

Le fléau des faux médicaments

15/02/11

Le trafic des médicaments contrefaits explose. Il trompe, il tue. Une équipe de l'Université de Liège sensibilise, informe et forme des intervenants de santé rwandais et congolais afin qu'ils puissent détecter et contrôler ces produits, grâce à des installations techniques adéquates, conçues sur mesure.

Nigéria, 2008 : 100 bébés décèdent après avoir reçu un faux sirop, présenté comme contenant du paracétamol. Panama, 2006 : des excipients contrefaits glissés dans des médicaments provoquent 300 décès. Selon la **Food and Drug Administration** (Etats-Unis), les médicaments contrefaits infectent et polluent 10 % du marché mondial. En Afrique centrale, ces faux produits ou ces produits de qualité inférieure dépassent les 25 %. Pour le plus grand profit de certains : le trafic des médicaments falsifiés serait 25 fois plus rentable que celui de la drogue. Pour des ventes réalisées sur Internet ou directement, elles procurent des bénéfices impressionnants, allant de 6 000 à 20 000 %.



Dans un rapport publié en décembre 2008, l'**Organisation Mondiale de la Santé** déclarait avoir recensé, en 2007, plus de 4 médicaments contrefaits par jour. Ainsi, en Afrique, de 30 à 70 % des antipaludiques en circulation sont des faux, entièrement ou partiellement. Les médicaments à base d'artésunate, destinés à lutter contre le paludisme chimio-résistant, sont falsifiés à 40 %. Les stocks des officines du Congo proposent 80 % de substances contrefaites. Dans 37 % des cas, les contrefaçons visent des molécules de la sphère génitourinaire, dans 12 %, des anti-infectieux et, dans une même proportion, des produits destinés au système nerveux central (1). Pour s'assurer de la qualité des médicaments et contrer - à leur échelle - le développement des contrefaçons dans les pays pauvres ou en développement, **Philippe Hubert**, **Roland Marini Djang'eing'a** et **Eric Ziemons**, 3 pharmaciens de l'Université de Liège, mènent deux projets au long cours.

Le premier de ces projets est mené au Rwanda et au Congo : **EduLink Europ**, le programme de formation qu'ils ont développé, est destiné, entre autres, à sensibiliser des acteurs de santé à la problématique de la contrefaçon des médicaments. Il comprend également un enseignement permettant de contrôler et de détecter ces faux. Leur second projet vient de faire l'objet d'une publication (1) : il a pour objet de promouvoir un équipement « low-cost » et de mettre à disposition des appareillages à coût d'utilisation réduits destinés à des laboratoires d'analyse de médicaments, et de tester leur efficacité dans le contrôle de ces derniers. La performance de ces différents systèmes a été démontrée. Ces appareillages serviront donc à équiper deux laboratoires africains. On y mettra ainsi en pratique la formation donnée dans le cadre du projet EduLink en réalisant, sur place, des analyses et un contrôle des médicaments, et ce, à un coût accessible pour les pays en développement et pour des producteurs locaux aux moyens limités.

(1) « *Reliable low-cost capillary electrophoresis device for drug quality control and counterfeit medicines* »
R.D.Marini, E.Rozet, M.L.A. Montes, C.Rohrbasser, S.Roht, D.Rheme, P.Bonnabry, J.Schappeler, J.L. Veuthey, Ph. Hubert, S.Rudaz
Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis, August 2010.

Du tout au rien



Un médicament est un système composé à la fois de principe(s) actif(s) responsables(s) de propriétés pharmacologiques et d'excipients. Il entraîne une action biologique. Le médicament contrefait peut se présenter sous plusieurs formes. Parfois, il comporte le principe actif ou les bons excipients, mais en quantité trop faible ou incorrecte. Il peut, aussi, contenir un mauvais principe actif ou un mauvais excipient. Il arrive également qu'il ne recèle aucun principe actif. Enfin, les produits sont parfois présentés dans un conditionnement contrefait. Dans tous les cas, de manière délibérée et frauduleuse, ces faux se présentent comme respectueux de la législation et conformes aux produits imités. Lorsque Roland Marini montre 2 boîtes d'antipaludiques achetés récemment au Congo, allez donc distinguer lequel des deux est un faux !

Sur un plan médical, les conséquences de ces contrefaçons peuvent s'avérer dramatiques, avec des décès, des échecs thérapeutiques ou l'apparition de résistances aux médicaments. Sur un plan socio-économique, les faux médicaments appauvrissent une population grugée sur ses achats. « *Au Congo ou ailleurs, l'achat de médicaments peut représenter une proportion importante prélevée sur des revenus pourtant très faibles, précise Philippe Hubert. Or, actuellement, il est impossible de savoir si les sommes dépensées le sont à bon escient, c'est-à-dire afin de se procurer vraiment le médicament escompté* ». Comme le rappelle Roland Marini, « *au Congo, le salaire moyen s'élève à 100 dollars. Un traitement contre le paludisme coûte entre 10 et 20 dollars. Mais personne n'est capable de dire si la boîte achetée - même lorsqu'il s'agit du produit le plus cher - contient effectivement un médicament de qualité.* » Par ailleurs, les contrefaçons entraînent également, entre autres, une perte d'emplois, de revenus et de crédibilité pour les industries pharmaceutiques.

Une fraude « facile »

Ainsi que le rappelle Roland Marini (2), de nombreux facteurs « stimulent » et encouragent le développement de médicaments contrefaits. Ainsi, des blockbuster « life style » (comme les célèbres pilules de l'érection) ont créé une demande pour un usage illicite, et ce dans un contexte de développement d'une culture d'auto-prescription. Par ailleurs, la globalisation des marchés rend plus facile la distribution de ces produits, alors que, souvent, l'accès aux possibilités techniques de production ne constitue pas une barrière. Si l'on ajoute à ces différents éléments, non exhaustifs, des sanctions civiles ou pénales généralement loin d'être assez dissuasives, on comprend les raisons pour lesquelles les personnes impliquées dans le crime organisé choisissent de plus en plus d'investir dans ce marché porteur, très rémunérateur et, finalement, peu risqué pour ses organisateurs : même en cas d'arrestations, généralement, ce ne sont que les petits trafiquants situés en bout de chaîne qui trinquent...

« Notre projet tourne autour de la qualité du médicament - qui est notre préoccupation première- et non la répression, souligne Philippe Hubert. Actuellement, dans un grand nombre de pays pauvres ou en développement, on ignore comment interpréter les documents qui accompagnent les fournitures de médicaments. De plus, on ne dispose d'aucun moyen, ou presque, pour vérifier ces produits dans des laboratoires adaptés. » C'est en partant de ces constats que, dès 2007, le projet Edulink Europ (sous la responsabilité de Roland Marini) a mené les pharmaciens de l'équipe liégeoise à prendre des premiers contacts au Rwanda et au Congo. Leur programme éducationnel est destiné à sensibiliser les acteurs de santé au problème des médicaments contrefaits mais, aussi, à former du personnel pour qu'il puisse contrôler les médicaments. La formation a officiellement démarré le 31 décembre 2008 et elle s'achèvera à la fin de 2011. L'essentiel des cours se déroule sur place. Mais certains bénéficiaires, sélectionnés par examens, suivront également des stages, à Liège, pendant une durée de 3 à 6 mois. Un des modules du cours a également été conçu sous forme d'e-learning, afin d'éviter trajets et déplacements inutiles.

(2) Ces données, notamment issues de l'OMS et de la FDA, ont été citées par Roland Marini dans une conférence scientifique donnée à Kisangani (République Démocratique du Congo) le 31 juillet 2010 : « *La contrefaçon des médicaments : outils pour lutter contre ce fléau* ».

Une chaîne de contrôleurs

« Avec Edulink, nous visons plusieurs publics, détaille Philippe Hubert. Il s'agit, d'une part, de certains scientifiques ou d'universitaires, comme des assistants universitaires de Butare et de Kinshasa. D'autre part, les personnes chargées des inspections sont également concernées, qu'elles travaillent à l'Agence du médicament au Congo, à la Task Force of Pharmacy du Rwanda, ou qu'elles fassent partie de centrales d'achats. » Par ailleurs, afin de favoriser le développement d'une production locale, encore assez modeste, surtout au Congo, la formation concerne également des personnes susceptibles de travailler dans ce type d'industrie. « Enfin, ajoute Roland Marini, des 'tradipraticiens', qui pratiquent des 'médecines traditionnelles améliorées', reconnues par l'OMS, en employant des produits d'origine naturelle, généralement à base de plantes, sont inclus dans cette formation. Ils disposent d'un savoir transmis de parent à enfant. Mais, pour eux, le défi est de parvenir à standardiser le plus possible leurs préparations. Cela n'est pas si facile, car la composition de leurs produits risque de varier en fonction de la saison, des pluies, ou des quantités de plantes ou de tiges prélevées, voire des parties de plantes utilisées ... »

Cependant, disposer d'un personnel sensibilisé à la contrefaçon et/ou formé à l'analyse des médicaments ne peut suffire. Il a fallu, aussi, concevoir et développer les outils qui permettront d'installer, sur place, des laboratoires d'analyse. Leur objectif : répondre aux nécessités d'une réaction rapide des Agences de sécurité, et ce avec une fiabilité scientifique indiscutable. *« Il s'agit d'être réaliste: les pays pauvres ou en développement ne peuvent s'offrir les appareillages et techniques complexes qui permettent, ailleurs, de réaliser de telles analyses, explique Philippe Hubert. Même le coût des solvants ou les divers produits nécessaires au fonctionnement, à l'usage régulier de ces machines ou à leur maintenance, pose problème. »*



Pour franchir cet obstacle, un second projet a donc vu le jour, avec le concours d'Eric Ziemons. Il est mené parallèlement à celui d'EduLink. Soutenu, en Belgique, par la **Coopération Universitaire au Développement**, il a pris la forme d'un **Projet Inter-universitaire Ciblé** (PIC), auquel ont pris part plusieurs universités belges et suisses, ainsi que l'hôpital universitaire de Genève. L'étude qui vient d'être publiée retrace son parcours et ses étonnants résultats (2).

Contre les faux, de vraies solutions

Dans la lutte contre les médicaments contrefaits, impossible de se contenter de ce qu'indiquent les sens : odorat (pour contrôler par, exemple, l'odeur d'un comprimé d'aspirine), goût, toucher, ouïe (pour tester, par exemple, un emballage pressurisé) ont une utilité mais... elle reste limitée. De même, des outils analytiques simples, comme une balance de précision, peuvent, par exemple, servir à contrôler l'uniformité de remplissage de flacons injectables. Sans être suffisants. Clairement, des appareillages plus complexes sont nécessaires. Dans nos pays, ils vont, par exemple, de la chromatographie liquide à l'**électrophorèse** capillaire, de la **spectroscopie** proche infrarouge à la spectrométrie de masse. Dans les pays pauvres ou en développement, des laboratoires disposant de ces équipements manquent ou ils ne fonctionnent pas : leur installation, leur usage régulier et systématique ou leur maintenance représentent des coûts souvent inaccessibles.

Pour surmonter cet obstacle, les chercheurs ont décidé de développer des techniques spécifiques à coût réduit. Parmi les diverses techniques « adaptables », leur choix s'est porté sur, la spectroscopie proche infrarouge et l'électrophorèse capillaire capables de donner des résultats qui se complètent et peuvent, si nécessaire, confirmer leurs résultats réciproques. « La technique de spectroscopie proche infrarouge propose vraiment un modèle intéressant, détaille Eric Ziemons. Elle permet d'irradier un échantillon avec une source qui émet une lumière dans le domaine du proche infrarouge (un système un peu comparable aux ondes émises par une lampe). Selon la structure de l'échantillon, une partie de la lumière sera absorbée. En passant dans un détecteur, elle donnera un spectre, montrant les liaisons de ses molécules, avec leurs indications chimiques et physiques. De quoi permettre de contrôler la conformité du produit. »

La spectroscopie proche infrarouge présente de grands avantages : elle ne détruit pas l'échantillon, qui peut ensuite être soumis à d'autres tests, elle ne nécessite aucune préparation de l'échantillon et presque aucune maintenance de l'équipement et, est une analyse peu coûteuse. De plus, elle n'a besoin d'aucun solvant ce qui, outre l'économie ainsi réalisée, implique un respect de l'environnement. « Avec ce système, nous sommes dans de la chimie verte », précise Eric Ziemons.

Pour sa part, l'appareillage d'électrophorèse capillaire se compose de 2 électrodes. L'application de courant va créer un champ électrique qui fera migrer les substances ou les composés en fonction de leurs charges et de leurs tailles. L'obtention d'un profil appelé électrophérogramme et comprenant des pics correspondant à des substances présentes dans les échantillons permettra de contrôler la conformité du produit. « Ce type d'appareil, qui permet de travailler avec de petits échantillons, s'avère potentiellement intéressant pour le contrôle des médicaments conventionnels mais aussi des médicaments traditionnels améliorés. De plus, il fonctionne également avec très peu de solvants », remarque Roland Marini.

Un appareil dix fois moins cher



Pari tenu ! Les universitaires suisses qui collaborent au projet (entre autres ceux du Collège d'Engineering et d'Architecture de Fribourg) et font partie, comme l'équipe liégeoise, de l'association Pharmaelp, se sont concentrés sur la conception et la mise au point de prototypes d'électrophorèse capillaire et sont parvenus à fabriquer un appareillage de coûts réduits. Lors d'une interview réalisée pour une émission diffusée sur une chaîne de télévision suisse, le Pr Serge Rudaz, maître de recherche à l'**Université de Genève**, a ainsi assuré que l'appareil d'électrophorèse capillaire conçu par les équipes suisses coûte jusqu'à 10 fois moins cher que ceux utilisés couramment.

De son côté, l'équipe liégeoise a porté une attention particulière à la robustesse du système. Histoire d'anticiper tous les problèmes susceptibles d'être rencontrés en Afrique, ainsi que tous les aspects du contrôle de qualité...

«Dans les deux cas, il s'agit d'appareillages 'faciles' à exporter, c'est-à-dire pour lesquels on évite de devoir être à cours de pièces de rechange, comme cela peut se produire pour d'autres techniques, ou d'avoir besoin de coûteux produits d'utilisation, souligne Philippe Hubert. Au final, l'idée consiste à apporter sur place, dans un laboratoire, des appareillages parfaitement prêts au contrôle de la qualité du médicament». Pour y parvenir, il faut, au préalable, équiper le spectrophotomètre proche infrarouge de programmes - c'est-à-dire de modèles mathématiques ou d'une librairie de spectres - et avoir testé leurs performances, en les comparant à une méthode générique analysant les mêmes produits.

Trouver les bons modèles

« La 'faisabilité' du contrôle de médicaments par la spectroscopie proche infrarouge a été démontrée sur des sirops de paracétamol faiblement dosés, c'est-à-dire sur une molécule très répandue mais qui, en raison de contrefaçons, a déjà provoqué des décès en Afrique. Une même démarche de 'faisabilité' a été appliquée pour l'électrophorèse capillaire, avec des produits anti-sida, détaille Eric Ziemons. La fiabilité du système a été démontrée également : nos appareils sont performants. Ils parviennent à tester et à analyser de manière fiable des anti-inflammatoires et des anti-infectieux, y compris des antipaludiques. »

L'équipe a développé, en priorité, des méthodes permettant aux appareillages de contrôler des médicaments capables de lutter contre les maladies responsables des plus fortes mortalités dans les régions ciblées ainsi que des médicaments d'usage très courant - comme les antidouleurs. « Ultérieurement, nous ajouterons peut-être des méthodes permettant de passer au crible des substances utilisées dans les traitements des pathologies cardiaques, prévoit Philippe Hubert. Mais, en attendant - et c'est essentiel - nous savons déjà que nous disposons de 2 techniques validées en terme de faisabilité et parfaitement adéquates ou appropriées aux objectifs visés » (3).

Pendant que le personnel continue à être formé sur place ou en Belgique, l'équipe belge est passée à la dernière étape de ses projets : l'installation de 2 laboratoires au Congo (le Rwanda dispose déjà de laboratoires, y compris grâce à une aide provenant d'un autre projet impliquant des universitaires liégeois et notamment les Pr L. Angenot et M. Frederich). Un local doit encore être trouvé pour abriter le laboratoire général. L'université de Kinshasa accueillera le second laboratoire : il permettra ainsi de réaliser des contre-expertises. « L'année à venir servira à réhabiliter les locaux, à prendre contact avec les fournisseurs qui devront assurer, par exemple, l'air conditionné. Pendant ce temps, la formation technologique du futur personnel de ces laboratoires se poursuivra, tout comme le développement de nouveaux modèles permettant aux 2 appareils d'agrandir le nombre de produits qu'ils sont capables de contrôler », précise Roland Marini. En effet, il s'agit de continuer à enrichir le modèle, à le « nourrir » d'informations, afin de le rendre « plus malin » et apte au contrôle d'un nombre encore plus élevé de molécules.

Les chercheurs estiment qu'il faudra encore sans doute de 3 à 4 ans pour que les laboratoires congolais puissent fonctionner de manière autonome. « L'objectif est de permettre aux producteurs locaux et aux agences de contrôle de faire appel à ces laboratoires, et ce à des prix modérés, puisque les équipements fonctionneront à faibles coûts. Ainsi, le contrôle visant une meilleure qualité du médicament pourra se généraliser », prévoit Philippe Hubert.

Le principe de réalité

Début octobre 2010, en Belgique, une opération internationale de lutte contre la vente en ligne de médicaments contrefaits et illégaux a permis de saisir, à l'aéroport de Zaventem, 74 colis postaux destinés à des acheteurs belges. A l'intérieur, se trouvaient 26 % de produits stimulants l'érection contrefaits, 25 % de produits amaigrissants illégaux, 6 % d'antihypertenseurs, 5 % de diurétiques, 13 % de substances hormonales et 8 % de suppléments alimentaires stimulants. A Bierset, 18 autres colis étaient stoppés par les douanes, avec des produits essentiellement en provenance de Chine et comprenant, par exemple, des antibiotiques contrefaits. Dans un grand nombre de pays 'pauvres', bien plus menacés encore que nous ne le sommes par le trafic de médicaments contrefaits, on est bien loin encore de telles mesures de répression. « Actuellement, l'inspection du médicament au Congo compte 69 inspecteurs (pour 70 millions d'habitants), dont 40 à Kinshasa. Au Nigéria, une inspectrice a fait l'objet d'un attentat et, désormais, elle ne se déplace plus qu'avec des gardes du corps » souligne Roland Marini. A leur échelle, les projets des pharmaciens liégeois contribuent à répondre à ce trafic et à fournir aux populations des médicaments de qualité. Un chiffre, un seul, pour mesurer l'enjeu : selon l'OMS, tous les ans, 200 000 personnes meurent en raison de molécules contrefaites...

(3) 'Analytical tools to fight against counterfeit medicines'.

R.D. Marini, J. Mbinze Kindenge, M. De Lourdes Aja Montes, B. Debrus, P. Lebrun, J. Mantanus, E. Ziemons, C. Rohrbasser, S. Rudaz, Ph. Hubert.

Chimica Oggi / Chemistry Today - vol 28, n 5 - September/October 2010 - Focus on Pharmaceutical analysis.