



EUROMED
Université

Point E, Rue des Ecrivains, Rue 1XH

BP : 45700 - Dakar Fann

Tel. : +221 33 825 14 37 / +221 33 825 11 63

Mail : infos@euromed.sn - Page : www.euromed.sn

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
ANNEE 2020 **N° 92**

THESE
EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN
PHARMACIE
(Diplôme d'Université)

**APPORT DE L'INSPECTION PHYSIQUE ET VISUELLE DANS LA
DETECTION DES MEDICAMENTS DE QUALITE INFERIEURE ET
FALSIFIES: APPLICATION AUX ANTIBIOTIQUES, ANTALGIQUES ET
ANTI-INFLAMMATOIRES DU MARCHE LIBREVILLOIS**

Présentée et Soutenue publiquement le 17 Juillet 2020
à EUROMED UNIVERSITE

Par

Melle KONATE Fatoumata

Née le 19 Décembre 1996 à Libreville (GABON)

Devant LE JURY ainsi composé :

PRESIDENT :	M. Papa Madièye GUEYE	Professeur
MEMBRES :	M. Serigne Omar SARR	Professeur
	M. Amadou DIOP	Professeur Assimilé
DIRECTEUR DE THESE :	M. Serigne Omar SARR	Professeur

**DEDICACES ET
REMERCIEMENTS**

Au nom d' الله le tout Miséricordieux, le très Miséricordieux

« Allah ! Point de divinité à part Lui, le Vivant, Celui qui subsiste par
lui-même « Al-Qayyôm ».

Ni somnolence ni sommeil ne Le saisissent.

A Lui appartient tout ce qui est dans les cieux et sur la terre.

Qui peut intercéder auprès de Lui sans Sa permission ?

Il connaît leur passé et leur futur.

Et, de Sa science, ils n'embrassent que ce qu'Il veut.

Son Trône « Kursî », déborde les cieux et la terre, dont la garde ne Lui
coûte aucune peine.

Et Il est le Très Haut, le Très Grand. »

(Sourate La vache verset 255)

Je dédie ce travail à :

Mes parents

Konaté Alassane et *Touré Minata*, avalanche de remerciements à vous, papa et maman pour tous les sacrifices, efforts consentis durant toutes ces années pour m'offrir cette éducation de qualité. Sans votre soutien inconditionnel et sans faille, je n'aurais pas pu y arriver. Par ce travail, qui est l'aboutissement et la concrétisation de tous vos efforts, j'espère vous rendre fiers ne serait-ce qu'un instant.

Ma famille

A mes frères et sœurs, *Djatou*, *Nah*, *Babou*, *Ibrahim*, *Bouba*, merci pour les encouragements et le soutien durant tout mon parcours.

A ma tante *Djessie* et ma maman *Fatou* de Rufisque, ma deuxième famille à Dakar, vos mots ont su m'apaiser et me reconforter lorsque le temps me paraissait long. Grace à vous je me suis sentie moins seule à Dakar et parfois même à la maison. Et je vous en suis très reconnaissante.

Mes amis

A vous mes compagnons de route depuis la première année, à mes condisciples de classe, aux frères *Kouadio*, à *Marie fée*, *Diane*, *Emmanuel*, *Abdoulaye*, *kadi*, *Zeinab*, Merci à tous d'avoir été un véritable appui pour moi.

A ma colloque du tonnerre, *Aicha Ouedraogo*, merci d'avoir rendu ces deux dernières années plein de fou rire, de convivialité et d'apprentissage à tes côtés, car oui ta gentillesse et ta générosité font de toi un exemple pour moi.

A Souleymane Traoré, même si l'an dernier n'a pas été de tout repos, je te remercie d'avoir été là pour moi depuis la première année, de m'avoir encouragée, motivée et soutenue dans mes études toutes ces années. On a évolué ensemble durant ces six années et le meilleur est à venir in sha ALLAH. Merci pour tout.

Mes camarades et promotionnaires :

A mes apothécas, on a formé une belle famille durant notre cursus, merci pour tous ces beaux souvenirs qui resteront à jamais gravé dans ma mémoire.

Mes collègues et maitres de stage :

A tout le personnel de la pharmacie République, de la pharmacie Mabouso Thiam, à Docteur Mbouré, docteur Marthe, Docteur Mariama, docteur Francoise, tah sokhna, rose, tah fanta, mame diarra, tonton Keita, Keita fitini, mankeur, Djim, à ma fatou Mbaye , merci à tous pour vos conseils, vos suggestions et encouragements qui ont été très utile pour ma formation . Et au-delà de l'aspect apprentissage, vous avez été une vraie famille pour moi, merci à tous !

A toute personne, que j'aurais omis de citer, ayant contribué de près ou de loin à mon épanouissement, à la réussite dans mes études je vous remercie du plus profond de mon cœur. Que le Tout Puissant vous le rende au centuple !

A NOS MAITRES ET JUGES

A notre maître, juge et président du jury :

Monsieur le Professeur Madiye GUEYE

C'est un véritable honneur que vous ayez accepté de siéger dans ce jury, cela nous reconforte énormément.

Nous avons été marqués par vos immenses qualités tant intellectuelles que sociales et votre souci pour le travail bien fait. Toujours présent lorsqu'on a besoin de vous tel un papa, Merci d'être un soutien pour nous.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et soyez assuré, cher maître, de notre plus grande considération.

A notre maître et juge :

Monsieur le Professeur Amadou DIOP

C'est un véritable honneur que vous acceptiez de siéger dans ce jury, cela nous reconforte au plus haut point. Permettez-nous par cette occasion de vous exprimer notre profond respect. Vos qualités intellectuelles, votre abord facile, simplicité et humilité font de vous un homme exemplaire et aimable.

Veillez recevoir, cher maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A notre maître, juge et directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Serigne Omar SARR

Vous avoir comme directeur de thèse est un grand privilège et un honneur pour nous. Votre humilité, votre simplicité, vos valeurs, votre sens de l'écoute et du travail font de vous un exemple à suivre pour nous.

Un grand MERCI à vous d'avoir accepté de nous encadrer, d'être notre mentor pour la réalisation de ce travail. Nous tenons à vous témoigner à travers ces quelques mots notre profonde reconnaissance.

Vous avez toute notre admiration et toute notre considération.

LISTE DES ABREVIATIONS

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

LEEM: Les Entreprises du Médicament

IMPACT: International Medicines Products Anti Counterfeiting Task Force

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

BPF: Bonne Pratique de Fabrication

BPP: Bonne Pratique de Préparation

CTD: Common Technical Development

NAFDAC: National Agency for Food Drug Administration and Control

IRACM: Institut de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments ...

AFMPS: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

DCI: Dénomination Commune Internationale

RCP: Résumé des Caractéristiques des Produits

RFID: Radio Frequency Identification

OCDE: Organisation de Coopération et de Développement Economique

CNAMGS: Caisse Nationale d'Assurance Maladie et de Garantie Sociale

UEMOA: Union Economique Et Monétaire Ouest Africaine

GPHF: Global Pharma Health Fund

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Règle des 5M	17
Figure 2 : Distribution des médicaments de mauvaise qualité(10).....	30
Figure 3: Circuit de distribution des médicaments contrefaits (25).....	32
Figure 4 : Boite de Doliprane.....	36
Figure 5: Recto d'une boite de médicament.....	39
Figure 6: Verso d'une boite de médicament (27)	39
Figure 7: Description de la technologie anti contrefaçon Cryptoglyph.....	52
Figure 8: Comparatif des niveaux de sécurité et du cout de déploiement des technologies anti contrefaçon.....	52
Figure 9: Agrandissement d'une surface de papier avec/sans impression de marques de cryptoglyph	53
Figure 10: Illustration Datamatrix.....	57
Figure 11: Code Identifiant de la Présentation.....	61
Figure 12: Codage moléculaire unique par Olnica	62
Figure 13: Aperçu de marquage sur un comprimé par une technologie Trutag	63
Figure 14: Boite à outil GPHF-Minilab	65
Figure 15: Identifier un médicament contrefait	66
Figure 16 : Impact des produits médicaux de qualité inférieure ou falsifié (26)	71
Figure 17: Carte du Gabon(29)	74
Figure 18: Plaquette d'Emzor comprimé	87
Figure 19: Plaquette de Dolaren comprimé	88
Figure 20: Boite et plaquette de Gebedol comprimé	89
Figure 21: Capture 1 de la notice du médicament GEBEDOL.....	90
Figure 22: Capture 2 de la notice du médicament GEBEDOL.....	90
Figure 24: Blister de REALLYY EXTRA.....	93
Figure 25: Boite de DICLO FORTE.....	94

Figure 26: Blister de DICLO FORTE	95
Figure 27: paquet de New Socomol	96
Figure 28: blister de New Socomol.....	97
Figure 29: blister de Healmoxy	98
Figure 30: blister de VITACILLIN 500.....	99
Figure 31: renseignement sur VITACILLIN 500	100
Figure 32: boîte et blister d'IBUCAP	101
Figure 33: boîte d'IBUCAP sur le site de Shalina.....	102
Figure 34: notice Ibucap partie 1	103
Figure 35: notice d'Ibucap partie 2.....	104
Figure 36: Facteurs contribuant à l'essor la contrefaçon des médicaments	112

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Éléments essentiels d'une réglementation pharmaceutique (2).....	13
Tableau II : Liste des échantillons collectés.....	83
Tableau III: Tableau comparatif des médicaments du marché et ceux de la pharmacie	85
Tableau IV : Nombre et pourcentage d'erreurs des médicaments en fonction des rubriques 1 et 2.....	105
Tableau V : Pourcentage de conformités des médicaments suivant les Rubriques 1 et 2.....	106

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LA FABRICATION, LA QUALITE, LA REGLEMENTATION ET LA CONTREFACON DES MEDICAMENTS.....	5
I. PROCESSUS DE FABRICATION DES MEDICAMENTS : DE LA FABRICATION A LA MISE SUR LE MARCHE	6
I.1. Conception	6
I.1.1 Connaissance du principe actif	7
I.1.1.1 Propriétés physiques	7
I.1.1.2 Propriétés chimiques.....	7
I.1.1.3 Devenir dans l'organisme	8
I.2. Formulation.....	9
I.2.1. Principe actif	9
I.2.2. Voie d'administration	9
I.2.3. Forme galénique.....	10
I.2.4. Excipients.....	10
I.2.5. Articles de conditionnement	11
I.3. Procédés de fabrication et de contrôle	11
I.4. Autorisation de mise sur le marché.....	11
II. REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS	13
II.1. Éléments essentiels d'une réglementation pharmaceutique.....	13
II.2. Homologation des médicaments.....	14
III. NOTIONS DE QUALITE DU MEDICAMENT.....	16
III.1. Historique et Définitions	16
III.1.1. Rappel historique.....	16
III.1.2. Définitions	18
III.2. Contrôle de qualité	18

III.2.1. Responsabilités des divers acteurs	19
III.2.2. Délivrance de licences.....	20
III.2.3. Inspection	20
III.3. Bonnes pratiques de fabrication(BPF)	22
III.3.1. Objectifs	22
III.3.2. Principes des BPF et les ‘ 5M ‘	23
III.3.3. Les BPF dans l’espace UEMOA.....	24
IV. MEDICAMENT DE QUALITE INFERIEURE	26
IV.1. Définitions.....	26
IV.2. Provenance et circuit de distribution.....	29
IV.3. Vente	32
V. RAPPELS SUR LE CONDITIONNEMENT DU MEDICAMENT	33
V.1. Le conditionnement du médicament : partie intégrante du dossier d’AMM	33
V.2. Niveaux d’emballages	34
V.3. Des conditionnements ingénieux pour garantir le bon usage du médicament	34
V.4. Informations devant figurer sur la boîte du médicament	35
V.4.1. Le nom du médicament	35
V.4.2. La posologie	35
V.4.3. La forme galénique et la quantité.....	36
V.4.4. La date de fabrication et de péremption	36
V.4.5. Les recommandations.....	36
V.4.6.Les conditions de conservation	37
V.4.7. Numéro d’enregistrement.....	37
V.4.8. Adresse du laboratoire.....	37
V.4.9. Les pictogrammes.....	37
V.4.10. Cadre rouge ou vert	38
V.5. La notice	40

V.5.1. Le médicament et son utilisation.....	40
V.5.2. Informations à connaître avant la prise d'un médicament	40
VI. DETECTION DES MEDICAMENTS CONTREFAITS	44
VI.1. Les types de dispositifs	45
VI.1.1. Identification	45
VI.1.2. Authentification.....	45
VI.1.3. Traçabilité	46
VI.1.4. Inviolabilité	47
VI.2. Les technologies d'authentification	47
VI.2.1. Le principe de l'authentification	48
VI.2.2. Deux types de technologies d'authentification	48
VI.2.3. La standardisation des dispositifs d'authentification en question	54
VI.3. Les technologies d'identification et la traçabilité	55
VI.3.1. Les systèmes de traçabilité.....	56
VII. ENJEUX LIES A LA CONSOMMATION DES MEDICAMENTS CONTREFAITS.....	67
VII.1. Sur la santé du patient.....	68
VII.2. Sur le médicament	68
VII.3. Sur l'environnement	69
VII.4. Sur l'économie.....	70
VII.4.1. Coûts pour les individus	70
VII.4.2. Coûts pour les systèmes de santé.....	70
VII.4.3. Facteurs qui contribuent à l'essor de la contrefaçon	71
DEUXIEME PARTIE : DETECTION DE CONTREFAÇONS MEDICAMENTEUSES DU MARCHE LIBREVILLOIS PAR INSPECTION PHYSIQUE ET VISUELLE	73
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	74
I.1. Objectif général de l'étude.....	74
I.2. Objectifs spécifiques de l'étude	74

II. CADRE DE L'ETUDE	74
II.1. Type et durée d'étude	75
III. MATERIEL ET METHODE	76
III.1. Matériel	76
III.2. Méthode.....	82
IV. RÉSULTATS	83
IV.1. ECHANTILLONS COLLECTES	83
IV.2. Caractéristiques des échantillons collectés	84
IV.3. Résultats de l'inspection physique et visuelle des médicaments collectés	86
V. DISCUSSION.....	108
CONCLUSION	114
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	119

INTRODUCTION

A toute époque, l'homme qui invente est copié : d'autres s'approprient son idée et certains l'exploitent commercialement. C'est le sens même du mot « contrefaçon » du latin *contrefacere* qui signifie « imiter ». (24)

Howard Zucker, sous-directeur général à l'OMS affirme « On ne meurt pas de porter des faux sacs à mains ou T-shirt. En revanche, les contrefaçons de médicaments peuvent tuer ». (25)

Historiquement, les risques de falsification de produits pharmaceutiques ont obligé à prendre conscience qu'un médicament n'est pas un bien de consommation comme les autres. Tout défaut dans sa qualité peut entraîner la mort du patient. A grande échelle, les risques sanitaires sont considérables.

La contrefaçon de médicaments n'est pas en soi un phénomène récent. Pourtant, l'ampleur du trafic a atteint, depuis une décennie au moins, un seuil d'alerte particulièrement inquiétant : la prolifération de faux médicaments menace désormais la santé de centaines de milliers de patients sur les cinq continents.

Depuis les années 2000, le phénomène s'est amplifié et le commerce juteux qui en découle est désormais qualifié par l'OMS d'activité criminelle organisée.

Les ventes de médicaments contrefaits ont atteint 75 milliards de dollars en 2010 soit une augmentation de 90% depuis 2005 (source OMS) (24).

Le chiffre d'affaires généré par la contrefaçon est estimé à au moins 10 ou 15 % du marché pharmaceutique mondial, soit 100 à 150 milliards de dollars, voire 200 milliards, selon une étude du Forum économique mondial. Un chiffre qui a quasiment triplé en cinq ans. Interpol a annoncé en août 2017 la saisie de 420 tonnes de produits médicaux de contrebande en Afrique de l'Ouest, dans le cadre d'une vaste opération qui a mobilisé sept pays : Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Mali, Niger, Nigeria et Togo.

« Le business de la contrefaçon des médicaments arrive en tête des trafics illicites, affirme Geoffroy Bessaud, directeur de la coordination anti-contrefaçon de Sanofi. Un investissement de 1 000 dollars peut rapporter jusqu'à 500 000

dollars alors que pour le même investissement, le trafic d'héroïne rapporte 20 000 dollars » (23).

On peut citer comme exemple, le Paraguay qui en 2013, a admis 44 enfants en urgence. Il s'agissait d'enfants ayant consommé un sirop de toux. Ce même médicament avait causé la mort de 60 adultes au Pakistan à l'autre bout du monde. Les médicaments semblaient contenir la bonne quantité de dextrométhorphan; il n'y avait aucune indication claire des raisons pour lesquelles les patients prenant étaient mort. Les autorités du Pakistan ont demandé à l'OMS d'aider à étudier le cas. Les tests dans les laboratoires d'outre-mer ont révélé que, en même temps que les ingrédients annoncés, le sirop contre la toux contenait de la lévométhorphan, un médicament plus puissant avec la même formule moléculaire que la dextrométhorphan, mais une structure chimique différente. La lévométhorphan est environ cinq fois plus fort que la morphine et la vente est strictement réglementée, donc très peu de laboratoires ont des échantillons de référence qui peuvent être utilisés pour la comparaison des produits suspects. Dix mois plus tard, le Paraguay semblait faire face à une situation similaire.

Cette affaire met en évidence une triste réalité: les chaînes d'approvisionnement mondiales ont besoin d'un système mondial d'alerte rapide. Plus que cela, il met en évidence l'urgence de la tâche: les conséquences de l'échec peut être fatale(37).

L'identification d'un médicament potentiellement contrefait passe en premier lieu par l'inspection visuelle attentive du produit, du conditionnement et de l'étiquetage.

C'est dans ce cadre que s'inscrit l'objet de notre étude, à savoir, l'apport de l'inspection physique et visuelle dans la détection des médicaments de qualité inférieure et falsifiés du marché librevillois.

Le travail sera axé sur deux grandes parties : d'une part les généralités sur la fabrication, la qualité, la réglementation et la contrefaçon des médicaments et d'autre part la détection physique et visuelle des médicaments contrefaits sur le marché librevillois.

**PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LA
FABRICATION, LA QUALITE, LA
REGLEMENTATION ET LA CONTREFACON
DES MEDICAMENTS**

I. PROCESSUS DE FABRICATION DES MEDICAMENTS : DE LA FABRICATION A LA MISE SUR LE MARCHE

Schématiquement, dans la vie d'un médicament, il y a deux temps: celui de la conception et celui de la fabrication.

La période de la conception aboutit à la réalisation d'un lot rigoureusement défini dont les unités sont soumises à divers essais cliniques. Ces derniers ayant permis de préciser les indications thérapeutiques, une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est adressée à l'autorité ministérielle compétente. L'AMM obtenue, le fabricant peut aborder la période de fabrication industrielle.

Dans le premier temps, le galéniste, en collaboration étroite avec l'analyste, met tout en œuvre pour réaliser une formule de médicament, la meilleure possible dans l'état des connaissances scientifiques du moment. Dans le second temps, son objectif est de reproduire en quantité industrielle des médicaments conformes à la qualité du lot prototype qui a servi aux essais cliniques. Il le fait en appliquant les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments. On a donc la chronologie suivante:

I.1. Conception

Les composantes de la qualité d'un médicament sont très nombreuses. Tout au long de la mise au point d'un médicament nouveau, il y a des choix à faire en ce qui concerne la voie d'administration, la forme galénique, les excipients et les matériaux de conditionnement, le procédé de fabrication, les contrôles, les articles de conditionnement et les conditions de conservation. Ces choix ne peuvent être faits sans une connaissance aussi complète que possible du principe actif.

Dans l'industrie pharmaceutique, les travaux de formulation sont effectués dans les services de recherche et de développement galéniques en étroite relation avec les laboratoires de contrôle.

I.1.1 Connaissance du principe actif

Au point de départ de la formulation d'un nouveau médicament, il y a le principe actif, c'est-à-dire une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes, des toxicologues et des pharmacologues. Le galéniste doit rassembler les observations qui peuvent lui être utiles. Il s'agit essentiellement des propriétés physicochimiques du principe actif et de tout ce qui concerne son devenir dans l'organisme.

I.1.1.1 Propriétés physiques

Parmi les propriétés physiques, la connaissance de la solubilité dans l'eau est essentielle car elle oriente le choix de la forme d'administration et joue un grand rôle dans la biodisponibilité. Il est de la plus grande importance de connaître la solubilité du principe actif dans l'eau à différents pH et de savoir comment il se partage en fonction du pH en présence de deux phases, l'une aqueuse et l'autre huileuse.

I.1.1.2 Propriétés chimiques

Les propriétés chimiques sont essentielles pour l'étude de la stabilité: il faut savoir comment le principe actif résiste aux variations de température et d'humidité et quelle peut être l'influence sur lui de l'oxygène de l'air et de la lumière. Il faut s'efforcer de connaître les produits de dégradation afin de pouvoir les identifier après les épreuves de stabilité du médicament terminées. Pour cela, le principe actif est soumis à des variations exagérées de température dans différentes conditions d'humidité et d'éclairage, en présence ou non

d'oxygène, etc., de façon à obtenir des produits de dégradation en quantité suffisante pour pouvoir les étudier et mettre au point des méthodes d'identification. Ces dernières permettent par la suite de suivre l'évolution de la formation des produits de dégradation dans des conditions normales de conservation et de fixer la durée limite d'utilisation du médicament.

Une étude chimique plus complète permet de prévoir les incompatibilités du principe actif avec les autres constituants du médicament et son comportement dans les milieux biologiques.

I.1.1.3 Devenir dans l'organisme

Les éléments concernant le sort du principe actif dans l'organisme sont fournis par le pharmacologue et complétés par le clinicien. Les études pharmacocinétiques préalables nous renseignent sur sa répartition et ses biotransformations dans l'organisme puis sur son élimination. Pour ce qui est de l'activité thérapeutique, nous devons nous efforcer d'en savoir le plus possible sur le lieu et sur le mécanisme de son action. Un élément essentiel est la marge thérapeutique, c'est-à-dire l'écart entre la dose thérapeutique et la dose pour laquelle apparaissent les effets secondaires ou toxiques. Enfin et surtout pour le galéniste, il faut chercher à savoir comment le principe actif peut pénétrer dans l'organisme : ce sont les études préalables de biodisponibilité qui vont le dire. L'idéal avant toute étude de formulation serait de connaître le profil optimal de biodisponibilité à réaliser. Une imprégnation prolongée à un taux déterminé dans l'organisme est souvent souhaitable, mais les pics de concentration sanguine ne sont pas systématiquement à éviter. Cela dépend du mode d'action de la substance active, de la possibilité de fixation par les tissus et du seuil de toxicité. La silhouette optimale peut varier d'un médicament à l'autre selon qu'il s'agit d'agonistes ou d'antagonistes, d'agents chimiothérapeutiques ou d'anticancéreux par exemple.

I.2. Formulation

L'énumération des propriétés du principe actif à connaître correspond à un idéal vers lequel il faut tendre mais qu'il est bien difficile d'atteindre pour de nombreux principes actifs. Les phénomènes qui régissent le passage et le devenir des principes actifs dans l'organisme sont maintenant largement explorés et doivent être pris en compte lors de la conception d'une nouvelle forme pharmaceutique.

Quoi qu'il en soit, c'est à partir des propriétés connues du principe actif que se font les choix successifs suivants au cours de la formulation d'un nouveau médicament.

I.2.1. Principe actif

Le principe actif peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates... Le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considérations de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité.

I.2.2. Voie d'administration

Le choix de la voie d'administration dépend:

- De la biodisponibilité du principe actif ;
- De la vitesse d'action désirée, de la durée du traitement et du nombre de prises par jour ;
- Du type de malade, c'est-à-dire de son âge (nourrisson, enfant, adulte, personne âgée) et aussi de sa situation (debout ou alité, à domicile ou hospitalisé, traitement ambulatoire ou non)

La voie orale est la voie d'administration la plus normale. C'est celle qui est adoptée pour la plupart des principes actifs: les trois quarts des prescriptions concernent la voie orale.

I.2.3. Forme galénique

Le choix de la forme galénique découle de celui de la voie d'administration. Bien que l'éventail des possibilités ne cesse d'augmenter du fait des succès de la recherche galénique en ce domaine, on a presque toujours recours à un nombre limité de formes courantes. Dans la majorité des cas, on se limite à une ou deux alternatives.

I.2.4. Excipients

Pour les excipients, ce que le galéniste recherche avant tout, c'est l'inertie chimique et l'innocuité. Pour avoir le maximum de garanties, il cherche à n'utiliser que des produits de composition chimique connue et fixe avec rigueur les taux d'impuretés admissibles. Le choix s'oriente donc en priorité vers les excipients qui font l'objet d'une monographie à la Pharmacopée.

Quant aux précisions sur leurs propriétés physiques et mécaniques, des progrès ont été réalisés grâce aux nombreux chercheurs, industriels et surtout universitaires, qui se sont fixés comme objectif leur utilisation plus rationnelle. La liste des caractéristiques qui peuvent être chiffrées ne cesse de s'allonger: granulométrie, fluidité, compressibilité, pouvoir glissant, pouvoir anti-adhérent...

Le galéniste s'intéresse particulièrement à l'influence des excipients sur la biodisponibilité. Le choix judicieux d'excipients aux caractères bien définis permet de régler la vitesse de libération du principe actif. Cela est vrai pour les médicaments suivant les différentes voies d'administration.

I.2.5. Articles de conditionnement

Les articles de conditionnement jouent plusieurs rôles dont il faut tenir compte dans la mise au point d'un médicament. Le facteur le plus important pour la formulation est évidemment la nature du matériau qui sera au contact direct du médicament, c'est-à-dire celle de l'article de conditionnement primaire. Le choix s'oriente, ici encore, de préférence vers les matériaux dont une monographie existe à la Pharmacopée.

Il est de la plus grande importance de rappeler que les essais de conservation permettant de fixer la durée limite d'utilisation d'un médicament doivent être réalisés dans le conditionnement qui sera définitivement adopté.

Quant aux textes imprimés sur les articles de conditionnement, ils doivent être conçus pour éviter toute confusion et pour la meilleure utilisation du médicament par le malade.

I.3. Procédés de fabrication et de contrôle

Les procédés de fabrication doivent être choisis en fonction des objectifs à atteindre mais aussi du matériel utilisable. À chaque étape, les paramètres critiques, c'est-à-dire ceux dont les variations peuvent avoir une influence sur la qualité du médicament terminé, doivent être contrôlés par des moyens appropriés. Chaque option dans les procédés de fabrication et de contrôle est à fixer en tenant compte des répercussions éventuelles sur l'homogénéité des lots, sur la stabilité du médicament et sur la biodisponibilité du principe actif.

I.4. Autorisation de mise sur le marché

Le dossier de demande d'AMM comprend quatre parties:

- Pharmaceutique (galénique et analytique) ;
- Toxicologique ;

- Pharmacologique ;
- Clinique.

Il doit être présenté au format européen « CTD » (Common Technical Development).

Le premier, le dossier pharmaceutique, a pour objectif de définir le médicament, de façon aussi précise et indiscutable que possible, à la fois par les conditions de fabrication et par les contrôles effectués sur les matières premières, en cours de production et sur le produit fini.

Il comprend, par conséquent, les éléments suivants:

- Composition qualitative et quantitative ;
- Description du procédé de fabrication ;
- Contrôles des matières premières et des articles de conditionnement;
- Contrôles effectués sur les produits semi-finis ;
- Contrôles des produits finis ;
- Description des conditions de conservation et du mode d'administration.

Du fait que chaque médicament est un cas particulier, des explications doivent être données pour justifier les choix qui ont conduit à l'établissement de chacun de ces éléments. Toutes ces justifications reposent essentiellement sur les données des recherches antérieures faites sur le produit, dont en particulier les études galéniques et analytiques approfondies dites de préformulation, réalisées au cours de la période de conception. Au cours de ces études, il est tenu compte des recherches faites pour l'établissement des autres parties du dossier d'AMM (pharmacocinétique, biodisponibilité et marge thérapeutique) ainsi que des contraintes réglementaires, technologiques et économiques.

Un point très important est à retenir: les seuls véritables essais d'un médicament sont les essais cliniques qui, évidemment, ne peuvent être répétés en routine. Les essais sur l'homme sont effectués une fois pour toutes avec des unités du lot prototype, d'où l'importance de décrire ce dernier avec précision pour pouvoir le

reproduire. En routine, c'est-à-dire sur chaque lot de fabrication, ce sont des essais de substitutions physicochimiques qui permettent de vérifier la qualité constante du médicament(1).

II. REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS

II.1. Éléments essentiels d'une réglementation pharmaceutique

Une autorité de réglementation a pour tâche principale de veiller à la qualité, l'innocuité, l'efficacité des médicaments (y compris les médicaments traditionnels et les médicaments à base de plantes) et à la justesse de l'information sur les produits. Ces quatre aspects peuvent se traduire en un ensemble d'éléments essentiels de la réglementation pharmaceutique(2).

Tableau I : Éléments essentiels d'une réglementation pharmaceutique (2)

Qualité	▪ Évaluation de la qualité dans le cadre de l'homologation du produit ; ▪ Mise au point de normes et de standards ; ▪ Délivrance d'autorisations pour les personnels et les locaux ; ▪ Inspection des locaux et des produits ; ▪ Contrôle de la qualité des médicaments
Innocuité	▪ Évaluation de l'innocuité dans le cadre de l'homologation du produit ; ▪ Surveillance des réactions indésirables ; ▪ Mises en garde, rappel de produits
Efficacité	▪ Évaluation de l'efficacité dans le cadre de l'homologation du produit ; ▪ Autorisation de procéder à des essais cliniques
Information	▪ Examen et approbation des étiquettes des produits et des notices de conditionnement ; ▪ Réglementation de la publicité et de la promotion pharmaceutique.

II.2. Homologation des médicaments

Le système d'homologation des médicaments est un élément central de la législation et de la réglementation nationale, et sa gestion constitue l'une des fonctions essentielles de l'autorité de réglementation. Comme ce système est coûteux et exige une main-d'œuvre abondante, la meilleure façon de procéder est de le mettre en place par étapes. Diverses procédures d'homologation exigent différents niveaux de compétences et de moyens techniques. Les pays peuvent suivre les procédures ci-dessous pour mettre en place par étapes un système d'homologation des médicaments.

Étape 1: Procédure de notification

Cette procédure peut être employée dans les pays où le système d'homologation des médicaments vient d'être mis en chantier. La procédure comporte le recueil d'informations standard sur tous les produits pharmaceutiques offerts à la vente dans le pays. On obtient ainsi un registre ou une liste des médicaments, mais aucun avis n'est fourni sur les produits. Dans le cadre de la procédure, il n'est pas vérifié si les médicaments répondent aux critères fondamentaux d'innocuité, d'efficacité et de qualité, mais la notification constitue une base utile pour la mise en place de contrôles complémentaires et pour améliorer le système d'homologation. Certains pays exigent que les produits soient homologués dans leur pays d'origine ou dans certains pays précis.

Étape 2: Procédure sommaire d'autorisation de mise sur le marché

Les médicaments figurant au registre sont provisoirement autorisés à rester en vente. Toutefois, pour chaque nouveau médicament devant être mis en vente, il est exigé une autorisation de mise sur le marché, laquelle est délivrée après évaluation de l'efficacité, de l'innocuité, de la qualité ainsi que de l'exactitude et de l'exhaustivité des informations de conditionnement. Diverses options s'offrent à l'autorité de réglementation:

- Elle peut procéder elle-même à l'évaluation de la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit à partir des informations soumises par le demandeur. Cette procédure est obligatoire pour les produits fabriqués dans le pays.
- Elle peut s'appuyer sur des protocoles d'évaluation d'autres autorités de réglementation pharmaceutique dans d'autres pays pour prendre des décisions concernant les demandes.
- Elle peut s'en rapporter aux décisions prises par les autorités de réglementation d'autres pays. Pour les produits importés, elle peut utiliser le Système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international. Cette certification indique si le produit a été homologué, si les informations concernant le produit ont été approuvées par l'autorité de réglementation du pays exportateur, et si le fabricant respecte les directives en matière de bonnes pratiques de fabrication. Cependant, toutes les autorités de réglementation n'ont pas toutes atteint le même degré de développement et un certificat ne peut jamais être plus fiable que l'autorité qui l'émet.

Étape 3: Homologation complète

L'homologation complète d'un produit pharmaceutique comporte une analyse détaillée des données soumises pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché. La procédure détermine également les indications du produit et si ce dernier peut être vendu sans ordonnance. Elle comporte aussi la surveillance après commercialisation et les réexamens périodiques de l'homologation.

Étape 4: Réévaluation d'anciens médicaments

Tous les anciens médicaments sont systématiquement réévalués. Cette procédure peut entraîner le retrait ou le non-renouvellement de l'homologation

en présence de nouvelles informations sur le produit, par exemple pour ce qui concerne des réactions indésirables graves ou si le produit n'est plus conforme aux normes d'efficacité, d'innocuité et de qualité requises pour l'homologation. La plupart des pays n'accordent l'homologation que pour un temps limité (habituellement cinq ans). À la fin de la période, une demande de renouvellement de l'homologation doit être présentée si le fabricant souhaite continuer à commercialiser le produit(3).

III. NOTIONS DE QUALITE DU MEDICAMENT

III.1. Historique et Définitions

III.1.1. Rappel historique

- **En 1803** le 1er système d'assurance qualité des médicaments confie la fabrication du médicament au pharmacien et crée l'inspection pharmaceutique.
- **De 1803 à 1969** : Le système est basé sur la vérification d'un échantillon pris au hasard en fin de production. Or ce système n'est valable que si le lot produit est homogène, il faut donc s'assurer que le lot fabriqué est homogène.

Le diagramme d'Ishikawa représente **la règle des 5M** sous la forme d'un graphe à 5 bras qui influencent l'axe central. Cet axe est représentatif des effets sur la production.

La règle des 5M

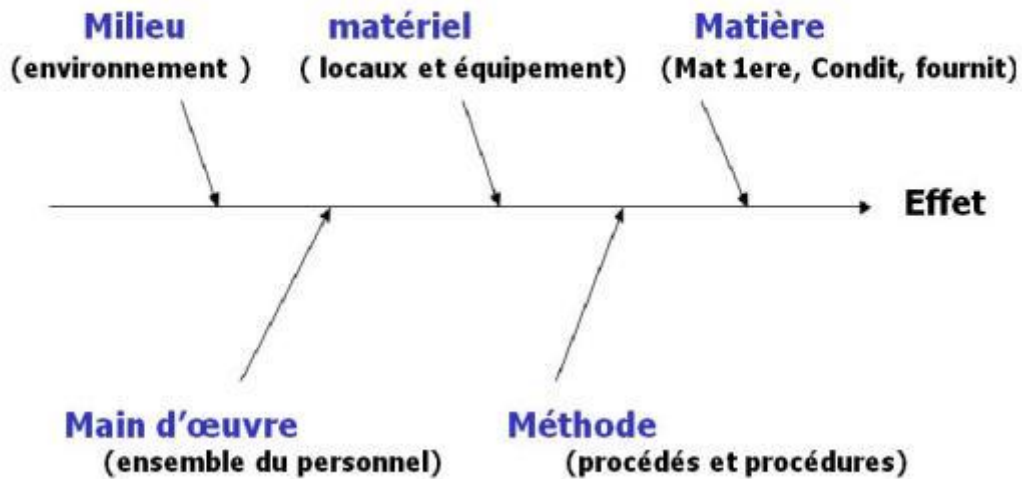


Figure 1 : Règle des 5M

- **1978** : Parution des « Pratiques de Bonne Fabrication » en France, destinées au monde industriel.
- **1985** : Parution sous forme d'un arrêté ministériel, les « Bonnes Pratiques de Fabrication et de Production Pharmaceutiques » (BPF), composées de 9 chapitres :
 - gestion de la qualité ;
 - personnel - locaux et équipements ;
 - documents – production ;
 - contrôle de la qualité ;
 - fabrication et analyse en sous-traitance ;
 - réclamation et rappels de médicaments ;
 - auto inspection (voir dans les BPF) ;
- **1991** : Directive 91/356/CEE du 13 janvier 1991 de la Commission, du 13 juin 1991, établissant les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain.

- **2002** : L'avant-projet des « Bonnes Pratiques de Préparation à L'Hôpital.
- **2003** : Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain.
- **2007** : Publication des Bonnes Pratiques de Préparations (BPP) (4).

III.1.2. Définitions

L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les produits pharmaceutiques fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les BPF mais également d'autres éléments qui sortent du cadre de ce guide, par exemple la conception et le développement des produits (39).

III.2. Contrôle de qualité

La qualité d'un médicament ou d'un appareil constitue l'un des critères permettant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché et cette qualité est contrôlée au cours de la procédure d'homologation. L'assurance qualité concerne toutes les activités visant à assurer que le consommateur et le patient reçoivent un produit conforme aux spécifications et aux normes existantes de **qualité, d'innocuité et d'efficacité**. Elle s'applique à la fois à la qualité des produits proprement dits et à toutes les activités et services qui pourraient influencer sur la qualité.

III.2.1. Responsabilités des divers acteurs

Il est de la responsabilité de tous les acteurs, de la production des médicaments à la distribution et la délivrance, de garantir la qualité des médicaments. Le secteur public et le secteur privé partagent ces responsabilités. Les paragraphes qui suivent peuvent fournir un aperçu des responsabilités:

✓ Les fabricants sont responsables de la mise au point et de la fabrication de produits de bonne qualité et doivent se conformer aux bonnes pratiques de production. Ils doivent également recueillir des données relatives à leurs procédures et activités afin de garantir la qualité de leurs produits.

✓ L'autorité de réglementation pharmaceutique doit veiller à ce que les médicaments dont la commercialisation a été approuvée ont été convenablement évalués et homologués, à ce que les fabricants respectent les bonnes pratiques de fabrication et, à cette fin, avoir recours à la délivrance de licences et à des inspections, à ce que la qualité des médicaments soit garantie, par exemple à l'aide du Système OMS de certification et, enfin, à ce que la qualité des médicaments soit préservée au cours du processus d'approvisionnement en s'assurant du respect des bonnes pratiques de stockage et de distribution et en surveillant la qualité des médicaments dans la chaîne de distribution.

✓ Les responsables des achats pharmaceutiques doivent veiller à ce que les médicaments soient soigneusement sélectionnés, à ce qu'ils soient achetés à des fournisseurs fiables, inspectés à la réception et convenablement stockés et transportés. Les analyses de laboratoires nécessaires doivent être demandées, et les mécanismes de notification de défaut de qualité et les procédures de rappel doivent être en place.

✓ Les responsables de la distribution et de la délivrance des médicaments doivent veiller à ce que les produits soient convenablement stockés, et que la

manutention, le conditionnement et la délivrance soient appropriés aux médicaments. Ils doivent aussi informer les patients sur la façon de manipuler et de conserver correctement les médicaments.

III.2.2. Délivrance de licences

Il est essentiel de mettre en place un système de licences obligatoires délivrées aux fabricants de produits pharmaceutiques, aux importateurs et aux distributeurs afin de garantir pour tous les produits des normes acceptables de qualité, innocuité et efficacité. En outre, tous les locaux et installations utilisés pour la fabrication, le stockage et la distribution de ces produits doivent répondre aux critères imposés afin d'assurer la conformité permanente du produit avec les normes jusqu'à ce que celui-ci soit entre les mains de l'utilisateur final.

Avant qu'un système officiel de délivrance de licences puisse devenir opérationnel, il est indispensable d'adopter une définition précise des diverses catégories de titulaires de licences, de déterminer le contenu et le modèle des licences, de détailler les critères sur lesquels les demandes de licences seront évaluées, et de fournir une aide aux intéressés en ce qui concerne le contenu et le modèle des demandes de licences, ainsi que des renseignements sur les conditions de renouvellement, prorogation et modifications des licences.

III.2.3. Inspection

L'inspection est une stratégie importante pour garantir la qualité des médicaments. Elle a pour but de veiller à ce que toutes les activités de fabrication, d'importation, d'exportation, de distribution des médicaments soient conformes aux normes réglementaires et de l'assurance qualité, et qu'elles se déroulent dans le respect de la réglementation. L'inspection exige un personnel motivé, bien formé, et convenablement rémunéré. Il existe des directives pour l'inspection élaborées par l'OMS.

Système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international

Le Système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international, a pour but d'accroître et de normaliser des échanges d'informations entre organismes de réglementation. Il est particulièrement adapté aux pays importateurs de médicaments qui disposent de moyens de contrôle limités. Aux termes de ce système de certification, l'autorité de réglementation pharmaceutique du pays exportateur doit fournir les documents suivants:

- Un certificat attestant que le produit a été homologué dans son pays d'origine et y a reçu l'autorisation de mise sur le marché. Si c'est le cas, la date et le numéro d'homologation doivent être précisés. Si ce n'est pas le cas, les raisons doivent être indiquées;
- Une déclaration que la notice d'information du produit jointe au certificat est celle qui a été approuvée en vue de son emploi dans le pays exportateur ;
- La confirmation que les locaux du fabricant font l'objet d'inspections régulières et que, dans ses activités, le fabricant respecte les bonnes pratiques de fabrication et de contrôle de la qualité recommandées par l'OMS.

Le système n'est pas obligatoire et dépend de la bonne foi des autorités compétentes des pays exportateurs. Un certificat ne présente jamais plus de garanties que l'organisme qui l'a établi. Un pays peut faire partie du système de certification exclusivement à titre de pays «importateur» (recevant un certificat), même s'il exporte aussi des médicaments. Le système permet à l'autorité de

réglementation du pays importateur d'obtenir des renseignements fournis par l'autorité de réglementation pharmaceutique du pays exportateur, sur la situation des produits au regard de la réglementation. Il a toutefois pour but de renforcer les procédures d'homologation et de mise sur le marché des pays importateurs, et non de remplacer celles-ci. Le système ne s'étend pas aux conditions de transit et de stockage des produits après leur livraison par le fabricant. Les certificats d'autorisation de vente libre ne devraient pas être utilisés parce qu'ils ne fournissent pas de renseignements sur les inspections par les pouvoirs publics ni sur les indications approuvées pour le produit.

III.3. Bonnes pratiques de fabrication(BPF)

L'assurance de la qualité globale appliquée à la fabrication des médicaments et déterminant notamment la bonne organisation des activités de production et de contrôle, est essentielle pour garantir la bonne qualité des produits. Ces pratiques sont définies dans les directives concernant les bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques. Le respect des bonnes pratiques de fabrication non seulement garantit la qualité de la production, mais peut également permettre des économies en réduisant le nombre des lots de mauvaise qualité qui doivent être fabriqués à nouveau ou détruits (5).

III.3.1. Objectifs

Le détenteur d'une autorisation de fabrication doit fabriquer un produit adapté à l'usage, conforme à ses spécifications définies dans l'autorisation de mise sur le marché et ne devant pas exposer un patient à un risque remettant en cause la *sécurité, la qualité ou l'efficacité du produit*.

Dans cet esprit, les BPF s'attachent à limiter 2 catégories de risques :

- les risques de contamination croisée des produits (par un autre produit, ou un contaminant interne et externe) ;

- les risques de confusion notamment au niveau des étiquetages et de l'identification des composants.

Elles insistent sur les pratiques d'hygiène et d'organisation qui doivent être mises en place à tous les niveaux.

III.3.2. Principes des BPF et les ‘ 5M ‘

Les principes des BPF sont les suivants :

- + Écrire les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.

- + Suivre scrupuleusement procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.

- + Renseigner rapidement et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité.

- + Prouver que les systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.

- + Intégrer les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.

- + Effectuer la maintenance des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.

- + Développer et démontrer clairement les compétences au poste de travail.

- + Protéger les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.

- + Construire la qualité dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, etc.

- + Planifier et effectuer régulièrement des audits afin d'assurer conformité aux BPF et efficacité au système qualité.

Ces principes sont souvent résumés autour des "5M" :

- ✚ Matériel : identifié, entretenu, nettoyé, qualifié;
- ✚ Méthodes : disponibles, détaillées, précises, vérifiées, validées, auditées;
- ✚ Main-d'œuvre : formée et habilitée au poste de travail ;
- ✚ Matières : identifiées, contrôlées;
- ✚ Milieu : infrastructures de production qualifiées, etc. (6).

III.3.3. Les BPF dans l'espace UEMOA

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des produits pharmaceutiques sont un des éléments de l'assurance de la qualité. Elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon les normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché. Les BPF visent principalement à diminuer les risques, inhérents à toute production pharmaceutique. Ces risques sont essentiellement de deux types : contamination croisée (en particulier par des contaminants inattendus) et confusions dues à des erreurs d'étiquetage des récipients. Le respect des BPF signifie que :

- Tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des produits pharmaceutiques répondant à leurs spécifications ;
- Toutes les validations nécessaires sont effectuées;
- Tous les moyens nécessaires sont fournis, y compris
- Un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
- Des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
- Un matériel qualifié, calibré et des services adéquats ;
- Des produits, récipients et étiquettes conformes;
- Des procédures et instructions approuvées ;
- Des moyens de stockage et de transport appropriés ;

- Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style clair et sans ambiguïté, et sont bien adaptées aux moyens fournis ;
- Les opérateurs reçoivent une formation leur permettant d'appliquer correctement les procédures ;
- Des relevés sont établis (manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement) pendant la fabrication. Ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures et les instructions ont bien été suivies et que le produit obtenu est qualitativement et quantitativement conforme aux spécifications. Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée et fait l'objet d'une enquête ;
- Des dossiers de fabrication et de distribution permettant de retracer l'historique complet d'un lot sont établis de façon claire et sont disponibles pour consultation;
- Les conditions de stockage et de distribution des produits réduisent au maximum les risques de dégradation ;
- Un système permet de rappeler tout lot de produit se trouvant dans le circuit de vente ou de distribution ;
- Les réclamations concernant les produits commercialisés sont examinées, les causes des défauts de qualité sont recherchées et les mesures appropriées sont prises, non seulement en ce qui concerne le produit défectueux lui-même mais aussi en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts (39).

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que le respect des BPF pour garantir la qualité de la fabrication et du contrôle des produits pharmaceutiques, reposent sur le personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer à la fois d'un pharmacien responsable et d'un personnel qualifié et expérimenté en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent.

IV. MEDICAMENT DE QUALITE INFERIEURE

IV.1. Définitions

Médicaments de qualité inférieure :

Aussi appelé « hors spécification », ce sont des médicaments autorisés qui ne respectent pas les normes de qualité ou de spécifications.

Médicaments non enregistrés/sans licence :

Ce sont des médicaments qui n'ont pas subi d'évaluation et/ou l'approbation par l'autorité réglementaire nationale ou régionale pour le marché dans lequel ils sont commercialisés/distribués ou utilisés, sous réserve des conditions autorisées en vertu de la réglementation nationale ou régionale et de la législation.

Médicaments falsifiés

Ce sont des médicaments qui trompent délibérément sur l'un des éléments suivants : l'identité, la composition ou la source (7).

La contrefaçon

La contrefaçon est l'action de reproduire une œuvre (littéraire, artistique ou industrielle) au préjudice de l'auteur ou de l'inventeur et du consommateur. Dans le cas de biens de consommation, la contrefaçon est une imitation frauduleuse (pouvant être une imitation à l'identique) qui inclut la notion de tromperie : le but du contrefacteur est de créer une confusion entre le produit original et l'imitation qu'il propose. Il cherche ainsi à s'approprier la notoriété et l'image d'une marque, d'un produit ou d'une personne physique ou morale à son insu. Précisions que, dans certains cas, le consommateur est lui-même dupé mais qu'il peut également se rendre complice du contrefacteur en achetant sciemment un faux.

Dans le cas du médicament, le patient est escroqué car il ignore que le produit acheté peut être faux, donc dangereux pour sa santé.

Médicament contrefait

Plusieurs définitions complémentaires ont été données par des organismes officiels.

Selon l’OMS, «un médicament contrefait est un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d’une étiquette n’indiquant pas son identité et/ou sa source véritable. Il peut s’agir d’une spécialité ou d’un produit générique et, parmi les produits contrefaits, il en est qui contiennent les bons ou les mauvais ingrédients, ou bien encore aucun principe actif, et il en est d’autres où le principe actif est en quantité insuffisante ou dont le conditionnement a été falsifié.»

Groupe IMPACT

Le groupe IMPACT (*International Medicines Products Anti Counterfeiting Task Force*), dont le Secrétariat est assuré par l’OMS, a proposé une définition élargie aux produits de santé contrefaits lors de sa réunion annuelle, tenue à Hammamet, en Tunisie, en décembre 2008.

«Un produit médical est contrefait lorsqu’il y a une fausse représentation de son identité et/ou de sa source. Cela s’applique au produit, à son conditionnement ou à toute autre information concernant l’emballage ou l’étiquetage. La contrefaçon peut s’appliquer à des spécialités ou à des produits génériques. Les produits contrefaits peuvent être des produits contenant les bons ingrédients/composants ou de mauvais ingrédients/composants, pas de principe actif ou un principe actif en quantité insuffisante ou encore des produits dont le conditionnement a été falsifié»(8).

Conseil de l’Europe et Médicrime

Quant à la convention « Médicrime » du Conseil de l’Europe, elle définit le terme «contrefaçon» comme la présentation trompeuse de l’identité et/ou de la source.

Qu'est-ce qu'un médicament falsifié ?

La falsification est l'« action d'altérer volontairement (une substance ou tout autre élément) en vue de tromper ». Le choix du terme «falsification» sera préféré à celui de « contrefaçon » pour mettre l'accent sur les risques d'atteinte à la santé publique (« contrefaçon » ayant une connotation plus juridique insistant sur la notion d'atteinte aux droits de propriété intellectuelle).

La directive européenne du 16 mai 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, définit le médicament falsifié comme :

« Tout médicament comportant une fausse présentation d'au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- **Son identité**, y compris de 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 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 ;
- **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. »

Les agences de santé de certains pays ont également leur propre définition. Ainsi par exemple, celle de la National Agency for Food Drug Administration and Control (NAFDAC) du Nigéria :

Faux médicaments (Article 12 chap. C-34 médicaments contrefaits, falsifiés et nourriture malsaine)

Un médicament falsifié est défini comme :

- Tout médicament ou produit pharmaceutique qui n'est pas ce qu'il prétend être ;
- Tout médicament ou produit pharmaceutique qui est tellement coloré, recouvert, en poudre ou poli que le dommage en est caché, ou qu'il est conditionné de manière à paraître supérieur d'un point de vue thérapeutique par rapport au produit standard, ou qu'il n'est pas étiqueté de manière adéquate, ou que l'étiquette, le conteneur ou autre qui accompagnent le médicament ont une déclaration, conception ou emblème qui contiennent une fausse déclaration ;
- Tout médicament ou produit pharmaceutique dont le conteneur est fabriqué, formé ou rempli de manière trompeuse ;
- Tout médicament ou produit pharmaceutique dont le mode d'emploi ne comporte pas les directives adéquates telles que les avertissements concernant la consommation du produit ou de l'utilisation dangereuse du médicament pour les enfants, ou des dangers d'un mauvais dosage ainsi que la durée d'utilisation;
- Tout médicament ou produit pharmaceutique qui n'est pas enregistré par la NAFDAC conformément aux dispositions du décret de la nourriture, des médicaments et des produits associés(8).

IV.2. Provenance et circuit de distribution

L'essentiel de la production est concentré en Chine et en Inde dans des laboratoires clandestins. Mais ces pays sont capables du pire comme du meilleur, puisque ce sont eux qui fabriquent également les matières premières et les principes actifs de nombreux médicaments d'excellente qualité,

commercialisés dans les pays économiquement développés. Alors que la recherche et l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament sont des processus longs et extrêmement coûteux, un faux médicament peut, lui, être produit rapidement et en grande quantité, pour un investissement dérisoire, dans un simple garage, ou même sur une table, grâce à la prolifération des imprimantes 3D. D'une valeur estimée à 200 milliards de dollars à l'échelle mondiale, ce marché rapporte vingt fois plus que l'héroïne... et à moindre risque, puisque dans de nombreux pays il ne s'agit que d'un simple délit! (11).

Les médicaments contrefaits sont fabriqués pour certains en Russie et dans les pays de l'ex l'Union soviétique, mais majoritairement en Asie, explique Bernard Leroy, président de l'Institut de recherche contre les médicaments contrefaits (Iracm).

Bernard Leroy pointe la responsabilité de la "criminalité organisée en Chine" dans ce trafic. "La majorité des matières premières des médicaments sont fabriquées là-bas", complète Eric Przyswa, chercheur au centre de recherche sur les risques et les crises de Mines ParisTech(9).

La figure suivante représente le circuit de distribution des médicaments dans le monde :

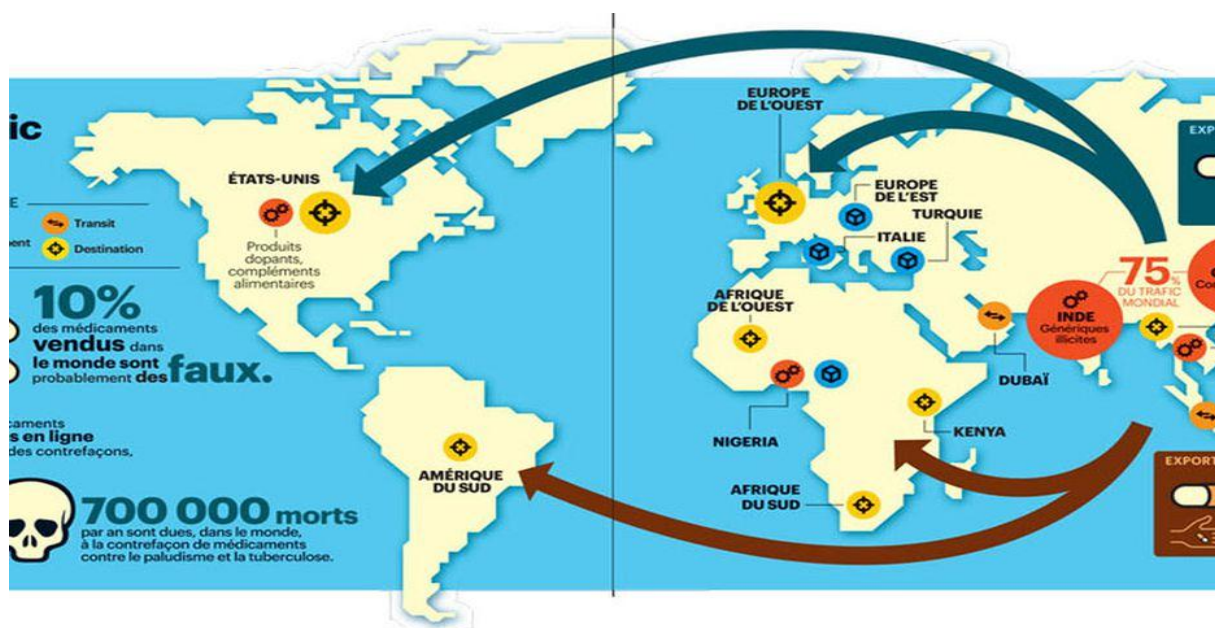


Figure 2 : distribution des médicaments de mauvaise qualité(10)

Les étiquettes des expéditeurs ne trompent pas. La Chine et l'Inde fabriquent les trois quarts des gélules, sirops et autres vaccins inopérants, sous-dosés souvent, surdosés parfois, voire empoisonnés. Une production incontrôlée qui inonde le marché mondial à la faveur du développement du commerce en ligne(10).

De l'avis des spécialistes, les trafiquants ont un objectif simple : toucher le plus large public possible. "Leur but, c'est de vendre facilement", décrypte Gaël Guillaume, responsable des opérations douanières en Normandie. "Soit des médicaments ciblés à haute valeur ajoutée, comme le Viagra, soit des médicaments dont la consommation est très courante."

En Afrique, ce sont donc les remèdes contre le paludisme, le sida ou la tuberculose qui sont les plus fréquemment touchés, estime l'Iracm. Pour la clientèle occidentale, les trafiquants ciblent plutôt les médicaments contre les troubles érectiles, les produits amaigrissants ou les anabolisants(9).

Géographie du crime

- **Lieux de fabrication** : Principalement la Chine pour les produits "haut de gamme", l'Inde pour le « bas de gamme » et dans certains cas la Russie ou des pays du Moyen Orient. La production peut aussi se faire dans des pays développés qui se contentent alors d'importer la matière première de Chine à moindre coût.

- **Packaging** : Singapour semble avoir acquis une spécialité dans le conditionnement des faux médicaments.

- **Logistique / commerce** : Union européenne, Russie, Emirats, zone franche de Dubaï, Suisse... Les zones de stockage peuvent être sans relation avec le pays d'origine, ce qui tend à brouiller les pistes.

En outre, à l'instar du transport mondial, notamment via les conteneurs, les marchandises peuvent transiter dans des Etats, être stockées dans des zones franches, être transbordées sur d'autres moyens de transport, et permettre ainsi la disparition de l'origine réelle des marchandises pour ne laisser subsister que leur provenance déclarée.

- **Hébergement des sites Internet** : Ex-pays d'Europe de l'est, mais aussi Brésil, Moyen Orient.

- **Finance** : de préférence dans les paradis fiscaux comme Panama, les Iles Vierges Britanniques mais aussi Hong Kong, Israël (16).

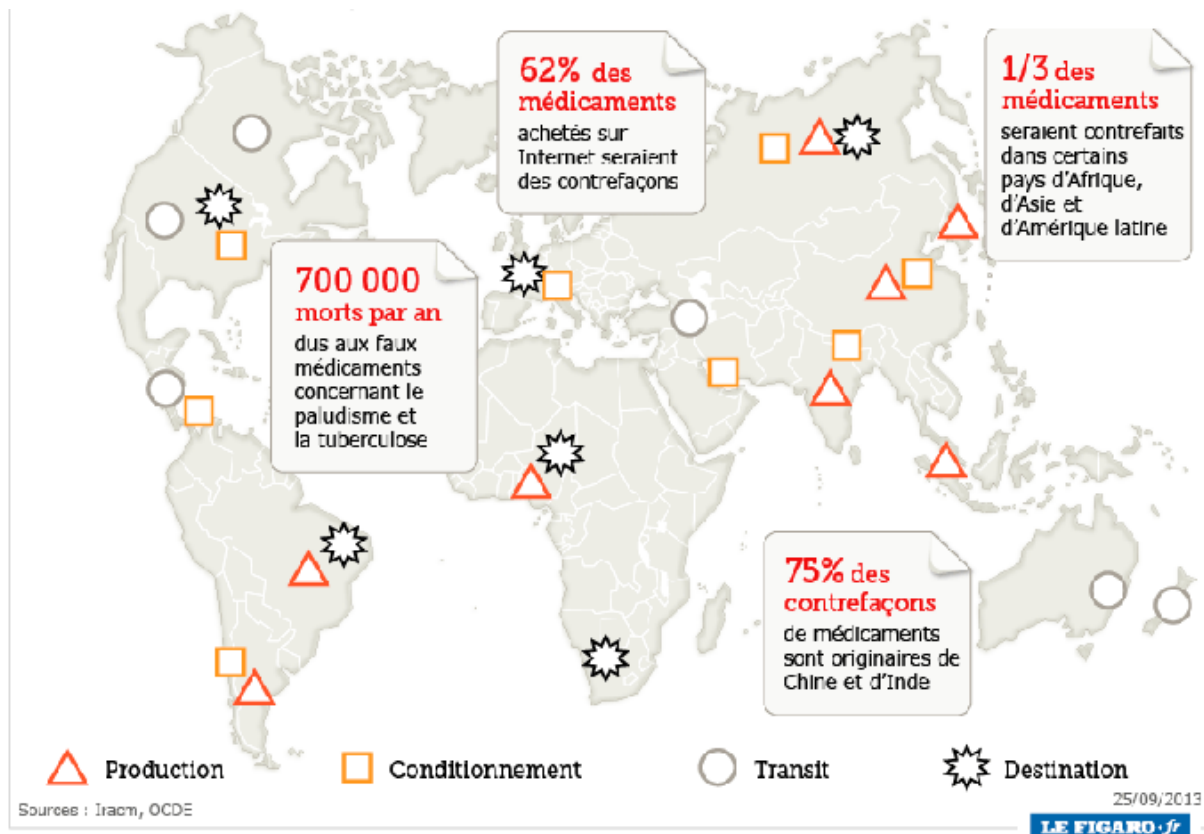


Figure 3: circuit de distribution des médicaments contrefaits (25)

IV.3. Vente

En moyenne, 10 % des médicaments dans le monde sont des contrefaçons, mais il y a des déséquilibres: en Afrique, où ils sont souvent vendus dans la rue à l'unité, on est à 60 %, en Amérique latine, à 30 %, et en Europe, à 1 %», explique Bernard Leroy, directeur de l'Institut international de recherche anti-contrefaçon de médicaments (Iracm). Si le Viagra est le médicament le plus trafiqué au monde, les produits vitaux ne sont pas épargnés: anticancéreux, antibiotiques, antipaludéens, vaccins... Et le phénomène connaît une «croissance exponentielle», selon l'IRACM(12).

"La vente illégale de médicaments au public via l'Internet représente une menace majeure pour la santé publique étant donné que des médicaments falsifiés peuvent être distribués au public de cette manière" d'après le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne qui reconnaissent que "La falsification des médicaments est un problème mondial qui appelle une coordination et une coopération internationales efficaces et renforcées en vue d'accroître la performance des stratégies de lutte contre la falsification, en particulier en ce qui concerne la vente de ces médicaments via l'Internet." (13). Cette vente via internet est plus retrouvée dans les pays développés.

V. RAPPELS SUR LE CONDITIONNEMENT DU MEDICAMENT

Le conditionnement protège le médicament dès sa mise à disposition dans le circuit pharmaceutique. Les industriels conscients de son impact sur le bon usage du médicament ont multiplié les initiatives pour améliorer les conditionnements de leurs produits et l'information qu'ils transmettent aux patients.

V.1. Le conditionnement du médicament : partie intégrante du dossier d'AMM

Le conditionnement d'un médicament n'est pas seulement le contenant immédiat du produit (conditionnement primaire) : il englobe aussi la boîte en carton (conditionnement secondaire) renfermant le flacon ou la plaquette qui contient le médicament, le dispositif de préparation ou d'administration du médicament et sa notice. Ces divers éléments ont des fonctions complémentaires, la boîte étant le premier support d'information tandis que le conditionnement primaire vise à protéger le médicament, des chocs, de la lumière ou des écarts de température.

Le conditionnement fait partie du dossier de demande d'AMM auprès des autorités de santé au même titre que l'ensemble des résultats des études

cliniques, des études de toxicologie et de pharmacologie ainsi que des processus de fabrication et de contrôle.

Le conditionnement développé par l'industriel est celui qui garantit au mieux l'utilisation et la conservation du médicament ainsi que sa sécurité d'utilisation. Un conditionnement bien conçu permet d'identifier précisément le médicament et ses dosages, et d'éviter des confusions entre médicaments au moment de leur utilisation et des erreurs médicamenteuses (18).

V.2. Niveaux d'emballages

Les produits subissent trois niveaux d'emballage :

- Emballage primaire : c'est l'enveloppe matérielle au contact direct du produit, qu'on appelle aussi le "*conditionnement*".
- Emballage secondaire : il entoure le *conditionnement*, qu'on appelle aussi "*emballage*". Il a un rôle physique, il permet de regrouper les produits en unité d'achat et c'est un média d'information. C'est le niveau d'emballage auquel est confronté le consommateur lorsqu'il effectue son choix en magasin.
- Emballage tertiaire : il regroupe les produits en unités de livraison. Ce sont les cartons, les houssages plastiques qui recouvrent la palette de produits.

On appelle "**packaging**" l'ensemble conditionnement + emballage (17).

V.3. Des conditionnements ingénieux pour garantir le bon usage du médicament

- ✓ Un dispositif doseur gradué permet de préparer et d'administrer avec précision la dose prescrite, et de faciliter l'observance : cuillère-mesure, pipette, compte-gouttes, seringue orale...
- ✓ Des unidoses stériles plutôt que des flacons permettent notamment de conserver les collyres et de les utiliser sans risque de contamination.
- ✓ Un flacon avec bouchon-sécurité permet d'éviter l'ouverture par un enfant.

✓ Le blister, sorte de coque en plastique ou en aluminium, permet de garantir l'intégrité des comprimés ou des gélules et de faciliter la prise de médicaments (18).

V.4. Informations devant figurer sur la boîte du médicament

Les informations devant figurer sur le conditionnement d'un médicament varient selon qu'il s'agit du conditionnement primaire du médicament (blister protégeant les comprimés ou gélules par exemple ou bouteille en contact direct avec le liquide/poudre d'un sirop) ou du conditionnement secondaire (boîte en carton).

Sur le conditionnement primaire, doivent figurer la DCI, la forme pharmaceutique, le dosage, le numéro de lot et la date de péremption. Ces mentions obligatoires sont prévues par le Code de Santé Publique.

Sur le conditionnement secondaire, doivent figurer les mentions obligatoires minimales, la notice insérée dans la boîte concentrant l'information utile aux patients telle qu'autorisée par les autorités de santé. La maquette de la boîte est d'ailleurs validée par les autorités réglementaires (18).

Les mentions obligatoires sont :

V.4.1. Le nom du médicament

Le nom vous permettra de ne pas vous tromper de médicaments. Il est toujours bien visible sur le devant de la boîte, en haut à gauche.

Il est précédé de la substance active. Par exemple pour le *Doliprane*, le nom est *Doliprane* et la substance active est le *paracétamol*.

V.4.2. La posologie

La posologie permet de savoir la quantité à prendre pour chaque médicament et les quantités à ne pas dépasser en une prise ou en 24h.

V.4.3. La forme galénique et la quantité

La forme galénique est la forme du médicament : comprimé, sirop, suppositoire, gélule...

Elle est précédée de la quantité du médicament présente dans la boîte. Exemple : 8 comprimés (28).



Figure 4 : Boîte de Doliprane

Elle est généralement située en bas à gauche de la boîte. Si vous ne la trouvez pas à cet endroit, le nombre de comprimés est obligatoirement marqué sur la boîte.

V.4.4. La date de fabrication et de péremption

Deux dates sont indiquées sur la boîte, l'une est la date de fabrication des médicaments, l'autre, la date à laquelle il faut arrêter de les prendre.

V.4.5. Les recommandations

Vous pourrez trouver l'une ou plusieurs des recommandations suivantes :

- L'importance de bien lire la notice ;
- L'importance de tenir les enfants éloignés des médicaments ;
- Si ce médicament est contre indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement.

V.4.6. Les conditions de conservation

Si n'importe quelle condition d'utilisation des médicaments est préconisée, celle-ci sera indiquée.

Vous pourrez retrouver :

« Médicaments à conserver entre +2°C et +8°C »

« Médicaments à conserver à une température inférieure à 25 ou à 30 °C »

Faites donc attention de bien prendre en compte ces informations et conserver les médicaments à la température idéale. Attention en cas de forte chaleur, de prendre les mesures adéquates pour les garder à la bonne température.

Si aucune précaution de conservation n'est à prendre, il sera écrit « Pas de précautions particulières de conservation ». Cela signifie que vos médicaments ne craignent pas la chaleur.

V.4.7. Numéro d'enregistrement

Vous trouverez la mention « médicament autorisé » suivi d'un numéro. Cela signifie que le médicament est autorisé à la vente. Ce numéro est tout simplement son numéro de vente.

V.4.8. Adresse du laboratoire

Vous trouverez un nom suivi d'une adresse. Il s'agit ici du nom ainsi que l'adresse du laboratoire(28).

V.4.9. Les pictogrammes

Certaines boîtes de médicaments possèdent des pictogrammes, mais, connaissez-vous leur signification ?

Les pictogrammes sont des alertes visuelles. Ils permettent d'annoncer les risques liés à la prise de médicaments. Vous pourrez retrouver des triangles, panneaux de signalisation indiquant un danger. Si vous voyez un triangle de couleur avec une voiture, celui-ci indique qu'il peut être dangereux de prendre

la voiture tout en prenant ces médicaments. Différentes couleurs montrent le niveau de danger, le jaune, l'orange et le rouge.

Le jaune est de niveau 1 : Il indique qu'il faut faire attention en cas de prise de médicament, mais qu'il est peu dangereux pour conduire.

L'orange de niveau 2 : peut fortement perturber la conduite. Parlez-en donc à votre médecin pour déterminer les risques.

Le rouge de niveau 3 : est le plus dangereux. Dans ce cas il vous sera interdit de conduire dès l'absorption du médicament.

Faîtes donc très attention si vous devez prendre la route, certains médicaments comme ceux de niveaux 3 favorisent les accidents de la route.

Il existe aussi un triangle avec les contours de couleur rouge, avec un nuage et un soleil. Ce médicament est alors dangereux si vous vous exposez au soleil. Il peut provoquer des intolérances solaires. Evitez-donc de vous exposer et protégez-vous.

V.4.10. Cadre rouge ou vert

Si votre boîte de médicaments possède un cadre rouge ou vert, cela signifie que le médicament ne peut être vendu sans ordonnance.

Si le cadre est vert, cela signifie que vous avez le droit de vous prescrire ce médicament plusieurs fois dans l'année.

Le cadre de couleur rouge indique que le médicament ne sera donné que pendant la durée du traitement.

Pour tous ceux qui sont en libre-service, il n'y aura donc pas de cadre de couleur(28).

Devant la montée de la contrefaçon de médicaments, les laboratoires intègrent de plus en plus souvent à leurs boîtes des systèmes d'inviolabilité et de traçabilité (code barre, hologramme, étiquettes de sécurité...) (18).

Le tableau ci-dessous présente les éléments devant figurer sur la boîte du médicament :



Figure 5: Recto d'une boîte de médicament

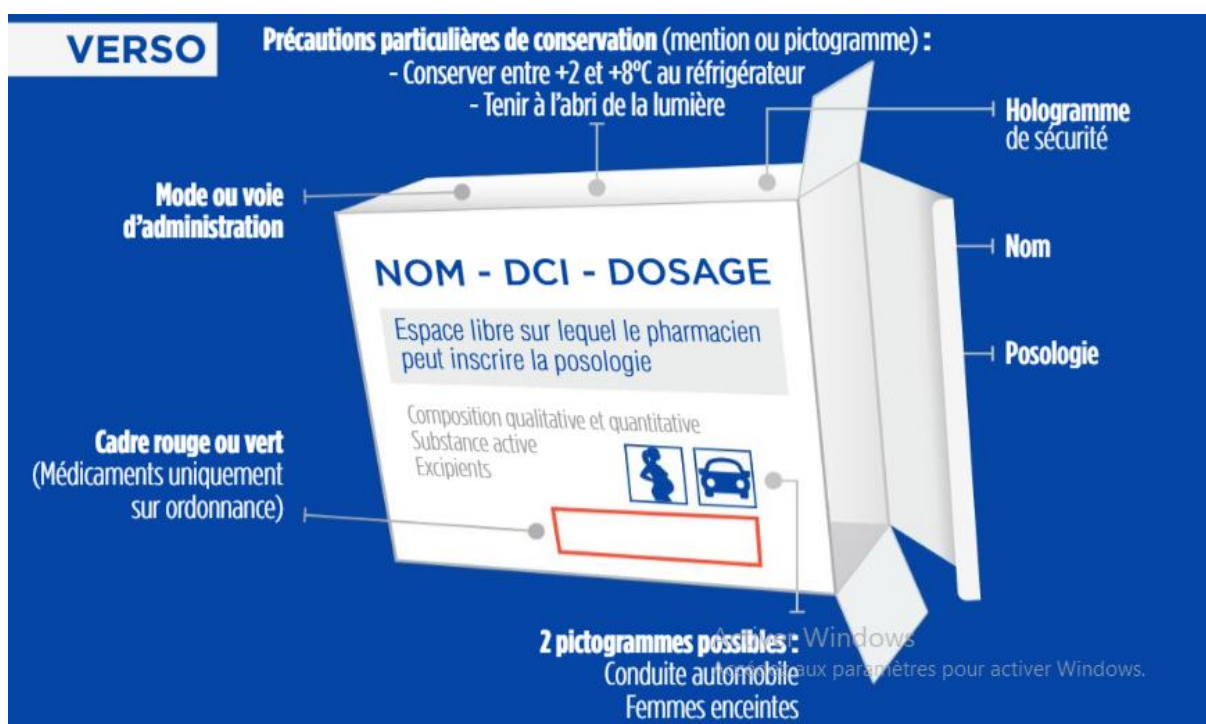


Figure 6: Verso d'une boîte de médicament (27)

Les mentions portées sur la boîte sont toutes reprises dans la notice avec plus de détails. La notice comporte des informations supplémentaires qu'il est important de lire avant de prendre le médicament (18).

V.5. La notice

Le texte introductif de la notice de chaque médicament reprend des recommandations générales liées à l'utilisation de celui-ci, qu'il est bon de toujours garder à l'esprit.

Ainsi par exemple, il vous y est rappelé :

- en ce qui concerne les médicaments sur prescription médicale, que le médicament est prescrit personnellement et qu'il ne peut pas être donné à une autre personne car il pourrait lui être nocif, même si ses symptômes sont identiques aux vôtres;
- pour tous les médicaments, que si l'un des effets indésirables devient grave ou que si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans la notice, vous devez en parler à votre médecin ou votre pharmacien.

La notice est subdivisée en six rubriques que voici :

V.5.1. Le médicament et son utilisation

Informations relatives au groupe pharmacologique (par exemple antidouleur, antihypertenseur, antibiotique), mode d'action et indications, afin que vous puissiez vérifier si le médicament est bien celui dont vous avez besoin.

V.5.2. Informations à connaître avant la prise d'un médicament

Ne prenez (n'utilisez) jamais le médicament :

Circonstances dans lesquelles le médicament est contre-indiqué (par exemple une maladie, un dysfonctionnement tel qu'une insuffisance rénale ou hépatique, une allergie au principe actif ou à l'un des excipients).

Faites attention avec le médicament :

Situations dans lesquelles vous devez être prudent lors de l'administration du médicament et dans lesquelles il vous est conseillé de consulter votre médecin.

Recommandations à suivre dans le cadre de la prise du médicament (par exemple, l'interdiction de s'exposer au soleil en cas de médicament photosensibilisant, la nécessité de prendre des mesures contraceptives en cas de médicament nocif pendant la grossesse).

Prise (utilisation) d'autres médicaments

Liste des médicaments qui peuvent interagir avec le médicament en question.

Soit l'utilisation conjointe est contre-indiquée, soit des précautions particulières doivent être prises.

Aliments et boissons :

La prise d'aliments en même temps qu'un médicament par voie orale peut influencer son absorption dans l'organisme.

Selon le cas, la prise d'aliments sera donc contre-indiquée ou, au contraire, recommandée.

Par ailleurs, quelques aliments spécifiques peuvent aussi influencer l'absorption, l'élimination ou l'effet des médicaments (par exemple, l'alcool, le jus de pamplemousse ou les produits laitiers).

Grossesse et allaitement :

Risques potentiels de la prise d'un médicament pendant la grossesse et l'allaitement.

La première règle pendant la grossesse ou l'allaitement est de limiter au maximum la prise de médicaments. Parfois, un traitement peut s'avérer néanmoins nécessaire. Dans ce cas, un avis médical est indispensable.

Conduite de véhicules ou utilisation de machines :

Mise en garde sur les risques en cas de conduite d'un véhicule ou de l'utilisation d'une machine.

a. Comment prendre (utiliser) le médicament ?

Informations relatives à la posologie, c'est-à-dire les doses usuelles, la dose maximale journalière, l'intervalle minimum entre deux prises, le moment de la prise, le mode d'administration et la durée du traitement.

La posologie varie d'une personne à une autre, entre autres en fonction de l'âge, du poids, de la surface corporelle, du fonctionnement du foie et/ou des reins. Respectez donc les instructions personnalisées données par votre médecin ou votre pharmacien.

Utilisation chez les enfants : Si le médicament peut être administré à un enfant, l'âge minimum requis. Respectez scrupuleusement les doses prescrites. En cas de solution buvable, utilisez le doseur éventuellement fourni avec le flacon.

Si vous avez pris (utilisé) plus de médicament que vous n'auriez dû.

Mesures à prendre en cas d'ingestion accidentelle du médicament ou d'ingestion de trop fortes doses et rappel du numéro de téléphone du Centre Antipoison.

N'attendez jamais que des symptômes d'intoxication apparaissent pour agir et prenez contact le plus rapidement possible avec votre médecin, votre pharmacien ou le Centre Antipoison.

Si vous oubliez de prendre (d'utiliser) le médicament

Recommandations à suivre en cas d'oubli de la prise du médicament.

Si vous arrêtez de prendre (d'utiliser) le médicament

Recommandations à suivre lors de l'arrêt de la prise du médicament.

Vous pouvez arrêter de prendre certains médicaments du jour au lendemain, mais pour d'autres, il faut le faire progressivement.

b. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Liste des effets indésirables potentiels, classés généralement selon leur fréquence (fréquents, peu fréquents ou rares). Dans la majorité des cas, ces effets indésirables ne sont pas graves et disparaissent sans mesures particulières. Parfois, ils peuvent être graves et nécessitent l'arrêt de la prise du médicament.

Informez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'apparition d'un effet indésirable. Ils vous conseilleront à propos des mesures à prendre. Si cet effet est grave ou n'est pas mentionné dans la notice, ils avertiront le Centre de Pharmacovigilance qui récolte et analyse ces informations, et prend des mesures correctrices si nécessaire.

c. Comment conserver le médicament ?

Recommandations pour la conservation du médicament (la plupart doivent être conservés à l'abri de la chaleur et/ou de l'humidité et/ou de la lumière, certains au frigo et tous doivent être tenus hors de la portée et de la vue des enfants).

N'utilisez pas le médicament après la date de péremption mentionnée (la date d'expiration fait référence au dernier jour du mois).

Certains médicaments (par exemple les collyres ou certains médicaments reconstitués avec de l'eau au moment de la délivrance comme les sirops antibiotiques ou les gouttes nasales) ne sont valables que pendant une certaine période après ouverture. Notez donc la date d'ouverture sur l'emballage pour pouvoir calculer jusqu'à quelle date le médicament peut être utilisé.

N'utilisez pas le médicament si vous remarquez des signes visibles de dégradation du produit.

Ne jetez pas les médicaments à l'égout ou avec les ordures ménagères. Ramenez les médicaments périmés et inutilisés chez votre pharmacien qui se chargera de les faire détruire. Eliminez vous-même les emballages et les notices afin de faciliter le travail de votre pharmacien.

d. Informations supplémentaires

Que contient le médicament ?

Liste des substances actives et des autres composants (excipients) du médicament.

Qu'est-ce que le médicament et contenu de l'emballage extérieur

Informations sur la forme pharmaceutique et les différents conditionnements du médicament.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) :

- Numéro d'AMM ;
- Firma titulaire de cette AMM.

Chaque médicament fait l'objet d'une notice et d'un Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). La notice est destinée au patient alors que le RCP est spécifiquement destiné aux professionnels de la santé(19).

DATE DE PÉREMPTION

Elle indique la période pendant laquelle sont garanties la qualité et la stabilité du médicament. Les normes ICH6 fixent les conditions dans lesquelles tester le médicament et vérifier qu'il ne se dégrade pas dans le temps, en procédant à des études de stabilité en conditions réelles et accélérées pour contrôler notamment la teneur en principe actif. Les laboratoires réalisent donc des études de stabilité, longues, chères, mobilisant du personnel et du matériel spécifique (étuves, réactifs, matériel d'analyse). Les autorités sanitaires vérifient que dans ces conditions, le médicament est stable sur toute la durée de conservation qu'elles déterminent en fonction des études de stabilité réalisées sur le médicament dans le cadre de la demande de l'AMM. La date de péremption est généralement composée de quatre chiffres, deux pour le mois, deux pour l'année (Par exemple : 03/14 signifie que le médicament peut être utilisé jusqu'au 31 mars 2014.) (18).

VI. DETECTION DES MEDICAMENTS CONTREFAITS

La guerre contre le trafic de médicaments faux / falsifiés / contrefaits se joue aussi sur le terrain de la technologie.

Développées par des spécialistes et mises en œuvre par les fabricants et les distributeurs, de nombreuses technologies dites d'authentification,

d'inviolabilité et de traçabilité sont aujourd'hui disponibles pour permettre à tout moment de la vie du médicament d'assurer son intégrité et de distinguer avec certitude le vrai du faux. L'utilisation systématique à grande échelle de tels outils au sein de stratégies cohérentes a démontré son efficacité.

VI.1. Les types de dispositifs

Pharmaceutique ou non, la lutte contre la contrefaçon fait appel à des notions qui prêtent parfois à confusion. En effet, chacune de ces notions recouvre des besoins bien différents, mais les dispositifs qui y répondent sont le plus souvent complémentaires pour assurer une parfaite sécurisation du produit.

VI.1.1. Identification

L'identification d'un produit désigne la capacité à le différencier parmi d'autres au sein d'un lot. Un numéro et/ou un code barre remplissent par exemple cette fonction.

Si elle répond à d'autres besoins que ceux liés à la lutte anti-contrefaçon (gestion des stocks, facturation, etc.), l'apposition d'un dispositif d'identification est un préalable indispensable à la traçabilité d'un produit.

L'identification se distingue de l'authentification dans la mesure où l'identification ne garantit pas le caractère authentique d'un produit : Les procédés d'identification sont le plus souvent duplicables (par exemple, un code à barre peut être photocopié).

Les dispositifs d'identification jouent un rôle dans la mise en œuvre des stratégies de lutte contre la contrefaçon, mais ne peuvent donc être qualifiés en propre de « technologies anti-contrefaçon ».

VI.1.2. Authentification

L'authentification d'un produit est sa capacité à apporter la certitude qu'il est bien ce qu'il prétend être. La valeur d'un dispositif d'authentification (ou

authentifiant) repose donc sur ce caractère de non-falsifiabilité et sur le degré de certitude qu'il confère à l'utilisateur : le résultat de toute tentative d'imitation d'un marqueur d'authentification ne doit pas pouvoir prêter à confusion dans l'esprit du consommateur, et la technologie indispensable à sa reproduction doit être impossible ou tout au moins très difficile d'accès.

Parmi les technologies d'authentification disponibles, les plus fiables sont indissociables du produit lui-même (marqueur chimique par exemple) et d'autres peuvent être simplement apposées sur son emballage (hologramme par exemple). Dans ce dernier cas, elles doivent, pour garder leur efficacité, être associées à un dispositif d'inviolabilité qui interdit toute substitution du produit protégé. L'authentification est donc au cœur de la problématique de lutte préventive contre la contrefaçon et ces dispositifs peuvent être qualifiés en propre de « technologies anti-contrefaçon » (14).

VI.1.3. Traçabilité

La traçabilité d'un produit désigne sa capacité à être retrouvé tout au long de sa vie au sein du processus de production et de distribution. Cette traçabilité s'attache donc au parcours du produit autant dans le temps (historique) que dans l'espace (localisation).

Un système de traçabilité nécessite un dispositif d'identification, de collecte et d'enregistrement des informations, capable de les restituer à la demande.

Contrairement à l'authentification qui porte sur l'intégrité du produit lui-même, les technologies de traçabilité s'attachent au produit sous son aspect dynamique, c'est-à-dire en tant qu'il est intégré à un processus. En effet, l'efficacité des dispositifs de traçabilité dépend du caractère systématique des procédures de contrôle qu'ils impliquent. La mise en œuvre d'un système de traçabilité suppose donc une harmonisation des moyens logistiques à grande échelle.

La traçabilité joue un rôle majeur dans la lutte contre la contrefaçon des produits de santé (14).

Les éléments qui caractérisent principalement la traçabilité d'un médicament sont : le code barre (code série), le Code Identifiant de la Présentation (CIP), numéro de lot, la date de péremption.

VI.1.4. Inviolabilité

L'inviolabilité d'un conditionnement désigne sa capacité à révéler toute tentative d'ouverture afin d'interdire la substitution de son contenu et donc de garantir intégrité du produit.

Dans le cadre de la lutte contre la contrefaçon de médicaments, il existe aujourd'hui de nombreux dispositifs applicables aux conditionnements primaires (blisters, piluliers, etc.) et secondaires (étuis, etc.) : étiquettes de sûreté, cartons pré-perforés, colles spéciales, etc.

Le déploiement à grande échelle de tels dispositifs, relativement peu coûteux, rencontre parfois un obstacle juridique notamment au sein de la Communauté européenne qui autorise le reconditionnement des médicaments dans le cadre des importations parallèles.

Cette possibilité offerte aux grossistes pour adapter l'emballage et les notices des médicaments au marché national auquel ils destinent le médicament acheté dans un pays voisin est incompatible avec les dispositifs d'inviolabilité(14).

VI.2. Les technologies d'authentification

Le recours aux technologies d'authentification pour lutter contre la contrefaçon de médicaments s'impose aujourd'hui comme une évidence.

Leur utilisation est recommandé par l'OMS qui a préconisé (à Rome en février 2006 par exemple) le développement de solutions innovantes pour prévenir la contrefaçon et, plus récemment encore, la Directive européenne « médicaments falsifiés » a confirmé et renforcé cette recommandation par une obligation.

VI.2.1. Le principe de l'authentification

Contrairement à d'autres types de contrefaçons (dans lesquels le consommateur est parfois complice du faussaire), le trafic de médicaments falsifiés repose sur la duperie du patient qui croit toujours avoir affaire à un véritable médicament.

En effet, la qualité des conditionnements des médicaments contrefaits atteint désormais souvent un tel niveau de perfectionnement que même un examen minutieux et comparatif des produits ne permet pas de distinguer la copie de l'original.

C'est ici que les technologies d'authentification jouent un rôle stratégique : en permettant aux revendeurs intermédiaires et/ou aux patients de vérifier avec certitude l'authenticité du produit qu'ils achètent, les fabricants de médicaments font perdre aux contrefacteurs un atout majeur dans l'organisation de leur trafic.

VI.2.2. Deux types de technologies d'authentification

S'il n'existe pas de classification officielle des technologies d'authentification, celles-ci se répartissent en deux familles.

Chaque solution présente des avantages et des inconvénients, ce qui plaide en faveur de leur utilisation conjointe et raisonnée au sein d'une stratégie anti-contrefaçon cohérente.

Les technologies visibles ou « ouvertes » (over)

Le patient et tous les intervenants dans la chaîne de distribution (grossistes, pharmaciens, hôpitaux.) sont invités à vérifier par eux-mêmes l'authenticité du produit grâce à la présence visible d'un marqueur sur le médicament ou, la plupart du temps, sur son l'emballage. Parmi ces solutions, nous trouvons par exemple des authentifiants sous la forme d'hologrammes ou d'étiquettes imprimées avec des encres spéciales dont la couleur change en fonction de l'inclinaison du produit.

Avantages de ces solutions :

- Elles permettent à tous les acteurs de la chaîne de production et de distribution des médicaments de vérifier facilement l'authenticité du produit ;
- La vérification du marqueur ne nécessite aucun matériel particulier, ni connaissance spécifique, ce qui rend la démarche accessible à tous les patients ;
- Elles ont un effet dissuasif pour les contrefacteurs ;
- Elles contribuent à responsabiliser le patient.

Inconvénients de ces solutions :

- Elles procèdent du principe que les contrefacteurs ne pourront imiter le marqueur. Elles doivent donc reposer sur une technologie d'une grande fiabilité dont le procédé de fabrication est inaccessible au public. Or, les trafiquants disposent aujourd'hui de moyens financiers considérables pour se procurer du matériel de haute technologie ;
- Elles sont transparentes aussi pour le contrefacteur qui identifie avec précision l'obstacle à contourner ;
- Elles nécessitent que le dispositif soit à usage unique, sans aucune possibilité de recyclage ;
- Lorsqu'elles sont attachées au conditionnement du médicament, elles doivent être assorties d'un dispositif d'inviolabilité ;
- Si le marqueur est falsifié (avec plus ou moins de succès) ou si le patient ne prend pas l'habitude de le vérifier, elles peuvent induire un faux sentiment de sécurité.

Les technologies invisibles ou « cachées » (« covert »)

L'authentification est réalisée au moyen d'un marqueur qui n'est pas visible par le patient mais qui est détectable par un tiers (fabricant, pharmacien, douanier, etc.) disposant d'un savoir-faire et/ou de moyens techniques adaptés. Ces marqueurs peuvent être à l'intérieur du médicament lui-même ou de son conditionnement (encres, colles, etc.). Parmi ces éléments d'authentification

invisibles, les marqueurs chimiques par exemple constituent une signature du produit et permettent de l'identifier avec certitude.

Avantages de ces solutions :

- Elles sont extrêmement fiables, simples et peu coûteuses à mettre en œuvre ;
- Elles permettent aux titulaires de droit d'identifier avec certitude les produits contrefaisants ;
- Le marqueur étant caché, le contrefacteur n'est pas alerté sur sa présence.

Inconvénients de ces solutions :

- Elles nécessitent des opérations de contrôle de l'authenticité du médicament plus contraignantes à mettre en œuvre qu'un simple examen visuel du produit ;
- Leur efficacité repose essentiellement sur le secret autour de la présence du marqueur et de sa nature. La divulgation de cette information peut mettre en péril l'intérêt du dispositif ;
- Le patient est tenu à l'écart dans la procédure d'authentification (14).

Le gros défaut d'un procédé visible ou aisément visible de lutte contre la contrefaçon est qu'il dévoile immédiatement la cible à contrefaire. Le contrefacteur pourra donc aisément comparer son travail avec l'original. Un procédé invisible est quant à lui plus difficile à contrefaire, car il faut d'abord que le contrefacteur identifie sa présence ou dispose d'indiscrétions.

On peut donc énoncer quelques principes fondamentaux valables pour la mise en place d'une politique de sécurité efficace :

- Limiter le nombre de personnes ou d'intervenants industriels au minimum. La discrétion et le secret sont les deux piliers fondamentaux d'une politique de sécurité.
- Opter au moins pour une technique invisible. Elle peut-être complémentaire à une technique visible faite pour rassurer le

consommateur, mais seule la technique de protection invisible assurera un niveau élevé de protection.

- Combiner la procédure d'authentification avec la fonction de traçabilité sinon individuelle, mais au moins par lot.
- Choisir une technique qui permette le test sur le lieu de vente, si possible sans destruction du produit ou de son emballage.
- Éviter de mettre du matériel de test sensible entre les mains des contrôleurs dans le terrain, car les technologies de rétro-ingénierie modernes permettent d'identifier le procédé original de protection(40).

Cryptoglyph : marquage invisible des emballages

La société suisse *AlpVision SA*, a mis au point et breveté une technologie d'impression de marques invisibles sur l'ensemble de l'emballage primaire ou secondaire. Ces marques sont constituées d'une multitude de micro-points imprimés par les équipements industriels standards des producteurs d'emballages (rotogravure, offset, laser, jet d'encre, flexo). Cette technologie est commercialisée sous le nom de Cryptoglyph (crypto = chiffrement, glyph = marques). Elle est très performante du point de vue coût / performance, car elle n'implique aucun élément additionnel ni encre spéciale.

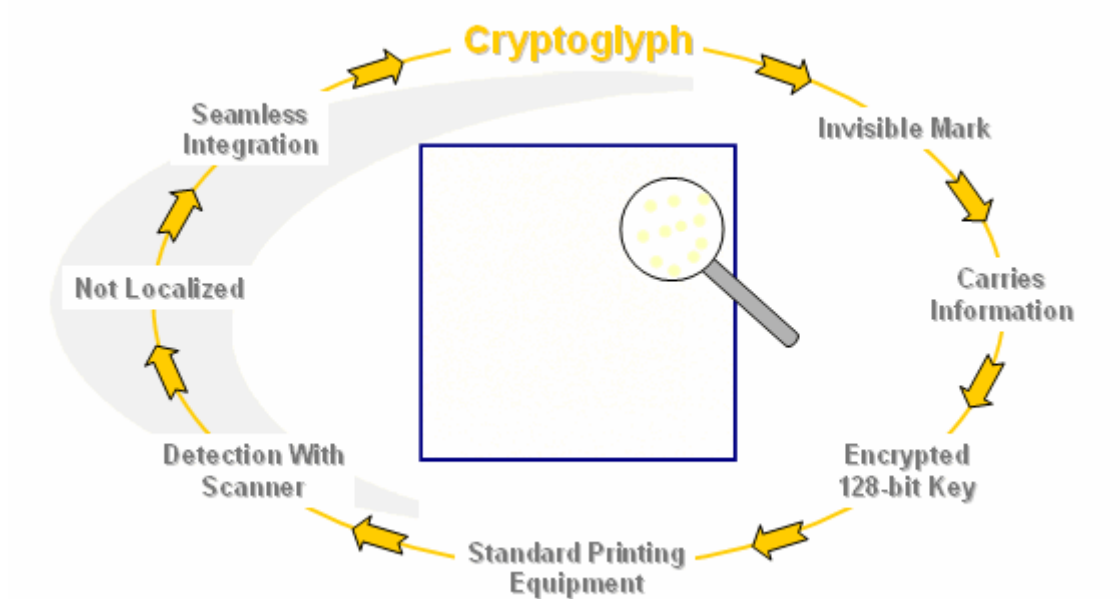


Figure 7: Description de la technologie anti contrefaçon Cryptoglyph
(Source : AlpVision)

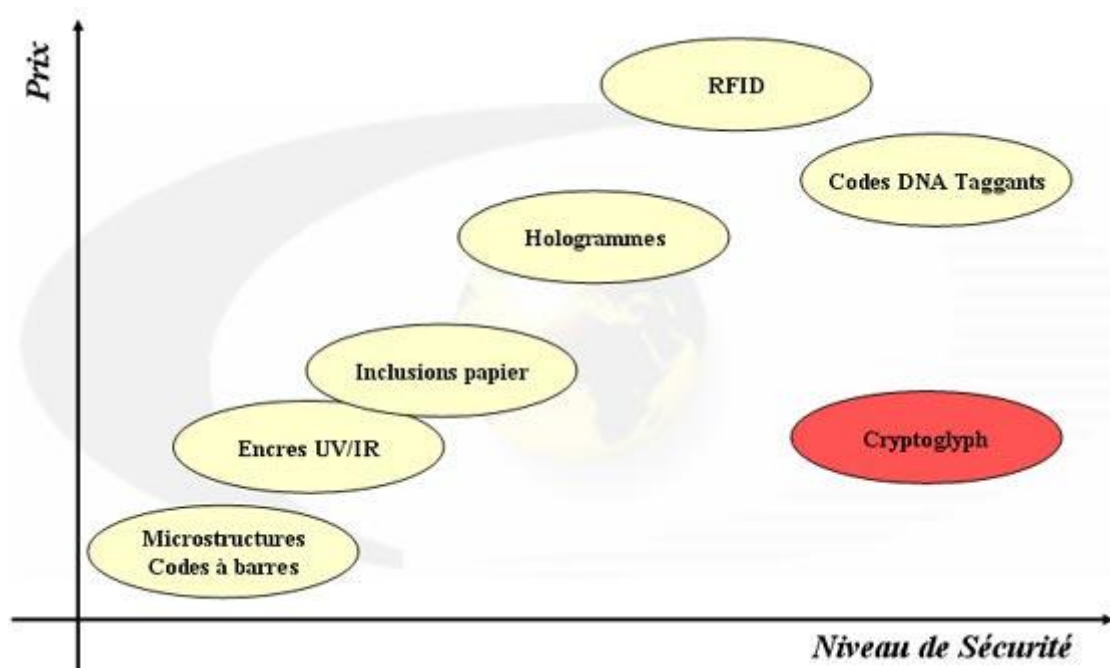


Figure 8: comparatif des niveaux de sécurité et du cout de déploiement des technologies anti contrefaçon

(Source : Alp vision)

Introduits dans la phase prépresse lors du dessin de l'emballage, ces micro-points sont invisibles à l'œil nu et très difficilement identifiables à la loupe car

ils se confondent avec les imperfections du support. Cette propriété de camoufler les points en utilisant les imperfections du support est une caractéristique unique de la technologie AlpVision. Le logiciel de détection repose en effet sur un savoir-faire très pointu dans la détection de signaux ultra-redondants et à faible rapport signal sur bruit. À titre de comparaison, il est par exemple impossible de rendre invisible un code à barre 2D (type DataMatrix) car sa détection nécessite une couverture de points noirs comparable à celle des points blancs(40).

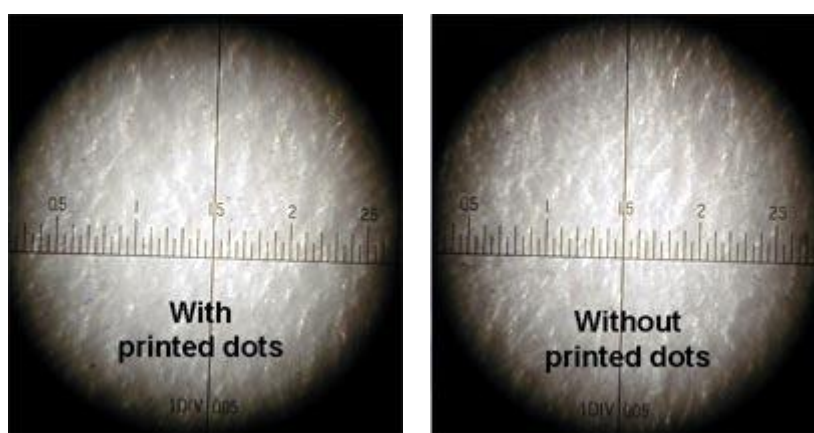


Figure 9: Agrandissement d'une surface de papier avec/sans impression de marques de cryptoglyph

(1 division = 0.05 mm) (Source : AlpVision)

Son autre originalité consiste à chiffrer de manière inviolable cette multitude de points car la clé de chiffrement de 128 bit est de même nature que celles utilisées dans les transactions bancaires en ligne et d'y cacher une information pertinente sur le produit comme la zone d'exportation, la date de production ou d'autres informations.

La détection peut se faire sur le lieu de vente en scannant la surface de l'emballage et en l'analysant sur place avec un logiciel spécifique fonctionnant sur PC portable ou en envoyant l'image à un centre unique de vérification sécurisé. Ce procédé permet au contrôleur de recevoir très rapidement le verdict du test de l'image et le fabricant est alors informé en temps réel de la présence

de contrefaçons ou de réimportations frauduleuses ou non souhaitées sur les lieux de vente.

Aujourd'hui des millions de produits sont protégés par Cryptoglyph en toute discrétion. Il permet aux fabricants qui l'ont adopté de réagir rapidement sur le terrain et sur les sources d'éventuelles contrefaçons ou d'importations frauduleuses.

Les emballages primaires sécurisés visibles sur les rayonnages des centres de distributions peuvent alors constituer une solution efficace, très facile à déployer, pour le traçage et l'authentification de produits de marques de la grande distribution(40).

VI.2.3. La standardisation des dispositifs d'authentification en question

Comme nous venons de le voir, il existe différents types de marqueurs et de nombreuses technologies disponibles pour garantir l'authentification des médicaments. Aujourd'hui, chaque industriel a toute latitude pour développer son propre système d'authentification. Ces choix dépendent évidemment des caractéristiques techniques intrinsèques du dispositif, mais aussi de bien d'autres critères. Parmi ceux-ci, nous pouvons citer :

- Le coût direct de mise en œuvre du procédé ainsi que ses implications indirectes dans la chaîne de distribution ;
- La facilité de mise en œuvre opérationnelle des dispositifs ;
- L'impact sur le sentiment de sécurité que confère le médicament au patient;
- La sécurité d'approvisionnement de ces technologies ;
- Le caractère évolutif des procédés et de la protection apportée.

Face à l'ensemble de ces contraintes, aucun système d'authentification ne s'impose avec évidence si bien que chaque entreprise s'attache à sécuriser ses produits avec différents procédés. Cette diversité de systèmes est-elle préjudiciable à leur efficacité ?

Cette question est au cœur des réflexions menées par la commission technologie du groupe Impact. Il ressort de son travail que :

- aucune solution technologique d'authentification des médicaments n'est applicable universellement aussi bien dans les pays émergents que dans les pays développés ;
 - chaque approche doit tenir compte des habitudes des consommateurs et du niveau de développement économique de la zone géographique dans laquelle elle sera mise en œuvre ;
 - une standardisation des moyens technologiques d'authentification des médicaments serait contre-productive et faciliterait le travail des contrefacteurs.
- En effet, cette diversité des technologies d'authentification des médicaments renforce la sécurisation des produits en réduisant les risques de copie. La valeur de tels dispositifs dépendant de l'avance technologique que les industriels arriveront à garder sur les contrefacteurs, cette absence de standardisation constitue un atout. Cet avantage doit d'ailleurs être entretenu en changeant régulièrement de technologie, ce qui suppose de maintenir les investissements en recherche et développement dans le secteur.

VI.3. Les technologies d'identification et la traçabilité

La traçabilité des médicaments n'est pas un outil exclusivement dédié à la lutte contre la contrefaçon.

En termes de sécurité sanitaire par exemple, elle est indispensable pour assurer le retrait des lots potentiels en cas d'anomalie et elle est obligatoire dans de nombreux pays.

Utilisée dans une perspective de lutte anti-contrefaçon, la traçabilité d'un médicament consiste pour un laboratoire pharmaceutique à marquer son produit afin de le suivre et de sécuriser ainsi sa distribution.

Son principe repose sur l'application et le contrôle systématique du support contenant les informations. La comparaison de ces informations avec celles

contenues dans une base de données centralisée et sécurisée, permet donc de vérifier la conformité du produit. De là, toute anomalie (et a fortiori l'absence de marquage) permet de déduire que l'on est en présence d'un médicament contrefait.

La Commission européenne a précisé en 2008 « qu'un système efficient de traçabilité pour les produits de santé est crucial pour combattre la contrefaçon »(14).

VI.3.1. Les systèmes de traçabilité

Parmi les nombreux outils technologiques disponibles pour réaliser cette traçabilité des produits pharmaceutiques, voici les trois principaux systèmes qui ont été étudiés :

➤ Le Datamatrix (2D)

Le GS1 Datamatrix est un code à barres matricielles bidimensionnelles (2D) à haute densité.

Outil d'identification et de sérialisation, ce système de codification se présente sous la forme d'une matrice constituée de points ou de carrés juxtaposés permettant de faire figurer une somme très importante d'informations sur un espace très réduit : code produit, numéro de lot, date de péremption, numéro de série, etc. Il ne s'agit donc pas à proprement parlé d'un système d'authentification.

En outre, les dernières normes du Datamatrix favorisent le traitement automatisé des données et l'interopérabilité des systèmes ce qui facilite sa mise en œuvre à grande échelle.

Le Datamatrix est robuste et extrêmement compétitif en termes de coût (0,1 à 0,3 cts d'euros par étiquette). Ce système a été utilisé avec succès pour coder les produits destinés à la santé animale (le 26 Octobre 2004, le Conseil d'Administration de la Fédération Internationale de la Santé Animale a adopté une norme mondiale de marquage – DataMatrix ECC 200 – des médicaments

vétérinaires permettant de supporter l'information nécessaire aux exigences de traçabilité émanant de toute la filière de la chaîne alimentaire).



Figure 10: Illustration Datamatrix

L'utilisation systématique du Datamatrix comme système de traçabilité des médicaments soumis à AMM a d'ores et déjà été rendue obligatoire dans certains pays et est en passe de le devenir dans d'autres :

- France obligatoire depuis janvier 2011 ;
- Tous les autres pays européens (2016 au plus tard) à l'exception de la Belgique, la Grèce et l'Italie (2022 au plus tard) ;
- Corée (prévue janvier 2012) ;
- Canada (prévue décembre 2012) ;

L'OMS s'est déclarée en faveur de l'utilisation du système Datamatrix pour assurer la traçabilité des médicaments.

Son application a un impact important sur la chaîne logistique à commencer par les lignes de conditionnement et oblige les entreprises à créer des bases de données internes incluant tous les N° de série appliqués sur les boîtes.

Ses principaux atouts sont de :

- Garantir un rappel aisé et rapide des lots en cas de défaut de fabrication ou d'urgence sanitaire ;
- Sécuriser la dispensation jusqu'au patient ;
- Contrôler de manière permanente l'ensemble du flux des médicaments ;
- Lutter contre la contrefaçon ;
- Lutter contre les circuits parallèles de vente des médicaments ;
- Lutter contre la fraude au remboursement ;
- Passer d'un objectif de rappel de lots à une véritable optimisation de sécurisation de la chaîne du médicament vers l'amont et vers l'aval en marquant individuellement et systématiquement chaque conditionnement secondaire (étui) de médicament.

Les inconvénients :

- pas de lecture à distance possible ;
- difficulté de modifier le contenu du code (pouvant aussi être vu comme un avantage du point de vue sécuritaire).

➤ La « Radio Frequency IDentification » (RFID)

Le sigle RFID désigne une technologie qui permet l'identification d'un objet à distance et la collecte des informations qui se rapporte à ce produit.

Son principe consiste à apposer sur le produit lui-même ou sur son conditionnement une étiquette émettant des ondes radio. Ces ondes transmettent l'information à un lecteur.

Cette possibilité de lecture à distance constitue l'atout principal de cette technologie : la RFID permet la lecture des étiquettes à travers de fines couches de matériaux (bâches, cartons, peinture, neige, etc.).

Envisagée comme outil de traçabilité dans le cadre de la lutte contre la contrefaçon de médicaments, la RFID n'a finalement pas convaincu l'OMS et la plupart des industriels.

En effet, son manque de robustesse (interaction avec les métaux et les liquides perturbant la lecture), l'absence de standards harmonisés, des problèmes de confidentialité et surtout son coût élevé (de 20 à 40 cts d'euros par étiquette) font obstacle à son développement.

La RFID peut présenter un intérêt ponctuel pour le marquage de certaines caisses ou palettes dans un but logistique mais cette technologie ne peut à ce jour constituer un outil de marquage, d'identification et de traçabilité universel.

➤ **Le Pedigree**

Le « Pedigree » n'est pas une technologie mais un principe de suivi de la commercialisation des médicaments conçu par les américains. Sa mise en œuvre suppose le recours aux technologies exposées ci-dessus (datamatrix et/ou RFID). Défini par la FDA, le principe du Pedigree repose sur la création d'un document, papier ou électronique (e-pedigree), qui contient les informations (financières et logistiques) enregistrées à chaque mouvement d'un médicament délivré sur ordonnance.

Ce document assure donc la traçabilité du médicament à chaque étape de sa distribution depuis la première commercialisation par le fabricant jusqu'à sa vente finale en officine ou à un tiers qui administre ou dispense le médicament (hôpital, dispensaire, etc.).

Ce document est mis à jour à chaque transaction entre intermédiaires (14).

Il contient la dénomination, le dosage, la taille des boîtes, leurs nombres, le numéro de lot, le nom et l'adresse de l'opérateur ainsi que la date de chaque transaction.

Le pedigree peut être réalisé au lot ou à la boîte (étui). Réalisé à la boîte, le pedigree suppose une connaissance et un enregistrement précis de la hiérarchie du conditionnement et des supports de distribution tout au long de la chaîne d'approvisionnement (palette, caisse, boîte).

Dans ce dispositif, l'industriel doit pouvoir faire correspondre (par le biais du *Datamatrix* par exemple) chaque code de produit avec le contenant dans lequel il se situe.

➤ **Le mPedigree**

Dernier né des moyens de lutte contre la contrefaçon de médicaments, le mPedigree est un outil permettant aux consommateurs (exclusivement africains pour l'heure) de vérifier l'authenticité d'un médicament au moment de son achat par l'envoi d'un simple SMS.

Le principe est de suivant : en amont, le fabricant du médicament appose sur chaque emballage une étiquette à gratter. Il s'agit du même système utilisé pour les cartes téléphoniques prépayées, dont le dispositif de sécurité a fait ses preuves. Une fois grattée par le patient, cette étiquette révèle un code de vérification unique (numéro) qu'il suffit d'envoyer par SMS vers un serveur qui vérifie instantanément le médicament par retour de SMS en contrôlant dans une base de données la validité du numéro de série et le nombre d'interrogations réalisées sur ce même numéro.

Conçu par une société ghanéenne et testé dans le pays depuis janvier 2008, ce dispositif est le fruit d'un partenariat entre un constructeur informatique, des laboratoires pharmaceutiques, un opérateur de télécommunications et les instances gouvernementales de santé.

Organisation à but non-lucratif, le **mPedigree** présente l'avantage d'être entièrement gratuit pour les consommateurs ; son financement étant pris en charge par les laboratoires pharmaceutiques partenaires.

Outre le Ghana, le système devrait être déployé dans cinq autres pays : au Niger, en Tanzanie, au Kenya, en Ouganda et au Cameroun(14).

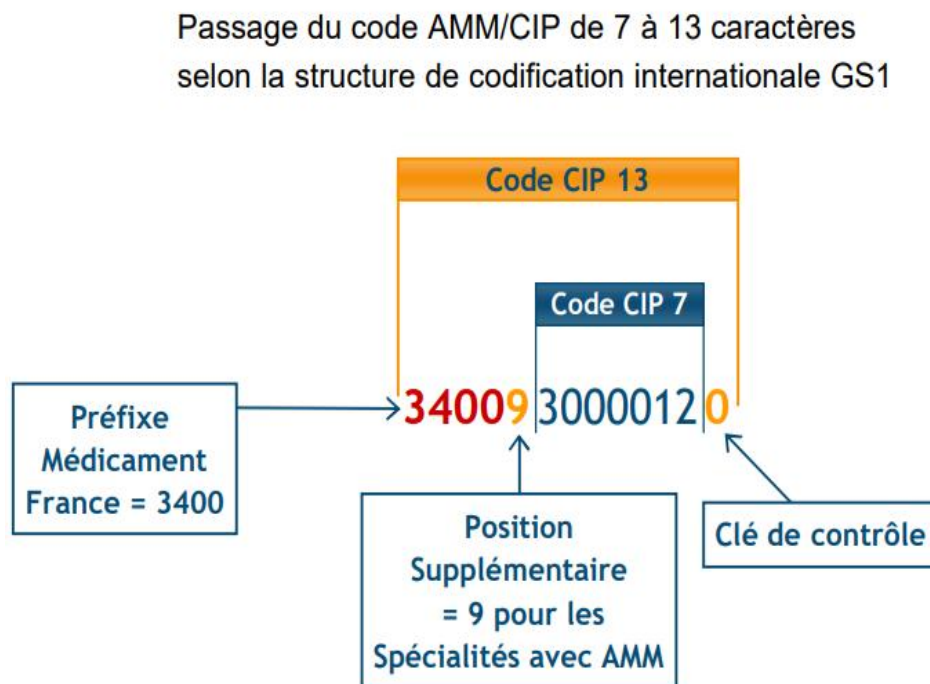
En dehors de ces technologies, d'autres critères nous permettent d'apprécier l'authenticité d'un médicament ;

Certains produits médicaux falsifiés sont visuellement presque identiques au produit authentique et sont très difficiles à détecter. On peut cependant en identifier beaucoup en:

- examinant le conditionnement pour contrôler l'état et constater d'éventuelles erreurs d'orthographe ou de grammaire;
- vérifiant les dates de fabrication et de péremption et en s'assurant que les dates sur le conditionnement extérieur correspondent à celles figurant sur l'emballage intérieur;
- s'assurant que le médicament ait un aspect correct, qu'il ne soit pas décoloré, dégradé ou qu'il n'ait pas une odeur inhabituelle;(15)

➤ le code CIP

Le code CIP ou Code Identifiant de Présentation est un code numérique à 7 ou 13 chiffres qui permet d'identifier une présentation (ou encore conditionnement) d'un médicament (34).



Activer

Figure 11: Code Identifiant de la Présentation

On note également à travers le monde certaines technologies innovantes pour protéger les médicaments :

➤ **Olnica** :

Marquer par une poudre invisible

Avec un codage unique d'ADN moléculaire

Fondé en France en **2010**

Chiffre d'affaires : **600 000 euros**

Avec ses marqueurs luminescents composés de terres rares et d'un ligand différent pour chaque produit ou matériau qu'elle veut protéger, la start-up Olnica a créé une signature invisible à l'œil nu. Une solution issue d'une décennie de travaux à l'école d'ingénieurs de Rennes, qui permet notamment de marquer sans danger les médicaments et pas seulement les emballages. Stables chimiquement et thermiquement, ces marqueurs sont intégrés pendant le processus de fabrication et voient leur couleur révélée lorsque le produit fini est passé sous une lampe à rayons UV(41).



Figure 12: codage moléculaire unique par Olnica

➤ **TruTag Technologies :**

Rendre les codes-barres comestibles

Fondé à Hawaï en **2011**

Chiffre d'affaires : **10 millions de dollars**

Lauréate du Technology pioneer award au Forum économique mondial de 2014, TruTag a mis au point une alternative aux codes-barres placés sur les emballages, trop aisément falsifiables. Propre à chaque produit, son minuscule code-barres est constitué de microparticules de silice, un matériau comestible, et déposé à la surface même du médicament pour assurer une traçabilité en continu. Il suffit au patient d'envoyer par SMS une photo du produit au serveur de TruTag, qui scanne le code et renvoie une analyse détaillée (composition, fabricant, date d'expiration, conseils d'utilisation) (41).



Figure 13: aperçu de marquage sur un comprimé par une technologie Trutag

➤ **GPHE**

Le GPHE-Minilab TM est un mini-laboratoire mobile pour la vérification rapide de la qualité des médicaments et la détection des médicaments contrefaits ;

Les méthodes de dépistage peu sophistiquées et peu coûteuses assemblées sous forme de kit autonome prêt à l'emploi pour une livraison mondiale par voie aérienne et des tests de médicaments sur place. Il permet de vérifier les allégations des étiquettes sur l'identité et le contenu des médicaments et détecte les médicaments contrefaits contenant des niveaux d'ingrédients actifs incorrects, très élevés, très faibles ou nuls.

Principe de fonctionnement

Test physique: Guide d'inspection visuelle, test de vérification et de désintégration du poids et Essais chimiques: chromatographie sur couche mince.

Médicaments couverts: 100 composés prenant en compte les médicaments prévalant dans les pays en développement pour les maladies infectieuses prioritaires et les soins maternels et infantiles(42).



Figure 14: boîte à outil GPHF-Minilab

Identifier un médicament falsifié

Tout d'abord, précisons les différentes catégories de médicaments falsifiés en fonction de la sophistication du faux :

- *Catégorie 1:* Complètement produits frauduleux avec des contenus inconnus et les effets thérapeutiques significativement différents de la véritable drogue ;
- *Catégorie 2:* imité, mais la composition médicamenteuse est un peu similaire à la drogue ;
- *Catégorie 3:* de vue, il est très similaire ou identique au produit authentique mais il contient un médicament tout à fait différent ;

- *Catégorie 4*: de vue, il est très similaire ou identique au produit réel, mais contient une autre molécule ou analogue synthétique offrant une valeur thérapeutique similaire à celle du produit authentique; destiné à créer des affaires de répétition ;
- *Catégorie 5*: Visuellement sont des copies identiques, hautement sophistiqués ou analogues synthétiques ayant une valeur thérapeutique qui ne peut être détecté en utilisant la plupart des méthodes de terrain et en laboratoire (35).

Inspection du médicament

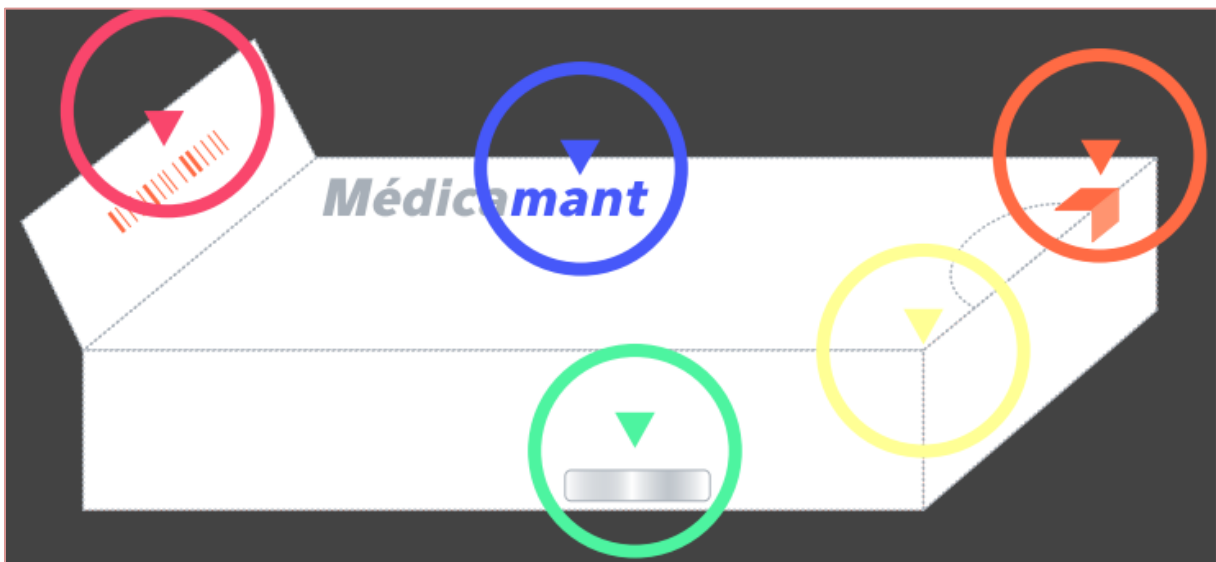


Figure 15: Identifier un médicament contrefait

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'effractions : 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 prédécoupées et collées grossièrement à la main(16).

L'ensemble de tous ces éléments contribue à la détection de médicaments contrefaits.

VII. ENJEUX LIES A LA CONSOMMATION DES MEDICAMENTS CONTREFAITS

Les médicaments de mauvaise qualité représentent un véritable danger pour la santé publique. En effet, ils ont la couleur du médicament, leur forme, mais au mieux c'est un placebo pur, au pire on y trouve d'autres substances chimiques potentiellement dangereuses. Les comprimés, gélules, poudres ou ampoules sont élaborées dans des laboratoires de fortune à l'autre bout du monde, parfois dans des sous-sols douteux dans des banlieues, mais toujours dans des conditions sanitaires déplorables. Esthétiquement, le résultat est souvent probant. Boîtes et emballages imitées à la perfection.

"On trouve toutes sortes de poisons dans les médicaments contrefaits, explique le Dr Wendy Greenall, pharmacien et responsable du laboratoire Pfizer de Sandwich (Kent), qui teste des faux médicaments venus de tout le continent européen et d'Afrique : arsenic, mort au rat, amphétamines, acide borique, encre d'imprimante, poussière de brique, cirage...". Sans oublier les nombreux solvants toxiques : en effet, pour réaliser un médicament il faut parfois recourir aux solvants. Les laboratoires pharmaceutiques ont des procédures très précises pour éliminer toute trace de solvant dans le produit fini(20).

Leur consommation peut avoir de nombreuses conséquences :

VII.1. Sur la santé du patient

- Croire de bonne foi que l'on dispose d'un vrai médicament et se croire protéger, le résultat est une absence de l'effet attendu et donc un échec thérapeutique;
- Une intoxication non mortelle, qui à long ou court terme peut induire un décès;
- Pour des pathologies à évolution lente, une aggravation progressive de la maladie. Pour des affections graves comme les troubles cardiovasculaires, la survenue d'un accident mortel ;
- Prendre une drogue alors qu'on croit en prendre une autre et ainsi avoir des effets adverses inattendus, des interactions médicamenteuses que l'on ne soupçonnait pas ;
- Une décompensation brutale de la maladie (20) ;
- Imputabilité des effets secondaires difficile à apprécier ;
- Perte de confiance de la population dans les médicaments et les soins médicaux(22) ;
- Incapacité à guérir ou à prévenir une maladie future, augmentation de la mortalité, de la morbidité et de la prévalence de la maladie (26).

VII.2. Sur le médicament

Les bactéries, parasites, virus, qui ont été mis en contact avec la substance active, mais dans des proportions insuffisantes, développent une capacité de résistance à la molécule.

Des micro-organismes ultra-costauds circulent dans la population sur lesquels le médicament, le vrai, se révèle insuffisant(20).

À titre d'exemple, à Singapour, on a hospitalisé au cours des cinq premiers mois de 2008, 150 patients atteints d'hypoglycémie grave – une baisse brutale du taux

de sucre dans le sang. Quatre d'entre eux sont décédés et sept ont subi de graves lésions cérébrales. Ils auraient pris des contrefaçons de médicaments censés traiter les troubles de l'érection mais qui contenaient une dose importante de *glyburide*, une substance utilisée pour traiter le diabète.

On ne connaît pas le nombre des décès imputables aux médicaments contrefaits, ni l'ampleur de ce commerce, mais les coûts qui en résultent pour la santé publique sont considérables. Outre leurs conséquences directes pour les individus, les contrefaçons peuvent provoquer une résistance aux médicaments utilisés contre des maladies figurant parmi les principales causes de mortalité. Le paludisme, qui fait environ un million de morts par an, en est l'un des principaux exemples (21).

VII.3. Sur l'environnement

Piles de contrefaçon avec des teneurs en mercure cinq fois supérieures à la normale, peintures radioactives pour les aiguilles de montre, indice de pollution exponentiel pour l'essence frelatée... la contrefaçon a un impact sur l'environnement. Les marchandises falsifiées ne sont jamais produites avec des matériaux recyclables, les usines de faux sont polluantes et ignorent toutes les normes de protection environnementale.

Enfin, les produits contrefaits représentent un gaspillage de matières premières et leur destruction a des conséquences en termes de dépense budgétaire et de pollution, si les mesures appropriées ne sont pas respectées.

A plusieurs reprises, l'industrie chimique a alerté les pouvoirs publics sur les risques liés à l'utilisation de produits phytosanitaires contrefaits et de nombreuses récoltes ont été détruites en Chine, Russie, Ukraine et Italie (source OCDE) (22).

VII.4. Sur l'économie

VII.4.1. Coûts pour les individus

Le coût le plus direct des produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés pour les patients et leur famille est l'argent dépensé pour des produits ayant des effets préjudiciables ou inactifs. Les produits qui sont toxiques ou qui ne parviennent pas à guérir le patient ou à prévenir la poursuite de la maladie, représenteront avec certitude un investissement en pure perte. Des effets toxiques, un échec du traitement ou une infection résultant d'un échec prophylactique, peuvent conduire à des dépenses supplémentaires auprès des services de santé ou en nouveaux produits médicaux.

VII.4.2. Coûts pour les systèmes de santé

Ces produits médicaux qui ne sont pas payés sur les budgets familiaux représentent habituellement des coûts pour les systèmes de santé, y compris les prestataires d'assurance-maladie. Les systèmes de santé et les assureurs supportent certains des coûts des produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés entraînant des échecs thérapeutiques ou prophylactiques ou des effets toxiques.

Les analyses, les traitements et les soins supplémentaires sollicitent des dépenses, du personnel et des infrastructures auprès du système de santé dans son ensemble, imposant des contraintes additionnelles à des ressources déjà sous tension. Lorsque des incidents impliquant des produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés déclenchent une alerte publique qui nuit à l'utilisation de programmes d'un bon rapport coût/efficacité comme les programmes de vaccination, l'effet est démultiplié (26).

Les effets préjudiciables (y compris le manque d'efficacité) des produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés peuvent entraîner des dépenses supplémentaires pour renouveler le traitement avec des médicaments de qualité garantie et pour dispenser des soins extraordinaires en réponse à des réactions

indésirables ou à des infections qui ne seraient pas apparues si le produit original avait été sûr et efficace. Comme la présence d'agents pathogènes pharmacorésistants est souvent suspectée dans les cas d'échec thérapeutique, ces coûts peuvent couvrir notamment des tests de sensibilité et l'utilisation d'antimicrobiens appartenant à des classes supérieures plus coûteux(26).

L'image suivante récapitule l'ensemble des impacts cités plus hauts :



Figure 16 : Impact des produits médicaux de qualité inférieure ou falsifié
(26)

VII.4.3. Facteurs qui contribuent à l'essor de la contrefaçon

Il s'agit principalement de :

- Manque de moyens humains et financiers dans le secteur de la santé ;
- Pauvreté des populations et absence ou faiblesse du système d'assurance maladie ;
- Manque de formation et de compétence des Autorités ;
- Manque de coordination entre les Autorités en charge de la lutte contre la contrefaçon ;
- Formation insuffisante des professionnels de santé ;

- Absence de sanctions sévères pour s'attaquer aux producteurs de médicaments falsifiés ;
- Absence de système de traçabilité ;
- Législation et contrôles sur les médicaments et la distribution de médicaments réduits et inefficaces ou inexistantes ;
- Corruption ou manque de volonté politique des Autorités ;
- Prolifération de fabricants non autorisés et non contrôlés ;
- Auto-prescription très répandue car peu ou pas d'accès aux professionnels de santé ;
- Existence de nombreux marchés et circuits illicites de médicaments, avec vente au détail dans les rues ;
- Perméabilité des frontières et multiplication des acteurs dans l'importation et la distribution(22).

**DEUXIEME PARTIE : DETECTION DE
CONTREFAÇONS MEDICAMENTEUSES DU
MARCHE LIBREVILLOIS PAR INSPECTION
PHYSIQUE ET VISUELLE**

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

I.1. Objectif général de l'étude

Il s'agit de montrer l'importance de l'inspection physique et visuelle dans l'évaluation de la qualité des médicaments du marché illicite.

I.2. Objectifs spécifiques de l'étude

Plus spécifiquement, il s'agira de (d'):

- Identifier 3 familles thérapeutiques très utilisées en auto médication et disponibles dans le marché illicite librevillois ;
- Réaliser un échantillonnage représentatif de ces familles ;
- Procéder à une inspection physique et visuelle des médicaments collectés ;
- Exploiter les informations obtenues après cette inspection.

II. CADRE DE L'ETUDE

Notre étude a été menée sur le marché illicite de Libreville, capitale politique du Gabon. Il compte un peu moins d'un million d'habitants (967 095 habitants). Le pays est très urbanisé, avec un taux d'urbanisation à 87,1 % (recensement 2013) (29).



Figure 17: carte du Gabon(29)

Le Gabon compte une population de 1.811.079 habitants, soit une densité de 6,8 habitants au km², avec un taux de croissance démographique de 3,1%. La population gabonaise est essentiellement jeune (54,6% ayant moins de 25 ans). Elle compte 48,4% de femmes, avec un indice synthétique de fécondité de 4,2 enfants par femme (30).

Le médicament est au Gabon comme ailleurs, une des composantes sur lesquelles repose la politique du gouvernement en matière de santé. Ainsi, l'adoption en 1999 d'une politique pharmaceutique nationale vise à assurer un approvisionnement adéquat en médicaments essentiels et dispositifs médicaux et la promotion de médicaments essentiels génériques ; La réforme de 2007 mettant en place une Caisse Nationale d'Assurance Maladie et de Garantie Sociale(CNAMGS) et, la promulgation de l'ordonnance n° 001 PR/2011 (portant organisation du secteur pharmaceutique en république gabonaise) sont autant d'initiatives marquant la volonté des pouvoirs publics à rendre le médicament de qualité accessible et à moindre cout.

La difficulté liée à l'accès financier est très présente. Le médicament reste cher et non accessible à l'ensemble des populations. En palliatif à cette difficulté, la population s'approvisionne dans des pharmacies des structures sanitaires publiques, offrant tout de même une garantie de qualité du médicament ; du recours à la tradi-thérapie ou au marché illicite de la rue avec tous les dangers qu'il comporte (31).

II.1. Type et durée d'étude

Cette étude prospective à visée descriptive et analytique a été menée de 01 octobre 2019 au 30 juin 2020. Un échantillonnage exhaustif a été réalisé sur des médicaments appartenant aux antibiotiques, antalgiques et anti-inflammatoires disponibles au moment de nos passages sur les lieux de vente.

III. MATERIEL ET METHODE

III.1. Matériel

Afin de mener à bien cette étude, on s'est servi d'une fiche pratique d'inspection visuelle proposée par l'OMS.

Outil pour une inspection visuelle des médicaments : une liste de contrôle pour l'inspection visuelle des médicaments afin d'identifier les produits suspects pour un examen plus approfondi.

Le tableau qui suit représente la dite fiche de l'OMS utilisée pour l'inspection des médicaments.

1.1. Conteneur et Fermeture			
	Oui	Non	Autres Observations
Le nom et le logo du fabricant sont-ils lisibles et corrects ?			
Le logo ou l'hologramme (le cas échéant) semble-t-il authentique ?			
Il change de couleur, vu sous différents angles ?			
Le récipient et la fermeture protègent-ils le médicament de l'environnement extérieur par exemple et est-ce correctement scellé ?			
Peuvent-ils assurer que le médicament répondra aux spécifications appropriées tout au long de sa durée de vie ?			
Le conteneur et la fermeture sont-ils			

appropriés pour le médicament à l'intérieur ?			
Le récipient est-il en toute sécurité scellée ?			
1.2 Étiquette Des informations écrites sur l'étiquette sont très importantes. Les informations peuvent être imprimées sur une étiquette collée au conteneur, ou imprimé directement sur le conteneur lui-même, mais toute information doit être lisible et indélébile			
S'il y a un carton protégeant le conteneur, est ce que l'étiquette sur le carton correspond à l'étiquette sur le conteneur ?			
Est-ce que toutes les informations sur l'étiquette sont lisibles et indélébiles ?			
1.2.1 Le nom commercial			
Le nom est-il correctement orthographié ?			
Est-ce que le médicament (nom commercial) est enregistré dans le pays par la DRA (autorité de régulation de drogues) ?			
Le médicament est-il légalement vendu dans le pays ?			
Est-ce que le symbole® fait suite au nom commercial ?			
1.2.2 Le nom de l'ingrédient actif (nom scientifique)			
Le nom de l'ingrédient actif est-il correctement orthographié ?			

La dénomination commerciale et le nom de l'ingrédient actif correspondent-ils au médicament enregistré ?			
1.2.3 Nom et le logo du fabricant			
	Oui	Non	Autres observations
1.2.4 Adresse complète du fabricant Tous les fabricants sont tenus par le droit international d'imprimer leur adresse complète sur l'étiquette. De nombreuses entreprises de fabrication de médicaments de qualité inférieure ou de contrefaçons n'ont pas une adresse traçable sur l'étiquette.			
Est-ce que l'adresse complète du fabricant est lisible et correcte ?			
Est-ce que la société ou son mandataire inscrit le médicament dans le pays ?			
1.2.5 La résistance de drogue (mg/unité)			
La forme et la quantité d'ingrédient actif par unité sont-elles clairement indiquées sur l'étiquette ?			
1.2.6 La forme posologique (ex : comprimé ou gélule)			
Le dosage est-il clairement indiqué ?			
Est-ce que le médicament indiqué sous cette forme posologique est enregistré et autorisé à la vente dans le pays ?			
1.2.7 Le nombre d'unités par emballage			
Le nombre de tablettes inscrites sur l'étiquette correspond au nombre de comprimés indiqué sur le conteneur ?			

1.2.8 Le numéro de lot (ou beaucoup) Médicaments sous le même numéro de lot/lot sont censés être équivalents. Dans un processus continu, un lot correspond à une portion définie de la production, basée sur le temps ou la quantité. Médicaments depuis le même numéro de lot doivent avoir la même histoire de fabrication, de transformation, d’emballage et codage. Tous les tests de contrôle de la qualité de médicaments devraient se fonder sur des numéros de lot/lot.

Le système de numérotation sur le paquet correspond à celui de la société de production ?

--

--

--

1.2.9 La date de fabrication et de la date d’expiration Un médicament périmé ne peut pas être vendu en aucune circonstance.

Les dates de fabrication et de péremption sont clairement indiquées sur l’étiquette ?

--

--

--

1,3 Dépliant ou package insert Tous les emballages du médicament doivent contenir une brochure expliquant la posologie, le contenu de la drogue, les effets indésirables, les actions de la drogue et comment prendre le médicament. Les seules exceptions sont lorsque l’emballage comprend toutes les informations qui seraient autrement dans le dépliant.

Est-ce que la notice est imprimée sur le même papier de couleur ou de même qualité que l’original ?

--

--

--

Est-ce que l’encre sur la notice ou l’emballage est résistante à l’épreuve ?

--

--

--

2. caractéristiques des comprimés/capsules

Oui Non

Autres observations

2.1 Uniformité de la forme

Les comprimés/capsules sont-ils

--

--

--

uniformes en forme ?			
2.2 Uniformité de la taille			
Les comprimés/capsules sont-ils de taille uniforme ?			
2.3 Uniformité de la couleur			
Les comprimés/capsules sont-ils de couleur uniforme ?			
2.4 Homogénéité de la texture Les comprimés peuvent être recouverts d'une pellicule, enrobée de sucre ou entérosolubles.			
Les comprimés ont-ils un revêtement uniforme ?			
La base des tablettes est-elle entièrement couverte ?			
Est-ce que les comprimés sont uniformément polis, sans poudre ?			
2.5 Marques (scoring, lettres, etc.)			
Les marquages sont-ils uniformes et identiques ?			
2.6 Casse, fissures et fractionne			
Les comprimés/capsules ont-ils des pauses, fissures, fentes ou trous d'épingle ?			
2.7 Taches de surface incorporées ou de contamination			
Les comprimés/capsules sont-ils exempts de taches de surface incorporées et de contamination par des particules étrangères ?			
2.8 Présence de gélules vides dans le cas d'un échantillon de capsules			

Est-ce que l'échantillon examiné est sans gélules vides ?			
2.9 Odeur			
Le médicament sent-il à l'identique de l'original ?			

Cette fiche de contrôle est composée de deux rubriques :

- La première concerne l'emballage :

Tout médicament doit être conditionné dans un conteneur, qui peut être une bouteille en verre, une plaquette, un tube de verre, de plastique ou de métal. Un carton pliant portant l'étiquette très souvent protège le conteneur. Vérifier le type d'emballage et comparez-le aux conteneurs connus pour le même médicament provenant du même fabricant. L'emballage et l'étiquetage des produits pharmaceutiques est une entreprise très complexe et coûteuse. Ainsi, le processus et la qualité des matériaux d'emballage sont très difficiles à contrefaire. C'est pourquoi une inspection visuelle approfondie pourrait être une étape préalable importante pour le contrôle de qualité pharmaceutique. Cependant, les producteurs de médicaments contrefaits sont prompts à copier un étiquetage particulier et des hologrammes.

- La deuxième concerne les caractéristiques des comprimés/gélules.

Tous les types de médicaments peuvent être et ont été contrefaits, de sirops contre la toux, aux injections. Tel que mentionné dans la Section 1, il est important de vérifier l'état de l'emballage de ces médicaments. En outre, médicaments sous forme de comprimés ou de capsules peuvent être vérifiés pour des signes de l'humidité, marques sales, l'érosion à l'abrasion, fissures ou toute autre altération.

On s'est également servi d'un téléphone portable de marque iPhone 8 plus pour les photos prises lors de l'échantillonnage. Elles ont été éditées à l'aide de l'application *Paint 3D*.

III.2. Méthode

L'étude a été réalisée au « marché de nkembo » dans la commune de Libreville dans le deuxième arrondissement, plus précisément à côté de la pharmacie de nkembo, lieu où les racoleurs interpellent les gens lorsqu'ils les voient se diriger vers la *pharmacie de nkembo* afin de proposer leurs produits.

La structure formelle utilisée pour recueillir les informations, à savoir la disponibilité des produits collectés en officine est la *pharmacie gare routière*.

Les échantillons ont été récoltés en utilisant une méthode d'échantillonnage non probabiliste basée sur nos critères et à plusieurs degrés, les variables utilisées étant : conditionnement d'aspect suspect, la ville où a été faite la récolte, les locaux de vente, les classes thérapeutiques des médicaments.

La fiche de contrôle élaborée par l'OMS a été utilisée pour réaliser l'inspection physique et visuelle des médicaments collectés lors de l'échantillonnage.

La première partie de l'échantillonnage consistait à sélectionner les médicaments en se basant sur les variables choisies, la deuxième étape a été de soumettre chacun de ces médicaments à la fiche d'inspection.

IV. RÉSULTATS

IV.1. ECHANTILLONS COLLECTES

Le tableau ci-dessous propose une classification des médicaments récoltés en fonction de leur classe thérapeutique.

Tableau II : Liste des échantillons collectés

<i>Classe thérapeutique</i>	<i>Médicaments</i>	<i>Nombre de comprimés/gélules</i>
ANTALGIQUES	Really-extra (paracétamol, diclofénac sodique, caféine)	▪ 10 cp
	Gebedol (diclofénac sel de sodium, paracétamol)	▪ 10 cp
	Dolaren® (diclofénac sodique, paracétamol)	▪ 10 cp
	Emzor (paracétamol)	▪ 12 cp
	Socomol® (paracetamol, diclofenac, caffeine)	▪ 10 cp
	Ibucap (ibuprofène, paracétamol, caféine)	▪ 10 gel
ANTI-INFLAMMATOIRES	Diclo-forte (diclofénac sodium)	10cp
ANTIBIOTIQUES	Healmoxy® capsules 500mg (amoxicilline)	▪ 10 gel
	Vitacillin 500® (ampicillin)	▪ 10 gel

Les familles sélectionnées pour notre étude sont : les antibiotiques, les antalgiques et anti-inflammatoires.

NB: les molécules sont notées dans le tableau comme écrites sur les boîtes.

IV.2. Caractéristiques des échantillons collectés

Durant cette étude, on a pu collecter 9 médicaments dont deux antibiotiques, un anti-inflammatoire (avec une molécule inflammatoire uniquement), six antalgiques (seuls ou en association).

Le prix des médicaments allait de 500 à 1500 F CFA.

Tous les médicaments récoltés du marché illicite ne sont pas disponibles/n'existent pas en vente dans la structure officielle choisie pour l'étude.

Le tableau IV présente le coût des médicaments collectés au marché comparé à ceux des médicaments disponibles en pharmacie. Étant donné que les médicaments collectés au marché n'existent pas en pharmacie, on fera une comparaison avec les prix des équivalents les moins chers disponibles en pharmacie. Le nombre d'unités (comprimés, gélules) contenus dans chaque boîte est aussi précisé.

Tableau III: Tableau comparatif des médicaments du marché et ceux de la pharmacie

Médicaments	Prix au marché en F CFA (P1)/unité par boîte	Prix en pharmacie en F CFA(P2)/unité par boîte	Différence de prix en F CFA (P1-P2)
Gebedol	1000 / 10cp	950 / 10cp	50
Emzor	500 / 12cp	461 / 20cp	39
Really extra	1000 / 10cp	N.E	
Ibucap	1000/10gel	1092 / 24gel	92
Diclo-forte	1500/10cp	963 / 20cp	537
Dolaren	1500/10cp	650 / 10cp	850
Socomol	500 / 10cp	N.E	
Healmoxy	1000 / 10gel	895 / 10gel	105
Vitacillin	1500 / 10gel	890 / 10gel	610

N.E : non existant

La composition des médicaments New Socomol et Really-extra soit l'association du paracétamol, caféine et diclofénac n'existe pas sur le marché librevillois.

Les antalgiques représentent la majorité de la population avec 66,7% puis les antibiotiques avec 22,2 % et les anti-inflammatoires avec 11,1% en dernier.

IV.3. Résultats de l'inspection physique et visuelle des médicaments collectés

Le questionnaire choisi afin de procéder à l'inspection physique et visuelle est constitué de plusieurs questions relatives aux différentes parties du conditionnement, aux caractères physiques et souvent organoleptiques.

Dans cette section, nous représentons l'ensemble des photos prises des médicaments récoltés sur le marché et tentons de relever tous les éléments suscitant le doute quant à la qualité de ces médicaments.

La figure 12 représente une plaquette d'*emzor* récoltée lors de l'échantillonnage :



Figure 18: plaquette d'Emzor comprimé

En observant le blister de **Emzor**, on peut constater que :

- La surface de certains comprimés n'est pas lisse, en effet il y a de petites bosses/granulations à la surface du comprimé ;
- Sur certains comprimés, il est difficile de faire la distinction entre N et M dans **Emzor**, pourtant toute inscription sur les comprimés doit être correctement lisible ;

La figure 13 représente une plaquette de Dolaren récoltée lors de notre échantillonnage :



Figure 19: plaquette de Dolaren comprimé

On constate en observant la plaquette de **Dolaren** que :

- Sur certains comprimés, la partie orange comporte des résidus de taches blanches ;

- Certains comprimés paraissent beaucoup plus clairs que d'autres ;
- L'imprimé ***Dolaren rapide*** entre les comprimés, n'est pas très bien lisible et commence à s'effacer pourtant l'encre doit être indélébile et l'écriture correctement lisible ;

La figure 14 montre une boîte et plaquette de ***Gebedol*** récoltée lors de l'échantillonnage :



Figure 20: boîte et plaquette de Gebedol comprimé

En analysant la boîte du médicament, on se rend compte qu'il manque la mention du « ® » à côté du nom de la spécialité ***Gebedol***.

En observant la plaquette, on remarque que :

- La surface de certains comprimés n'est pas lisse, la surface est rugueuse avec des bosses ;

- Un comprimé est fissuré à son extrémité ;
- La partie en aluminium n'a pas une couleur uniforme, ce qui peut laisser penser à de mauvaises conditions de conservation ou à une mauvaise qualité du matériel utilisé ;
- L'adresse du fabricant du médicament n'est pas mentionnée ;

Les figures 15 et 16 montrent deux extraits de la notice du médicament **Gebedol** récoltée pendant l'échantillonnage :

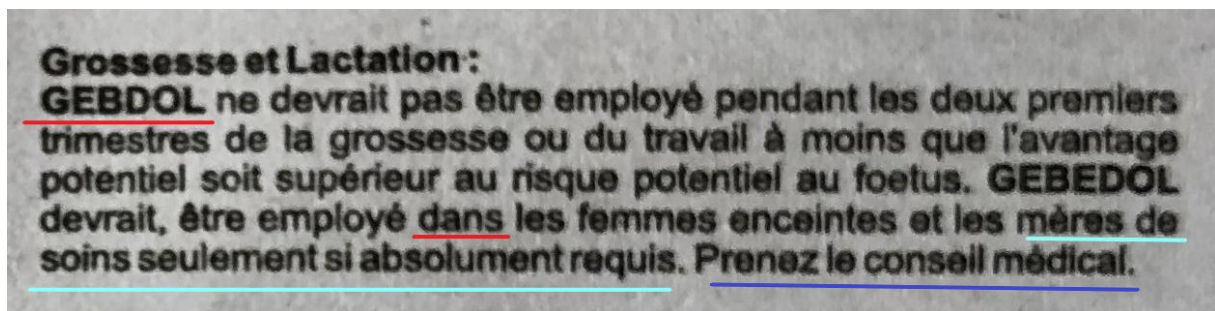


Figure 21: capture 1 de la notice du médicament GEBEDOL

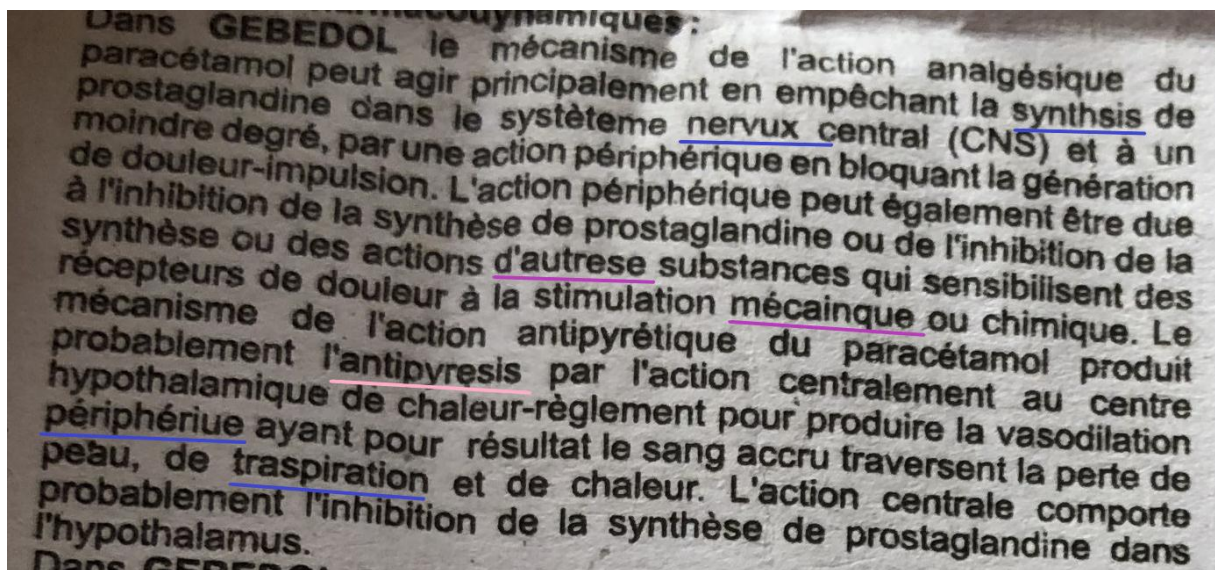


Figure 22: capture 2 de la notice du médicament GEBEDOL

En lisant la notice du médicament, on détecte un bon nombre d'irrégularités dont :

- Le nom du médicament est mal écrit, il est écrit **GEBDOL** au lieu de **GEBEDOL** (capture 1) ;
- on note également plusieurs fautes d'orthographe et de grammaire (capture 1 et 2) ;

- la présence d'un mot en anglais « antipyresis » dans la partie de la notice en français (capture 2) ;
- Certaines phrases ne sont pas très claires, on a du mal à comprendre. ça ressemble à une traduction littérale d'un texte anglais en français par exemple « prenez le conseil médical » qui est une mauvaise traduction de « take medical advice » ;

La figure 17 présente une boîte de ***Really extra*** et de sa plaquette récoltée pendant l'échantillonnage :



Figure 23: boîte et plaquette de Really extra

En observant la boîte de Really extra, on remarque que :

- La boîte ne protège pas bien le médicament de l'environnement extérieur ;
- La boîte ne contient pas de notice ;
- Il manque le «® » à côté du nom **REALLY EXTRA** ;
- Sur une même ligne l'indication du médicament « ANALGESIQUE, ANTIPYRETIQUE, ANTI-INFLAMMATOIRE » est en français alors que « TABLETS » est en anglais ;

- Il y a des taches d'encre sur la boîte ;
- Sur la ligne **excipients** dans la partie en français, il devrait y avoir la mention « q.s.p » au lieu de « q.s. » ;
- Le médicament provient de l'Inde et l'adresse du fabricant n'est pas mentionnée ;

Sur la plaquette, on remarque :

- Que l'imprimé **REALLY EXTRA** s'efface, l'encre qui devrait être indélébile ne l'est pas ;
- Le code CIP et *data matrix* sont inscrits sur le blister mais ils sont difficilement déchiffrables alors que toute mention sur le médicament doit être correctement lisible ;

Sur internet, on ne trouve pas d'information sur l'existence du médicament **Really extra**.

La figure suivante présente les comprimés de **Really extra** :



Figure 24: blister de REALLY EXTRA

En observant la face interne de la plaquette de REALLY EXTRA, on constate que :

- La surface des comprimés n'est pas lisse ;
- Il y a des résidus de poudre jaune dans le plastique contenant les comprimés ;
- Il y a des résidus de poudre jaune sur la partie en aluminium de la plaquette;

La figure 19 représente une boîte de **Diclo forte** récoltée sur le marché :



Figure 25: boîte de DICLO FORTE

En observant la boîte de DICLO FORTE, on constate que :

- Il n'y a pas de « ® » à côté du nom de la spécialité;
- La boîte est abîmée et ne protège pas vraiment le médicament de l'environnement extérieur. Ce qui témoigne de mauvaises conditions de conservation du médicament ;
- La date de péremption et de fabrication ne sont pas mentionnées sur la boîte (on nous renvoie au blister alors que ces éléments doivent être marqués sur la boîte) ;
- Absence du code CIP ;

- Le médicament est fabriqué en INDE ;
- L'adresse du fabricant n'est pas mentionnée ;



Figure 26: blister de DICLO FORTE

On peut remarquer sur le blister, que :

- La surface des comprimés n'est pas lisse et qu'il y a des petites bosses par endroits ;

La figure 21 représente un paquet de *New Socomol* récoltée lors de l'échantillonnage :

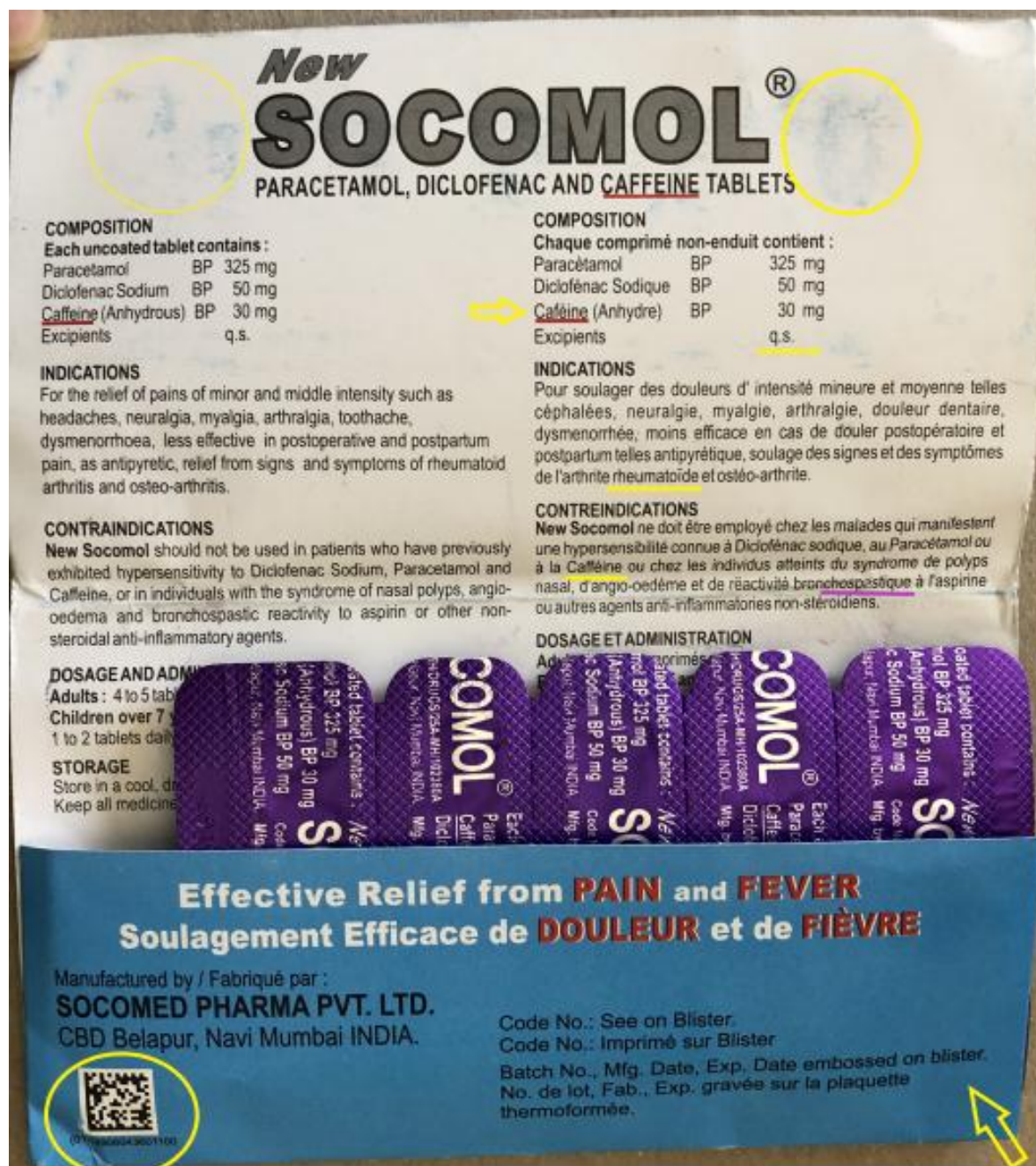


Figure 27: paquet de New Socomol

En analysant le paquet de New Socomol, on remarque que :

- Il y a des taches d'encre sur le carton ;

- Il y a des fautes d'orthographe notamment « caféine » et « caffeine » dans la partie en français au lieu de « caféine », et « rheumatoide » au lieu de « rhumatoïde » ;
- Date de fabrication et de péremption non mentionnées sur le paquet et renvoyant au blister ;
- L'écriture des indications qui s'efface ;
- Le code CIP comporte 15 chiffres ;

La figure 22 présente un blister de *New Socomol* :

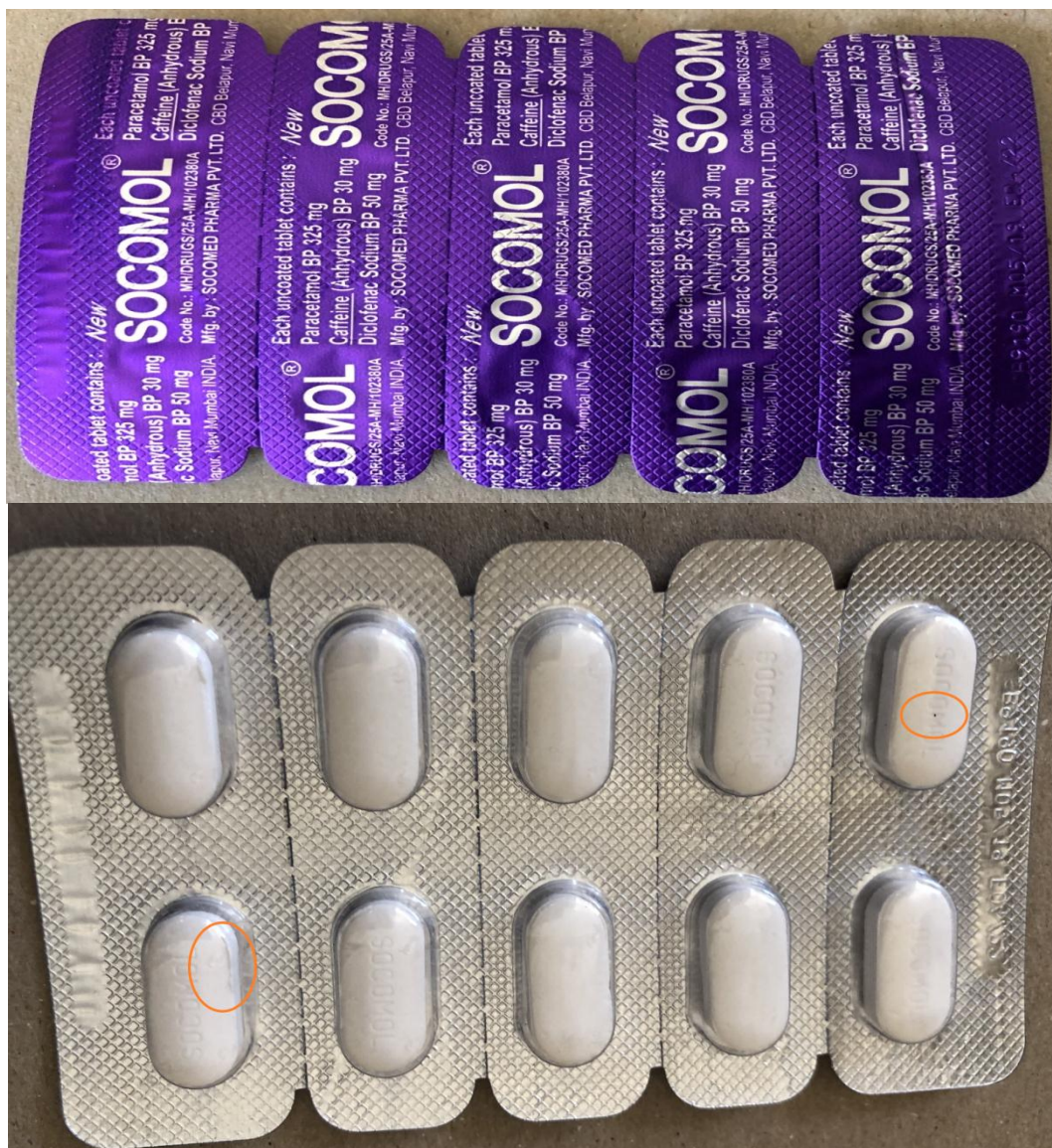


Figure 28: blister de New Socomol

On peut remarquer :

- Le blister ne donne pas de reflet sous différents angles à la lumière ;
- Il y a des impuretés sur les comprimés ;
- La surface des comprimés n'est pas lisse, il y a des bosses par endroits ;

La figure 23 représente une plaquette de **Healmoxy** récoltée sur le marché :



Figure 29: blister de Healmoxy

En observant le blister de HEALMOXY, on constate que :

- Le « ® » est placé après le dosage ;
- L'imprimé sur le blister commence à s'effacer alors que l'encre doit être indélébile ;
- La partie rouge de la gélule est un peu plus clair au bout qu'au centre alors que la couleur doit être uniforme ;
- Sur la partie jaune, il y a écrit « AMOXY 500 » au lieu de « Amoxicilline 500» qui est le nom de la molécule ;

La figure 24 représente une plaquette de **Vitacillin** récoltée sur le marché :



Figure 30: blister de VITACILLIN 500

Ici on remarque juste que par endroit l'écriture sur le blister commence à s'effacer.

On a vérifié sur internet si l'adresse marqué sur le blister était réelle et existait vraiment.

La figure suivante est une capture d'écran des informations trouvées sur internet concernant le médicament **Vitacillin** :

The screenshot shows a website with a dark blue header containing navigation links: Brands, Categories, and Manufacturers. A search bar is located to the right of these links. Below the header, on the left, is a product image of a blister pack for VITACILLIN 500 Ampicillin Capsules BP 500 mg, labeled as a Broad Spectrum Antibiotic by SAGAR. To the right of the image is a table of product details.

VITACILLIN 500 AMPICILLIN CAPSULES	
10 X 10 CAPSULES OF AMPICILLIN	
Product Category	Pharmaceutical Drugs
Brand	VITACILLIN
Direction	As directed by physician
Manufacturer	Sagar Vitaceuticals Nigeria Limited
Location	Plot No. 2 Ladipo Oluwole Street Off Oba Akran Avenue Ikeja Lagos Nigeria
Storage Instruction	Store in cool dry place
Product Barcode	6154000136048

At the bottom right of the page, there is a Windows logo and the text "Activer Windows" and "Accédez aux paramètres pour activer Windows."

Figure 31: renseignement sur VITACILLIN 500

Source : GS1 Nigéria (32)

L'adresse marquée sur le blister correspond bel et bien aux informations trouvées sur internet.

La figure 27 représente une boîte d'**Ibucap** ainsi qu'une plaquette d'**Ibucap** récoltée lors de l'échantillonnage :



Figure 32: boîte et blister d'IBUCAP

On peut constater que :

- Il y a un espace entre **IBU** et **CAP** au lieu que ce soit écrit en un mot **IBUCAP**.
- Les « S » de Shalina sur la gélule avec les sommets des S qui sont pointus, ont une forme différente du « S » de Shalina sur la boîte de médicament.

- Sur la boîte, il y a marqué « **TM** » à côté du nom de la spécialité au lieu de « ® ».

La figure 27 présente une capture d'écran du site officiel du laboratoire Shalina :

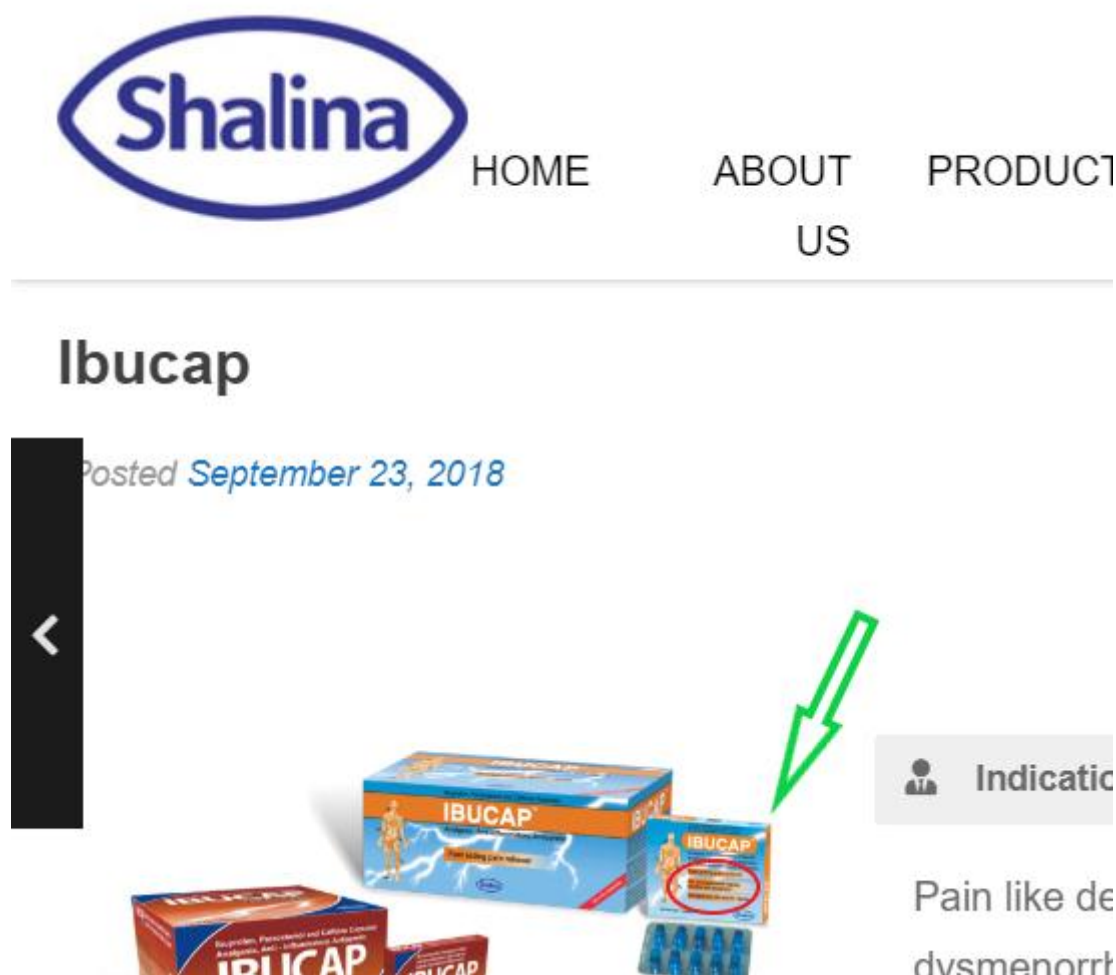


Figure 33: boîte d'IBUCAP sur le site de Shalina

Source : site officiel Shalina (33)

On peut apercevoir sur le site officiel du Laboratoire *Shalina* que la boîte ne se présente pas de la même façon que celle récoltée au marché. On peut voir qu'au centre de la boîte, il y a trois cadrants/vignettes orange tandis que sur l'échantillon il n'y a aucun cadran.

Quant à la notice d'information :

- Elle renseigne à la fois sur **IBUCAP** et **IBUCAP FORTE** ;

- Dans la partie en anglais, il y a un « ® » suivi à côté de la spécialité tandis que sur la boîte il y a marqué « TM » ;
- Une ligne après, et dans plusieurs rubriques de la notice, le nom de la spécialité n'est pas suivi du « ® ».

Les figures 28 et 29 représentent des extraits de la notice d'**Ibucap** récoltée sur le marché :

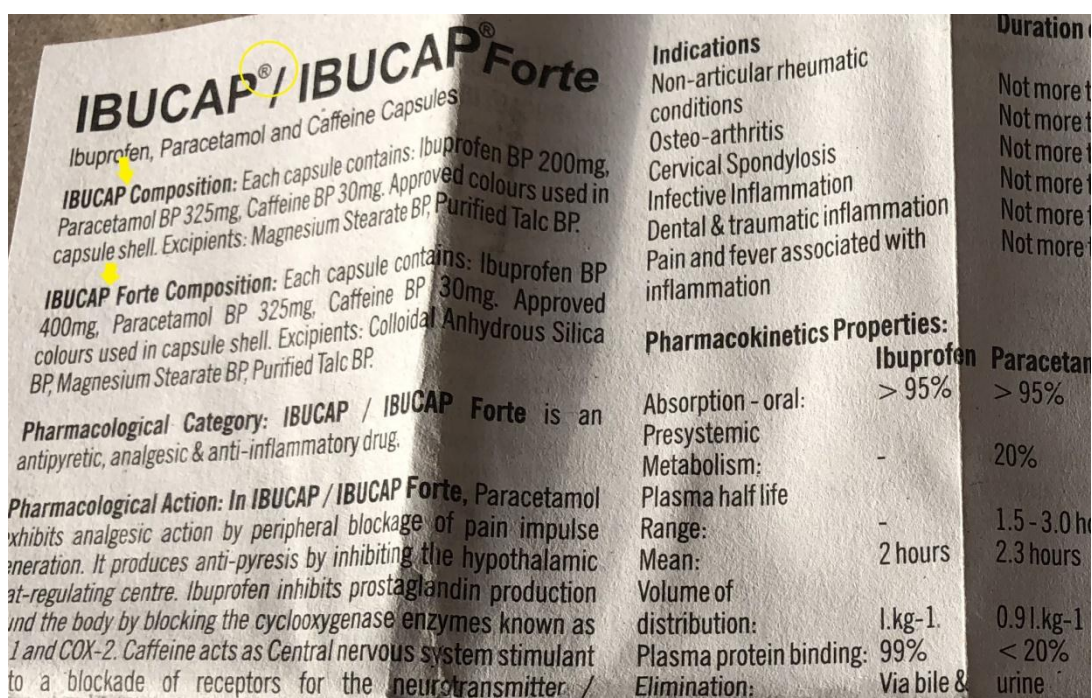


Figure 34: notice Ibucap partie 1

Quant à la partie en français, dès l'entête de la notice on remarque tout de suite l'absence du « ® » à côté de la spécialité et dans le reste de la notice également.

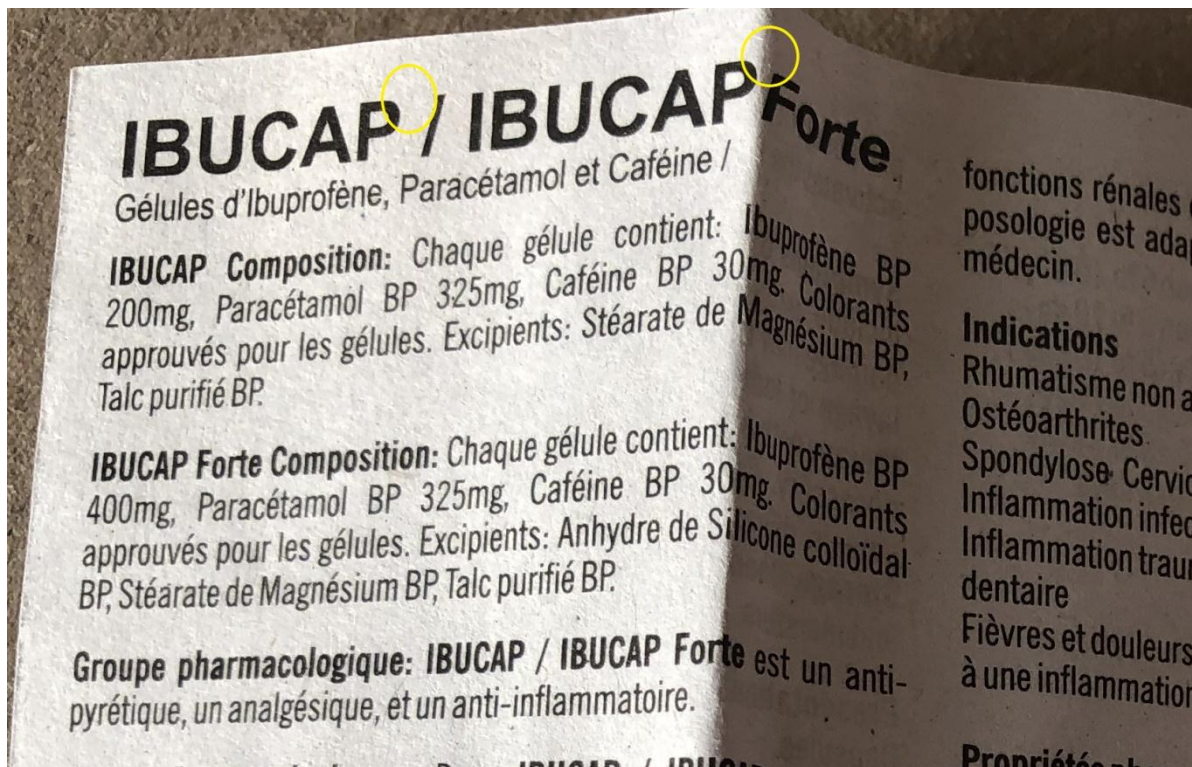


Figure 35: notice d'Ibucap partie 2

Le tableau ci-dessous présente le nombre de mauvaises réponses obtenues pour chaque médicament analysé plus haut ainsi que le pourcentage d'erreur suivant les deux rubriques principales du questionnaire que sont l'emballage du médicament et les caractéristiques des comprimés/capsules.

Soit la **Rubrique 1** : partie du questionnaire qui concerne l'emballage du médicament ;

Soit la **Rubrique 2** : partie du questionnaire qui concerne les caractéristiques des comprimés/capsules.

Tableau IV : Nombre et pourcentage d'erreurs des médicaments en fonction des rubriques 1 et 2

Nom du médicament	Rubrique 1		Rubrique 2	
	Nombre d'erreur	Pourcentage d'erreur	Nombre d'erreur	Pourcentage d'erreur
Gebedol	7/25	28%	2/11	18%
Emzor	8/25	32%	1/11	9%
Really extra	17/25	68%	2/11	18%
New Socomol	10/25	40%	4/11	36%
Dolaren	3/25	12%	1/11	9%
Diclo forte	12/25	48%	1/11	9%
Healmoxy	5/25	20%	1/11	9%
Vitacillin	4/25	16%	0/11	0%
Ibucap	8/25	32%	0/11	0%

Le tableau suivant présente le pourcentage de conformité des médicaments toujours suivant les rubriques 1 et 2.

Tableau V : Pourcentage de conformités des médicaments suivant les Rubriques 1 et 2

Nom des médicaments	Pourcentage de conformités dans la Rubrique 1	Pourcentage de conformités dans la Rubrique 2
Gebedol	72%	82%
Emzor	68%	91%
Really extra	32%	82%
New Socomol	60%	64%
Dolaren	88%	91%
Diclo forte	52%	91%
Healmoxy	80%	91%
Vitacillin	84%	100%
Ibucap	68%	100%

Exploitation des données du résultat de l'inspection des médicaments :

Tous les médicaments ont été achetés au marché de nkembo. Tous ces médicaments n'existent pas en pharmacie au Gabon et ne sont pas enregistrés dans le pays par l'autorité de réglementation des médicaments. On n'a donc pas pu effectuer de comparaison entre les médicaments récoltés et les « médicaments de référence ».

Les comprimés sont représentés à 66,7% tandis que les gélules sont représentées à 33,3%. Aucune autre forme galénique n'a été disponible sur le marché illicite. Le nombre faible de médicaments collectés est représentatif de la faible disponibilité de spécialités variées sur le marché illicite.

Dans la *Rubrique 1*, le pourcentage d'erreurs en moyenne est de 32,9% soit approximativement 8 erreurs sur 25 en moyenne par médicament et dans la *Rubrique 2* on a un pourcentage d'erreurs de 12% soit approximativement 1,3 erreurs sur 11 en moyenne par médicament selon la fiche d'inspection utilisée plus haut. Et donc inversement, un pourcentage de conformités de 67,1% dans la *rubrique 1* et de 88% dans la *rubrique 2*.

On note également que deux médicaments sur neuf présentent des non-conformités sur une seule rubrique. En effet, Ibucap et Vitacillin présentent des irrégularités uniquement sur la *Rubrique 1* avec des taux de non-conformité respectivement de 32% et de 16% tandis que pour la rubrique 2 le taux de non-conformité est à 0 %. Quant aux autres médicaments, soit 77,8% de la population, ils présentent tous des irrégularités dans les deux rubriques à la fois.

V. DISCUSSION

L'analyse des données révèle que les médicaments récoltés sur le marché illicite ne sont pas conformes à 32,9 % pour la rubrique 1 et 12% pour la rubrique 2, ce qui représente des pourcentages d'erreurs pas du tout négligeable voir que ces pourcentages peuvent être un indicateur de la qualité inférieure de ces médicaments. Le pourcentage d'erreurs est beaucoup plus élevé voir trois fois plus élevé dans la *rubrique 1* que dans la *rubrique 2*, ce qui nous confirme le fait que l'emballage des médicaments est un élément essentiel qui renseigne sur la qualité des médicaments sans pour autant négliger les caractéristiques des comprimés/capsules . Aussi certains médicaments présentent des irrégularités uniquement dans la *Rubrique 1* et d'autres présentent des irrégularités dans les *rubriques 1 et 2* à la fois.

L'emballage de médicaments falsifiés contient des indices/éléments qui, peuvent orienter sur sa qualité, mais sont ignorés par les vendeurs de médicaments dans la rue. Des études épidémiologiques suggèrent que les médicaments falsifiés sont souvent vendus sans emballage, tels que certains médicaments qui nous ont été vendus en détail, sans emballage lors de notre récolte (emzor, vitacillin, Healmoxy, Dolaren) par les vendeurs de rue. Les patients en achetant avec ces vendeurs sont exposés à des dangers : Certains vendent des médicaments en vrac dans de gros sacs en plastique ou découpent et subdivisent les blisters alors qu'aucun n'a de formation dans le stockage, l'achat ou la distribution de médicaments. Même lorsque les médicaments emballés sont produits dans ces marchés, leurs clients ne sont pas assez souvent cultivés/vigilants pour analyser les irrégularités sur les paquets (39). Effectivement, lors de notre récolte, nous avons constaté que les médicaments étaient conservés dans des sachets et cartons stockés dans un petit entrepôt n'étant pas à l'abri des variations du temps, de température, humidité et peut être même à des petites bêtes. Un médicament mal conservé, peut, au fil du temps perdre ses propriétés et ainsi détériorer la qualité du médicament qui était peut être bonne au départ. Mais

aussi, les vendeurs étaient de jeunes hommes qui, n'ayant reçu aucune formation pour la vente de médicaments, donnent des conseils et posologies (actes réservés aux médecins et pharmaciens), exposent la population à de véritables risques sanitaires.

On n'a constaté dans notre étude qu'une légère différence de prix entre les médicaments du marché illicite et la spécialité correspondante la moins chère en pharmacie, la plus grande différence de prix étant 610 de FR CFA. Ce qui pousse à s'interroger quant à l'argument de la cherté des médicaments. En effet pour une certaine classe sociale, il est difficile de s'offrir certains médicaments qui ne sont pas à leur portée et en alternative ils se dirigent vers les médicaments de rue. Ces derniers ignorent les risques encourus en achetant des médicaments dans la rue et qu'il existe une alternative aux médicaments qui coûtent chères en pharmacies que sont les génériques des spécialités qui coûtent beaucoup moins chers ainsi que la vente en détail de médicaments qui est une option intéressante pour contourner la cherté des médicaments. Le problème ne résiderait-il pas aussi dans la désinformation ou l'ignorance des populations ?

Comme peut le confirmer une étude de l'OMS, le prix d'un produit médical est un facteur important pour de nombreux patients et leur famille, surtout si elle n'est pas couverte par une assurance ou par un système national de santé, et si les gens doivent payer pour cela de leurs propres poches. Si un médicament de bonne qualité disponible chez un fournisseur connu est trop cher, la population peut essayer de s'en procurer un moins cher auprès d'un fournisseur sans licence, dans un marché de rue ou sur Internet (37). Au Gabon, les médicaments sont pris en charge par la CNAMGS, ils reviennent donc beaucoup moins chers à la population qui ne doit payer qu'un montant allant de 20 à 90% du montant total de l'ordonnance selon le statut du patient repartie dans les catégories suivantes : du secteur public/privé, gabonais en difficulté, affectation longue durée tandis que le pourcentage restant est réglé par l'Etat.

Aussi, selon une étude l'analphabétisme est un facteur prédictif connu d'achat falsifié et de médicaments de qualité inférieure. Et ce sont les patients les plus pauvres et les moins éduqués qui achètent des médicaments de revendeurs non agréés. Comme David Peters et Gerald Bloom l'ont observé : « les personnes les plus riches dans les pays en développement ont tendance à utiliser des services très réglementés. Les pauvres, en revanche, cherchent généralement des soins ailleurs »(38).

Des facteurs explicatifs de type économique (vente au détail, à moindre coût, à crédit), géographique (forte présence des vendeurs), pragmatique (vente rapide, à toute heure du jour et de la nuit), social (proximité sociale des vendeurs, discrétion sur les problèmes de santé rencontrés) et culturel (similarité des perceptions des vendeurs et des acheteurs en matière de santé, de maladies et de traitements) ont ainsi été mis en avant. Les avantages que procure le marché informel dans l'accès aux médicaments sont généralement comparés à l'offre formelle. Divers dysfonctionnements des systèmes formels de santé en matière de délivrance et de distribution des médicaments sont ainsi soulignés : en plus du prix élevé des médicaments dans les officines privées qu'on a évoqué plus haut, on note également l'insuffisance du nombre de structures de santé, les pénuries de médicaments, l'attente importante et le mauvais accueil réservé aux malades dans les structures de santé, la distance sociale entre soignants et soignés, (...) (36).

Selon une étude de l'OMS, Comme tout autre commerce, le commerce des médicaments de qualité inférieure dépend des marges bénéficiaires. Il fonctionne le mieux, lorsque la demande est forte, et lorsqu'il y a une pénurie d'approvisionnement. En effet, même des produits pas chers sont très attrayants aussi longtemps que le volume des ventes potentiel est suffisamment élevé. Même les médicaments à bas prix peuvent faire de l'argent pour les criminels, aussi longtemps que le volume des ventes est assez élevé. Les antibiotiques (dont beaucoup vendent relativement bon marché, mais en grandes quantités)

représentent 17% des produits falsifiés rapporté jusqu'à présent. L'astuce pour les criminels est de rendre leurs produits à prix bas falsifié acceptable pour un grand nombre de consommateurs. Le commerce est nourri par une combinaison peu recommandables de personnes mal informées, les insouciantes, les sans scrupules et le criminel, il se développe dans des endroits où la capacité technique est faible et le risque de détection est faible. La pression des coûts se fait également sentir tout au long de la chaîne de production et d'approvisionnement, ainsi que dans l'industrie de l'assurance. Certains hommes d'affaires tentent de maximiser les marges bénéficiaires qu'ils gagnent, avec des conséquences qui peuvent nuire à la qualité des produits médicaux qui atteignent les patients. En résumé, les médicaments de qualité inférieure/falsifiés sont susceptibles d'être retrouvés lorsque les trois éléments suivant sont réunis :

- L'accès aux médicaments à un prix abordable, de qualité, sûrs et efficaces est difficile ;
- Les normes de gouvernance sont faibles, des mauvaises pratiques éthiques dans les établissements de soins de santé et points de vente à travers la corruption dans les secteurs public et privé ;
- Les outils et les capacités techniques pour assurer de bonnes pratiques dans la fabrication, le contrôle de la qualité et de la distribution des médicaments sont limités (37).

Représentation graphique :

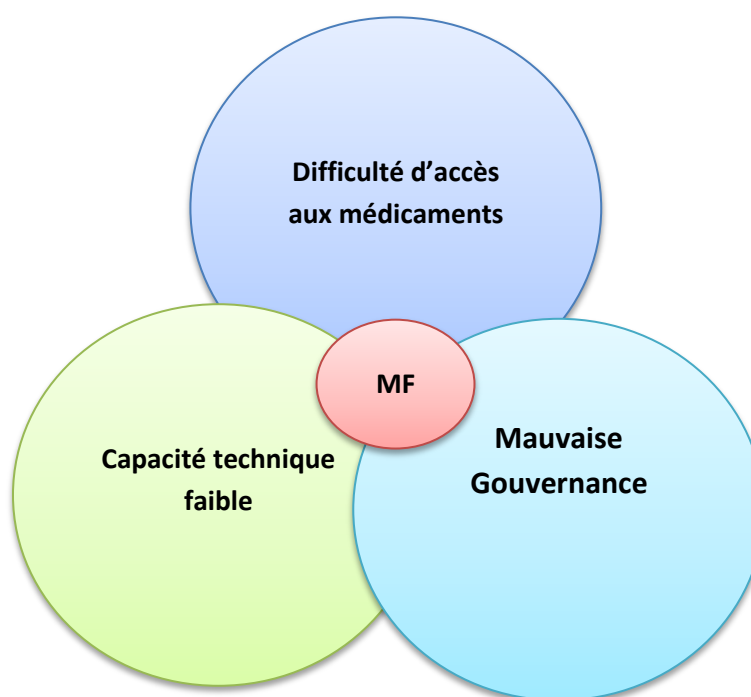


Figure 36: Facteurs contribuant à l'essor la contrefaçon des médicaments

Il ressort de l'échantillonnage effectué grâce à la grille de l'OMS des pourcentages de non-conformité de 32,1% pour la *rubrique 1* et 12 % pour la *rubrique 2*. Cette grille de l'OMS bien que son questionnaire soit plutôt varié n'est pas suffisante à elle seule pour affirmer qu'un médicament est de qualité inférieure. Non seulement cette grille ne tient pas compte de certains éléments et de toutes les méthodes, pouvant ainsi laisser passer entre les mailles du filet des médicaments de mauvaise qualité car le pourcentage de conformité serait anormalement élevé par omission de certains éléments mais aussi elle doit être complétée par des analyses plus approfondies. Les médicaments doivent être totalement conformes. Si l'inspection physique et visuelle, basée principalement sur le conditionnement et les caractéristiques du médicament, est nécessaire dans un premier temps, le doute doit être levé par des analyses plus profondes au laboratoire.

Nous avons rencontré des difficultés lors de la récolte des médicaments car les racoleurs étaient méfiants, sachant que leur activité est illégale, ils craignaient d'être en face d'inspecteurs cherchant à les prendre sur le fait accompli car ils trouvaient cela énigmatique qu'on veuille acheter autant de médicaments différents pour les mêmes classes thérapeutiques. Aussi le faible nombre d'échantillons s'explique par le fait que les racoleurs n'avaient pas en leur possession une large gamme de médicaments et donc reflète la faible disponibilité de spécialités différentes dans ce marché informel.

CONCLUSION

A une ère des technologies qui se font très sophistiquées, les contrefacteurs se font de plus en plus rusés. Les médicaments de qualité inférieure ou falsifiés sont par nature très difficiles à détecter. Ils sont conçus pour paraître identiques au produit authentique et peuvent ne pas provoquer de réactions indésirables évidentes, même si souvent, ils ne traitent pas correctement la maladie ou l'affection à laquelle ils sont destinés entraînant ainsi un échec thérapeutique, une aggravation de la maladie ou même l'apparition de nouvelles pathologies.

Aucun pays n'est à l'abri du problème, de l'Amérique du Nord ou l'Europe à l'Afrique subsaharienne, l'Asie du Sud-Est et l'Amérique latine. Ce que l'on a considéré autrefois comme un problème dans les pays en développement ou à faible revenu concerne désormais tout le monde.

Ce travail a porté sur 9 médicaments achetés sur le marché informel de la ville de Libreville. Nous avons collecté des médicaments de différentes familles thérapeutiques afin d'évaluer leur potentiel caractère contrefait. Plus précisément de la classe des antibiotiques, des anti-inflammatoires et des antalgiques.

Les échantillons de médicaments collectés ont été soumis à une inspection physique et visuelle grâce à d'une fiche d'évaluation de l'OMS dans le but d'identifier d'éventuelles différences entre le médicament du marché et celui de référence disponible à l'officine ou d'identifier des éléments qui semblent suspects/ pas authentiques.

En effet la première étape dans l'identification d'un médicament potentiellement contrefait est l'inspection visuelle minutieuse du produit, donc du conditionnement et de l'étiquetage. Pour se faire, on peut comparer ces éléments avec le produit authentique s'il existe vraiment. Lorsque des différences apparaissent entre les deux produits cela indique potentiellement une

contrefaçon. On peut également se munir d'une grille avec un questionnaire axé sur l'aspect physique et le conditionnement des médicaments afin d'identifier des irrégularités sans pour autant effectuer une comparaison avec un produit authentique. L'inspection visuelle peut signaler une adultération, une teinte non homogène du produit en cours d'investigation, des fautes d'orthographe etc.

Les résultats obtenus après inspection des médicaments révèlent, toutes classes médicamenteuses confondues, des taux de non-conformité de :

- 32,9 % pour la rubrique 1
- 12% pour la rubrique 2

Ce test d'inspection physique et visuelle est souvent complété par d'autres méthodes de reconnaissance énumérées dans la première partie du document.

Afin de faciliter la réalisation des tests d'inspection physique et visuelle, il convient d'encourager les fabricants légitimes de médicaments à collaborer avec l'OMS et à leur fournir les informations et les documents sur les caractéristiques physiques de leurs produits.

En 2013, l'OMS a lancé un système mondial de surveillance et de suivi pour encourager les États Membres à notifier les incidents impliquant ces produits selon un modèle structuré et systématique, à contribuer à mettre au point une évaluation plus précise et validée de l'ampleur, de la portée et des nuisances dues à ce problème.

Jusqu'à présent, plus de 920 produits médicaux ont été signalés, appartenant à toutes les principales classes thérapeutiques et concernant des médicaments princeps comme des médicaments génériques.

La mondialisation des biens et des marchandises, le commerce en ligne obligent à repenser les règles de sécurité. Chaque pays dépend de plus en plus des autres pour sa nourriture, ses biens de consommation courante, ses médicaments, dont les substances actives sont produites en dehors des frontières nationales. Le médicament n'étant pas un produit de consommation comme les autres, il doit répondre aux exigences de sécurité, de qualité et d'efficacité. Les médicaments de qualité inférieure peuvent s'avérer dangereux pour le patient, afin de lutter contre ce fléau qu'est la contrefaçon des médicaments nous recommandons :

- Aux Etats

- Une sensibilisation accrue sur les médicaments de la rue ;
- Informer les populations sur l'existence en pharmacie des médicaments génériques essentiels, vendus à bas prix et en détail, qui représentent une alternative à la cherté des médicaments ;
- Une coopération fluide entre administrations (santé, douanes et police), laboratoires pharmaceutiques, grossistes, médecins et pharmacies d'officine devrait être mise en place pour faciliter les échanges d'informations, coordonner les actions de lutte et développer des programmes de formation de tous les agents impliqués;
- En prononçant des sanctions lourdes contre les délinquants qui mettent en danger la vie d'autrui;
- Développer des infrastructures techniques garantissant la qualité qui permettrait d'augmenter les capacités des laboratoires nationaux de contrôle
- Mettre en place, renforcer ou développer un système national de pharmacovigilance ;

- mettant en réseau l'ensemble des DPM (Direction de la Pharmacie et des Médicaments) d'Afrique pour permettre des échanges d'informations sur la contrefaçon et la pharmacovigilance.
- Aux professionnels de santé
 - Un renforcement du caractère exclusif de la distribution pharmaceutique avec un monopole d'importation, de distribution et de dispensation du médicament qui permettrait de lutter efficacement contre les importations frauduleuses et les circuits de ventes illicites ;
 - Sensibiliser les patients quant aux dangers liés à la consommation des médicaments de la rue ;
 - S'assurer que les produits délivrés aux patients sont de bonnes qualités ;
 - Vérifier que son fournisseur fait partie des établissements autorisés ;
 - Vérifier que la spécialité qu'il revend au patient possède une autorisation de mise sur le marché ;
 - Les industriels aussi, mieux armés que d'autres face à la mondialisation, ont un rôle à jouer pour pousser à l'adoption de nouvelles règles, mettre en place une circulation rapide des alertes, investir dans des outils technologiques à la hauteur des enjeux de sécurité.
- Aux populations
 - S'informer plus sur le sujet ;
 - Accorder leur confiance aux professionnels du médicament ;
 - Faire passer le message autour de soi, afin d'éduquer le plus de monde possible.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1:** NONNOTTE A.C. (6-10-16). « vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication » disponible sur : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/etudes-de-medecine/vie-dun-medicament-de-la-conception> consulté le 2019/11/08 à 22:11
- 2:** OMS(2018). « Éléments essentiels d'une réglementation pharmaceutique » disponible sur <https://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js5409f/5.5.3.html> consulté le 12/11/19 à 13 :40
- 3:** OMS(2018). « Homologation des médicaments par étapes » disponible sur <https://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js5409f/5.5.4.html> consulté le 12/11/19 à 14:15
- 4:** ODOU P(2010). « Gestion de la qualité et Bonnes Pratiques » disponible sur http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Odou_Qualite/co/Cours1_2.html consulté le 14/11/19 à 14:32
- 5:** OMS (2018). « Qualité » disponible sur <https://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js5409f/5.5.5.html> consulté le 22/11/19 à 00 :10
- 6:** Les Bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique 2e édition 2012, coordonné par Dominique BLANCHARD, éditeur PYC.
- 7:** OMS (2017). « WHO Global Surveillance and Monitoring system for Substandard and Falsified Medical Products ». Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- 8:** IRACM(2013). « Définition de ce qu'on appelle la falsification des médicaments » disponible sur <https://www.iracm.com/falsification/definition/> consulté le 25/11/19 à 00 :11
- 9:** DEHLINGER M. (12/04/2014). « Les médicaments contrefaits, une filière très lucrative pour les fabricants » disponible sur https://www.francetvinfo.fr/sante/les-medicaments-contrefaits-une-filiere-tres-lucrative-pour-les-trafiquants_574765.html consulté le 09/12/19 à 13:17
- 10:** SAINTOURENS T. (13/05/16). « LE PARISIEN MAGASINE. Alerte aux faux médicaments » disponible sur <http://www.leparisien.fr/week-end/alerte-aux-faux-medicaments-12-05-2016-5788895.php> consulté le 09/12/19 à 13:25

11: GENTILINI M. (19/05/17). « Pouvons-nous être victimes de faux médicaments en France? » disponible sur <http://sante.lefigaro.fr/article/pouvons-nous-etre-victimes-de-faux-medicaments-en-france/> consulté le 09/12/19 à 14:56

12: FREOUR P.LE FIGARO (15/09/15). « La vente de faux médicaments explose » disponible sur <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/09/15/24112-vente-faux-medicaments-explose> consulté le 10/12/19 à 14 :06

13: Ordre National des Pharmaciens de France (23/08/19). « La lutte contre les médicaments falsifiés », disponible sur <http://www.ordre.pharmacien.fr/index.php/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/La-lutte-contre-les-medicaments-falsifies> consulté le 10/12/19 à 14 :47

14: IRACM (2013). « Techno 2 » disponible sur <http://www.iracm.com/techno-2/> consulté le 13/12/19 à 14:12

15: OMS(2019). « Produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés » disponible sur <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products> consulté le 13/12/19 à 14:35

16: LEEM(2017). « Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé publique » disponible sur <https://www.leem.org/sites/default/files/DP-contrefacon-06-07-2017.pdf> consulté le 17/12/19 à 22:31

17: AUNEGE. « Marketing fondamental- 2.1. les trois niveaux d’emballage » disponible sur http://ressources.aunege.fr/nuxeo/site/esupversions/83e876d5-3c45-45cb-a888-2af03045ca8e/co/L4_2_1_trois_niveaux_emballage.html consulté le 18/12/19 à 00 :00

18: LEEM(2013). «Conditionnement des médicaments : pourquoi il est si important pour le patient ? » disponible sur https://www.leem.org/sites/default/files/Essentiel-Conditionnement_du_medicament.pdf consulté le 26/12/19 à 15:45

19: AFMPS. « NOTICE ET EMBALLAGE DU MEDICAMENT » disponible sur <https://www.campagnesafmps.be/fr/un-medicament-nest-pas-un-bonbon/notice-et-emballage-du-medicament> consulté le 01/01/2020 à 16:00

20: BARRUYER C., *journaliste santé*, Doctissimo (01/11/11). « Risques des faux médicaments » disponible sur <https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/15332-risques-faux-medicaments.htm> consulté le 22/01/20 à 18:07

21: OMS (2020). « La menace croissante des contrefaçons de médicaments » disponible sur <https://www.who.int/bulletin/volumes/88/4/10-020410/fr/> consulté le 22/01/20 à 18:40

22: LEEM (09/2014). « Contrefaçon des médicaments, une atteinte à la santé publique » disponible sur <https://www.leem.org/sites/default/files/dossier%20de%20presse%20final.pdf> consulté le 22/01/20 à 18:58

23: LE QUOTIDIEN DU MEDECIN (16/01/18). «200 milliards d’euros de chiffre d’affaires : le juteux trafic des faux médicaments » disponible sur <https://www.lequotidiendumedecin.fr/archives/200-milliards-deuros-de-chiffre-daffaires-le-juteux-traffic-des-faux-medicaments> consulté le 25/01/20 à 16:30

24: IRACM(2013). « Historique » disponible sur <https://www.iracm.com/historique/> consulté le 26/01/20 à 15:21

25: LE FIGARO(25/09/13). «Les médicaments contrefaits tuent 700 000 personnes par an » disponible sur <https://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/09/25/21301-medicaments-contrefaits-tuent-700000-personnes-par-an> consulté le 27/07/20 à 13:46.

26: OMS (2018). «Impact sur la santé publique » disponible sur https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/SE_Study_FR.pdf?ua=1 consulté le 27/01/20 à 20:37

27: LEEM (11/02/19). « Que trouve t-on sur la boîte de médicament ? » disponible sur <https://www.leem.org/media/que-trouve-t-sur-la-boite-de-medicament> consulté le 28/01/20 à 02:05

28: Marjorie SIGU le 15/05/2015 à 10:35, Mis à jour le 09/02/2017 à 17:03 « comment bien lire une boîte de médicament ? » disponible sur <https://www.assurland.com/assurance-blog/infos-pratiques-assurance/comment-bien-lire-une-boite-de-medicaments.html> consulté le 01/02/20 à 01:55

29: PopulationData (01/08/20). « Gabon : Fiche pays » disponible sur <https://www.populationdata.net/pays/gabon/> consulté le 10/03/20 à 00:49

30: PNUD(2020). « A propos du Gabon » disponible sur <https://www.ga.undp.org/content/gabon/fr/home/countryinfo.html> consulté le 10/03/20 à 01:13

31: OMS (05/10/11), Dr Joël NDONG E. « Identification des Questions de Recherche Prioritaires en matière de politique d'accès et d'usage rationnel des médicaments dans des pays francophones d'Afrique centrale à revenus faibles ou intermédiaires » disponible sur https://www.who.int/alliance-hpsr/projects/alliancehpsr_gabonatmps.pdf consulté le 10/03/20 à 02:10

32: GS1 Nigéria. « VITACILLIN 500 AMPICILLIN CAPSULES » disponible sur <https://productdirectory.gs1ng.org/productdetail/product/6154000136048> consulté le 28/03/20 à 21:17

33: Shalina (2018). « Ibucap » disponible sur <https://www.shalina.com/brand/ibucap/> consulté le 28/03/20 à 23 :07.

34: Ministère des Solidarités et de la Santé (France, 13/06/16). « code CIP » disponible sur <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/code-cip> consulté le 29/03/16 à 03:50

35: Gillian J. BUCKLEY and Lawrence O. GOSTIN. «Countering the Problem of Falsified and Substandard Drugs ». Editors : Committee on Understanding the Global Public Health Implications of Substandard, Falsified, and Counterfeit Medical Products; Institute of Medicine of the National Academies. PDF Disponible sur http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=18272 consulté le 20/04/20 à 18:02.

36: BAXERRES, C. (2011). « Pourquoi un marché informel du médicament dans les pays francophones d'Afrique ? », Politique africaine, 123(3), 117-136.

37: OMS (2017). « WHO Global Surveillance and Monitoring system for Substandard and Falsified Medical Products ». Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

38: National Academy Of Science (2013) Gillian J. BUCKLEY and Lawrence O. GOSTIN, Editors; Committee on Understanding the Global Public Health Implications of Substandard, Falsified, and Counterfeit Medical Products; Board on Global Health; Institute of Medicine.

39: Joseph KI-ZERBO, commission de l'UEMOA (octobre 2010). ANNEXE A LA DECISION N° 08 /2010/CM/UEMOA. « Guide de bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques a usage humain dans les etats membres de l'uemoa » disponible sur http://www.uemoa.int/sites/default/files/annexe/annexe_dec_08_2010_cm_uemoa_0.pdf consulté le 23/06/20 à 05:57.

40: RECIG (03 mars 2006). Roland Meylan(AlpVisionSA) «Marquage invisible anti-contrefaçon, Cryptoglyph, emballages ... » disponible sur <http://cerig.pagora.grenoble-inp.fr/Note/2006/cryptoglyph-contrefacon.htm> consulté le 23/06/20 à 06:02.

41: Gaëlle FLEITOUR (30/04/15). « Contrefaçon, le fléau de la pharmacie-L'usineNouvelle » disponible sur <https://www.usinenouvelle.com/article/contrefacon-le-fleau-de-la-pharmacie.N326996> consulté le 23/06/20 15:00 .

42: GPHF (2020). « GPHF-Minilab TM - Fiche d'information » disponible sur <https://www.gphf.org/en/minilab/factsheet.htm> consulté le 03/03/20 à 17:04.



SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ✓ D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et 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(e) d'opprobres et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.



EUROMED
Université

Point E, Rue des Ecrivains, Rue 1XH

BP : 45700 - Dakar Fann

Tel. : +221 33 825 14 37 / +221 33 825 11 63

Mail : infos@euromed.sn - Page : www.euromed.sn

PERMIS D'IMPRIMER

De la thèse de Melle KONATE Fatoumata

**Thème : « APPORT DE L'INSPECTION PHYSIQUE ET VISUELLE
DANS LA DETECTION DES MEDICAMENTS DE QUALITE
INFERIEURE ET FALSIFIES: APPLICATION AUX
ANTIBIOTIQUES, ANTALGIQUES ET ANTI-INFLAMMATOIRES
DU MARCHE LIBREVILLOIS »**

Vu :

Le président du jury

Vu :

Le Doyen

APPORT DE L'INSPECTION PHYSIQUE ET VISUELLE DANS LA DETECTION DES MEDICAMENTS CONTREFAITS : APPLICATION AUX ANTIBIOTIQUES, ANTALGIQUES ET ANTI-INFLAMMATOIRES DU MARCHE LIBREVILLOIS

Thèse soutenue le : 17 juillet 2020 Par **Fatoumata Konaté**

RESUME :

Le médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres. Il a un rôle clé dans le processus de guérison et le soulagement des patients. Il est fondamental que les médicaments auxquels le grand public a accès, répondent aux normes de qualité, de sécurité et d'efficacité.

La contrefaçon des médicaments a petit à petit envahi tous les marchés. Les pays en voie de développement (en Afrique, en Asie et en Amérique Latine) en sont les premières victimes. Mettant en danger la santé des consommateurs, elle constitue un véritable problème de santé de publique.

Dans le cadre de cette thèse, nous proposons une approche pour l'inspection des médicaments, plus précisément une inspection physique et visuelle, basée principalement sur l'analyse du conditionnement primaire/secondaire du médicament mais aussi l'aspect des comprimés et gélules dans le but de détecter des irrégularités qui pourraient bien être des éléments indiquant la qualité inférieure du médicament.

Notre enquête a été menée sur le marché informel à Libreville. Elle portait principalement sur trois classes thérapeutiques que sont les antibiotiques, les antalgiques et les anti-inflammatoires. Nous avons procédé à l'échantillonnage des médicaments selon nos critères de sélection, puis ces médicaments ont été soumis à la fiche d'inspection physique et visuelle proposée par l'OMS dans le but de détecter potentiellement des irrégularités qui indiqueraient la qualité inférieure de ces médicaments. Après soumission à cette fiche, nous avons obtenu comme résultat des taux de non-conformité de 32,9% pour la rubrique 1 qui concerne le conditionnement des médicaments et un taux de non-conformité de 12% pour la rubrique 2 qui concerne les caractéristiques des comprimés et gélules.

Cette approche permet de réduire la complexité de l'inspection, due au besoin d'un matériel spécifique. De plus, elle rend cette inspection à la portée de toute personne impliquée dans la chaîne de distribution du médicament c'est à dire les fabricants, les douaniers, les autorités ainsi que les patients et plus seulement des professionnels de santé.

MOTS CLES : faux médicament, contrefaçon, inspection, physique, visuelle, conditionnement, détection.

Directeur de thèse	Nature
Professeur Serigne Omar SARR	Expérimentale