les investisseurs étrangers examinent avec attention la législation du pays dans lequel ils veulent investir. Ils s'assurent en particulier que ce dernier respecte les droits à la propriété intellectuelle et qu'il présente un taux de contrefaçon relativement bas.
- L'innovation : l'innovation favorise la croissance de l'économie et la création de l'emploi tandis que la contrefaçon médicamenteuse est un frein au dynamisme de la recherche. La contrefaçon médicamenteuse s'affranchit du droit de propriété et des process qualité ; elle prive les détenteurs des droits des revenus liés à leur investissement et accroît la méfiance de la population pour l'innovation.
- Dépenses budgétaires accrues pour lutter contre la contrefaçon médicamenteuse : la contrefaçon médicamenteuse affaiblit l'économie des états car les trafiquants ne s'acquittent pas de la TVA, des droits de douane, de l'impôt sur les sociétés, ainsi que des charges sociales. Elle contraint les gouvernements et les organismes internationaux à mobiliser des ressources de plus en plus croissantes pour renforcer les contrôles et mettre en place des opérations de saisie. Par ailleurs, la destruction des saisies contrefaites génère aussi des dépenses budgétaires. Quand on réfléchit bien, ces dépenses pourraient servir d'investissements et être réinjectées sous une forme quelconque dans l'économie du pays.

#### 4. Risques pour l'environnement

La contrefaçon médicamenteuse a un grand impact sur l'environnement :

- Les produits falsifiés sont souvent fabriqués à partir des matières non recyclables.
- Les trafiquants ne respectent pas les normes de protection environnementale. Ils construisent des usines polluantes dont le seul intérêt est de produire en masse.
- La production des médicaments falsifiés constitue un réel gaspillage de matières premières.
- Lorsqu'ils sont saisis, les produits falsifiés sont détruits. Leur destruction est à l'origine de dépense budgétaire et de pollution.

A titre d'exemple, la direction des douanes françaises a procédé, en octobre 2018, à la destruction par incinération de 10 000 médicaments falsifiés saisis à Dunkerque. La valeur de cette saisie était estimée à 90 000 euros [38]. La destruction de telle quantité de produits

génère non seulement des coûts financiers et humains mais aussi d'énormes coûts pour l'environnement (pollution).

## Partie II : Les différents moyens de lutte existants

### I. Technologies industrielles garantissant la fiabilité et la sûreté du médicament

De nombreux outils ont été développés afin de lutter contre le trafic florissant de médicaments falsifiés. Ils sont utilisés pour prouver que le médicament remis au patient est intègre, qu'on peut l'identifier avec certitude du faux et surtout qu'il ne constitue pas un danger pour ce dernier.

Avant de décrire les outils, il est important de définir les notions qui font partie du vocabulaire courant de la contrefaçon et qui peuvent parfois prêter à confusion. Il s'agit de : l'authentification, l'inviolabilité, l'identification et la traçabilité d'un médicament

#### A. Le vocabulaire de la contrefaçon<sup>7</sup>

- Identification : c'est la capacité à différencier une spécialité pharmaceutique parmi tant d'autres au sein d'un lot. L'ajout par exemple d'un numéro de lot ou d'un code à barre sur un article de conditionnement constitue un moyen d'identification.

L'identification garantit la traçabilité d'un produit mais pas son authenticité car certains dispositifs d'identification sont duplicables. Lorsque, par exemple, on réalise des photocopies du code barre d'un médicament, on démontre qu'une copie est la réplique conforme de l'original mais en aucun cas cette dernière n'est gage d'authenticité.

Les dispositifs d'identification aident à l'établissement des stratégies de lutte anti-contrefaçon, mais ils ne constituent en rien des technologies anti-contrefaçon.

- Traçabilité : c'est la capacité à pouvoir retrouver un produit tout au long de sa vie. Elle est étroitement liée au parcours du produit autant dans le temps que dans l'espace.

Un système de traçabilité, pour bien fonctionner, nécessite la présence et l'action complémentaire des dispositifs d'identification, de collecte et d'enregistrement d'informations. Ces dispositifs doivent être capable de restituer systématiquement les informations en cas de demande. Pour ce faire, ils misent sur l'automatisme des procédures de contrôle existantes ainsi que sur l'harmonisation des moyens logistiques à grande échelle : c'est là que repose le principe même de traçabilité.

---

<sup>7</sup> Cette partie a été rédigée en se basant sur les données issues de [39].

- Inviolabilité : pour un article de conditionnement, l'inviolabilité désigne son aptitude à pouvoir révéler ou dénoncer, par un moyen quelconque, toute tentative d'ouverture visant à modifier son contenu.

Les dispositifs d'inviolabilité servent en tant que moyen de protection du médicament. En dépit de leur utilité, leur déploiement à grande échelle fait face à de nombreux obstacles juridiques. Le plus connu est l'avis de la commission européenne qui autorise depuis 1982 le reconditionnement des médicaments dans le cadre des importations parallèles. Le principe des importations parallèles constitue une incompatibilité avec le principe d'inviolabilité même.

- Authentification : c'est la capacité à apporter la certitude qu'un produit est bien ce qu'il prétend être. Un dispositif d'authentification a de la valeur lorsqu'il est non-falsifiable et qu'il confère un degré de certitude élevé à l'utilisateur.

Les technologies d'authentification les plus fiables sont en général, celles que l'on n'arrive pas à dissocier du produit lui-même comme les marqueurs chimiques par exemple. Il existe aussi celles que l'on peut apposer sur les conditionnements (hologrammes).

## **B. Les dispositifs de sécurité présents sur les conditionnements et assurant la protection du médicament**

Les entreprises spécialisées dans la conception de technologies visant à protéger les marchandises travaillent en permanence sur de nouveaux outils. En accord avec les autorités de santé et les laboratoires pharmaceutiques, elles mettent au point les dispositifs visibles, invisibles ainsi que les témoins d'intégrité afin de protéger et garantir l'authenticité des spécialités pharmaceutiques.

Dans ce chapitre, nous nous pencherons uniquement sur les dispositifs les plus connus et les utilisés dans le monde.

### 1. Les dispositifs visibles

#### a. Le code CIP<sup>8</sup>

L'acronyme CIP fait référence au « Code Identifiant de Présentation ». C'est un code propre à chaque médicament créé en France pour faciliter l'identification et la traçabilité du médicament.

Le CIP s'exprime par un nombre et un graphisme. Le nombre représente le code numérique et le graphisme désigne le code à barres.

---

<sup>8</sup> Cette partie a été rédigée en se basant sur les données issues de [42].

- Le code numérique : c'est un code à 13 chiffres dépourvu de toute signification analytique. Il est chronologique, invariant.



Figure 5 : Exemple de code CIP 13 sur une spécialité de Béthaméthasone (Photo, mars 2019).

- Le code à Barres : il se présente sous forme de barres d'épaisseur plus ou moins variables, espacées entre elles. Ces barres représentent des données numériques ou alphanumériques. Elles permettent l'identification rapide, automatique et fiable du code produit en production.

Le code à barre utilisé dans le domaine médical en FRANCE est le CODE 39. On le retrouve souvent associé au code CIP sur les conditionnements primaire ou secondaire (figure 5).

Bien qu'il reste prisé par les industriels, le code à barres est de plus en plus remplacé par le code datamatrix.

#### b. Le datamatrix <sup>9</sup>

L'utilisation systématique du datamatrix comme système de traçabilité de médicaments soumis à AMM est obligatoire en France depuis janvier 2011.

Le datamatrix est un code à barres matricielles bidimensionnelles à haute densité qui condense un grand nombre d'informations sur une surface réduite (numéro de lot, date de péremption, code produit, numéro de série etc...)

Au-delà de l'objectif principal qui est de lutter contre la contrefaçon, le code présente d'autres avantages comme par exemple faciliter le rappel des lots en cas de défaut de conception ou d'urgence sanitaire.

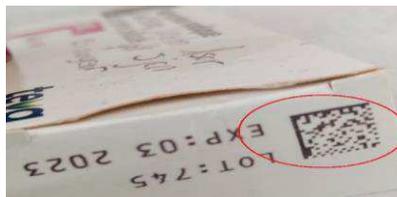


Figure 6 : Exemple de code Datamatrix sur une spécialité de Naproxène sodique (Photo, mars 2019).

<sup>9</sup> Cette partie a été rédigée en se basant sur les données issues de [43].

Le code est accessible et lisible par tous ceux qui possèdent un lecteur : les laboratoires pharmaceutiques fabricants, les grossistes - répartiteurs, les établissements de santé, les pharmacies, les hôpitaux, les cliniques et même les patients.

En France, le ministère des affaires sociales et de la santé, a mis en place pour le grand public et les professionnels de santé une application smartphone gratuite appelée « *médicaments.gouv* » [44]. Cette application est disponible sur Android et iPhone. Elle permet aux utilisateurs, après avoir scanné le code, d'avoir accès aux informations sur le bon usage du médicament, sur le numéro de lot, la date de péremption, le CIP et le taux de remboursement.

Le code joue donc un rôle dans l'identification et la traçabilité des médicaments à grande échelle par simple lecture immédiate.

Le marquage au datamatrix comporte néanmoins quelques limites :

- Une mauvaise impression du code sur un support entraîne une mauvaise lisibilité par le lecteur et donc une impossibilité à restituer des informations demandées.
- Une impossibilité de lecture du code à distance
- Une difficulté à modifier le contenu une fois qu'il est créé (ce dernier élément, peut être perçu comme un avantage du point de vue sécuritaire).

### c. La sérialisation <sup>10</sup>

Le 9 février 2019 marque le lancement du dispositif de sérialisation prévu par la directive européenne 2011/62/UE dite « Médicaments falsifiés ».

La sérialisation est un dispositif qui vise à apporter une sécurité supplémentaire afin de garantir l'authenticité, la traçabilité, la sécurité et la qualité des médicaments circulant dans l'UE. Elle concerne uniquement les médicaments de prescription médicale obligatoire, à l'exception de ceux de l'annexe I du règlement délégué [46]. Certains médicaments non soumis à prescription obligatoire sont également concernés. C'est le cas par exemple de l'Oméprazole en gélule gastro résistante à 20 mg.

La sérialisation est obligatoire en Europe, aux Etats Unis, au Brésil, en Chine, en Inde et en Turquie. Elle repose sur deux éléments (figure 7) : le dispositif antieffraction et l'identifiant unique (composé de 4 éléments dont un n° de série et un code datamatrix). L'identifiant est unique à la boîte, au carton et à la palette pour chaque médicament. Il assure la traçabilité, le contrôle du flux du médicament sur toute la chaîne de distribution et la capacité de rappeler rapidement des lots en cas de nécessité. Le dispositif antieffraction ou d'inviolabilité permet

---

<sup>10</sup> Cette partie a été rédigée en se basant sur les données issues de [45].

au patient de vérifier que la boîte qui contient le médicament n'a pas été ouverte avant la dispensation.

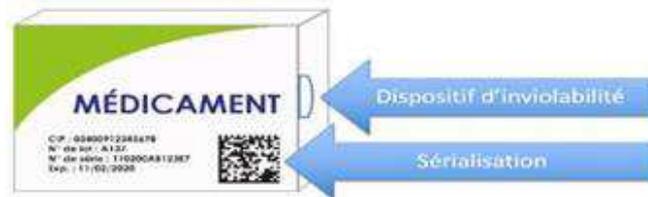


Figure 7 : Prototype d'une boîte de médicament "sérialisé" (d'après OMEDIT, 2019) [47].

En France, les PUI et les officines sont tenues de vérifier la présence du dispositif anti-effraction sur l'emballage du médicament, et celle de l'identifiant unique avant la délivrance du produit. Cette vérification se déroule en trois temps (figure 8) :

- La lecture du « data matrix » apposé sur la boîte par le fabricant
- La connexion sur le système national de vérification des médicaments (NMVS). Ce système reçoit et échange les informations avec le système européen de vérification des médicaments (EMVS). C'est dans le système européen que les laboratoires fabricants enregistrent les données des spécialités soumises à la sérialisation.
- La désactivation du numéro de série, après réception du flux du système national qui atteste de l'authenticité de cet identifiant

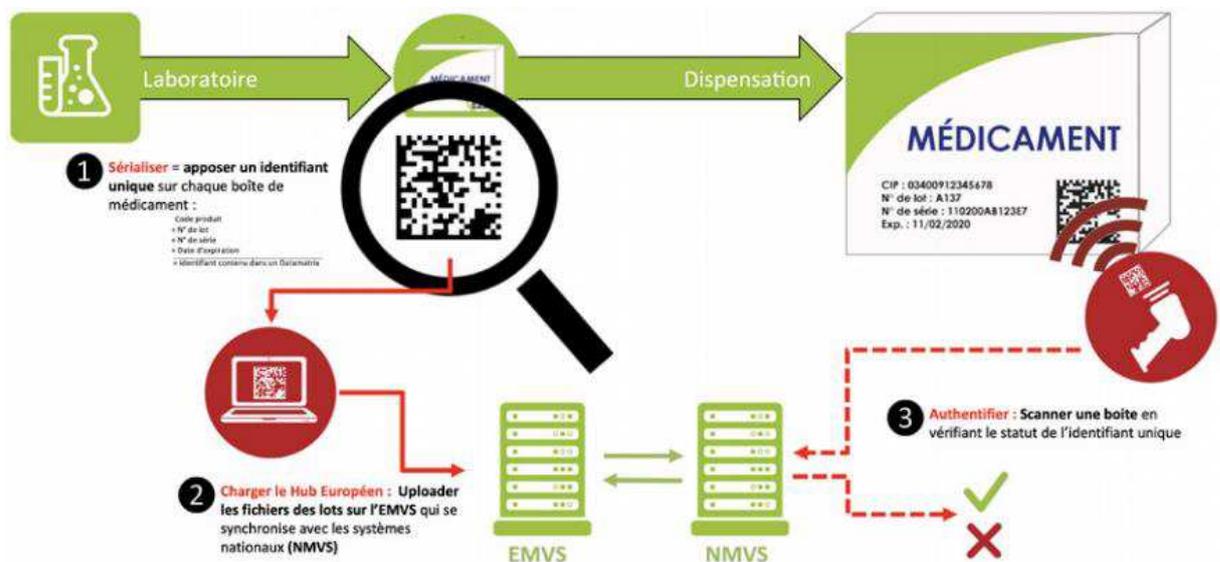


Figure 8 : Etapes de vérification d'un médicament soumis à la sérialisation (d'après France MVO, 2019) [48].

À l'heure actuelle, presque toutes les officines et PUI devraient disposer d'un environnement informatique adéquat et d'un interfaçage de logiciel avec le répertoire national NMVS. Les PUI

et les officines doivent être enregistrées sur le site *France Medicines Verification Organisation* (France MVO)<sup>11</sup>. Chaque état membre de l'UE possède son propre NMVS et MVO. Les données des MVO sont collectées, envoyées, stockées et gérées par l'*European Medicines Verification Organisation* (EMVO)<sup>12</sup> [49].

La sérialisation semble être l'une des solutions les plus efficaces pour lutter contre la contrefaçon en Europe. Malgré les contraintes de mise en place sur les lignes de production, elle est parvenue à faire l'unanimité grâce à un élément majeur : le partage des informations et l'interopérabilité des systèmes nationaux et européen.

Dès lors, quelques questions subsistent [51] : en cas de code datamatrix non lisible ou de suspicion de médicament contrefait qui reprendra la boîte non conforme ? De plus, comment gérer les retours ainsi que la prise en charge de ces boîtes ? Seront-elles à la charge du pharmacien ? Patrick Oscar, président de France MVO, a répondu à l'agence de presse APMnews qu'il s'agissait d'une question en suspens : « *Un groupe de travail européen s'est formé sur ce sujet, nous travaillons avec l'ensemble des pays pour qu'à circuit de distribution équivalent, nous apportions des réponses identiques.* »

Un autre problème se pose [52] : qu'advient-il des génériqueurs ainsi que des entreprises qui produisent de faibles quantités de produits pharmaceutiques (moins de 100000 unités) ? La directive « médicaments falsifiés » pourrait provoquer la disparition de certains médicaments en Europe. En effet, les moyens financiers mis à disposition par l'UE ne sont pas suffisants pour couvrir les coûts supplémentaires générés par la mise en place de nouveaux emballages et l'achat de nouveaux matériels et logiciels.

Au Pays-Bas par exemple, les prix de certains médicaments sont bas en partie à cause des assurances maladies qui privilégient le générique au princeps. Si les coûts supplémentaires évoqués ci-dessus, ne sont pas amortis, ils pourraient entraîner la disparition d'anciens médicaments sur le marché comme certains antibiotiques par exemple.

#### d. Le Pedigree

Dans ce paragraphe nous aborderons deux notions différentes [39] : le « mPedigree » qui est un dispositif de sécurité utilisé en Afrique et le « Pedigree » qui est un principe de suivi de la commercialisation de médicament aux Etats-Unis.

<sup>11</sup>France MVO : organisme national de gouvernance de la sérialisation pour la France

<sup>12</sup>EMVO : association à but non lucratif réunissant différentes parties prenantes dans l'objectif de sécuriser la chaîne d'approvisionnement légale contre les médicaments falsifiés

- Le mPedigree

Selon l'OMS, des milliers de personnes environ décèdent chaque année en Afrique à cause des médicaments contrefaits. Déjà que l'accès aux soins n'est pas facile, la contrefaçon entrave d'avantage la situation sanitaire sur le continent.

C'est dans ce contexte que le Ghanéen Bright Simons a développé en 2007 un dispositif révolutionnaire connu sous le nom de mPedigree. C'est un outil qui permet aux patients d'identifier et de vérifier l'authenticité d'un médicament dès son achat par l'envoi d'un SMS. Il est utilisé majoritairement en Afrique (Ghana, Niger, Tanzanie, Kenya, Ouganda etc.)

Le mPedigree est le fruit d'une étroite collaboration entre plusieurs acteurs (société informatique, laboratoires pharmaceutiques, opérateurs de télécommunication et institutions gouvernementales de santé). Les laboratoires pharmaceutiques génèrent aléatoirement un code à plusieurs chiffres qu'ils impriment et apposent sur le conditionnement du médicament (figure 9). Les codes sont stockés dans un Cloud sécurisé et géré par la société informatique.

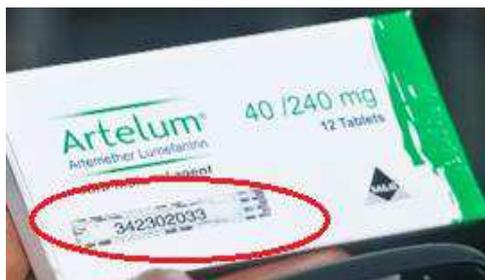


Figure 9 : Exemple de code présent sur le conditionnement d'un médicament (d'après Disrupt Africa, 2015) [53].

Le mPedigree fonctionne sur le même principe que les cartes téléphoniques prépayées. Lors de l'achat d'un médicament, le patient gratte l'étiquette qui révèle un code. Il envoie ensuite ce code par SMS vers un serveur. Le serveur vérifie instantanément le médicament en contrôlant dans une base de données la validité du numéro de série et le nombre d'interrogations réalisées sur ce numéro. Le patient reçoit par SMS une réponse de type « OK » ou « NO », signifiant que le produit identifié est propre ou impropre à la consommation.

Lorsqu'un médicament contrefait est découvert dans un pays utilisateur, les informations sont collectées et traitées pour être ensuite communiquées au laboratoire fabricant afin que celui-ci soit informé de la situation.

- Le Pedigree

Le pedigree est un principe de suivi de la commercialisation des médicaments. Conçu par la FDA, son exécution nécessite d'avoir recours aux technologies de type datamatrix et/ou de radio-identification (RFID).

Il s'agit d'un document papier ou électronique (e-pedigree) qui contient les données pharmaceutiques, financières et logistiques obtenues au cours de toutes les transactions du médicament. Le pedigree a pour rôle d'assurer la traçabilité du médicament à chaque étape de sa distribution c'est-à-dire depuis la sortie d'usine jusqu'à la dispensation.

Concrètement, le e-pedigree contient des informations comme la dénomination, le dosage, la taille des boîtes, leurs nombres, le numéro de lot, le nom, l'adresse de l'opérateur et la date de chaque transaction. Il est mis à jour quasi systématiquement à chaque transaction entre intermédiaires. Il est réalisé au lot ou à la boîte. Dans le cas où il est réalisé à la boîte, le e-pedigree suppose de connaître et d'avoir en sa possession un enregistrement précis de la hiérarchie du conditionnement et des supports de distribution tout au long de la chaîne d'approvisionnement (palette, caisse, boîte).

#### f. Les hologrammes

L'hologramme est un important dispositif d'authentification à cause de son caractère non reproductible et inviolable. Il fait partie des dispositifs les plus connus et les plus utilisés en industrie pharmaceutique. Il est constitué de plusieurs couches de motifs qui restituent des éléments de design suivant l'angle de vue (figure 10). On les retrouve apposés sur les conditionnements primaire ou secondaire.



Figure 10 : Exemple d'hologramme imprimé sur le conditionnement primaire d'une spécialité pharmaceutique (d'après BEGERT,2015) [41].

#### 2. Les dispositifs cachés ou dits « invisibles »

Ce sont des dispositifs dotés d'une grande fiabilité et dont la mise en œuvre est complexe. Leur particularité vient du fait qu'il est difficile de les reproduire car qu'on ne soupçonne guère leur existence. Les laboratoires les associent généralement avec d'autres dispositifs, pour avoir une meilleure efficacité d'action contre la contrefaçon.

Le CNAC a mis au point un guide pratique qui reprend les solutions d'authentification des produits manufacturés [56].

#### a. Les marqueurs

Ils sont au nombre de 3 :

- Chimiques : Il s'agit de substances chimiques que l'on intègre aux conditionnements du médicament. Ils sont indétectables à l'œil nu et leur révélation nécessite l'utilisation de systèmes perfectionnés (ex : radioisotope).
- Physiques : Les marqueurs physiques englobent plusieurs sortes de matériaux comme les nanoparticules, les fibres métalliques ou encore les fibres ultraviolet (UV). Comme les marqueurs chimiques, les marqueurs physiques sont souvent incorporés dans le conditionnement du médicament. Eux aussi, pour être révélés, nécessitent l'utilisation de réactifs et d'outils spécifiques.
- Biologiques : Il s'agit de marqueurs d'origine naturelle qu'on intègre en faible proportion sur le conditionnement ou sur le médicament. Ces marqueurs requièrent obligatoirement l'usage d'outils et méthodes spéciaux pour être détectés et révélés.

L'exemple type de marqueur biologique est le marqueur à ADN. C'est un marqueur constitué de brins d'ADN que l'on synthétise et qu'on mélange à un produit liquide (ex : encre) ou pâteux avant de l'incorporer/pulvériser sur les conditionnements ou sur le médicament. Dès qu'il est réparti, il devient invisible et on ne peut plus ni l'enlever ni le déplacer.

Le marqueur à ADN est considéré comme une signature du médicament en ce sens qu'il permet de l'identifier et de l'authentifier avec certitude. Cependant, la technique comporte quelques inconvénients : elle est coûteuse, compliquée à mettre en œuvre dans les lignes de production et longue à réaliser.

#### b. Les odeurs

Ce sont des fragrances que l'on retrouve souvent associées à une encre ou à un revêtement présent sur le conditionnement. Elles sont temporaires et leur intensité décroît généralement dans le temps. Elles se révèlent soit spontanément, soit par frottement de l'emballage, ou encore lorsque le patient accède directement à son traitement par ouverture du conditionnement.

#### c. Les marques numériques

Il s'agit de signatures numériques ou de séquences qui sont dissimulées, camouflées et éparpillées dans des portions précises de l'emballage. Ces marques sont plus ou moins

cryptées par des algorithmes et nécessitent l'utilisation de logiciels spécifiques pour être mises en évidence.

#### d. Les encres spéciales

Ce sont des encres que l'on ne peut pas distinguer de visu comme les encres standards. Il s'agit des encres thermochromiques, encres à infrarouge, ou encore des encres à UV. Elles sont appliquées sur l'emballage des médicaments et nécessitent, pour être révélées, l'action permanente ou temporaire d'éléments extérieurs. C'est le cas par exemple des encres à UV qui ont besoin d'être exposées à une source lumineuse type lampe à UV pour être visibles.

#### e. Le cryptoglyphe

C'est un ensemble de petits points dont la couleur varie selon le type d'encre utilisé. Ils sont intégrés soit lors de la conception de l'emballage, soit sur la notice du médicament. Ils passent inaperçus et sont souvent assimilés aux imperfections du support. Par ailleurs, leur reproduction est quasi impossible.

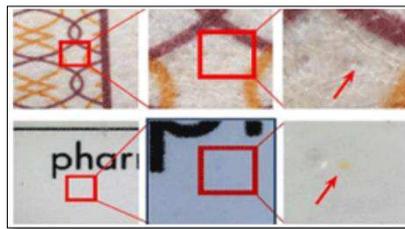


Figure 11 : Exemple de cryptoglyphe sur la boîte d'un médicament (d'après BEGERT, 2015) [41].

### 3. Les dispositifs physiques ou « témoins d'intégrité »

#### a. Le thermo soudage

Le thermo soudage consiste à souder sous l'effet de la chaleur un étui en matière plastique ou en feuille d'aluminium contenant le médicament. C'est un procédé qui empêche la dissociation du médicament avec son contenant.

Lorsque le patient reçoit le médicament, il est obligé de déchirer ou de rompre la soudure pour avoir accès au traitement. La rupture de l'étui est un marqueur indéniable d'ouverture qui rend compte de la qualité du médicament à l'instant et atteste de son premier emploi. Il est donc impossible pour des trafiquants de reproduire exactement l'étui d'origine à défaut de posséder les mêmes appareils et de connaître le procédé de fabrication.

### b. Les étiquettes de sécurité

Les étiquettes de sécurité sont des dispositifs simplifiés et visibles que les industriels mettent en place pour rendre témoignage de l'intégrité du médicament et garantir sa qualité.

On les retrouve accolés sur les conditionnements secondaires, au niveau du système d'ouverture. Cette disposition de l'étiquette n'a rien d'aléatoire puisqu'elle vise à rendre compte de l'ouverture du conditionnement.



Figure 12 : Exemple d'étiquettes de sécurité apposée sur l'ouverture d'une boîte de médicament (d'après Interfas Etiquette) [57].

### c. Les boîtes pré-perforées

Ce sont les boîtes de médicaments qui possèdent un système d'ouverture avec pré-découpe. Pour avoir accès au traitement, le patient doit ouvrir la boîte en suivant les pointillés. Dès qu'elle est ouverte il est impossible de la refermer comme elle était avant. L'ouverture est la preuve que le dispositif n'est plus intègre.

### d. Les boîtes pourvues d'un système de pattes collées ou de crochets

Il s'agit de boîtes en carton dont l'ouverture peut se faire soit à partir de pattes rentrantes accolées au niveau du corps de la boîte, soit par des pattes rentrantes munies de crochets en carton. Dans l'un ou l'autre système, lors de la première ouverture, les pattes se déchirent.

### e. Les flacons munis d'opercules de scellage à ouverture unique

Ce sont des flacons dont l'ouverture est recouverte d'un opercule en métal ou en cellophane. L'opercule est généralement thermocollé à l'ouverture. Le retrait de l'opercule est indispensable pour accéder au traitement.

## II. Acteurs majeurs engagés dans la lutte contre la contrefaçon médicamenteuse

Dans cette partie nous parlerons des principales structures nationales et internationales qui travaillent en concertation afin de prévenir les dangers liés à l'usage de faux médicaments. Ces structures mènent des actions préventives et répressives à différentes échelles ;

conçoivent des stratégies de lutte et coordonnent leurs mises en œuvre afin de réprimer le trafic de médicaments falsifiés.

De la plus petite à la plus grande, chacune d'entre elles jouent un rôle très important dans ce combat. Nous nous limiterons à parler de celles qui, à nos yeux, semblent posséder de grandes responsabilités dans cette lutte.

## **A. Les organismes internationaux**

### **1. Organisation mondiale de la santé (OMS)**

L'organisation mondiale de la santé est une institution spécialisée des Nations Unies dont le siège se trouve à Genève [59].

L'OMS est un acteur clé dans la lutte contre la falsification des médicaments, notamment via le groupe de travail IMPACT. C'est un groupe constitué d'experts venant de différentes institutions et qui travaillent en étroite collaboration afin de proposer ou de mettre à jour des recommandations. Il est subdivisé 5 sous-groupes :

- Le groupe « Communication » : Il a pour fonction de prévenir, déjouer et bloquer la vente et l'entrée des produits contrefaits dans la chaîne d'approvisionnement légale.
- Le groupe « Législatif » : Il assure la mise en place de législation et contribue à l'établissement de peines visant à dissuader les contrefacteurs. Ce groupe travaille en collaboration avec les polices et les douanes.
- Le groupe « Réglementation » : Il a pour rôle d'encadrer l'uniformisation des lois entre les différents Etats membres.
- Le groupe « Application » : Il a une fonction de rapporteur. Il donne une vision globale de ce qui est réalisé dans chaque pays.
- Le groupe « Technologie » : Il est axé sur les technologies à mettre en œuvre pour lutter contre la contrefaçon. Ces technologies simples ou complexes, doivent être facilement adaptable au produit ou à son emballage.

Le groupe IMPACT n'impose aucune exigence. Les recommandations émises ne sont pas obligatoires.

### **2. INTERPOL**

INTERPOL est la plus grande de toutes les organisations policières engagée dans la lutte contre toutes formes de crimes [60].

Dans le domaine pharmaceutique, son action se focalise notamment sur ce qu'on appelle le « Pharmaceutical Crime ». Cette expression renvoie à « la fabrication, le commerce et la distribution de médicaments et produits pharmaceutiques faux, volés ou illicites » ainsi qu'à «

la contrefaçon et/ou falsification de produits médicaux, leur conditionnement, leur trafic et l'argent récolté par ce biais ».

Pour lutter contre la contrefaçon médicamenteuse Interpol agit de 3 manières :

- Sur le terrain, elle assure la coordination des opérations afin de démanteler les réseaux criminels et les échanges transnationaux frauduleux.
- Elle assure la formation des acteurs impliqués dans la lutte contre la contrefaçon.
- Elle facilite la collaboration et la multiplication des partenariats dans plusieurs secteurs

INTERPOL est aussi connu pour ses opérations PANGEA, dont le succès et l'efficacité mettent en lumière l'importance d'une coopération internationale et multisectorielle dans la lutte contre le trafic de faux médicaments. La dernière en date est l'opération PANGEA XI [61]. Cette opération a consisté à inspecter pendant une semaine près d'un million de colis à visée pharmaceutique à destination de 116 pays. L'action coordonnée d'INTERPOL avec d'autres acteurs (OMD, PFIPC, Autorités de contrôle sanitaire, Europol, Twitter, Facebook, Sociétés de cartes de paiement etc...) a facilité le déroulement de l'intervention. Près de 500 tonnes de produits pharmaceutiques (médicaments et dispositifs médicaux) illicites ont été saisis.

Au-delà des saisies, l'autre enjeu de cette opération était de sensibiliser le public aux dangers potentiels de l'achat de produits pharmaceutiques en ligne.

### 3. L'organisation mondiale des douanes (OMD)

L'OMD est un acteur important dans la lutte contre les trafics et crimes. Pour une action plus efficace, L'OMD travaille en partenariat avec l'office des nations unies contre la drogue et le crime (ONUDC) et INTERPOL. Elle se focalise sur les saisies de marchandises aux frontières et aux points d'importation ou d'exportation ; elle participe également au démantèlement des réseaux de criminels organisés [62].

### 4. Institut international de recherche anti-contrefaçon de médicaments (IRACM)

L'IRACM est un organisme international et indépendant spécialement dédié à la lutte contre la contrefaçon des produits de santé [63].

Fondé en 2010, la mission principale de l'IRACM est de sensibiliser les autorités et le grand public à la contrefaçon médicamenteuse. Pour ce faire, différents projets internationaux ont vu le jour ces dernières années. Les plus connus sont :

- Les projets Pharmacrime pour l'Europe [64]
- Les opérations visant à intercepter les containers en Afrique
- Les études et recherches sur la contrefaçon des médicaments
- Les formations internationales et les e-learning en libre accès

- Les conférences de sensibilisation et campagne d'informations déployées dans tous les pays
- L'assistance juridique aux états par la création d'une loi modèle visant à combattre au mieux la contrefaçon

L'opération BIYELA 2 est l'une des grandes opérations menées par l'IRACM [65]. Elle s'est déroulée en 2014 dans 14 pays d'Afrique. Elle a nécessité la collaboration de nombreux organismes et a permis d'intercepter environ 113 719 528 produits pharmaceutiques contrefaits. La plupart d'entre eux étaient en provenance de Chine ou d'Inde et concernait des médicaments de première nécessité (32% d'antalgiques, 17% d'anti-inflammatoires, 5% d'antibiotiques) ainsi que certains traitements de fond (17% d'antituberculeux).

#### 5. La direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (DEQM)

La DEQM est une entité du CE en charge de la protection de la santé publique au niveau international. Son travail est centré sur le développement, la mise en application, et le contrôle de l'application de normes de qualité qui garantissent des médicaments sûrs et leur utilisation en toute sécurité. Les normes qu'elle a définies sont reconnues comme des références scientifiques et accessibles via la pharmacopée européenne [66].

L'action coordonnée du CE et de la DEQM dans la lutte contre les faux médicaments se fait à plusieurs niveaux. En effet, ces deux acteurs :

- Etablissent les mesures législatives contre la criminalité pharmaceutique
- Réalisent les campagnes de sensibilisation contre les pharmacies illégales retrouvées sur internet
- Assurent les formations multisectorielles des fonctionnaires des états membres
- Réalisent les activités d'inspection et de contrôle des médicaments en cours de fabrication ainsi que ceux circulants sur le marché

Le rôle de la DEQM dans la lutte contre les faux médicaments est aussi de collaborer avec les organisations internationales et nationales et participer aux opérations de saisies.

## **B. Les structures nationales**

### 1. Les agences nationales du médicament

- Food and Drug Administration (FDA):

Aux Etats unis, la FDA est l'organisme administratif en charge des produits pharmaceutiques et des denrées alimentaires. Elle veille à la protection de la santé publique en s'assurant de l'efficacité et la sécurité de ces derniers [67].

C'est la FDA qui autorise la mise sur le marché ou le retrait des médicaments. Son rôle dans la lutte contre la contrefaçon médicamenteuse peut se résumer en 3 points : l'identification des produits contrefaits, l'émission d'alertes, la mise à disposition de recommandations et d'informations auprès des professionnels de santé et du grand public.

- Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) :

En France, l'ANSM est l'organisme administratif en charge du médicament et des produits de santé. Depuis 2012, elle remplace l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) dont elle a repris les missions. Ces missions peuvent se résumer à [68] :

- S'assurer de la sécurité des produits de santé depuis la première phase des études cliniques.
- Délivrer les AMM aux produits après évaluation de leur dossier.
- Assurer la surveillance des produits après commercialisation (pharmacovigilance, matériovigilance, réactovigilance etc...)
- Décider après évaluation des éléments en possession, du retrait/rappel de lots voire d'AMM si nécessaire.

L'ANSM occupe une place importante dans la lutte contre la contrefaçon médicamenteuse. Comme la plupart des acteurs, elle s'est engagée aux côtés d'autres organismes publics et privés, en France (collaboration avec l'ordre national des pharmaciens) et à l'international (participation aux réunions du groupe IMPACT).

## 2. Les entreprises du médicament (LEEM)

Le LEEM est une organisation professionnelle qui rassemble les laboratoires pharmaceutiques opérant sur le sol français [69].

Elle est très active, notamment en ce qui concerne la contrefaçon médicamenteuse. Elle possède un groupe de travail qui se réunit régulièrement pour suivre l'évolution des réflexions dans la lutte contre la falsification et propose d'accueillir des intervenants externes (gendarmes, douane, l'ANSM) pour approfondir et enrichir les débats. Par ailleurs, ses actions sont généralement coordonnées avec d'autres instances officielles en charge de la lutte contre la falsification, comme l'UNIFAB, le comité national anti-contrefaçon (CNAC) ou l'OCLAESP. En juillet 2014, le LEEM et l'OCLAESP signent une déclaration de principe visant à encadrer leur coopération et à renforcer la lutte contre la falsification, le détournement de médicaments et de matières premières à des fins criminelles.

### 3. La fondation Chirac

La fondation Chirac a été créée en 2008 par Monsieur Chirac, 12 ans après l'exercice de son mandat en tant que président de la République Française. Elle répond aux intentions de son fondateur qui est de « servir autrement » [70].

La fondation est engagée dans de nombreux domaines : la prévention des conflits, le maintien de la paix dans le monde, l'accès à une santé et une médecine de qualité pour tous.

Depuis « l'Appel de Cotonou » lancée par le Président Chirac le 12 janvier 2009, la fondation s'est lancée dans une vaste campagne de mobilisation internationale. Elle organise des conférences et participe aux réunions pour faire évoluer les connaissances en matière de faux médicaments ; elle encourage les acteurs de lutte contre la falsification des médicaments à coopérer et agir pour la santé mondiale.

De nos jours, la fondation ne cesse de communiquer à travers son site internet et les réseaux sociaux. Elle cherche à sensibiliser le grand public et à l'informer du danger que représente les faux médicaments.

### 4. Le comité national anti-contrefaçon (CNAC)

Le CNAC est une instance d'échange, de concertation et de coordination entre partenaires publics et privés impliqués dans la lutte anti-contrefaçon. Son domaine d'action s'étend à tous les types de contrefaçon, y compris la contrefaçon médicamenteuse. Ses principales missions se résument à [71] :

- Renforcer l'échange et le partage d'informations
- Faciliter le partage de bonnes pratiques
- Assurer la coordination d'actions concrètes (ex : campagnes de sensibilisation)

### 5. Les laboratoires pharmaceutiques : cas de Pfizer

Les laboratoires pharmaceutiques font face de nos jours à l'imitation de leurs produits ou de leur marque. Nombreux sont ceux qui coopèrent avec les autorités pour lutter contre la contrefaçon [72].

J'ai choisi de prendre l'exemple du laboratoire PFIZER pour vous donner un aperçu des plans d'actions qu'il a mis en place pour faire face à ce fléau.

PFIZER est l'un des plus grands laboratoires pharmaceutiques au monde. Avec 65 sites de production et plus de 97000 collaborateurs, le géant Américain commercialise plus de 120 médicaments. Son médicament le plus connu et malheureusement le plus contrefait est le

Viagra®. Le sildénafil est le nom de la molécule active. Elle est utilisée dans la prise en charge d'hypertension artérielle pulmonaire et des troubles de l'érection [73].

Le Viagra® comptabilise à lui seul, la moitié des saisies réalisées dans le monde. En 2016, 4,2 millions de comprimés ont été saisis en France. « La France est essentiellement un pays de transit via, entre autres, les aéroports. Plusieurs hubs ont été identifiés, comme Roissy-Charles-de-Gaulle, le port du Havre mais aussi les routes françaises, sur lesquelles circulent principalement des médicaments illégaux venus d'Europe de l'Est » [74] explique Nicolas MILHOU, Chef de l'observatoire du médicament de la direction nationale du renseignement et des enquêtes douanières.

PFIZER a mis en place des actions qui lui sont propres pour lutter contre la contrefaçon comme la [75] :

- Mise en place de systèmes anti-contrefaçon pour rendre plus complexe la reproduction des médicaments et en faciliter la reconnaissance par les autorités et professionnels de santé qui les contrôleront.
- Mise en place d'équipes régionales spécialisées dans la lutte anti-contrefaçon. Elles sont implantées à travers le monde pour réagir efficacement à des réseaux de vente et de distribution internationaux. Ces équipes sont assistées dans leur mission par trois laboratoires dédiés à l'analyse des médicaments suspects. De plus, elles travaillent en collaboration avec les autorités de santé, douanes et police, afin que les produits illicites saisis soient retirés du marché ; et que ceux qui les fabriquent, les distribuent et les vendent soient appréhendés et punis selon les lois en vigueur.
- Mise en place de campagnes visant à sensibiliser le public sur l'existence de la contrefaçon des médicaments et les dangers qui y sont associés. La dernière campagne à avoir eu lieu date de la journée mondiale anti-contrefaçon en 2013. C'est une campagne de type spot vidéo, qui met en garde sur les médicaments contrefaits et les dangers de l'achat en ligne.

Malgré les différents dispositifs mis en place, certaines spécialités pharmaceutiques des laboratoires Pfizer restent quand même les plus contrefaites.

### **C. La directive 2011/62/UE du parlement européen et du conseil**

C'est la directive européenne « Médicaments Falsifiés ». Elle modifie et remplace la directive 2001/83/CE connue en anglais sous le nom de « EU Falsified Medicines Directive (EU FMD) ». Son objectif principal est de prévenir et bloquer l'entrée de médicaments falsifiés dans le circuit d'approvisionnement légal.

Les organisations criminelles spécialisées dans la fraude aux médicaments utilisent deux circuits de distribution : la voie illégale et les canaux de distribution légaux. Le deuxième circuit est de loin le plus dangereux et redoutable car plus il est difficile à déceler. La directive apporte donc des éléments supplémentaires pour renforcer la sécurité dans la chaîne légale, surtout à des niveaux qui présentent des risques plus élevés que d'autres.

La directive est officiellement entrée en vigueur le 2 Janvier 2013. Elle définit les règles concernant la fabrication, la mise sur le marché, l'importation, et la distribution des médicaments dans l'UE. Elle repose sur 4 éléments fondamentaux [5] :

- La mise en place de dispositifs de sécurité et de traçabilité sur les emballages : le 9 février 2016, l'acte délégué sur les dispositifs de sécurité a été publié. Cette partie de l'UE FMD traite de la façon dont l'UE effectue le suivi et le traçage des médicaments à travers plusieurs éléments comme la sérialisation, les dispositifs antieffraction, la remontée des données aux gouvernements ainsi que leur vérification. La mise en place de ces éléments est une obligation pour les états membres. Ils doivent s'y conformer à défaut de voir leur produit rejeté.
- La sécurisation de la chaîne d'approvisionnement et des bonnes pratiques de distribution. Ces mesures visent à sécuriser les spécialités pharmaceutiques soumises aux importations parallèles. La directive prévoit 4 axes principaux pour s'assurer du transit sécurisé des produits :
  - Les distributeurs de médicaments doivent avoir en leur possession une autorisation qui leur permet d'exercer leur activité
  - Toute importation de produit doit faire l'objet d'une demande d'autorisation préalable au laboratoire détenteur de l'AMM ainsi qu'à l'autorité de santé du pays receveur
  - Les distributeurs s'assurent avant toute importation de produit que celui-ci a été fabriqué selon le respect de bonnes pratiques de fabrication (BPF) et qu'il est protégé par une AMM dans son pays d'origine
  - Il est de la responsabilité du distributeur de s'assurer que le produit qu'il va répartir n'est pas falsifié. Le cas échéant, il devrait disposer d'un plan d'urgence de rappel de produits en cas de suspicion de médicaments falsifiés.
- Les nouvelles exigences envers les entreprises pharmaceutiques et les substances actives et excipients : pour s'assurer de la qualité des matières premières qui rentrent dans la fabrication des médicaments, la directive européenne a émis quelques exigences. La première est qu'un fabricant doit s'assurer que les importateurs/distributeurs qui le fournissent sont enregistrés auprès d'une autorité compétente dans leur pays d'origine.

Par ailleurs, ces derniers doivent fournir des documents qui attestent du respect des BPF et des bonnes pratiques de distribution (BPD). Les audits et les inspections régulières sont vivement recommandés car ils permettent de vérifier que les importateurs sont à jour tant dans leur pratique que sur l'aspect documentaire (transmission de nouveaux documents aux autorités). La deuxième et dernière est qu'un fabricant qui se fait livrer des matières par des distributeurs hors UE, doit s'assurer que ces derniers respectent les pratiques au moins équivalentes aux BPF.

- La sécurisation des ventes de produits en ligne : ces dernières années la vente sur internet a accéléré la prolifération de médicaments contrefaits. Ce phénomène prend de l'ampleur principalement en Europe et aux Etats-Unis. C'est dans ce contexte que la présence de la directive prend tout son sens :
  - La présence d'un logo commun sur les sites légaux de vente de médicaments en ligne est obligatoire. Ce logo permet aussi d'identifier le pays où se trouve la pharmacie physique qui gère le site.



Figure 13 : Logo officiel pour les sites de pharmacies en ligne en France (d'après Ordre des pharmaciens, 2019) [76].

- La mise en place obligatoire d'un site internet national qui reprend l'ensemble de sites web légaux de vente de médicaments en ligne sous forme des liens hypertextes. Les sites légaux de vente de médicaments en ligne sont conçus de telle sorte que le patient qui veut passer une commande repère en premier le logo commun. Il clique ensuite sur celui-ci et accède directement sur la plateforme nationale. L'arrivée sur la plateforme constitue déjà une preuve de la fiabilité du site. En cliquant enfin sur le lien hypertexte correspondant à la pharmacie en question, le patient revient à l'étape initiale c'est-à-dire sur le site web désiré.

#### **D. La convention MEDICRIME**

La « Convention MEDICRIME » est le premier traité international permettant de combattre la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires qui menacent en permanence la santé publique. Elle a été élaborée par le Conseil de l'Europe et adoptée le 8 décembre 2010. Elle est ouverte aux états membres et non membres du Conseil de l'Europe et offre un

cadre juridique de coopération à l'échelle internationale pour combattre la contrefaçon médicamenteuse. Elle prévoit l'application de sanctions efficaces, proportionnées et dissuasives pour punir la production et le trafic de faux produits médicaux, sur un plan national et international [77].

Un exemple concret de la mise en application de la Convention MEDICRIME est le démantèlement d'un réseau de faux médicaments d'anticancéreux en Italie [78]. En 2014, des flacons d'un anticorps monoclonal (Herceptin ®) très coûteux ont été volés dans plusieurs hôpitaux italiens, avant d'être en partie altérés, puis réintroduits dans la chaîne de distribution officielle par l'intermédiaire d'un circuit d'importations parallèles. Ce circuit frauduleux faisait partie intégrante d'un trafic organisé à l'échelle européenne. Une enquête a été ouverte pour infraction. Au cours de cette dernière, une dizaine d'états au moins ont coopéré selon les termes de la convention : du pays de fabrication du produit (devenu source du trafic) à ceux qui étaient impliqués dans le stockage, le transport et la distribution, en passant par ceux qui hébergeaient les sites internet de vente ou qui étaient le théâtre de transactions financières illicites. L'enquête a permis de mettre la main sur les individus et groupes responsables de ce trafic et de les traduire en justice.

La convention MEDICRIME encourage donc la coordination d'un réseau international qui rassemble de nombreux acteurs concernés (autorités de santé, de justice et de répression, police, douanes et laboratoires de contrôle des médicaments), et facilite le partage rapide et efficace d'informations afin de prévenir et de lutter efficacement contre la contrefaçon des médicaments.

Après avoir été ratifiée en septembre 2016, la convention MEDICRIME est entrée en application en France le 1er janvier 2017 [79]. Elle prévoit des sanctions pénales lourdes. En effet, quiconque introduirait des médicaments falsifiés sur le territoire national serait puni de 5 ans d'emprisonnement et 375 000 euros d'amende. Cette sanction s'alourdit lorsque le médicament falsifié est dangereux pour la santé de l'homme ou que les délits ont été commis par des professionnels autorisés. Elle passe à 7 ans d'emprisonnement et 750 000 euros d'amende.

## Partie III : Techniques d'analyse utilisées pour détecter les médicaments falsifiés

Dans cette partie, on décrira les méthodes d'analyse les plus utilisées en routine, pour identifier les médicaments falsifiés, en laboratoire ou sur le terrain. Ces méthodes occupent une place importante dans la lutte contre la contrefaçon car elles fournissent aux opérateurs, différents niveaux d'informations sur la qualité et l'authenticité du médicament.

### I. Comment détecter un faux médicament ?

En se basant sur les informations mises à disposition par le laboratoire d'analyse central (LCAC) de SANOFI [2] ainsi que sur celles présentes dans le « Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits » de l'OMS [80], la détection de produits pharmaceutiques soupçonnés d'être contrefaits peut se faire en 4 étapes en dehors de l'échantillonnage.

#### A. L'échantillonnage

Les échantillons prélevés doivent être homogènes et représentatifs des lots dont ils sont issus. Pour ce faire, des tests d'homogénéité par spectroscopie proche infrarouge sont réalisés sur ces derniers. Afin de déterminer le nombre et la quantité d'échantillons à utiliser pour les tests d'homogénéité, une approche rationnelle a été proposée par Degardin et al. [81] sur la base des recommandations de l'UNODC [82].

#### B. La traçabilité

Le premier niveau d'évaluation consiste à effectuer une recherche d'informations dans la base de données pour savoir si le produit est déjà connu par les services des douanes ou par le laboratoire qui réalise les analyses.

Tous les numéros sont analysés au peigne fin : Numéro de lot, date de fabrication, numéro de page des notices, etc... Si des erreurs sont détectées, le protocole défini par le laboratoire en charge des analyses est enclenché.

L'étape de traçabilité se chevauche avec celle de l'inspection visuelle. Il n'existe pas de frontière clairement définie entre les deux. Elles sont généralement réalisées en même temps.

#### C. L'inspection visuelle minutieuse

L'inspection visuelle est la toute première analyse réalisée sur l'échantillon suspect. Elle consiste à observer l'échantillon macroscopiquement (PA, conditionnement, notice etc...) afin de déceler et révéler tout élément anormal qui pousserait à croire qu'il est un faux. Comme éléments anormaux, qu'on peut rencontrer lors de l'inspection visuelle, on peut citer :

- L'absence de cohérence des informations entre elles. Parfois les informations présentes sur la notice n'ont aucun rapport avec celles mentionnées sur les conditionnements primaire et secondaire. Le manque de logique et de connexion entre ces informations confirme généralement qu'on est en présence d'échantillons falsifiés.
- Les différences qu'on observe lorsqu'on compare le conditionnement secondaire de l'échantillon suspect avec celui de l'échantillon de référence (figure 14). La plupart du temps, ce sont des anomalies sur les points de collage des boîtes, la police d'écriture ou les gravures etc...



Figure 14 : Observation macroscopique sous lampe UV d'une boîte de zyprexa et mise en évidence d'anomalies de police d'écriture. Échantillon de référence : A ; échantillon suspect : B. (D'après [83]).

- Les différences qu'on observe lorsqu'on compare la forme galénique d'un échantillon suspect avec celle de l'échantillon de référence. Ces différences macroscopiques reposent entièrement sur l'apparence c'est-à-dire : la taille, la couleur, la présence de gravure ou de barre de sécabilité etc...

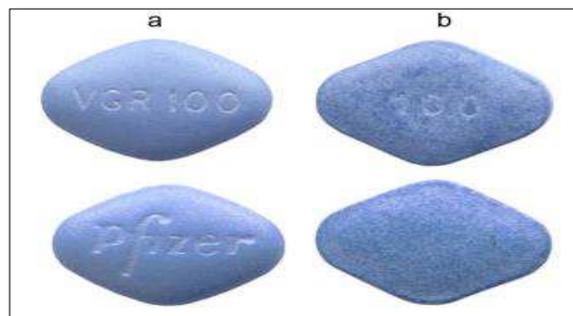


Figure 15 : Photo documentation de deux comprimés de viagra® réalisés dans des conditions d'éclairage standardisées (échantillon de référence : a ; échantillon falsifié : b). Les images révèlent les différences visuelles. (D'après [84]).

L'analyse visuelle est une étape indispensable qui a démontré son efficacité dans la recherche d'indices permettant de différencier un vrai médicament du faux. Elle nécessite une collaboration étroite avec le titulaire de l'AMM car c'est en partie grâce à lui que l'inspecteur peut facilement avoir accès aux informations sur le lot incriminé (échantillon, dossier de production du lot) et donc gagner du temps sur le déroulement de l'enquête.

#### **D. L'analyse chimique générale**

Le but de l'analyse chimique générale est d'obtenir une empreinte chimique globale de l'échantillon. Pour ce faire, des essais physique et/ou chimique ainsi que des techniques spectroscopiques sont utilisées. Elles permettent d'obtenir un premier niveau de lecture de la composition du produit (qualitatif) et de le comparer aux caractéristiques du produit de référence, stockées dans les bases de données.

Dans les paragraphes qui suivent, nous nous pencherons uniquement sur les types d'essais. Les techniques spectroscopiques quant à elles, seront abordées dans le chapitre II de cette même partie.

Deux sortes d'essais peuvent être réalisés sur les échantillons : les essais physiques et les essais chimiques [84].

- Les essais physiques renvoient le plus souvent aux tests galéniques. Ils sont décrits dans les pharmacopées (française, européenne, américaine etc...). Les plus connus sont : l'essai de dissolution, l'essai de désagrégation, la description de couleur, l'analyse thermogravimétrique etc.... En ce qui nous concerne, nous avons fait le choix d'en détailler 2 :

- L'analyse thermogravimétrique (ATG) : c'est une technique qui permet de mesurer et d'enregistrer de manière continue, la masse d'un échantillon sous atmosphère contrôlée, lorsque celui-ci est soumis à des variations de température. A la fin de l'analyse, on obtient un thermogramme. C'est un graphique qui représente la masse de l'échantillon en fonction de la température.

Dans le contexte de la contrefaçon médicamenteuse, l'analyse thermogravimétrique permet une approche de type « profil analytique » ou « fingerprint » du produit. En effet, avant de sortir de l'usine, le médicament subit de nombreux contrôles analytiques visant à s'assurer qu'aucune erreur fortuite ne soit survenue au cours de la fabrication. Ces contrôles permettent d'obtenir l'empreinte globale de la molécule. L'empreinte sert de référence en cas de recherche d'authentification d'un produit suspect. La figure ci-dessous (figure 16) est un exemple d'utilisation de la thermogravimétrie.

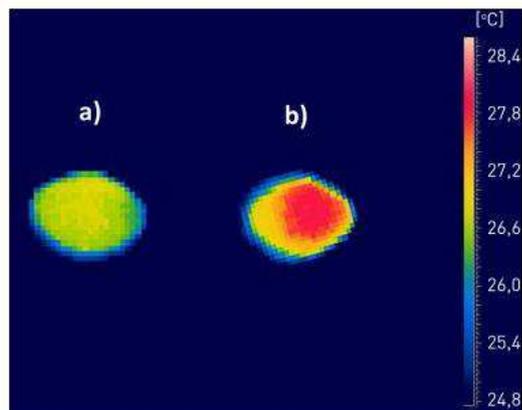


Figure 16 : Comparaison de thermogrammes de deux comprimés de viagra® (original a ; et contrefait b). Les différences de couleurs révèlent les différences de composition à température identique. (D'après [85]).

L'ATG est une technique rarement utilisée seule. Elle est souvent couplée avec d'autres méthodes analytiques comme la spectroscopie infrarouge ou la spectrométrie de masse, afin d'identifier et de caractériser les composés volatils qui sont libérés au cours de l'analyse.

- La description de couleur : lorsqu'on cherche à décrire la couleur d'une spécialité pharmaceutique de façon objective, l'utilisation d'un colorimètre s'avère nécessaire. Le colorimètre est un appareil fixe ou portable utilisé pour quantifier des paramètres souvent jugés subjectifs comme la clarté, la teinte ou la saturation du médicament.
- Les essais chimiques englobent l'ensemble de réactions chimiques mises en œuvre pour caractériser les substances actives du médicament. Ce sont des réactions colorimétriques plus ou moins visibles à l'œil nu, qui se déroulent en présence ou non d'indicateurs colorés et qui mettent en jeu différents phénomènes chimiques comme la complexation, la précipitation, les réactions acido-basique ou d'oxydoréduction.
- Les essais chimiques sont souvent utilisés dans un objectif de screening ionique ou moléculaire. Leur méthodologie de réalisation est décrite et accessible à partir de la pharmacopée européenne ou des données bibliographiques.

L'exemple type de réaction chimique propre à une molécule est la réaction mettant en jeu le produit alcalin issu de la dégradation de l'artésunate, le sel de diazonium, et le substrat chromogène FastRed TR [86]. L'artésunate est un traitement de première intention donné au patient en cas de paludisme grave [87]. Cette réaction se déroule en milieu acide et aboutit à l'apparition d'une coloration jaune.

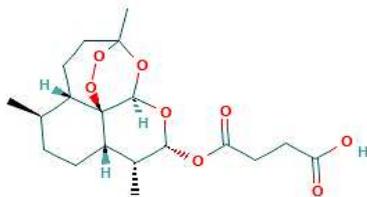


Figure 17 : Structure chimique de l'artésunate (d'après NCBI, PubChem Database).

Tous les antipaludéens qui ont pour substance active l'Artésunate, peuvent être facilement authentifiés par réaction colorimétrique en présence de sel de diazonium. Cette réaction est surtout utile pour déceler sur le terrain les contrefaçons de médicaments dans les régions d'Asie et d'Afrique où le paludisme est endémique.

Des réactions colorées aussi spécifiques, peuvent être incluses dans des kits d'analyses comme le GPHF-Minilab. Nous en parlerons dans le chapitre 6-B de cette même partie.

### E. L'analyse chimique précise

Les 4 premières étapes réalisées permettent dans la grande majorité des cas, de dire s'il s'agit d'un médicament falsifié ou non.

La dernière étape consiste à l'identification et la quantification de toutes les substances présentes dans le médicament. Elle correspond à une analyse plus fine à travers les techniques séparatives et les techniques d'analyses avancées.

Ces deux techniques seront abordées respectivement dans les chapitres III et IV de cette partie.

## II. Analyse qualitative du produit à travers différentes techniques spectroscopiques

Une molécule et les atomes qui la constituent possèdent plusieurs niveaux d'énergie quantifiés : le niveau fondamental et les niveaux excités. Lorsque l'énergie de la molécule est au plus bas (repos) on parle d'état fondamental. A contrario, lorsqu'une molécule est dans un état excité, son niveau d'énergie est supérieur au niveau fondamental (figure 18).

Chaque état excité correspond à un niveau d'énergie bien défini. Le passage d'une molécule entre les différents niveaux s'accompagne soit d'une absorption (passage de la molécule à un niveau d'énergie supérieur) soit d'une libération (passage de la molécule à un niveau d'énergie inférieur) d'énergie. Dans certains cas, il arrive que cette énergie s'exprime sous la forme d'un rayonnement électromagnétique avec une longueur d'onde précise.

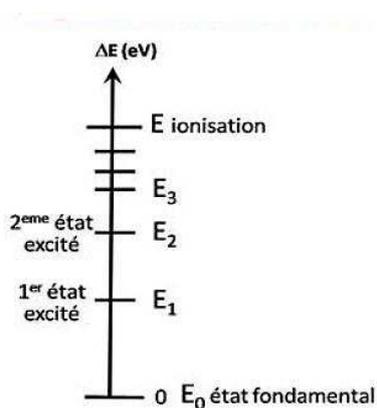


Figure 18 : Diagramme d'énergie de l'atome (d'après PIGAULT, 2010) [117].

La spectroscopie est la science qui traite des interactions entre les différents types de rayonnements électromagnétiques et la matière. La spectrométrie, quant à elle, s'intéresse à l'instrumentation et les mesures pour les études spectroscopiques. Chaque méthode spectroscopique correspond à un domaine spectral distinct. Un domaine spectral est représenté par des rayonnements électromagnétiques aux longueurs d'onde précises. Chaque rayonnement qui rentre en interaction avec la matière, fait intervenir des phénomènes physiques qui lui sont propres. Ces phénomènes aboutissent à l'obtention des spectres qui renseignent chacun différemment sur la structure de l'échantillon étudié.

Les techniques spectroscopiques peuvent être classées selon le processus de mesure [88] :

- Les spectroscopies d'absorption : Lorsqu'une molécule absorbe de la lumière, l'énergie absorbée excite une structure quantique<sup>13</sup> vers un niveau d'énergie plus élevé. Le type d'excitation est fonction de la longueur d'onde de la lumière utilisée : les électrons sont déplacés vers un niveau orbital plus élevé par l'effet de la lumière UV ou visible ; les vibrations moléculaires sont excitées par la lumière infrarouge et les rotations par les micro-ondes.

Le spectre d'absorption d'une molécule/atome dépend de sa structure de ses niveaux d'énergie. Graphiquement, il représente l'absorption de la lumière en fonction de la longueur d'onde  $\lambda$  (ou nombre d'onde).

Notre étude portera uniquement sur 3 méthodes spectroscopiques d'absorption :

- La spectroscopie par absorption infrarouge (IR) : l'infrarouge est le rayonnement électromagnétique qui se situe dans la région spectrale comprise entre la lumière visible et les micro-ondes. Il est divisé arbitrairement en 3 domaines : l'infrarouge proche ( $0.8 < \lambda < 2.5 \mu\text{m}$ ), l'infrarouge moyen ( $2.5 < \lambda < 25 \mu\text{m}$ ) et l'infrarouge lointain ( $25 < \lambda < 1000 \mu\text{m}$ ). La spectroscopie infrarouge est une méthode d'analyse qui permet de mettre en évidence les fonctions et groupements chimiques présents dans un

<sup>13</sup> On entend par structure quantique ici, les atomes et les particules élémentaires qui les constituent.

composé organique. Pour ce faire, elle nécessite d'utiliser des appareils spéciaux dont le plus connu est le spectromètre à transformée de Fourier.

Lorsqu'un échantillon est traversé par un faisceau IR moyen, une partie de la lumière est absorbée. C'est grâce à cette absorption qu'on décèle la présence de groupements caractéristiques. En effet, la radiation IR est responsable des mouvements de vibration (d'élongation et de déformation) au niveau des molécules. Ces vibrations sont à l'origine des pics et des bandes d'absorption observées sur le spectre IR.

- La spectroscopie proche infrarouge (SPIR) est une technique qui sert à l'analyse quantitative (détermination des concentrations de substances), qualitative (identification des matières premières, produits intermédiaires et finis) et le contrôle de procédé.

Lors de l'analyse, l'échantillon est éclairé par une source lumineuse. Cette source émet des radiations dont les longueurs d'ondes sont du proche infrarouge. Les molécules de l'échantillon n'absorbent que des radiations correspondant à des fréquences particulières. Cette absorption dépend uniquement de leur composition organique. La SPIR permet donc d'établir un lien entre l'absorption de la lumière et la composition de l'échantillon.

Les spectres obtenus contiennent une quantité variable d'informations. Cette diversité rend compliqué l'interprétation des résultats d'où la mise en place en parallèle de méthodes chimométriques qui permettent de faire un lien entre les spectres et les analyses chimiques.

- La spectroscopie TéraHertz : c'est une méthode d'analyse qui repose sur l'utilisation d'ondes électromagnétiques situées dans le domaine de l'infrarouge lointain. Elle requiert l'utilisation d'appareils dotés de rayonnements térahertz. Les rayonnements térahertz sont des rayonnements non invasifs et non ionisants pour la matière. Ils permettent d'étudier les interactions intermoléculaires (liaisons hydrogènes) et les vibrations du réseau.

Lorsqu'un rayonnement térahertz rentre en contact avec l'échantillon, il le pénètre en profondeur de manière à mettre en évidence ses propriétés physiques (polymorphisme, degré de cristallinité, porosité, épaisseur d'enrobage, etc...).

- Les spectroscopies de diffusion : Lorsqu'un rayonnement électromagnétique traverse la matière, la majeure partie continue dans sa direction initiale mais une petite fraction est diffusée dans d'autres directions. Cette diffusion obéit à deux grands phénomènes physiques : la diffusion Rayleigh et la diffusion Raman. Lorsque la lumière diffusée a la même longueur d'onde que la lumière incidente on parle de diffusion Rayleigh. En

revanche, si la lumière diffusée a une longueur d'onde différente de la lumière incidente à cause des phénomènes de vibrations moléculaires ou des phonons <sup>14</sup>optiques on parle de diffusion Raman.

Nous aborderons uniquement la spectrométrie Raman car c'est l'une des méthodes de spectroscopie de diffusion la plus utilisée.

La spectrométrie Raman permet de caractériser la composition moléculaire et la structure d'un produit. Elle repose sur l'interaction lumière-matière et implique des phénomènes de vibrations moléculaires et cristallines au niveau des phonons.

La méthode consiste à focaliser un faisceau de lumière monochromatique sur l'échantillon et à analyser la lumière diffusée en retour. Les photons incidents peuvent être diffusés mais peuvent aussi modifier les vibrations dans l'échantillon, en créant ou en détruisant des phonons. Les raies Raman obtenues sont caractéristiques de la composition de l'échantillon, de sa structure cristalline ainsi que de ses propriétés électroniques.

- Les spectroscopies d'émission : comme évoqué précédemment, les molécules/atomes qui sont excités à des hauts niveaux d'énergie reviennent généralement à leur niveau d'énergie inférieur en émettant un rayonnement (émission ou luminescence). Pour les atomes excités par une source d'énergie à haute température, cette émission est communément appelée spectroscopie d'émission atomique ou optique et pour ceux excités par la lumière, on parle de fluorescence. Dans notre cas, nous parlerons uniquement de la spectroscopie de fluorescence des rayons X.

La spectrométrie de fluorescence des rayons X est une technique qui permet d'identifier les éléments chimiques qui rentrent dans la composition d'un échantillon. Elle consiste à bombarder l'échantillon étudié avec une source à rayons X ( $\lambda = 10^{-11}\text{m}$ ). Les rayons X interagissent avec les électrons des couches internes de l'atome, ils les excitent. Le retour à l'état fondamental s'accompagne d'une émission d'énergie sous forme de photons X majoritairement. Cette énergie est quantifiée et traitée en vue d'obtenir des spectres de rayons X caractéristiques de l'échantillon étudié. Une analyse détaillée de ces spectres permet d'obtenir des informations sur la nature des entités chimiques présentes dans l'échantillon ainsi que leur concentration massique.

---

<sup>14</sup> Les phonons, ou vibrations collectives d'un ensemble d'atomes en interactions, représentent un des aspects les plus importants de la physique des solides. Ils interviennent dans des propriétés aussi diverses que la propagation d'ondes sonores, la chaleur spécifique, la conductivité thermique et électrique, la supraconductivité, la ferro-électricité (encyclopedia universalis).

Toutes les méthodes spectrométriques ne rentrent pas dans la classification ci-dessus. C'est le cas par exemple de la spectrométrie de masse. Nous en parlerons dans les paragraphes qui suivent [84] [88] [89] [90].

### A. La spectroscopie infrarouge (IR)

La spectroscopie IR est un puissant outil de caractérisation pour identifier des groupements moléculaires et obtenir de nombreuses informations sur leur conformation et leurs éventuelles interactions inter et/ou intramoléculaires. Elle consiste à mesurer la longueur d'onde et l'intensité d'absorption du rayonnement infrarouge moyen par un échantillon. Ce rayonnement est suffisamment énergétique pour exciter les vibrations moléculaires vers des niveaux d'énergie plus élevés.

Cette technique permet de vérifier l'authenticité d'un médicament en comparant les spectres des échantillons suspects avec les spectres des échantillons de référence stockés dans une base de données.

Des chercheurs ont publié dans l'*Analytical Chemistry* en 2011, une étude [91] qui portait sur l'analyse de trois comprimés d'apparence identique par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier en mode réflectance totale atténuée (ATR). L'analyse des spectres des échantillons suspects (a, b) montre des différences significatives par comparaison avec le spectre de l'échantillon de référence (c). Ces différences sont visibles à plusieurs endroits (figure 19). Elles se matérialisent soit par la présence ou l'absence de bandes, soit alors par des différences d'intensité.

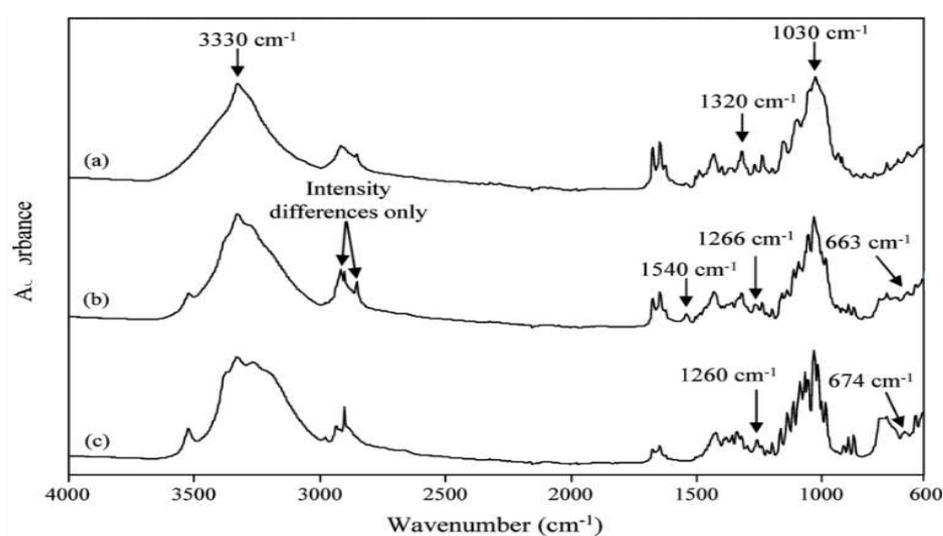


Figure 19 : Spectres obtenus par spectroscopie IR en mode ATR : comprimé suspect (a), comprimé suspect (b), et comprimé de référence (c). Les flèches indiquent des incohérences entre les comprimés suspects et le comprimé de référence (d'après [91]).

Les chercheurs ont conclu en se basant sur ces éléments que les spectres obtenus ne sont pas identiques, et que les comprimés suspects seraient probablement falsifiés.

La spectroscopie infrarouge présente l'avantage de pouvoir analyser directement un échantillon sans avoir à le préparer d'avance. Elle fait également partie des méthodes d'identification de composés souvent proposée par la pharmacopée européenne. Toutefois, on l'utilise de moins en moins au détriment de la RMN qui elle, apporte plus de précision en termes d'identification de structures moléculaires.

## B. La spectroscopie proche infrarouge (SPIR)

La spectroscopie proche infrarouge sert principalement pour l'analyse quantitative de molécules dans un échantillon. La longueur d'onde et l'intensité d'absorption du rayonnement proche infrarouge ( $800 \text{ nm} < \lambda < 2,5 \text{ }\mu\text{m}$ ) par l'échantillon est caractéristique des groupes fonctionnels organiques.

La SPIR occupe une place importante dans l'authentification des produits dans l'industrie pharmaceutique. Des chercheurs ont publié une étude [92] basée sur l'analyse des comprimés de zidovudine présents sur le marché congolais. La zidovudine est un médicament antirétroviral indiqué dans la prise en charge d'infections par le VIH [93]. Les échantillons ZI5 et LAZI3 ont été analysés par spectroscopie proche infrarouge à transformée de Fourier. Les résultats de l'analyse montrent qu'en comparant les spectres obtenus avec le spectre de référence (zidovudine 0), la zidovudine est clairement présente dans les trois échantillons (figure 20 et 21).

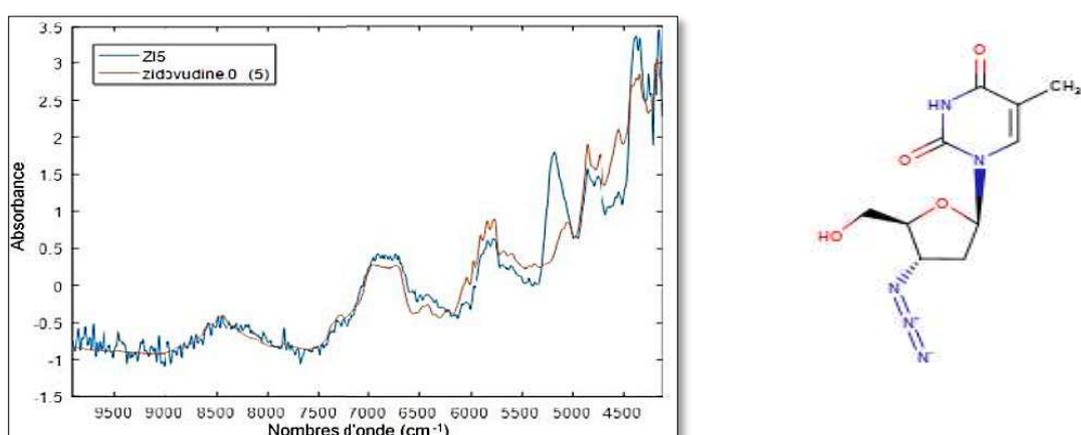


Figure 20 : Spectres en proche infrarouge de l'échantillon de référence (zidovudine 0) et de l'échantillon ZI5 (d'après [92]). Structure chimique de la zidovudine à droite (d'après NCBI, PubChem Database).

De plus, l'analyse du spectre de l'échantillon LAZI3 (figure 21) montre que la présence de lamivudine en plus de la zidovudine. La lamivudine est un antirétroviral actif sur le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB) [94]. Elle est souvent associée à d'autres antirétroviraux comme à l'abacavir ou la zidovudine dans la prise en charge d'infections par le VIH.

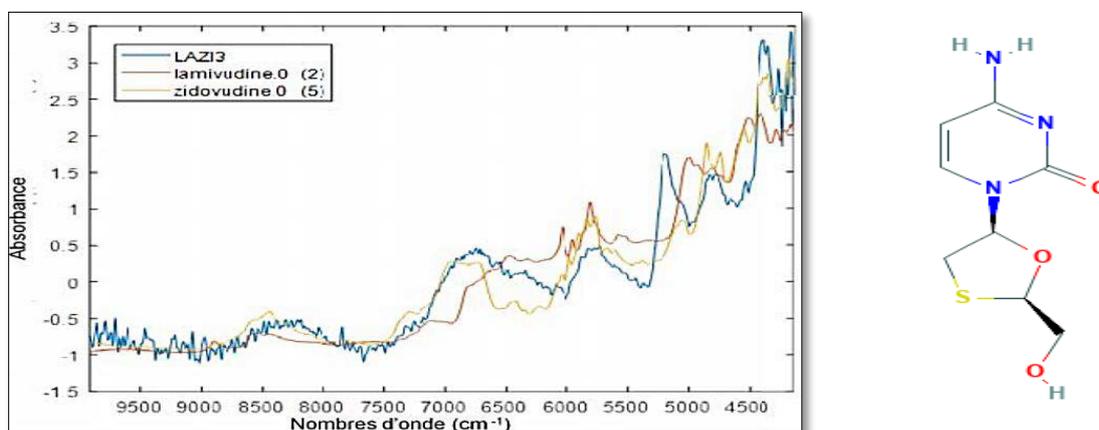


Figure 21 : Spectres en proche infrarouge de la molécule de référence (zidovudine 0) ; de lamivudine (lamivudine 0) et de l'échantillon LAZI3 (d'après [92]). Structure de la lamivudine à droite (d'après NCBI, PubChem Database).

La mise en place d'un modèle chimiométrique était indispensable pour l'interprétation des résultats. Ce modèle a été établi sur la base de catalogues contenant des molécules de référence en provenance de lots différents. Il a également fait l'objet de nombreux tests pour démontrer son pouvoir discriminant

La SPIR est une technique qui présente de nombreux avantages : elle permet d'analyser toutes sortes de systèmes biologiques pourvu qu'ils contiennent des liaisons organiques ; elle nécessite une préparation très sommaire de l'échantillon ; elle est non destructive et l'obtention de résultats est rapide.

Cette technique comporte toutefois des limites : elle n'est pas adaptée pour l'analyse de substances minérales (absence de molécules organiques) et les substances présentes à l'état de traces ne peuvent pas être dosées (faible absorption).

### C. La spectroscopie térahertz (THz)

La spectroscopie aux longueurs d'ondes térahertz est utilisée pour mettre en évidence les différentes propriétés physiques de la matière. La bande de fréquences des ondes térahertz s'étend de 100 GHz (ou 300 GHz selon les références) à 30 THz.

Dans la lutte contre la contrefaçon médicamenteuse, elle sert à caractériser l'échantillon à travers ses propriétés physiques. Ces propriétés sont ensuite comparées avec celles de l'échantillon de référence pour faire ressortir, les différences si elles existent.

La spectrométrie térahertz est une technique en voie de développement et dont l'utilisation est encore restreinte à cause de la faible quantité d'appareils disponibles.

#### D. La spectrométrie Raman

La spectroscopie Raman fournit des informations moléculaires utiles pour l'élucidation de structures inconnues. Elle permet l'identification des analytes et la caractérisation des matrices d'échantillon. Son fonctionnement repose sur le principe de la diffusion Raman.

Dans le domaine pharmaceutique, la spectroscopie Raman permet une identification rapide et simple des médicaments défectueux ou contrefaits. Une étude réalisée sur deux comprimés d'apparence identique a été publiée dans l' *American Pharmaceutical Review* [97]. L'étude porte sur l'analyse des noyaux de ces comprimés par spectrométrie Raman. Le spectre (A) de l'échantillon suspect montre des différences par rapport au spectre (B) de l'échantillon authentique (figure 22). Les bandes caractéristiques du principe actif ont été détectées dans le spectre (B), mais des différences sont visibles pour les nombres d'ondes à 400, 1 100 et 1 400  $\text{cm}^{-1}$ . Ces différences auraient amené les chercheurs à conclure en faveur d'une falsification de l'échantillon (A).

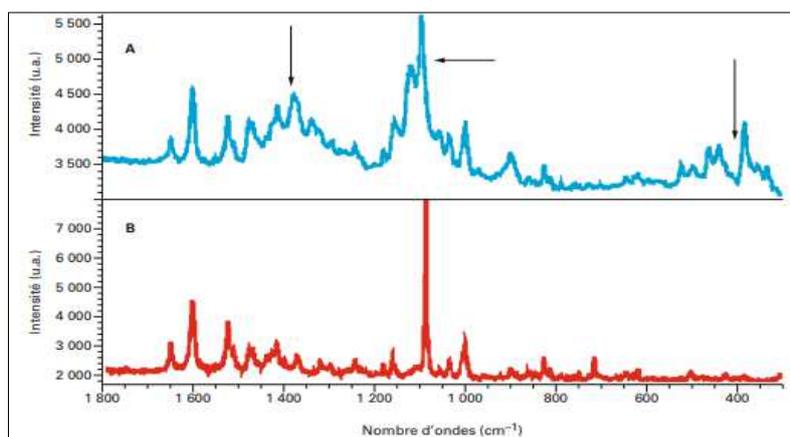


Figure 22 : Comparaison des spectres raman d'un échantillon suspect (A) et d'un échantillon authentique (B) (d'après [97]).

La spectrométrie Raman présente l'avantage d'être une méthode rapide, non destructive, et peu exigeante pour les quantités d'échantillon qui servent à l'analyse. Toutefois, ces avantages sont contrebalancés par la gêne provoquée par quelques phénomènes lors de

l'analyse : émission de corps noir par échauffement de l'échantillon, réactions photochimiques (décomposition des substances colorées...) etc...

### E. La spectrométrie de fluorescence de rayons X

La spectrométrie de fluorescence de rayons X est une méthode d'analyse qui donne des renseignements sur la composition élémentaire inorganique de toutes sortes de mélanges. Son principe repose sur la mesure de la fluorescence de photons X.

Dans le domaine pharmaceutique, la spectrométrie de fluorescence de rayons X est utilisée seule ou en association avec d'autres techniques d'analyse pour authentifier les médicaments suspects. En France, l'ANSM a mené une étude visant à comparer des échantillons de comprimés suspects de Plavix® avec des échantillons de référence [98]. Le Plavix® (clopidogrel) est un médicament appartenant à la famille des antiagrégants plaquettaires. Il est indiqué dans la prévention des risques athérotrombotiques [99].

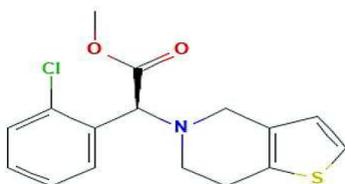


Figure 23 : Structure chimique du clopidogrel (d'après NCBI, PubChem Database).

L'analyse par spectrométrie de fluorescence de rayons X montre que les spectres des échantillons authentiques sont différents en position et en intensité de pics de ceux des échantillons suspects (figure 24). Pour approfondir, une observation détaillée des spectres des échantillons suspects a révélé :

- La présence de S et Cl à des intensités inférieures de celles des échantillons de référence. Ces faibles intensités correspondraient à une faible teneur en principe actif.
- La présence de Ti et Fe à des teneurs différentes de celle des échantillons de référence
- La présence de Mg, Si et Ca. Ces 3 éléments sont absents des spectres des échantillons de référence

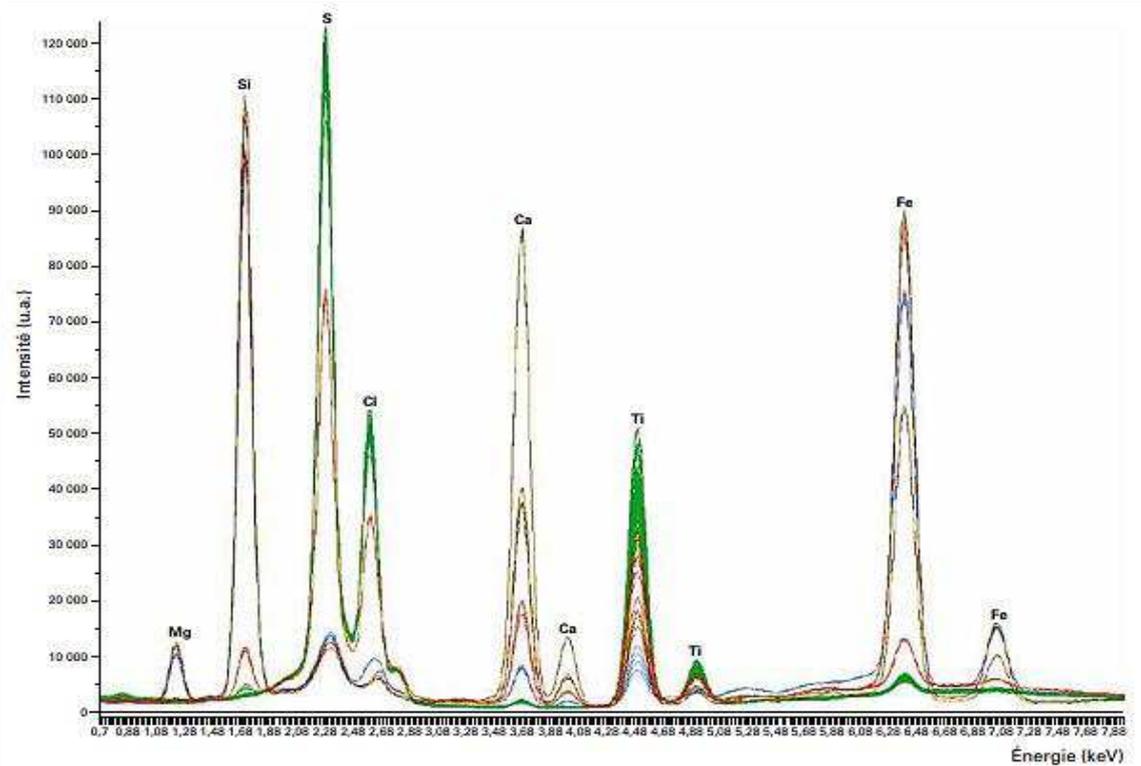


Figure 24 : Spectres de fluorescences de rayons X des échantillons authentiques (couleur verte) et suspects (autres couleurs). (D'après [98]).

Sur la base des éléments évoqués ci-dessus, l'étude a permis de conclure à la présence d'échantillons falsifiés.

La spectrométrie de fluorescence de rayons X permet l'analyse de divers matériaux en laboratoire ou sur le terrain. Elle présente néanmoins une limite. Il s'agit de sa faible sensibilité pour détecter les éléments légers et ceux de très faibles teneurs.

## F. La spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse est une technique d'analyse physico-chimique qui offre quatre fonctions principales : la détection, l'identification, la quantification et la caractérisation des molécules d'intérêt. Son principe repose sur la séparation des ions en phase gazeuse suivant leur rapport masse/charge [100].

Les spectromètres de masse sont généralement utilisés seuls ou couplés à un système chromatographique. Ils disposent presque tous d'un système d'introduction de l'échantillon, d'une source d'ions ou chambre d'ionisation, d'un analyseur et d'un détecteur.

L'échantillon à analyser est injecté dans la chambre d'ionisation de l'appareil. Une source d'ions transforme les molécules de l'échantillon en ions en phase gazeuse. L'analyseur sépare les ions selon leur masse et leur charge. Les ions cheminent ensuite vers le détecteur qui les

détecte et les identifie. Le détecteur transmet les signaux obtenus à un ordinateur qui se charge de les traiter pour obtenir finalement des spectres de masse.

Une étude portant sur l'analyse de comprimés suspects d'oxycontin® par spectrométrie DESI couplée à un analyseur TOF a été publiée dans le Microgram Journal [101]. L'analyse n'a pas permis de détecter la substance active oxycodone ( $m = 315$  u.m.a), mais elle a mis en évidence un ion à  $m/z = 337$  u.m.a. Le spectre MS/MS de cet ion (spectre de gauche) comporte plusieurs éléments en commun avec celui (spectre de droite) d'une substance de référence de fentanyl ( $M = 336$  u.m.a). (Figure 26)

Cette grande similitude a poussé les chercheurs à conclure que les deux spectres MS/MS sont identiques. La spectrométrie de masse DESI a donc permis, d'une part de conclure que les échantillons suspects étaient des contrefaçons de la spécialité oxycontin®, et d'autre part d'identifier la substance active que ces derniers contenaient (fentanyl).

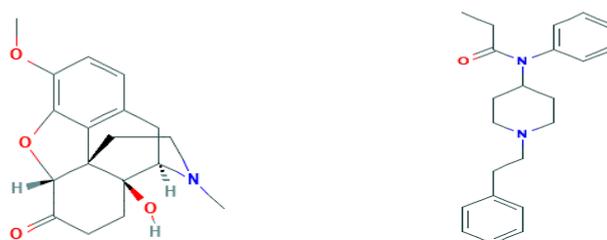


Figure 25 : Structures chimiques de l'oxycodone à gauche et du fentanyl à droite. (d'après NCBI, PubChem Database).

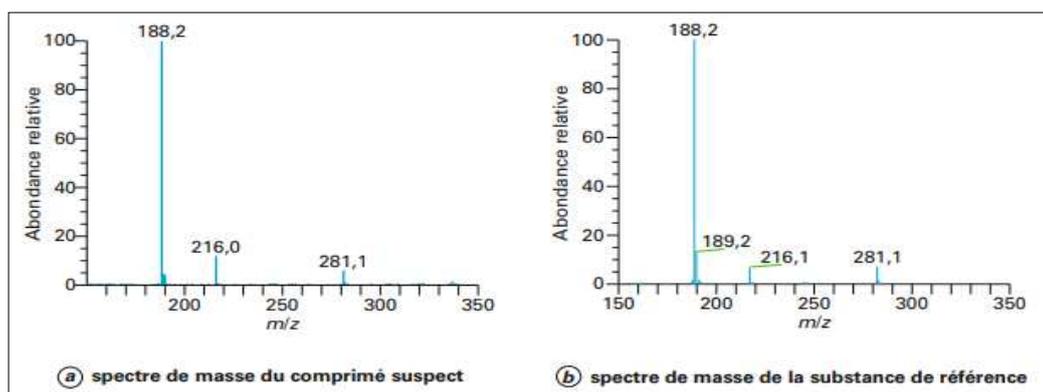


Figure 26 : Détection et identification du fentanyl dans un comprimé suspect par DESI-MS/MS (d'après [101]).

La spectrométrie de masse est une technique dotée d'une grande sensibilité et spécificité. Elle est souvent couplée aux techniques séparatives pour une analyse optimale.

### III. Techniques d'identification et de quantification moléculaires

Les méthodes séparatives sont utilisées pour séparer les constituants d'un mélange simple ou complexe, en vue de les étudier de manière quantitative et/ou qualitative. Presque toutes fonctionnent suivant le même principe :

- L'échantillon à analyser est préparé en solution dans un milieu compatible avec la méthode choisie.
- L'échantillon préparé est ensuite déposé sur un support (plaque, colonne ou capillaire) et placé dans un environnement contrôlé (solvant, gaz, température ou champ électrique).
- La vitesse de déplacement des constituants du mélange est mesurée puis comparée accessoirement à d'autres composés de référence. Cette vitesse dépend de nombreux mécanismes physiques (partage, adsorption, exclusion) et chimiques (échange d'ions, interaction stéréochimique) et varie selon la technique de chromatographie choisie.

Il existe 4 types de méthodes séparatives : la chromatographie plane, la chromatographie en phase gazeuse, la chromatographie liquide et l'électrophorèse capillaire.

Nous décrivons chacune d'entre elles à l'exception de l'électrophorèse capillaire car c'est une méthode complémentaire [90] [84].

#### A. La chromatographie plane

La chromatographie plane ou chromatographie sur couche mince (CCM) est la méthode de référence utilisée pour analyser des médicaments à bases de plantes. C'est une technique simple, peu coûteuse et que l'on peut réaliser sur le terrain ou en laboratoire. La méthodologie de réalisation est décrite dans la pharmacopée européenne.

L'échantillon est déposé sur la plaque. L'ensemble est positionné dans une cuve qui contient la phase mobile. L'éluant monte à travers la phase stationnaire, par capillarité. Les composés migrent un à un, chacun à leur vitesse, derrière le front du solvant. Les substances de faible polarité se déplacent plus rapidement sur la plaque que celles de polarité élevée car retenues par la phase stationnaire. À la fin de la séparation, les différents composés sont mis en évidence par des révélateurs chromiques ou par lampe UV. On obtient alors des chromatogrammes.

Dans l'industrie pharmaceutique, la CCM est utilisée pour identifier des principes actifs, estimer leur quantité et déceler les substances apparentées considérées comme impuretés probables.

Une étude publiée dans le *Journal of the Forensic Science Society* montre l'importance d'utiliser la CCM comme outil de détection de médicaments contrefaits [102]. Des échantillons suspects de comprimés de Captagon® (médicament psychotrope dont la substance active est la fénétylline) ont été analysés par CCM. L'étude a révélé que 16% de la totalité des échantillons analysés étaient dépourvus de la substance active. L'utilisation de la spectrométrie UV visible couplée à la CCM a permis de confirmer la présence de caféine et quinine à la place de la fénétylline.



Figure 27 : Structures chimiques de la quinine à gauche, la caféine au milieu, et de la fénétylline à droite (d'après NCBI, PubChem Database).

## B. La chromatographie en phase gazeuse (CPG)

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est une technique qui permet de séparer les composés volatils en utilisant des gaz comme phase mobile.

Dans un injecteur, on vaporise la solution à analyser. La vapeur migre vers une colonne capillaire. Les parois de la colonne sont tapissées d'un liquide qui constitue la phase stationnaire. Les composés, migrent dans la colonne à une vitesse qui dépend de l'interaction molécules-phase stationnaire et de la température d'ébullition de chaque molécule. Le balayage de la colonne par un gaz entraîne les composés vers un détecteur de masse couplé à l'appareil. Le détecteur est relié à un ordinateur qui fait office d'enregistreur et intégrateur [103]. À la fin de l'analyse, des chromatogrammes sont obtenus. A chaque pic correspond une molécule précise que l'on identifie en se référant aux bibliothèques de spectres disponibles.

La CPG est une méthode utilisée par des laboratoires et organismes de contrôle pour évaluer la teneur en solvants résiduels présente dans les médicaments. Les solvants résiduels sont des solvants qui constituent, à partir d'une certaine concentration, un réel danger pour l'Homme et l'environnement. C'est pourquoi leur utilisation lors de la fabrication des médicaments est réglementée par la guideline ICH Q3C. La CPG permet de mettre en évidence les solvants résiduels présents dans un produit suspect afin de les comparer avec ceux identifiés dans le produit de référence (figure 28). C'est une approche par profil analytique

ou « fingerprint ». Cette approche occupe une place importante dans l'analyse de risque des médicaments en plus du fait qu'elle est utilisée pour discriminer le vrai médicament du faux.

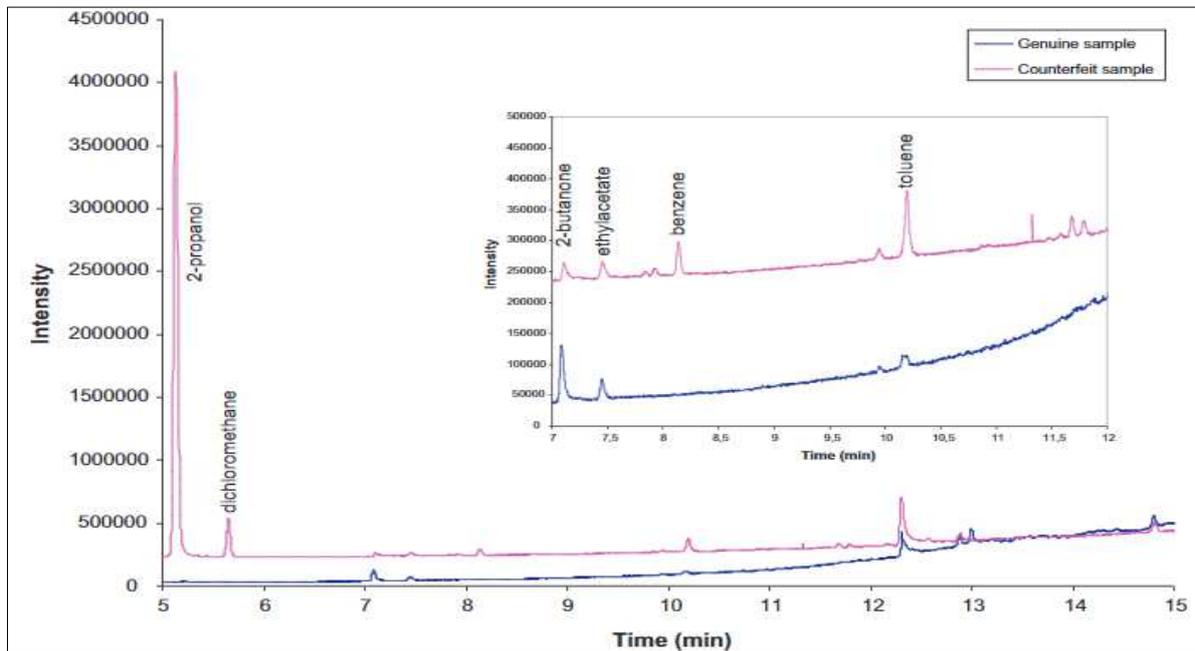


Figure 28 : Chromatogrammes obtenus pour des échantillons authentique et contrefait après analyse par CPG. (D'après [104]).

La CPG joue également le rôle de screening moléculaire, en ce sens qu'elle permet d'identifier dans les médicaments, les solvants interdits ou ceux dont l'usage est limité.

### C. La chromatographie liquide haute performance (CLHP)

C'est une méthode basée sur la séparation de composés issus de mélanges complexes.

L'échantillon est mélangé à une solution/solvant. Le soluté issu de ce mélange est injecté dans une colonne (phase stationnaire). Il est ensuite entraîné par une phase mobile liquide sous pression. A la sortie de la colonne, un détecteur de type spectrophotomètre UV-visible ou spectrophotomètre de masse détecte les molécules puis les envoie vers un enregistreur.

Dans l'industrie pharmaceutique, la CLHP permet de détecter et d'identifier l'ensemble des molécules chimiques présentes dans un échantillon (screening). Cette identification aide à établir des profils d'impuretés, qui eux, renseignent sur la qualité pharmaceutique du produit (respect des BPF, voie de synthèse du produit et origines des matières premières). Elle permet également d'authentifier un produit suspect. Et cela, par le biais d'études comparatives de profils d'impuretés (fingerprint) entre produit suspect et produit de référence.

## IV. Les techniques d'analyse avancées

Les techniques d'analyse avancées sont des méthodes qui requièrent une grande expertise scientifique. Elles sont peu utilisées car elles nécessitent d'avoir des appareils dont le coût et l'entretien sont élevés. Celles dont nous parlerons tout au long de notre travail sont : la résonance magnétique nucléaire (RMN), la microscopie électronique à balayage et la tomographie à rayons X [84].

### A. La résonance magnétique nucléaire (RMN)

La résonance magnétique nucléaire est une technique qui sert en analyse quantitative et structurale. C'est surtout dans l'analyse structurale qu'elle s'avère performante. Utilisée en complément des autres méthodes spectroscopiques, la RMN permet de déterminer la formule développée, la stéréochimie et dans certains cas la conformation chimique du composé étudié.

Le principe de la RMN repose sur l'étude des interactions des noyaux d'atomes soumis à l'effet d'un champ magnétique intense. Le spectre de RMN est un diagramme qui représente les signaux de résonance dont la position, l'aspect et l'intensité sont propres à l'échantillon.

Une étude visant à comparer deux échantillons de comprimés de Viagra® par RMN DOSY a été menée par un groupe de chercheurs en RMN biomédicale à l'université Paul Sabatier [105]. Le premier échantillon (authentique) contient des comprimés originaux commercialisés par les laboratoires Pfizer et le second (suspect) comporte des comprimés commercialisés en Syrie. La comparaison des spectres DOSY (figure 30) des deux échantillons a permis de mettre en évidence des différences de composition. On retrouve en effet, dans l'échantillon authentique, le lactose, la triacétine et la molécule active (sildénafil). Dans l'échantillon suspect, en revanche, on ne retrouve ni lactose ni triacétine, mais à la place du polyéthylène glycol (PEG) et la molécule active (sildénafil).

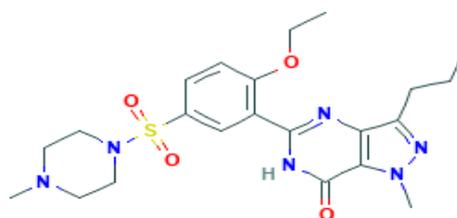


Figure 29 : Structure chimique du sildénafil (d'après NCBI, PubChem Database)

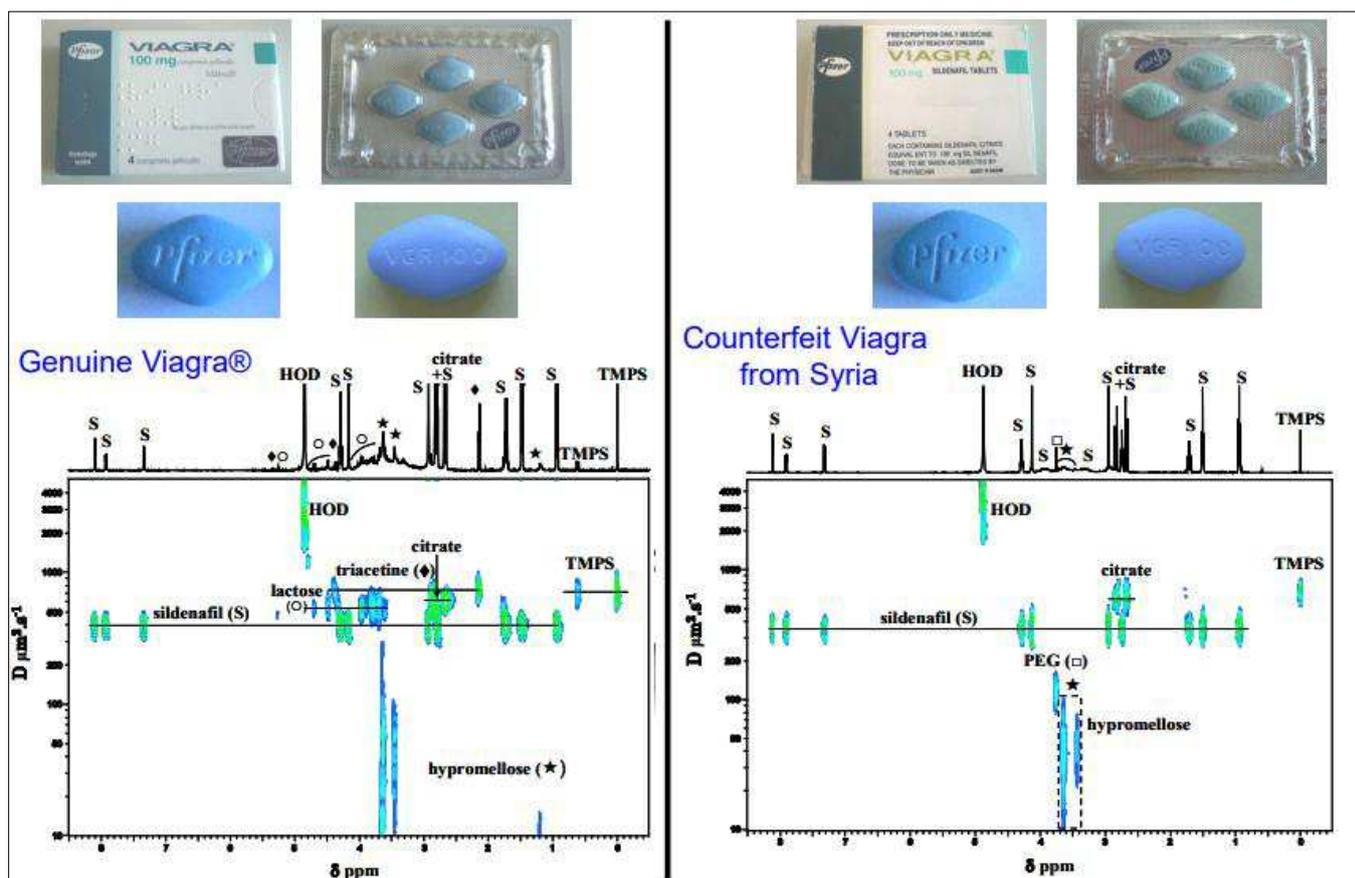


Figure 30 : Spectres RMN DOSY de deux échantillons de viagra ®. A gauche, l'échantillon de référence (laboratoire Pfizer) et à droite l'échantillon suspect provenant de Syrie [105].

L'expérience de RMN DOSY peut être considérée comme une méthode de déformulation dans la mesure où elle permet d'avoir des informations sur l'ensemble des composés retrouvés dans un médicament, à l'exception de ceux dépourvus de proton ou ceux retrouvés à l'état de trace. En contrefaçon médicamenteuse, elle est principalement utilisée pour obtenir une empreinte spectrale spécifique de l'échantillon. Le spectre obtenu permet de vérifier la présence d'une substance en particulier ou encore de comparer diverses formulations.

La RMN est une technique qui comporte de nombreux avantages :

- Elle permet une analyse directe d'un mélange complexe sans séparation chromatographique préalable
- Elle aide à l'élucidation structurale
- Elle est quantitative, précise, robuste, reproductible et non destructrice de l'échantillon.

Mais elle présente aussi des inconvénients :

- Le coût d'achat et de maintenance des spectromètres de RMN sont élevés

- Le personnel amené à utiliser l'appareil doit être qualifié pour la routine et hautement qualifié pour la recherche
- La sensibilité de la technique est relativement faible même si cela ne constitue en rien une gêne pour l'analyse des médicaments et des compléments alimentaires

La RMN est donc un excellent outil pour étudier la formulation d'un produit. Néanmoins, elle est mise de côté au détriment des méthodes spectroscopiques et chromatographiques à cause de sa faible sensibilité.

## **B. La microscopie électronique à balayage (MEB)**

La microscopie électronique à balayage est une technique d'imagerie qu'on utilise pour étudier la topographie d'un échantillon (surface, relief, configuration etc...).

L'échantillon à analyser est déposé sur un support dans un compartiment sous vide. Le canon à électrons envoie un faisceau d'électrons primaires qui balaie l'échantillon. Les électrons primaires interagissent avec la matière. De cette interaction, il en résulte une émission de particules secondaires (électrons secondaires, électrons primaires rétrodiffusés, photons). Les particules secondaires sont détectées puis analysées. Elles permettent d'obtenir des images topographiques ainsi que d'étudier la composition particulière de la surface de l'échantillon.

La MEB permet d'observer et d'identifier deux types d'éléments : ceux que le fabricant ajoute intentionnellement sur le produit pour le protéger (dispositif invisible de traçabilité de l'échantillon) et ceux présents involontairement dans le médicament comme les graines de pollens par exemple (cf palynologie). Elle permet donc de mettre en évidence, par observation, les différences subtiles présentes sur les conditionnements ou le produit lui-même.

Concernant la mise en évidence des différences subtiles sur les conditionnements, une étude a été réalisée sur des échantillons de comprimés suspects et authentiques [108]. Cette étude consistait à observer les conditionnements primaires des échantillons par MEB et par spectroscopie IR à transformée de Fourier. L'observation de la partie imprimée des plaquettes suspectes par MEB a révélé une anomalie de répartition des atomes de chlore sur certaines zones étudiées (figure 31). Ces anomalies laissent suggérer que les encres utilisées par la contrebande sont différentes de celles utilisées par les laboratoires fabricants.

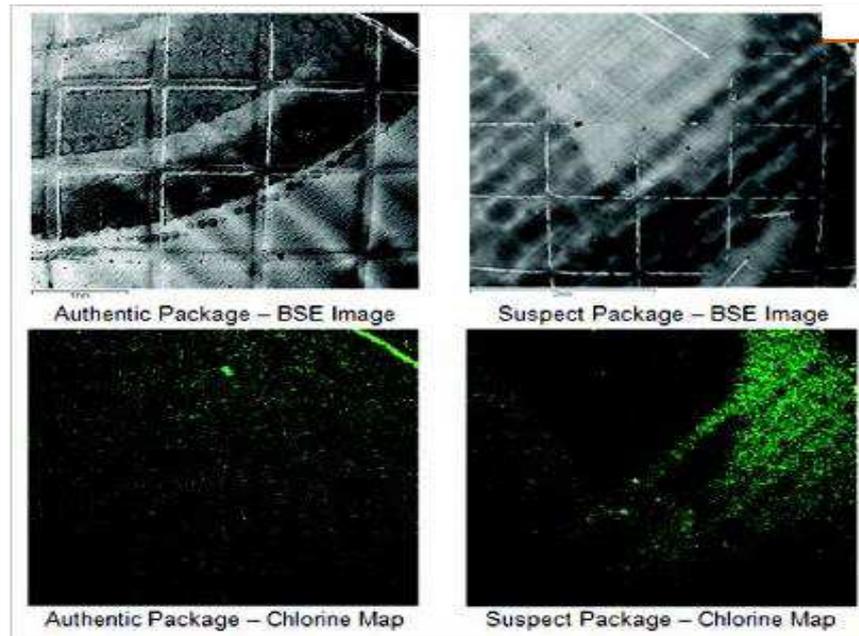


Figure 31 : Observation de la partie imprimée des plaquettes authentiques (G) et falsifiées (D) par MEB (au-dessus). Carte élémentaire du chlore de chaque portion d'emballage (en dessous).

La MEB est donc un outil qui occupe une place importante dans la détection de produits contrefaits. Cependant elle n'est jamais utilisée seule. Elle est souvent couplée à d'autres méthodes (SPIR) pour confirmer la robustesse de l'analyse.

### C. La tomographie à rayons X

La tomographie par absorption des rayons X est une technique non destructive d'imagerie chimique qui permet d'obtenir une image d'un échantillon en le visualisant de l'intérieur. Son principe repose sur le fait d'analyser l'interaction entre un faisceau de rayons X et l'échantillon [109].

L'échantillon est déposé sur un plateau tournant. Une source envoie un faisceau de rayons X qui traverse l'échantillon sous différentes positions angulaires. Un détecteur enregistre systématiquement les rayons X transmis (rayons ayant traversé l'échantillon). Les radiographies obtenues sont traitées de manière à obtenir une image 3D.

La tomographie à rayons X permet de connaître le cœur de la matière. Elle fournit des renseignements sur la composition et l'absorption radiologique de cette dernière. Elle permet également de mettre en évidence la moindre hétérogénéité présente dans un objet tout en vérifiant l'assemblage et la disposition des structures.

L'intérêt qu'apporte l'utilisation de la tomographie par rayons X dans l'analyse médicamenteuse a été démontré lors d'une étude réalisée au Japon [110]. C'est une étude qui portait sur la comparaison des comprimés d'atorvastatine calcique disponibles sur p. L'atorvastatine est un médicament utilisé dans le traitement des excès de cholestérol associés ou non à un excès de triglycérides, ainsi que dans la prévention des accidents cardiovasculaires chez les patients à risque élevé de survenue d'événement cardiovasculaire [111].

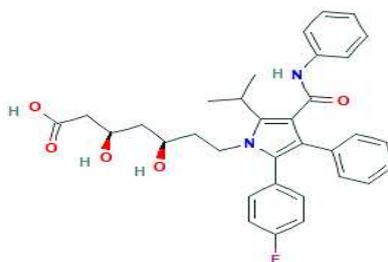
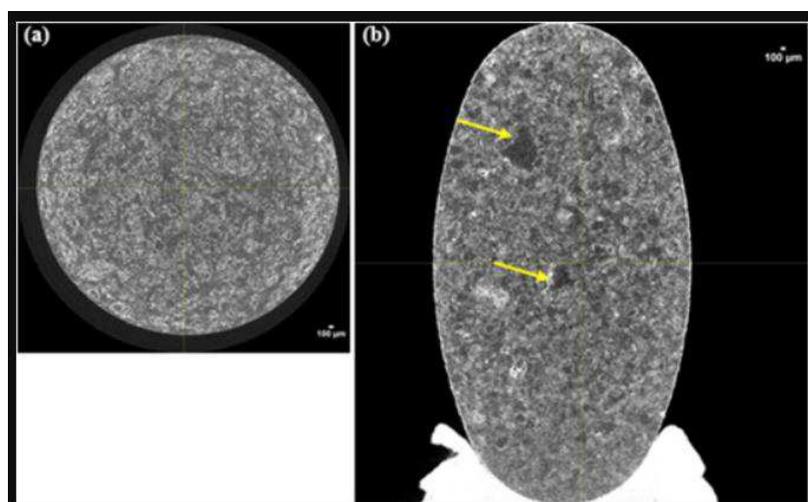


Figure 32 : Structure chimique de l'atorvastatine (d'après NCBI, PubChem Database). L'analyse par tomographie à rayons X de ces comprimés a permis de révéler la présence d'agglomérats massifs de plusieurs centaines de micromètres (figure 33).



Il semblerait que ces agglomérats aient une influence sur la désagrégation du comprimé. Ils seraient responsables d'une libération tardive du principe actif. L'obtention de tels résultats suggère deux hypothèses : soit le fabricant aurait des difficultés dans la maîtrise du processus de fabrication (granulation et mélange) puisque les échantillons analysés comportent des défauts de qualité soit les comprimés sont des contrefaçons. Dans le cadre de cette étude,

c'est la première hypothèse qui a été maintenue. Des analyses complémentaires par spectrométrie Raman ont été réalisées sur les échantillons pour confirmer le résultat.

## V. Les techniques complémentaires

Les techniques d'analyses complémentaires sont des techniques utilisées en supplément de celles employées en routine. Elles comprennent : la microbiologie, la palynologie et les techniques d'analyse des plantes. Nous avons choisi d'aborder uniquement la microbiologie et la palynologie [84].

### A. La microbiologie

En matière de santé publique, le contrôle de médicaments est un élément incontournable. La plupart des médicaments falsifiés retrouvés sur le marché sont fabriqués dans des conditions qui ne respectent pas les BPF. Pourtant, respecter les BPF fait partie des obligations auxquelles doivent se conformer tous fabricants de médicaments.

En microbiologie, les contrôles analytiques sur le médicament doivent être réalisés avant leur sortie de l'usine. Ces contrôles sont obligatoires et font partie du dossier de libération de lots sur le marché. On en distingue différents types dont les plus importants sont [84] :

- Le contrôle microbiologique des produits non stériles : il consiste à réaliser des essais de dénombrement microbien (DGAT et DLMT), et à rechercher des micro-organismes spécifiques sur des échantillons. La méthodologie de réalisation de ces essais, les milieux et les conditions de culture sont définis dans les pharmacopées. C'est également dans ces mêmes référentiels qu'on retrouve l'interprétation des résultats (limite d'acceptation) obtenus.
- Le contrôle microbiologique des produits stériles : il repose sur le fait de démontrer que l'échantillon suspect est stérile et que sa teneur en endotoxines bactériennes est en deçà des limites définies dans les pharmacopées. Ces deux essais (essai de stérilité et essais d'endotoxines) sont très importants car en l'absence de leur réalisation, les conséquences sur le produit sont désastreuses au point de mettre en danger la santé des patients. Ils sont également décrits de manière détaillée dans les pharmacopées.

Une conséquence directe de la présence d'endotoxines dans des contrefaçons à base de bévacizumab a été mise en évidence dans une étude chinoise publiée dans le journal American Academy of Ophthalmology [112]. Le bévacizumab est un anticorps monoclonal utilisé dans la prise en charge de certains cancers et dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [113].

Des patients ont reçu des injections intraoculaires du produit pour traiter la DMLA. Ces patients ont développé par la suite des inflammations intraoculaires sévères. Les cas reportés ont donné lieu à une batterie d'analyses médicales et microbiologiques sur la spécialité dispensée dans les hôpitaux. L'analyse a montré que les produits injectés avaient une teneur en endotoxines supérieure aux normes attendues. Ce qui a amené à conclure que les produits injectés étaient contrefaits.

## **B. La palynologie**

Le terme de « palynologie » fait référence à l'étude des grains de pollen et de spores. C'est une discipline qui suscite de grands intérêts dans nombreux domaines dont celui de l'industrie pharmaceutique en particulier.

Les grains de pollens et les spores sont des composés de taille microscopique qui résistent aux dégradations mécanique, biologique et chimique. On les retrouve partout, y compris dans les médicaments. Leur présence est inéluctable dans une spécialité pharmaceutique et ce, malgré le fait que la fabrication se déroule dans le respect strict des normes nationale et internationale en vigueur (BPF, ICH etc...).

Pour observer les pollens et les spores, on réalise une préparation de l'échantillon suspect. Cette préparation facilite leur extraction. Une fois extraits, ils sont identifiés par microscopie électronique à balayage. Les images obtenues sont ensuite comparées avec les images de référence répertoriées dans un catalogue (collection).

L'identification de l'espèce à laquelle appartient une spore ou un grain de pollen n'est pas chose facile car ce sont des composés d'une grande diversité et de morphologie variable. Dans certains cas, il est possible d'établir une corrélation entre la flore dont est issue la spore/le pollen et une aire géographique précise. C'est grâce à ce lien qu'on peut remonter jusqu'à la zone de production du médicament ou du principe actif [114].

La palynologie est donc une technique qui permet de vérifier l'authenticité d'un produit en précisant l'origine de sa fabrication lorsque c'est possible.

## **VI. Stratégie d'analyse**

Une méthode d'analyse est plus efficace lorsqu'elle est associée à d'autres méthodes car ensemble, elles permettent de recueillir un maximum d'informations sur l'échantillon.

Le tableau ci-dessous (tableau 2) reprend toutes les techniques utilisées pour analyser un produit suspect. Il détaille pour chaque technique : les principales informations obtenues et

leurs spécificités ; le coût des outils et appareils utilisés ; la vitesse de l'analyse et le niveau de technicité requis pour l'opérateur [84].

Tableau 2 : Techniques utilisées pour analyser les produits suspects (d'après Technique de l'ingénieur, 2017).

Techniques	Principales informations obtenues et spécificités	Coût	Vitesse d'analyse	Niveau de technicité/ Expertise
<b>Inspection visuelle (taille, masse, couleur, conditionnement...)</b>	Authentification, détection de falsifications grossières	Faible	Rapide	Faible
<b>Essais chimiques</b>	Identification groupes fonctionnels, analyse semi-quantitative	Faible	Rapide	Faible
<b>Essais physiques</b>	Caractérisation de la forme galénique et de la substance active dans certains cas	Moyen	Moyen	Moyen
<b>Essai de dissolution</b>	Détermination de la libération de la substance active, appréciation de la biodisponibilité	Moyen	Moyen	Moyen
<b>Spectrométrie infrarouge</b>	Identification de substances chimiques	Moyen	Rapide	Moyen
<b>Spectrométrie proche infrarouge</b>	Identification et analyse quantitative de substances chimiques, utilisation chimiométrie	Moyen	Rapide	Élevé
<b>Spectrométrie Raman</b>	Identification et analyse quantitative de substances chimiques	Moyen	Rapide	Moyen
<b>Spectrométrie de fluorescence X</b>	Identification et analyse semi-quantitative de substances inorganiques	Moyen	Rapide	Moyen
<b>Spectrométrie atomique ICP</b>	Identification et analyse quantitative de substances inorganiques, profil élémentaire	Élevé	Moyen	Élevé

<b>Spectrométrie de masse (incluant les techniques d'ionisation ambiante)</b>	Identification de la substance active, analyse quantitative, analyse structurale, détection analogues	Élevé	Moyen	Élevé
<b>Chromatographie en couche mince</b>	Identification et analyse semi-quantitative de la substance active	Faible	Moyen	Faible
<b>Chromatographie liquide Chromatographie gazeuse</b>	Identification et analyse quantitative de la substance chimique, screening, profil d'impuretés organiques	Moyen	Moyen	Moyen
<b>Électrophorèse capillaire</b>	Identification de la substance active, analyse quantitative	Moyen	Moyen	Élevé
<b>Spectrométrie RMN</b>	Analyse structurale, identification de la substance active, analyse quantitative absolue, détection des analogues	Élevé	Moyen	Élevé
<b>Diffraction des rayons X</b>	Analyse structurale	Élevé	Moyen	Élevé
<b>Analyse isotopique</b>	Traçabilité et authentification	Élevé	Lent	Élevé
<b>Microscopie électronique à balayage</b>	Observation de différences fines, détection de pollens	Élevé	Moyen	Élevé
<b>Tomographie des rayons X</b>	Analyse 3D, recherche de défauts	Élevé	Lent	Élevé
<b>Imagerie chimique</b>	Screening spectroscopique, distribution des composants, identification et analyse semi-quantitative, utilisation chimiométrie	Élevé	Lent	Élevé
<b>Appareils portables</b>	Identification et authentification	Moyen	Rapide	Faible

Les stratégies mises en place par les laboratoires de contrôle/organismes pour analyser un produit suspect sont nombreuses et varient selon le contexte. Cette diversité s'explique par la multitude de paramètres qui rentrent en jeu :

- La quantité disponible par échantillon
- La quantité d'échantillons à analyser

- Les objectifs de l'analyse : authentifier un produit, rechercher des substances, mettre en évidence un défaut de qualité, déterminer la composition du produit etc...
- La nature des résultats attendus (qualitatif, quantitatif ou recherche de traces) sur le PA ou sur le produit final.
- La disponibilité des outils et appareils
- Le site de déroulement des analyses (laboratoire ou terrain)
- Le niveau de technicité des opérateurs (opérateur ayant une formation scientifique modeste ou approfondie). Etc...

### **A. Approche générale**

Avant de démarrer les analyses, l'organisme/laboratoire en charge de contrôle commence par établir la liste d'objectifs à atteindre. Il définit ensuite la méthodologie d'analyse générale c'est-à-dire l'enchaînement d'étapes critiques à réaliser à partir d'équipements disponibles en laboratoire ou sur le terrain. Cette méthodologie est généralement complexe à établir [84].

Lorsqu'un laboratoire dispose d'une quantité suffisante d'échantillons, d'un nombre d'opérateurs et d'outils nécessaire, plusieurs analyses peuvent être réalisées en même temps et les résultats obtenus plus ou moins rapidement. A l'inverse, si la quantité d'échantillons est limitée, il est recommandé de commencer les analyses avec des méthodes non destructives avant de poursuivre sur des méthodes plus spécifiques.

La méthodologie que propose chaque laboratoire est élaborée à partir d'équipements habituels disponibles sur le terrain ou dans le laboratoire lui-même. La stratégie habituelle consiste à réaliser d'abord les analyses non ou peu destructives (SPIR, Raman) sur l'échantillon avant de s'attaquer aux méthodes destructives (CLHP, CPG). Lorsque c'est possible, les analyses sont réalisées sur deux types d'échantillons (suspect et référence). Le but de cette démarche étant de faire ressortir les différences ou de mettre en évidence les points communs existants par comparaison de résultats. La méthodologie n'est pas figée. Au contraire, elle est réévaluée scientifiquement au fur et à mesure des étapes et réajustée s'il le faut. Le plan de départ est souvent différent du plan d'arrivée et cela à cause des nombreuses modifications (suppression, ajout ou changement d'ordre des analyses) qui surviennent au cours des analyses. En effet, lorsque le résultat d'une analyse n'est pas conforme aux spécifications attendues, une méthode complémentaire est systématiquement mise en œuvre pour le confirmer. A contrario, si le résultat est conforme aux spécifications attendues, les investigations poursuivent le cheminement normal c'est-à-dire en respectant l'ordre des étapes proposées au départ.

La figure ci-dessous est un exemple de méthodologie d'analyse mis au point par un laboratoire de contrôle. Elle reprend l'ensemble des étapes à suivre de façon chronologique avec les

techniques qui correspondent. Elle permet l'investigation complète de l'échantillon suspect. La combinaison des résultats obtenus par chaque méthode participe à la caractérisation de l'échantillon suspect.

En fin de compte, conclure sur l'état d'un échantillon suspect revient à se prononcer sur sa conformité en termes d'authenticité, de qualité pharmaceutique et de sécurité sanitaire.

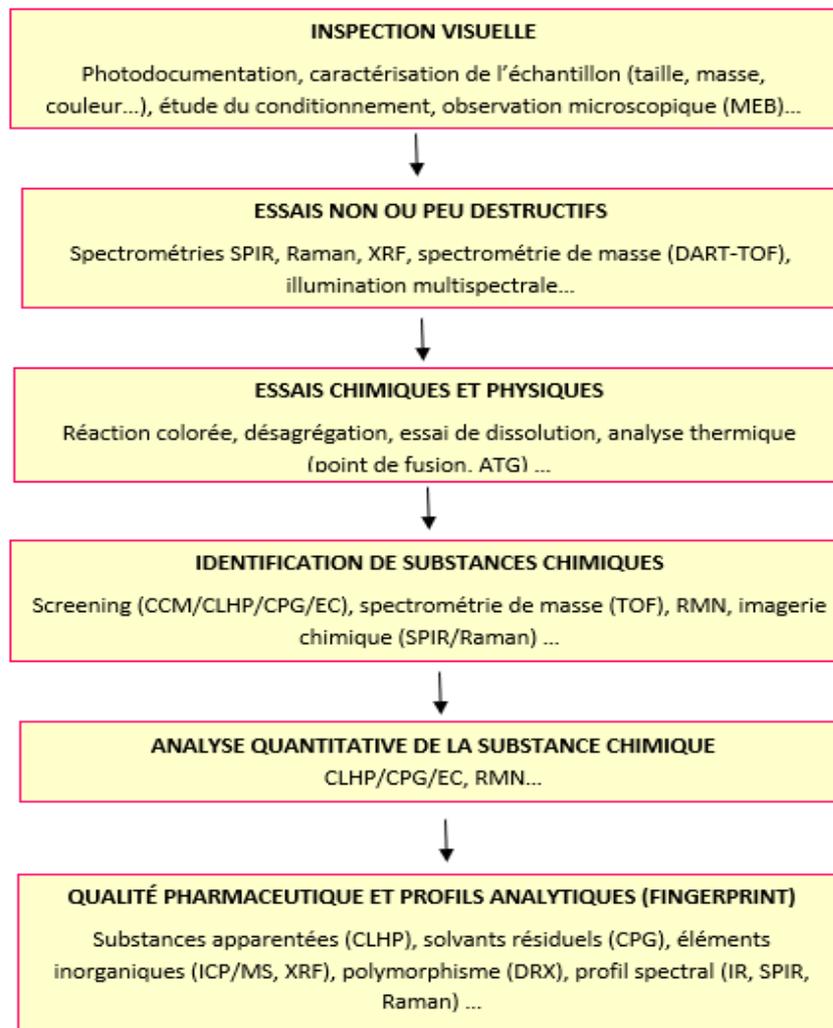


Figure 34 : Exemple de méthodologie générale établie pour l'analyse d'un échantillon suspect (d'après Techniques de l'ingénieur, mars 2017).

## B. Analyses réalisées sur le terrain

Le contrôle de produits suspects peut se dérouler en laboratoire, sur le terrain ou dans les deux endroits. Le mot « terrain » fait référence au lieu d'investigation ou aux zones de transit d'échantillons. Les tests sur le terrain ne remplacent pas ceux réalisés en laboratoire et vice versa. Ils ont chacun leur place et aident à la prise de décision.

Les outils utilisés pour les analyses sur le terrain ont généralement un fonctionnement simple pour que les opérateurs destinés à les manipuler perdent le moins de temps possible.

Sur le terrain, les laboratoires portables sont privilégiés. Ce sont des kits qui servent à réaliser des tests sur site. Leur utilisation requiert un minimum de formation analytique de l'opérateur. Les échantillons cibles sont en général issus d'une catégorie de médicament en particulier (les antipaludéens, les antituberculeux, les antirétroviraux, les antimicrobiens etc...).

Comme exemple de laboratoires portables on peut citer [39] :

- Le spectromètre Raman portable Truscan : C'est un appareil mobile dont le fonctionnement repose entièrement sur le principe de la spectroscopie Raman (cf partie 3.II.D). Son utilisation est de plus en plus répandue dans le monde. L'analyse de l'échantillon se fait soit par contact direct (dépôt du composé directement dans l'appareil), soit indirectement à travers l'emballage. Dans les deux cas, l'échantillon n'est ni affecté ni détruit. Une fois l'analyse de l'échantillon faite, l'appareil affiche un résultat sous forme binaire (« pass /failed »).



Figure 35 : Spectromètre raman portable Truscan (d'après Usine Nouvelle) [115].

L'utilisation du Truscan présente de nombreux avantages à savoir : la portabilité de l'appareil et la facilité d'utilisation par des opérateurs qui ne sont pas forcément spécialistes de l'analyse chimique. A l'inverse, il est onéreux et nécessite de rentrer des informations (spectres de référence) dans une base de données afin de pouvoir faire des correspondances en cas de match.

- Le GPHF-Minilab : c'est un laboratoire d'analyse portable développé lors de partenariat public / privé allemand (figure 37). Il est utilisé dans plus de 60 pays localisés en majorité en Asie et en Afrique. Son utilisation nécessite une formation analytique spécialisée des opérateurs. L'analyse de l'échantillon suspect avec ce dispositif se déroule 4 étapes :
  1. L'inspection visuelle
  2. Le test de désintégration
  3. Le test de réaction colorée
  4. Le test de chromatographie sur couche mince

Les résultats obtenus sont ensuite comparés avec les informations stockées dans une base de données.



Figure 36 : Kit d'analyse GPHF-Minilab (d'après Global Pharma Health Fund F.V) [116].

## Conclusion

Comme nous l'avons vu au cours de cette thèse, la falsification des médicaments est un véritable problème pour la santé publique mondiale car elle est responsable de milliers de morts chaque année. Nous avons décrit son évolution et celle-ci est impressionnante : le chiffre d'affaires généré par le trafic illégal de médicaments est estimé à au moins 10 à 15% du marché mondial selon une étude du Forum économique mondial.

Le constat est accablant : les médicaments falsifiés ont envahi le monde. Et l'expansion du phénomène ne semble pas prête de s'arrêter. Tous les pays sont affectés mais ceux qui en souffrent le plus sont les pays émergents. Les facteurs qui stimulent ce trafic sont de plus en plus nombreux et cette diversité rend complexe la lutte contre ce fléau.

Depuis une quinzaine d'années, les autorités de santé, les laboratoires pharmaceutiques, les organisations nationales et internationales participent activement dans la lutte contre les médicaments falsifiés. Nous avons décrit les différentes actions préventives et répressives qui sont menées dans le monde entier. C'est un combat collectif où tous les acteurs travaillent ensemble.

Les techniques d'analyses au service de la lutte contre la falsification des médicaments jouent un rôle important, notamment en ce qui concerne l'identification et la quantification des substances chimiques, la recherche de solvants résiduels et d'impuretés ; et la détection de conditionnements de qualité inférieure. Les laboratoires de contrôle (institutionnels ou industriels) développent des outils d'investigation toujours plus performants et rapides pour contrecarrer les trafiquants dont le savoir-faire ne cesse malheureusement de s'affiner au cours du temps.

En vue d'améliorer l'efficacité des laboratoires de contrôles, des bases de données permettant d'échanger des informations sur les médicaments falsifiés ont récemment vu le jour. En Europe par exemple, sous l'impulsion de l'EDQM, la Knowx Database, comptant plus de 2 700 produits falsifiés, a été développée. Elle met à la disposition des acteurs impliqués dans la lutte contre la falsification des médicaments, des informations relatives aux échantillons analysés (description, méthodes...).

La communication et le travail en réseau entre acteurs est une des clés dans la lutte contre les médicaments falsifiés. Elle est valable sur tous plans : technique, scientifique, législatif et politique.

## Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). *L'épidémie silencieuse des contrefaçons de médicaments*. Genève : s.n., 15 février 2006. Communiqué de presse.
2. SANOFI. *Lutte contre la contrefaçon de médicaments* ; mai 2017. Dossier de presse.
3. *Code de la santé publique - Article L5311-1 modifié par Ordonnance n°2017-51 du 19 janvier 2017 - art. 1.*
4. *Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.*
5. Chloë BRAUD. *Les médicaments falsifiés : Situation actuelle en Europe, méthodes de lutte et réglementation européenne* [thèse]. Université de Rennes. ;2018.
6. Corine FORTIER-TAVERRITI. *Trafic de faux médicaments : un crime pharmaceutique ?* [thèse]. Université de Lorraine. ; 2014.
7. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). *Accueil ; Définition, méthodes et qualité ; Définitions ; Contrefaçon*. [En ligne] 13 Octobre 2016.
8. Institut International de Recherche Anticontrefaçon (IRACM). *Définition de la falsification de médicaments*.
9. *DIRECTIVE 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.*
10. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). *Intégration de considérations de santé publique dans la législation en matière de brevets des pays en développement*. 2000 ;156 pages.
11. Organisation Mondiale du Commerce (OMC). *Accueil ; Domaines ; Adpic ; Textes juridiques ; Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce*.1994.
12. Guennif S. *La licence obligatoire : outil emblématique de la protection de la santé publique au Sud*. *Revue de la régulation*. [Mis en ligne] 29 juin 2015.
13. Institut International de Recherche Anticontrefaçon (IRACM). *Définition de la falsification de médicaments*.
14. Institut International de Recherche Anticontrefaçon (IRACM). *Historique ; La lutte contre la contrefaçon de médicaments : des origines à nos jours*.
15. *Directive 2011/62/UE du parlement Européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés.*
16. La fondation Chirac. *Médicaments sous-standards et médicaments génériques : Attention à la confusion*. 24 mars 2015.

17. Mégarbane B. *Intoxication de masse : une histoire qui se répète....* Réanimation. 2008 ;17(7) : 708-710. doi : 10.1016/j.reaurg.2008.07.016.
18. Johnsen M. *FDA warns consumers about counterfeit Alli.* The Drug Store News; Post january 18, 2010.
19. VIDAL. Sibutramine. [Mise à jour] 16 janvier 2013.
20. VIDAL. Orlistat. [Mise à jour] 16 janvier 2013.
21. SANOFI. *Falsification de médicaments en Afrique : 97% des personnes interrogées considèrent ne pas être suffisamment informées des dangers ;* 2 juillet 2018. Dossier de presse.
22. Les entreprises du médicament (Leem). *Contrefaçon des médicaments.* Dossier de presse ; mai 2010.
23. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). *Produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés.* Centre des médias ; 31 janvier 2018.
24. Institut International de Recherche Anticontrefaçon (IRACM). *Selon l'OMS, 10% des médicaments en circulation dans les pays les plus pauvres sont inférieurs ou falsifiés.* Actualités ; Publié le 10 décembre 2017.
25. Institut International de Recherche Anticontrefaçon (IRACM). *Contrefaçon de médicaments et organisations criminelles.* Rapport d'étude ; Actualités ; 2013.
26. Institut International de Recherche Anticontrefaçon (IRACM). *France :2 britanniques installés en Normandie mis en examen pour trafic international de médicaments illicites.* Actualités ; Publié le 8 mars 2017.
27. Sanofi. Accueil ; Notre responsabilité ; Médicaments falsifiés : une activité criminelle qui met en danger la vie des patients ; 13 juillet 2018.
28. Institut International de Recherche Anticontrefaçon (IRACM). Falsification ; Problématique.
29. Transparency International. *Rapport mondial sur la corruption 2006 : corruption et santé.* Rapport ; Publié le 1 février 2006.
30. Sanofi. *Falsification de médicaments en Afrique : 97% des personnes interrogées considèrent ne pas être suffisamment informées des dangers.* Dossier de presse ; 02 juillet 2018.
31. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). *La menace croissante des contrefaçons de médicaments.* Bulletin ; Volume 88, avril 2010, 241-320.
32. Noehrenberg E. *Améliorer l'égalité d'accès aux médicaments.* Chronique ONU, 2003, volume XL, numéro 2.
33. Institut International de Recherche Anticontrefaçon (IRACM). *Sénégal : une opération de lutte contre les faux médicaments controversée.* Actualités ; Publié le 8 septembre 2017.
34. Quentin DUTEIL. *Contrefaçon et falsification des médicaments dans le monde : état des lieux et moyens d'action [thèse].* Université de Rouen. ;2016

35. Commission Européenne. 2003 Décembre 30. *Importations parallèles de spécialités pharmaceutiques dont la mise sur le marché a déjà été autorisée*. COM (2003) 839.
36. International Criminal Police Organization (INTERPOL). *Vente en ligne de produits pharmaceutiques illicites : 500 tonnes saisies lors d'une opération d'envergure mondiale*. Actualités ; 2018.
37. Les entreprises du médicament (Leem). *Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé publique*. Dossier de presse ; 06 juin 2017.
38. Douane Française. *Saisie de 10 000 médicaments de contrefaçon*. Communiqué de presse ; Publié le 8 octobre 2018.
39. Institut International de Recherche Anticontrefaçon (IRACM). *Faux médicaments ; Problématiques ; Technologies ; Les technologies de détection des faux médicaments*.
40. Chloé BOURGOIN. *La contrefaçon de médicaments : état des lieux, moyens de lutte et conseils aux patients* [thèse]. Université de Strasbourg. ;2015.
41. Lucie BEGERT. *Le conditionnement des médicaments : Un élément essentiel de protection des patients* [thèse]. Université de Lorraine. ;2015.
42. Club Inter Pharmaceutique. *Association ; Codification ; La codification : Comment ?*.
43. Starace J. *Datamatrix ou le code de traçabilité en officine*. Ersinnovation ; Publié le 18 février 2015.
44. Etudiants hospitaliers. *Application sur les médicaments*. [En ligne] 13 juillet 2018.
45. Ordre national des pharmaciens. *La sérialisation en marche*. Actualités ; [En ligne] 15/03/2018.
46. *RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2016/161 DE LA COMMISSION du 2 octobre 2015 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain*.
47. OMEDIT ILE DE FRANCE. *Sérialisation : top départ ?*. [En ligne] 9/02/2019.
48. FRANCE MVO. *Fiche technique pharmacie d'officine, n°1, V1*. [En ligne] 02.2019.
49. FRANCE MVO. *Directive et règlement*. Disponible : <https://www.france-mvo.fr/directive-et-reglement/>.
50. Ministère des Solidarités et de la Santé. *Sérialisation : une sécurité des médicaments renforcée*. Communiqués de presse ; Publié le 08.02.19.
51. Le moniteur des pharmacies. *Sérialisation : c'est qui qui reprend les boîtes ?*. Revue, n° 3260, 14/02/2019.
52. Institut International de Recherche Anticontrefaçon (IRACM). *Sérialisation directive européenne « médicaments falsifiés »*. Actualités ; Publié le 7 mai 2019.
53. Jackson T. *Ghana's mPedigree further expands usage to car safety*. Disrupt Africa; Posts november 19, 2015.

54. Ciomag. *Lutte contre la contrefaçon en Afrique : 250 millions de produits fabriqués avec le système mPedigree*. Actualités ; Publié le 8 août 2016.
55. Van Arnum P. *Epedigree in the Pharmaceutical Supply Chain*. Pharmaceutical Technology, Volume 2008 Supplement, Issue 4. Posts Sep 01, 2008.
56. Comité national Anti-Contrefaçon (CNAC). *Guide pratique pour mettre en œuvre les solutions d'authentification des produits manufacturés*. Juin 2010.
57. INTERFAS Etiquette. Votre métier ; Santé pharmaceutique.
58. Latieule S. *Dossier emballage : un secteur boosté par l'innovation*. Industrie Pharma ; Publié le 01/01/2017.
59. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Disponible : <https://www.who.int/fr/home>.
60. International Criminal Police Organization (INTERPOL). Disponible : <https://www.interpol.int/fr>.
61. La Fondation Chirac. *INTERPOL : l'opération PANGEA XI aboutit à la saisie de 500 tonnes de faux médicaments*. [En ligne] 26/10/2018.
62. Organisation Mondiale des Douanes (OMD). Disponible : <http://www.wcoomd.org/fr/>.
63. Institut international de recherche anti-contrefaçon de médicaments (IRACM). Disponible : <http://www.iracm.com/>.
64. Institut International de Recherche Anticontrefaçon (IRACM). PHARMACRIME : des projets européens pour contrer la criminalité pharmaceutique. Disponible : <http://www.iracm.com/pharmacrime/>.
65. Institut International de Recherche Anticontrefaçon (IRACM). *Opération BIYELA 2 : interception record de produits pharmaceutiques illicites et/ou contrefaits menaçant la santé et la sécurité des patients*.
66. Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (DEQM). Disponible : <https://www.edqm.eu/fr>.
67. Food and Drug Administration (FDA). Disponible : <https://www.fda.gov/>.
68. Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Disponible : <https://ansm.sante.fr/>.
69. Les entreprises du médicament (LEEM). Disponible : <https://www.leem.org/>.
70. La Fondation Chirac. Disponible : <https://www.fondationchirac.eu/fondation/>.
71. Président du comité national anticontrefaçon (CNAC). Présentation du CNAC ; Disponible : <http://www.blogpresidentcnac.fr/>.
72. Pfizer. Accueil ; À propos de Pfizer ; Pfizer dans le Monde ; Chiffres clés. [En ligne] 26 janvier 2016.
73. VIDAL. Sildénafil ; [Mise à jour] 16 janvier 2013.
74. Lemke C. *Comment Pfizer lutte contre les faux Viagra (et autres contrefaçons)*. Usinenouvelle ; Publié le 26/04/2018.

75. Pfizer. Accueil ; RSE ; Une coopération étroite avec les institutions. Publié le 7 juin 2013 - Réf. PFID249.
76. Micas C. *Vente en ligne : le logo européen obligatoire à partir du 1er juillet*. Le quotidien du pharmacien. [En ligne] 30.04.2015.
77. Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM). Accueil ; Patient et Consommateur ; Produits médicaux falsifiés ; La Convention MEDICRIME.
78. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). *Vol d'Herceptin en Italie : l'EMA précise que deux autres médicaments sont concernés (Alimta et Remicade)*. Actualité ; 23/04/2014.
79. Ordre national des pharmaciens. *Convention Médicrime : nouvelle étape dans la lutte contre les médicaments falsifiés*. Actualités ; 03.02.2017.
80. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). *Médicaments contrefaits - Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits*. [En ligne] 2000.
81. Degardin K, Roggo Y, Margot P. *Forensic intelligence for medicine anticounterfeiting*. Forensic Science International, 248, p. 15-35 (2015).
82. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *Guidelines on representative drug sampling*. 2009.
83. Rebiere H, Quoirez A, Lempereur L, Brenier. *Image analysis for the detection of falsified medicinal products– Scientific poster*. The French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM). 2015.
84. Guinot P, Rebière H. *Techniques analytiques au service de la lutte contre la falsification des médicaments*. Qualité et contrôle des médicaments. 10 mars 2017.
85. Wilczyński S. *The use of dynamic thermal analysis to distinguish between genuine and counterfeit drugs*. International Journal of Pharmaceutics, 490, p. 16–21 (2015).
86. Green M. D, Mount D. L, Wirtz R. A, et White N.J. *A colorimetric field method to assess the authenticity of drugs sold as antimalarial artesunate*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 24(1), p. 65-70 (2000).
87. Paitraud D. *Paludisme grave : le HCSP recommande l'artésunate en première intention*. Vidal Actualites. 06 Mars 2013.
88. Farre M, Martínez E, Barceló D. *Techniques de détermination de composés organiques dans l'environnement*. Risques chimiques-Pesticides et produits phytosanitaires. 10 Juin 2008.
89. Encyclopedia Universalis France SAS. Disponible : <https://www.universalis.fr/>.
90. Rouessac F, Rouessac A, Cruché D, Duverger-Arfulo C, Martel A. *Analyse Chimique : Méthodes et Techniques Instrumentales*. Dunod ; 2016.

91. Lanzarotta A, Lakes K, Marcott C, Witkowski M, Sommer A. *Analysis of counterfeit pharmaceutical tablet cores utilizing macroscopic infrared spectroscopy and infrared spectroscopic imaging*. Analytical Chemistry, 83, p. 5972-5978 (2011).
92. Hamuli Patient C, Mbinze Kindenge J, Sacré P-Y, Marini Djang 'Eing'A R, Hubert P. *Développement d'une méthode générique proche infrarouge (PIR) dans le contrôle qualité et la contrefaçon des médicaments*. Académie de Recherche et d'Enseignement Supérieur (ARES-Belgique). Communication poster, 31 janvier 2018.
93. VIDAL. *Zidovudine*. [Mise à jour] 16 janvier 2013.
94. VIDAL. *Lamivudine*. [Mise à jour] 16 janvier 2013.
95. Zeitler J, Taday P, Newnham D, Pepper M, Gordon K, Rades T. *Terahertz pulsed spectroscopy and imaging in the pharmaceutical setting*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 59, p. 209-223 (2007).
96. Delagnes J-C, Mounaix P. *Spectroscopie térahertz*. Spectrométries. 2010.
97. Witkowski M. *The use of Raman spectroscopy in the detection of counterfeit and adulterated pharmaceutical products*. American Pharmaceutical Review, 56, p. 58-62 (2005).
98. Rebière H, Quoirez A, Ghyselincq C, Lempereur L, Brenier C. *Contribution of X-Ray fluorescence spectrometry for falsified products analysis and counterfeit medicine detection*. The French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM). Mars 2015.
99. VIDAL. *Plavix*. [Mise à jour] 17 Janvier 2019.
100. Zimmermann C, Deom A, Dagmar K. *Fiche technique 27 : Spectrométrie de masse (MS et MS/MS)*. Centre Suisse de Contrôle de Qualité (CSCQ). Septembre 2009.
101. Rodriguez-cruz S. *Rapid screening of seized drug exhibits using desorption electrospray ionization mass spectrometry (DESI-MS)*. Microgram Journal, 6(1-2), p. 10-25 (2008).
102. Al-gharably N, Al-obaid A.R. *The characterization of counterfeit Captagon® tablet*. Journal of the Forensic Science Society, 34, p. 165-167 (1994).
103. Faculté des sciences et technologies. Chimie ; ATEM ; Chromatographie ; Phase Gazeuse ; Le principe.
104. Deconincka E, Canfyna M, Sacré P-Y, Baudewynsa S, Coursellea P, DeBeer J.O. *A validated GC-MS method for the determination and quantification of residual solvents in counterfeit tablets and capsules*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 70 (2012) 64-70.
105. Gilard V. *La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) appliquée à l'analyse de faux médicaments et compléments alimentaires*. Annales des Falsifications, de l'expertise chimique et toxicologique ; Société des Experts Chimistes de France (SECF). P 29, 2011.

106. Malet-martino M. *La RMN au service du contrôle qualité des médicaments et la détection des contrefaçons*. Contrefaçon Riposte. 12 juillet 2017.
107. Malet-martino M. *RMN et détection de produits de santé illicites*. Académie nationale de Pharmacie. 2015.
108. Andria S, Fulcher M, Witkowski M, Platek F. *The Use of SEM/EDS and FT-IR analyses in the identification of counterfeit pharmaceutical packaging*. American Pharmaceutical Review, 15(3), 2012.
109. Labruyère C. *La Tomographie RX pour la visualisation et la caractérisation de microstructures*. Fédération FERMAT. 04 avril 2017.
110. Fukami T, Koide T, Hisada H, Inoue M, Yamamoto Y, Suzuki T, «et al. ». *Pharmaceutical evaluation of atorvastatin calcium tablets available on the Internet : a preliminary investigation of substandard medicines in Japan*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 31, p. 35-40 (2016).
111. VIDAL. *Atorvastatine EG*. [Mise à jour] 25 Août 2017.
112. Wang F, Yu S, Liu K, Chen F.E, Song Z, Zhang X, «et al. ». *Acute intraocular inflammation caused by endotoxin after intravitreal injection of counterfeit bevacizumab in Shanghai, China*. Ophthalmology, 120, p. 355-361 (2013).
113. VIDAL. *Bévacizumab*. [Mise à jour] 03 Février 2016.
114. Mildenhall D.C., Wiltshire P.E.J. et Bryant V.M. *Forensic palynology: why do it and how it works*. Forensic Science International, 163, p. 163-172 (2006).
115. Usine nouvelle. Fournisseurs industriels ; Mesure, analyse et capteurs ; Analyseurs industriels ; Spectroscopie ; Spectromètre portable TRUSCAN RM.
116. Global Pharma Health Fund F.V. Disponible: <https://www.gphf.org/en/minilab/>
117. Pigault C. *Absorption–Fluorescence*. Unspf ; 2010.

## Annexe 1 : Appel de Cotonou

12 octobre 2009

## Appel de Cotonou contre les faux médicaments



Monsieur le Président de la République du Bénin,  
Messieurs les Présidents,  
Mesdames et Messieurs les Ministres,  
Chers amis,

La joie d'être parmi vous le dispute à la gravité du sujet.

Médecins, pharmaciens, industriels, juristes, fonctionnaires de l'Etat, citoyens, vous vous êtes engagés à combattre l'économie criminelle des faux médicaments.

La Fondation que j'ai créée pour servir la paix a fait de l'accès aux médicaments de qualité l'un de ses objectifs prioritaires.

Je veux d'abord saluer aujourd'hui celles et ceux qui ont réussi à faire du Laboratoire de Contrôle de la Qualité des médicaments de Cotonou, une référence qui servira d'exemple à d'autres implantations. Cet après-midi, je visiterai ses nouveaux bâtiments construits à l'initiative du Ministère de la Santé du Bénin et réalisés en partie avec notre concours. Car le début du combat c'est de se donner les moyens de vérifier la qualité des médicaments mis sur le marché et disponibles dans les hôpitaux, les dispensaires et les officines.

De toutes les inégalités, la plus blessante est l'inégalité devant la santé.

Je me suis battu dans mon propre pays pour que les plus démunis aient accès aux soins ; pour que les traitements pionniers ne soient pas réservés aux privilégiés ; pour que nous trouvions des solutions afin d'abaisser le coût des médicaments destinés aux pays les plus pauvres, et des financements innovants permettant d'atteindre les Objectifs sanitaires du millénaire.



© William Daniels

L'économie criminelle des faux médicaments me révolte.

- Parce qu'elle s'attaque aux pays les plus pauvres, et, en leur sein, à des familles sans protection sociale et sans moyens ;

- Parce qu'elle concerne les médicaments les plus indispensables à la santé individuelle et collective : ceux qui soignent le paludisme, la tuberculose, le SIDA ;

- Parce qu'elle s'insinue partout, sur les marchés des rues, comme sur Internet, et qu'elle grossit au point que ses revenus dépassent ceux du trafic de la drogue ;

- Parce que les faux médicaments ne se contentent pas de tromper l'espérance des patients et qu'ils sont souvent des poisons qui tuent ou handicapent.

Qu'on ne me dise pas qu'il ne s'agit pas d'un crime.

En effet, selon l'OMS :

- Un médicament sur quatre utilisé dans les pays en développement est faux.



- 200.000 décès par an pourraient être évités, si les médicaments prescrits contre le paludisme étaient conformes à la réglementation et capables de traiter réellement la maladie.

C'est pourquoi, devant ces drames, nous voulons lancer, aujourd'hui, de Cotonou, ville exemplaire, cet appel contre l'impunité et l'indifférence que je me permets de vous proposer.

*"Nous, chefs d'Etat, ou anciens chefs d'Etat, responsables politiques et citoyens des nations d'Afrique, des Amériques, d'Asie et d'Europe,*

*Réunis à Cotonou ce lundi 12 Octobre 2009 à l'invitation de son Excellence Monsieur Thomas Boni YAYI, Président de la République du Bénin, et à l'initiative de la Fondation CHIRAC,*

- *Considérons que l'accès universel à des soins et des médicaments de qualité est un droit fondamental ;*
- *Considérons que dans la plupart des pays en développement, des franges importantes de la population n'ont pas accès à ce droit fondamental, ce qui est contraire à la dignité humaine et constitue une injustice génératrice de déséquilibres et de tensions ;*
- *Considérons que la production et la vente de faux médicaments constituent un crime et une atteinte à l'ordre public ;*
- *Considérons que le trafic international des faux médicaments nuit gravement aux relations pacifiques entre les Etats ;*
- *Considérons qu'un terme doit être mis le plus rapidement possible à la production, au trafic international et à la commercialisation illicites des faux médicaments ;*

\*\*\*

*En conséquence :*

- *Exprimons le vœu que les Etats mettent en œuvre, sans délai, des politiques sécurisées d'accès universel à des médicaments de qualité, en cohérence avec les Objectifs du Millénaire pour le Développement ;*
- *Exhortons les chefs d'Etat et de Gouvernement, les responsables d'organisations internationales et d'organisations non gouvernementales à prendre la pleine mesure des enjeux de santé et de sécurité publiques liés au fléau des faux médicaments et à décider au plan national de mesures appropriées ;*

- *la mise en application stricte des textes législatifs et réglementaires dans les Etats qui en disposent ; et l'instauration d'un cadre législatif et réglementaire, là où il fait défaut ;*

- *la mise en place, sur le terrain, d'instruments efficaces de lutte contre le trafic ; avec des personnels formés et des dispositifs répressifs adaptés à la réalité du trafic des faux médicaments ;*

- *le renforcement des capacités des personnels de santé dans la prévention et la lutte contre les faux médicaments ;*

- *la sensibilisation et l'information du public sur les méfaits des faux médicaments ;*

*A cet effet,*

- *Nous engageons à œuvrer ensemble en vue d'éradiquer la production, le trafic et le commerce illicites des faux médicaments ;*

- 
- *Appelons à la responsabilisation de tous les acteurs, y compris des populations, pour mettre en œuvre les dispositions qui s'imposent ;*
  - *Proposons d'accroître la mise à disposition de médicaments génériques de qualité pour tous, notamment ceux de la liste des médicaments essentiels établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.*
  - *Invitons les chefs d'Etat et de Gouvernement, les responsables d'Organisations internationales, d'organisations non gouvernementales et les chefs d'entreprise concernés à se réunir à Genève en 2010 pour une conférence mondiale visant à arrêter les principes de base d'une Convention internationale de lutte contre les faux médicaments."*

Mes chers Amis, nous sommes tous conscients de l'importance de ce geste et je vous invite maintenant à signer cet Appel.

***Discours du Président Jacques CHIRAC  
12 octobre 2009, Cotonou, Bénin***

## Annexe 2 : Résolution AG-2010-RES-06 adoptée par Interpol en Novembre 2010



AG-2010-RES-06

**RÉSOLUTION**

**Objet** : Améliorer la coopération internationale et apporter un soutien au Secrétariat général d'INTERPOL en matière de lutte contre les produits médicaux de contrefaçon et la criminalité pharmaceutique

L'Assemblée générale de l'O.I.P.C.-INTERPOL, réunie en sa 79<sup>ème</sup> session à Doha (Qatar) du 8 au 11 novembre 2010,

CONSIDÉRANT les graves conséquences pour la santé et la sécurité des patients lorsqu'ils se procurent ou se font remettre, à leur insu, des produits médicaux de contrefaçon,

RECONNAISSANT que la réception et la mise en commun d'informations sont un facteur décisif pour l'identification et la déstabilisation des réseaux criminels organisés qui fabriquent, commercialisent et distribuent des produits médicaux de contrefaçon aux niveaux international, régional et national,

CONSTATANT la nature complexe des produits médicaux de contrefaçon et le problème grandissant qu'ils constituent partout dans le monde, ainsi que la nécessité pour INTERPOL de coordonner l'échange d'informations entre les divers acteurs de la lutte contre ce type de criminalité, notamment les services chargés de l'application de la loi,

AYANT À L'ESPRIT qu'INTERPOL coopère avec le Groupe spécial international anticontrefaçon de produits médicaux (IMPACT) de l'Organisation mondiale de la santé et avec d'autres partenaires pour faire face aux défis d'ampleur internationale que font peser les produits médicaux de contrefaçon sur les pays membres,

RECONNAISSANT la nécessité d'une approche multisectorielle pilotée par le Secrétariat général d'INTERPOL et les Bureaux centraux nationaux, en liaison avec les autorités et les parties concernées dans les différents pays, afin de sensibiliser aux risques associés aux produits médicaux de contrefaçon et d'apporter en matière opérationnelle et d'enquêtes un soutien visant à déstabiliser les réseaux criminels impliqués,

ENCOURAGEANT l'échange en temps voulu d'informations de police et l'aide aux opérations de police conjointes ciblant les produits médicaux de contrefaçon,

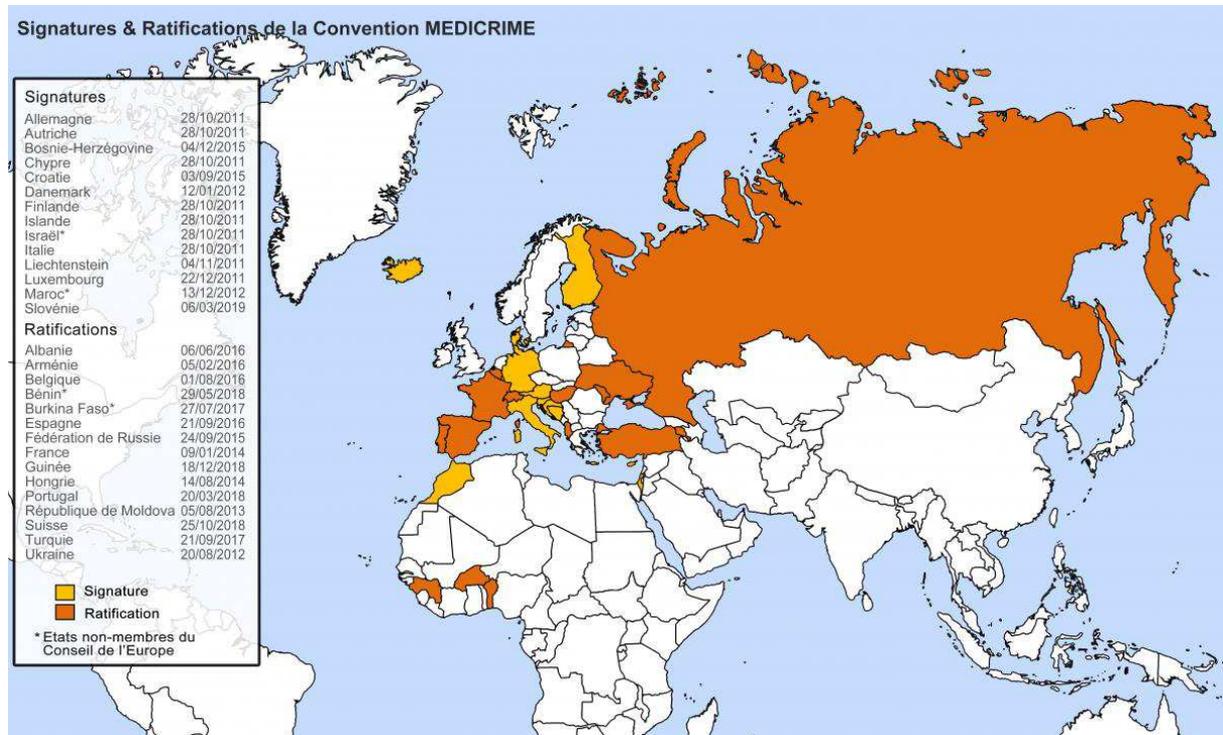
RECOMMANDE que les pays membres d'INTERPOL considèrent la lutte contre les produits médicaux de contrefaçon et autres infractions relevant de la criminalité pharmaceutique comme une priorité pour les services chargés de l'application de la loi, et prennent les mesures nécessaires pour que les infractions de ce type soient régulièrement signalées au moyen du réseau mondial de communication policière sécurisée d'INTERPOL ;

SOUTIENT les efforts déployés par INTERPOL pour élaborer une méthode plus efficace en vue de faire face à ce type de criminalité ;

ENCOURAGE les pays membres à soutenir cette initiative en affectant du personnel et des ressources afin d'intensifier l'action dans ce domaine.

**Adoptée**

## Annexe 3 : Carte des pays signataires de la convention MEDICRIME



Annexe 4 : Faux médicaments (brochure de l'IRACM)



INSTITUT INTERNATIONAL  
DE RECHERCHE  
ANTI CONTREFAÇON  
DE MÉDICAMENTS



## Parce que les faux médicaments peuvent tuer, l'IRACM renforce ses actions

La production et la commercialisation de médicaments falsifiés ou contrefaits constituent une menace pour la santé publique. Face à ce problème, plusieurs actions sont menées avec succès par les instances internationales et nationales. Elles mettent en évidence l'efficacité des services répressifs en même temps qu'elles soulignent l'acuité croissante du phénomène aujourd'hui.

L'ampleur exacte de la contrefaçon de médicaments est méconnue. Le « chiffre noir » en est certainement considérable. L'action, lorsqu'elle est menée de façon concertée et méthodique, est efficace. Mais elle doit encore se développer pour être dissuasive. Elle fait apparaître

la nécessité de l'entrée en vigueur d'une convention internationale liant les Etats, systématisant les sanctions et organisant l'entraide judiciaire internationale entre tous.

Depuis le 12 juillet 2013, en France, les officines peuvent officiellement vendre des médicaments sans ordonnance sur Internet. L'évolution observée connaît certainement un caractère inéluctable. Elle répond à l'intérêt du public pour une simplification de l'accès aux médicaments et un véritable jeu de la concurrence. Le risque en est cependant l'apparition de faux sites français sur Internet et une mondialisation accrue du phénomène de la contrefaçon de

médicaments où, cette fois, les pays développés deviendraient la cible.

La contrefaçon de médicaments diffère des autres formes de contrefaçon ou du trafic de drogues illicites dans lesquels le consommateur est souvent complice et a connaissance des risques encourus. Ici, ce n'est jamais le cas : le consommateur est toujours dupé. Patient de bonne foi, il utilise ces produits en pensant se soigner et sans aucune conscience du danger potentiel.

Dans ce contexte, l'IRACM, qui a joué un rôle pionnier en matière de formation des agents au contact du problème, va élargir son action. Il entend promouvoir une connaissance encore plus affinée de l'évolution du phénomène, une sensibilisation accrue des décideurs, des gouvernants et de l'opinion publique. Enfin, il souhaite exhorter une mise à niveau et une harmonisation des législations des Etats concernés, et de ceux dont la faiblesse du dispositif en place risque d'être perçue comme incitative par le crime organisé transnational qui, si on ne fait rien, viendra aussi y déployer ses activités criminelles.

**Une nouvelle forme du crime organisé à combattre partout et par tous.**



**Bernard Leroy,**  
Directeur de l'IRACM

# Rôle et missions

L'IRACM se positionne dans la lutte contre le crime pharmaceutique organisé qu'est la contrefaçon de médicaments

Les missions et le rôle de l'institut sont fondamentaux pour contrecarrer ce trafic en forte croissance assimilé désormais à un véritable crime organisé qui fait porter un risque sanitaire majeur sur toutes les populations, notamment les plus défavorisées.

Face à ce phénomène, l'Institut International de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments contribue à la lutte proactive contre cet enjeu de santé publique.

C'est pourquoi, et en toute indépendance, notre association s'est donnée 5 missions.



## Sensibiliser et mobiliser

Sensibiliser et mobiliser l'opinion publique et les gouvernements face à l'ampleur du phénomène et son danger au travers d'une communication dynamique.



## Développer la formation

Développer la formation de spécialistes et décideurs engagés dans le combat contre la contrefaçon de médicaments à travers l'intervention de professionnels reconnus pour la qualité de leur expertise, tant au niveau européen qu'international.



## Devenir un centre d'excellence

Devenir un centre d'excellence regroupant un noyau d'experts ayant une connaissance de haut niveau sur la contrefaçon de médicaments.



## Informier et prévenir

Continuer à informer et prévenir les patients par des campagnes d'envergure internationale et les mobiliser contre ce phénomène grandissant.



## Renforcer les partenariats

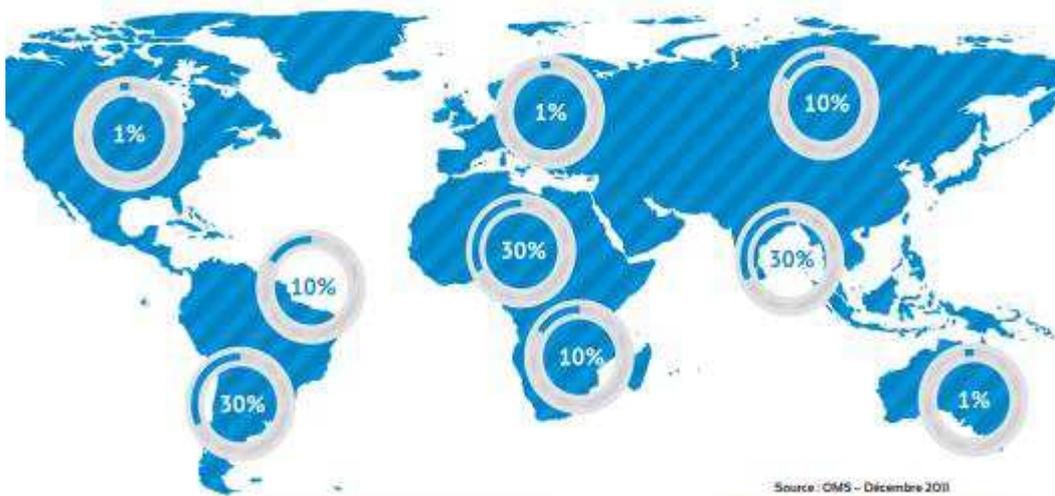
Renforcer et élargir les partenariats et la coopération avec les instances investies dans la lutte contre la contrefaçon de médicaments à tous les niveaux.

Promouvoir et soutenir la lutte contre le trafic de faux médicaments et préserver la santé des patients sont l'unique raison d'être de l'IRACM.



# Les chiffres de la contrefaçon

Répartition des médicaments contrefaits dans le monde



Source : OMS - Décembre 2011



Dans certaines zones de l'Amérique latine, de l'Asie du Sud-est et de l'Afrique sub-saharienne



Du marché mondial des médicaments sont des contrefaçons



Dans les économies émergentes



Dans les pays riches

La contrefaçon de médicaments est moins présente dans les pays où il existe des mécanismes de contrôle réglementaire puissants.



Des médicaments vendus sur des sites Internet douteux sont des contrefaçons, et 96% des pharmacies virtuelles sont illégales

Source : OMS



En 2012, les saisies de médicaments contrefaits en France se sont accrues de 45%

Source : Ministère Français des Affaires sociales et de la Santé

# La protection des patients dans le monde

L'IRACM sensibilise les patients dans tous les pays susceptibles d'être en contact avec des contrefaçons de médicaments

À l'heure où Internet est devenu l'outil privilégié de la communication mondiale, les ventes de médicaments par ce biais ont augmenté de façon exponentielle. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dans plus de 50% des cas, les médicaments achetés sur des sites Internet dissimulant leur adresse physique, seraient des contrefaçons.

Dans certains pays, en Afrique notamment, certains médicaments s'achètent sur les marchés ou dans des pharmacies non homologuées. Les prix sont attractifs et les patients se dirigent naturellement vers ces produits bien souvent contrefaits ou falsifiés, sans qu'ils en soient informés.

## Une menace pour la santé publique mondiale

Pour être sans danger et efficace, les médicaments délivrés sur ordonnance, tels que les anticancéreux et les vaccins par exemple, doivent être expédiés et stockés à des températures froides constantes, et ne doivent pas avoir été secoués ou gelés. Une chaîne du froid non respectée peut être fatale pour les patients.

Ce n'est pas le cas des médicaments contrefaits. Ils sont le plus souvent acheminés et stockés dans de mauvaises conditions, ce qui peut aboutir à leur détérioration bien avant leur expiration, mettant ainsi la santé des consommateurs de tels médicaments en danger.

Ces produits peuvent être dangereux par leur composition qui n'est soumise à aucune autorisation de mise sur le marché, à aucun contrôle de qualité (cas des produits contrefaits), à aucune date

de péremption, ainsi qu'à aucuns contrôles des conditions de transport et de stockage (cas des produits de contrebande).

Les contrefaçons peuvent contenir des principes actifs en surdosage, sous-dosage ou des substances toxiques. L'utilisation de ces médicaments peut entraîner des échecs thérapeutiques, voire la mort.

Tous les pays sont concernés. Internet apporte aujourd'hui les contrefaçons de médicaments dans chaque foyer, qu'il soit dans un pays en développement ou développé.

## Les principales classes thérapeutiques

Toutes les classes thérapeutiques sont touchées par la contrefaçon de médicaments. Ainsi, et particulièrement dans les pays en dévelop-

pement, les médicaments contre le VIH, le paludisme ou la tuberculose notamment, sont falsifiés par les trafiquants. L'absence de principe actif dans la plupart des produits contrefaits induit un risque réel d'échec thérapeutique et favorise, à terme, l'apparition de souches résistantes.

Dans les pays de l'Union européenne, les saisies portent plutôt sur les anti-inflammatoires, antidouleurs, antiseptiques et le matériel médical tel que les stéthoscopes.

Sur Internet, les médicaments les plus achetés sont les produits dits de « confort » : les pilules amaigrissantes, les compléments alimentaires, les produits dopants ou anabolisants, et les médicaments contre le dysfonctionnement érectile.

Environ  
100 000 morts  
par an en Afrique  
seraient dus  
au commerce  
de médicaments  
contrefaits, selon  
l'Organisation  
Mondiale de  
la Santé (OMS).



## Actions menées par l'IRACM



### Opérations conjointes avec l'OMD

En 2012, l'opération "Vice CRIPS 2" de lutte contre la contrefaçon dans 16 pays en Afrique a été réalisée par l'Organisation Mondiale des Douanes et l'IRACM, et a permis la saisie de 63 millions de faux médicaments. En 2013, l'opération Ilyeta menée dans 23 pays africains, a permis d'opérer en 10 jours la saisie de plus d'un milliard d'articles et en particulier 550 millions de doses de médicaments illicites (antibiotiques, analgésiques, anti-inflammatoires, médicaments contre l'hypertension et le diabète, ainsi que des compléments alimentaires) en provenance d'Asie du Sud-Est et du Moyen Orient, et interceptés notamment en République Démocratique du Congo et au Togo.



### PHARMACRIME 2010 et 2012

La conférence européenne Pharmacrime porte sur les méthodes d'investigation contre les médicaments falsifiés vendus sur Internet. Des experts européens se réunissent en cet objet pour améliorer l'efficacité du combat contre le crime pharmaceutique organisé en Europe, d'améliorer l'efficacité des enquêtes contre des médicaments falsifiés vendus sur Internet et d'harmoniser les méthodes d'investigation au niveau de l'Union européenne. La prochaine conférence Pharmacrime est prévue au printemps 2014.



### Des campagnes de sensibilisation

La sensibilisation de l'opinion publique internationale aux dangers que représente le trafic de faux médicaments et son implantation mondiale grâce aux achats en ligne sont deux des priorités de l'IRACM. Depuis 2010, plusieurs campagnes d'affichage ont été réalisées par l'IRACM.



### Formations internationales

Des formations spécialisées auprès de plus d'un millier d'acteurs, de plus de 50 nationalités différentes, les plus engagés dans le combat contre les trafiquants de faux médicaments sont proposées dans les pays touchés par ce trafic. Des experts nous font intervenir pendant ces sessions afin d'apporter leur expérience et leur connaissance du terrain.



### Références documentaires

3 000 références documentaires, dont réglementations, textes de loi, rapports internationaux et actualités sont publiés. Les informations complètes sont accessibles par le grand public et les professionnels sur notre site internet [www.iracm.com](http://www.iracm.com).



### Diplôme universitaire Criminalité pharmaceutique

L'IRACM et l'Université Panthéon-Assas de Paris ont développé le diplôme universitaire Criminalité pharmaceutique en 2012. Ce diplôme s'adresse à des professionnels de la santé, mais aussi aux douaniers, policiers et gendarmes, confrontés à la contrefaçon de médicaments.

## Partenariats

L'efficacité de la lutte contre les délits touchant à la santé et à l'intégrité de la personne humaine en général, et le combat contre la criminalité organisée en particulier, exigent un haut niveau de coopération internationale. L'IRACM est partenaire d'organisations internationales et de grandes institutions nationales. Il s'entoure des acteurs en situations d'urgence: le trafic de faux médicaments, puis de l'éradiquer. Il en a fait une priorité.

**ORGANISATION MONDIALE DES DOUANES**  
Créée en 1953, l'Organisation mondiale des douanes (OMD) est une organisation internationale qui s'occupe des procédures et réglementations douanières régissant le commerce entre les pays. Son action est double: améliorer l'efficacité des administrations des douanes de par le monde, et les aider à remplir leurs missions de facilitation du commerce et de sécurisation des échanges.

**INTERPOL**  
Fondée en 1923, INTERPOL est la seule organisation internationale de police et compte 193 pays membres. Son but est de faciliter la coopération policière internationale, même s'il n'existe aucune relation diplomatique entre les pays concernés. Toute action est mise en œuvre dans le cadre des lois existantes dans les différents pays et dans l'esprit de la Déclaration universelle des droits de l'homme.

**CHINA CRIMINAL POLICE COLLEGE**  
Située à Shenyang et fondée en 1948, le China Criminal Police College est une école supérieure de police rattachée au Ministère de la Sécurité Publique de la République Populaire de Chine. L'université a développé un système d'enseignement original et complet allant des connaissances et des recherches universitaires aux savoir-faire indispensables à la conduite des investigations dans tous les domaines.

**UNIVERSITÉ PANTHÉON-ASSAS DE PARIS**  
Considérée comme la 1<sup>ère</sup> université juridique française, l'Université Panthéon-Assas est située dans le centre de Paris et est affiliée à la Sorbonne. Cette université est spécialisée dans l'enseignement du droit et dispose de 5 écoles doctorales, de 25 centres de recherche et délivre des diplômes à 8 600 étudiants par an (sur les 18 DDD que compte l'établissement, dont 3 DDD étrangers). L'IRACM a développé un partenariat avec l'université et a créé le diplôme universitaire Criminalité pharmaceutique en 2012.

**FONDS DE SOLIDARITÉ PRIORITAIRE MEXIQUAINE**  
Le Fonds de Solidarité Prioritaire, du FSP Mexique, est un projet du Ministère français des Affaires étrangères et européennes (MAEF) de lutte contre les produits contrefaits qui représentent un risque pour la santé et la sécurité dans la région du Mexique.



**IRACM**

**Institut International de Recherche  
Anti Contrefaçon de Médicaments**

10 avenue Franklin Roosevelt  
75008 PARIS - FRANCE  
tél. : +33 (0) 1 69 74 58 61

[www.iracm.com](http://www.iracm.com)  
[info@iracm.com](mailto:info@iracm.com)

# Identifier un médicament contrefait

## CODE BARRES

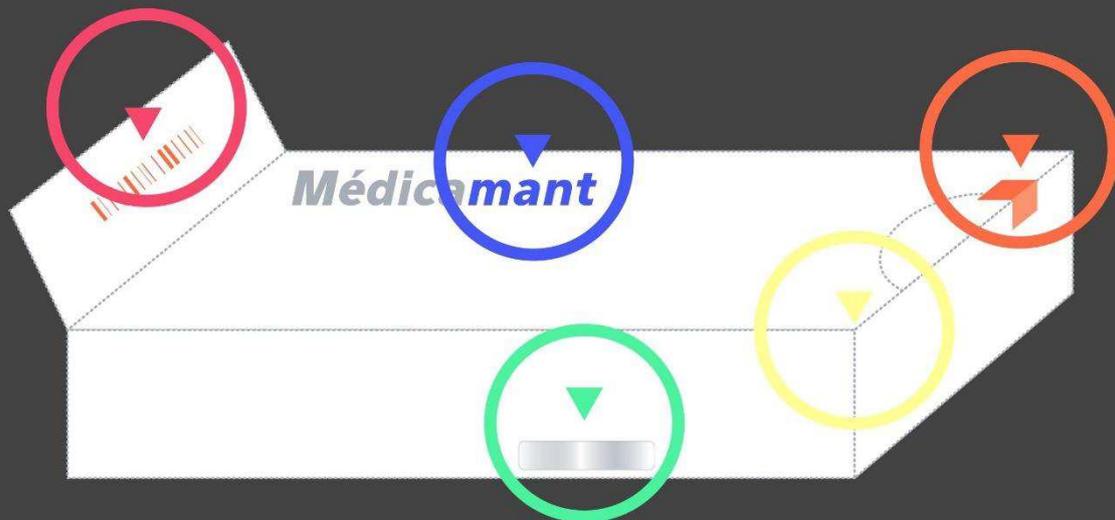
Composé de 13 caractères, cette codification est destinée à assurer la traçabilité du produit tout au long de la chaîne de distribution.

## ORTHOGRAPHE

Les faux médicaments présentent souvent une orthographe inexacte ou parfois proche du nom du vrai médicament.

## TÉMOINS D'EFFRACTION

Ces étiquettes de sécurité permettent de garantir l'intégrité de l'emballage. Elles témoignent de sa non-ouverture avant distribution.



## HOLOGRAMMES

Les hologrammes, particulièrement difficiles à reproduire par les contrefacteurs, viennent compléter le dispositif de sécurisation de la boîte de médicaments.

## INTÉGRITÉ DE L'EMBALLAGE

Les boîtes de faux médicaments présentent généralement des signes extérieurs attirant le doute sur la qualité du médicament. Les boîtes peuvent être pré-découpées et collées grossièrement à la main.

**NGUE, Jeannette.- Médicaments falsifiés : moyens de lutte et techniques de détection.**

117 feuilles., 36 illustrations ., 2 tableaux. 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2011 ; N° .

## Résumé français

Issue d'une recherche longue et coûteuse, la vie du médicament est ponctuée d'étapes réglementées et strictes. Le médicament est un produit de santé essentiel pour les patients, mais son utilisation au-delà des conditions spécifiées peut s'avérer dangereuse et mortelle. Malheureusement, les médicaments sont aussi considérés comme des produits de consommation, ce qui explique en partie pourquoi ils sont la cible d'un vaste trafic mafieux. Considéré comme une source importante de revenus, le trafic de médicaments falsifiés aurait généré un chiffre d'affaires correspondant à 10-15% du marché mondial, atteignant 100 à 150 milliards de dollars, peut-être même 200 milliards selon une étude réalisée par le Forum Economique Mondial.

L'ampleur de ce trafic est jusqu'à présent mal connue, en ce qui concerne la proportion d'organisations criminelles impliquées, le pourcentage de médicaments contrefaits présents sur le marché, les lieux de production et les sources des matières premières.

Il existe un clivage entre pays industrialisés et pays émergents. La répartition des médicaments falsifiés dépend de la zone géographique, des classes thérapeutiques et des facteurs locaux. Au fil du temps, l'écart continue de se creuser au détriment des populations les plus vulnérables.

Depuis plusieurs années, la lutte contre le trafic de médicaments falsifiés s'organise autour de la mise en œuvre de mesures s'articulant autour de cinq axes principaux : la réglementation, la collaboration, la répression, la technologie et la communication. La mesure la plus récente concerne l'entrée en vigueur du processus de sérialisation dans les pays membres de l'UE. Elle vise à améliorer la traçabilité des médicaments tout au long de la chaîne pharmaceutique en harmonisant les systèmes d'identification et d'authentification, et à sécuriser les sites légaux de pharmacie en ligne.

A côté de cela, les techniques d'analyses développées par les industriels pour faciliter la détection, l'identification et l'authentification de médicaments falsifiés s'améliorent en performance. Les industriels portent une attention particulière sur les outils d'analyse portables considérés comme l'avenir de la détection des médicaments sur le terrain. Leur facilité d'utilisation, y compris par des opérateurs non scientifiques, permet un contrôle rapide et précis au plus près des circuits de distribution.

Les efforts déployés par les acteurs concernés dans la lutte contre le trafic de médicaments contrefaits commencent progressivement à porter leurs fruits, même si des améliorations sont encore possibles. Par ailleurs, les bénéfices qu'apportent ce trafic sont tellement importants que les trafiquants s'adaptent en permanence en mettant aux points de nouveaux stratèges. Les acteurs se doivent donc de rester sur leur garde et de poursuivre dans l'innovation en continue.

## Résumé anglais

Coming from a long-term and expensive research, the life of medicine is punctuated by regulated and strict stages. Drugs are essential health products for patients, but its use beyond the specified conditions can be dangerous and fatal. Unfortunately, as drugs are also consumer merchandise, they tend to be target of vast traffic. Regarded as an important source of revenue, traffic of falsified drugs would have generated a sales turnover corresponding to 10-15% of the worldwide market, reaching 100 to 150 billion US dollars, to maybe even 200 billion US dollars, according to world economic forum study.

The extent of this traffic is so far poorly known, regarding the proportion of implied criminal organizations, and the quantity of counterfeit medicines produced, places of production and sources of raw materials.

