

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

Les techniques de Contrôle Analytique adaptées à la lutte contre les médicaments de contrefaçon

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

Le 28 octobre 2015

par

Justin RANGER

Né le 1^{er} février 1990, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Philippe CARDOTPrésident

M. le Professeur Serge BATTU Juge

Mme le Professeur Marylène VIANA Juge

Mme Sylvie LEGELEUX, Pharmacien d'officine Juge



UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015

THÈSE N°

Les techniques de Contrôle Analytique adaptées à la lutte contre les médicaments de contrefaçon

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 28 octobre 2015

par

Justin RANGER

né le 1^{er} février 1990, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Philippe CARDOTPrésident

M. le Professeur Serge BATTU Juge

Mme le Professeur Marylène VIANA Juge

Mme Sylvie LEGELEUX, Pharmacien d'officine Juge

Liste des enseignants

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur Jean-Luc **DUROUX**, Professeur

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
DESMOULIÈRE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – ÉMÉRITES :

DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
ODART Nicole	PHARMACOLOGIE

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER
DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

PICARD Nicolas

PHARMACOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE,

BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

CLÉDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET

THÉRAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSÉE Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FAGNÈRE Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET

THÉRAPEUTIQUE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUS Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET

THÉRAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LÉGER David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MARRE-FOURNIER Françoise

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MERCIER Aurélien

PARASITOLOGIE

MILLOT Marion

PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

IMMUNOLOGIE

PASCAUD Patricia

PHARMACIE GALÉNIQUE –

BIOMATERIAUX CÉRAMIQUES

POUGET Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET

THÉRAPEUTIQUE

SIMON Alain

CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE

TROUILLAS Patrick

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

VIGNOLES Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

PROFESSEUR DE LYCÉE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

PARENT Marianne

PHARMACOTECHNIE, PHARMACIE
GALÉNIQUE

VEDRENNE Nicolas

CHIMIE ANALYTIQUE

MTAKIDI Jean-Pierre

CHIMIE ORGANIQUE ET
THÉRAPEUTIQUE

CHEMIN Guillaume

BIOCHIMIE ET TOXICOLOGIE

DÉTACHEMENT à compter du 1/09/2014 pour 2 ans

MARION-THORE Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET
THÉRAPEUTIQUE

Remerciements

A mes juges :

Monsieur Serge Battu

Professeur de Chimie Analytique à la faculté de Pharmacie de Limoges

Pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse, pour votre disponibilité, vos conseils et les travaux d'enseignements de ma cinquième année. Merci de m'avoir accordé de votre temps. Que ce travail me permette de vous exprimer ma reconnaissance.

Madame Marylène Viana

Professeur de Galénique à la faculté de Pharmacie de Limoges

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, pour vos conseils et votre enseignement au cours de mes années d'études en Pharmacie. Merci à vous.

A mon président de thèse :

Monsieur Philippe Cardot

Professeur de Chimie Analytique à la faculté de Pharmacie de Limoges

Pour me faire l'honneur de présider cette thèse et pour m'avoir accompagné durant mes années d'études. Merci à vous.

A mes maîtres de stage :

Madame Sylvie Legeleux et Madame Murielle Villeger qui ont été les premières à m'accueillir en stage et qui m'ont permis d'avoir un premier aperçu du métier de Pharmacien. Merci à vous.

Madame Estelle d'Artensec, Monsieur Didier Leyris pour m'avoir accueilli en stage au sein des Laboratoires Boiron et m'avoir ainsi permis de mettre un premier pied déterminant au sein de l'industrie pharmaceutique.

Madame Stéphanie Monnier pour m'avoir reçu en stage chez Sanofi et pour m'avoir permis d'acquérir l'expérience professionnelle nécessaire pour trouver un emploi.

Merci à vous pour vos conseils et votre disponibilité.

A mes parents :

Pour votre soutien et vos encouragements dans mes longues études qui n'ont pas toujours été faciles, pour votre amour qui m'accompagne au quotidien et vos sacrifices. Je vous remercie de tout mon cœur.

A ma petite sœur Loïse :

Pour son soutien et sa patience face à mon impatience dans les moments difficiles. Merci de m'avoir supporté durant toutes ces années et de continuer encore aujourd'hui. J'espère que tu mèneras à bien, comme moi, tes projets.

A toute ma famille :

Mes grands parents, pour leur bienveillance et leur affection inconditionnelle, mes oncles, tantes, cousines et cousins. Merci à vous tous pour vos encouragements. Merci pour tous ces repas de famille et bons moments partagés.

Ceux qui sont partis au cours de cette dernière année d'étude, mon grand-père paternel et mon arrière grand-mère, qui étaient si fiers de moi. Je garde le souvenir de leur amour et je porte fièrement les valeurs qu'ils m'ont transmises.

A tous mes amis :

Mes compagnons d'études et amis très chers, Florian, Alexandre, Marjorie, Camille, Marion. Merci pour tout ce que l'on a vécu et l'ensemble de nos « œuvres » au cours de toutes ces années. Nous ne nous voyons plus assez mais vous êtes toujours là pour moi.

Mes copains et copines de promo, Adrien, Coralie, Jérémie, Sandra, Emeline, Sarah, Anne, Frédérique et tous les autres avec qui j'ai passé d'excellentes années et de très bonnes soirées.

Mes amis Grenoblois qui m'ont permis d'apprécier cette dynamique et merveilleuse région, ses montagnes et cette dernière année d'études.

Mes amis stagiaires de Picardie, Laurie, Romain, Bertrand, Ségolène, Chloé, Constance, Caroline, Juliette, Maxime, Julie, Aude, Arnaud pour tous les moments passés ensemble, les rigolades, les week-ends à l'étranger. J'espère vous revoir très bientôt !

A mes anciens collègues de travail :

Merci à vous tous, pour votre gentillesse, mon intégration et cette ambiance dynamique de travail. Merci pour tous vos conseils et votre soutien dans ma recherche d'emploi. J'espère très vite vous revoir.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
INTRODUCTION.....	13
Partie 1 : La contrefaçon médicamenteuse : généralités	14
1. Historique de la contrefaçon	14
2. Définition du médicament et du médicament contrefait.....	14
2.1. Définition du médicament.....	14
2.2. Définition du médicament contrefait et du médicament falsifié	15
2.3. Propriété intellectuelle du médicament.....	16
2.3.1. Le brevet.....	16
2.3.2. La marque.....	17
3. Les facteurs favorisant le développement de la contrefaçon médicamenteuse	17
3.1. Coût des médicaments	18
3.2. Absence ou faiblesse des autorités nationales de réglementation pharmaceutique.....	18
3.3. Absence d'une autorité transnationale	18
3.4. Faiblesse des sanctions pénales	19
3.5. Absence de réglementation dans les pays exportateurs et porosité des frontières.....	19
3.6. Un trafic lucratif.....	20
3.7. Corruption et conflit d'intérêts.....	20
3.8. Offre inférieure à la demande.....	21
3.9. Le manque de sensibilisation et d'information des populations	21
3.10. Une traçabilité insuffisante	21
3.11. Le problème d'internet	21
4. Les impacts de la contrefaçon médicamenteuse	23
4.1. Impact sur la santé publique	23
4.2. Impact sur les entreprises	24
5. Etat des lieux des médicaments contrefaits	25
5.1. La contrefaçon dans le monde.....	25
5.1.1. Quelques chiffres	25
5.1.2. Provenance de la contrefaçon.....	27
5.1.3. Les flux de la contrefaçon.....	30
Partie 2 : Les techniques du Contrôle Qualité mises en place pour lutter contre la contrefaçon des médicaments	32
1. Les Laboratoires de Contrôle Officiels Européens	32
2. Le principe.....	33
3. Les techniques d'analyses permettant de déterminer la composition d'un produit	33
3.1. Chromatographie liquide	34
3.1.1. Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).....	34
3.1.2. Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à la Spectrométrie de Masse (CLHP-SM).....	37
3.1.3. Chromatographie Liquide Ultra Performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem Q-TOF-MS.....	45
3.1.4. Chromatographie Liquide couplée à la spectrométrie de masse SM/SM-Time-of-flight (TOF)	45
3.1.5. Chromatographie liquide couplée à la détection d'aérosols chargés	47
3.1.6. Chromatographie sur Couche Mince (CCM).....	48
3.2. Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG)	49
3.2.1. Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse ..	51
3.3. Spectrométrie par torche à plasma couplée à la spectrométrie de masse.....	52
3.4. Microscope Electronique à Balayage (MEB) et Microanalyse X	54
3.5. Diffraction des rayons X sur une poudre	58
3.6. Spectrométrie par fluorescence des rayons X.....	61

3.7.	Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	63
3.8.	Spectrométrie proche infrarouge	64
3.9.	Spectrométrie Raman	67
4.	Analyse du conditionnement	69
4.1.	Analyse visuelle du conditionnement et de l'étiquetage	69
4.2.	Analyse d'image : Scanner	70
4.3.	La réflexion totale atténuée	71
5.	Tests simplifiés	72
	Partie 3 Les moyens de lutte et de communication	74
1.	Les organismes de lutte actuels	74
1.1.	L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)	74
1.2.	Les Douanes	74
1.3.	Interpol	75
1.4.	L'IRACM ou Institute of Research Against Counterfeit Medicines	75
1.5.	Le Centre National Anti-Contrefaçon CNAC	75
1.6.	La Fondation Chirac	75
1.7.	Les Laboratoires Pharmaceutiques anti-contrefaçon	76
1.8.	La convention Médicrime	76
2.	Les technologies de lutte	77
2.1.	Les dispositifs d'inviolabilité	77
2.1.1.	Les dispositifs thermosoudés	77
2.1.2.	Bouchon d'inviolabilité	77
2.1.3.	Etui avec témoin anti effraction	78
2.2.	Les dispositifs d'identification	78
2.2.1.	Les hologrammes	79
2.2.2.	L'étiquette Radio Frequency Identification RFID	79
2.2.3.	Les encres	79
2.2.4.	Marqueur ADN	80
2.3.	Les dispositifs d'authentification et de traçabilité	80
2.3.1.	Code Identifiant Présentation (CIP)	80
2.3.2.	Code Datamatrix	80
2.3.3.	Pedigree et MPedigree	81
2.3.4.	Le cryptoglyph	82
2.3.5.	La sérialisation	82
3.	Les moyens de communication	83
	CONCLUSION	85
	BIBLIOGRAPHIE	86
	WEBOGRAPHIE	87
	TABLE DES ANNEXES	94
	TABLE DES FIGURES	99
	TABLE DES TABLEAUX	102
	SOMMAIRE	103
	SERMENT DE GALIEN	106

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyRibonucléique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARP : Autorité de Réglementation Pharmaceutique
ARS : Autorité Régionale de Santé
CCP : Certificat Complémentaire de Protection
CCM : Chromatographie sur Couche Mince
CIP : Code Identifiant Présentation
CL : Chromatographie liquide
CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance
CLUP : Chromatographie Liquide Ultra Performance
CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse
CNAC : Centre National Anti-Contrefaçon
DAC : Détection d'aérosols chargés
DIAM : Désorption-Ionisation Laser Assistée par Matrice
EAASM : European Alliance for Access to Safe Medicine
EDQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament
IC : Ionisation Chimique
ICPA : Ionisation Chimique à Pression Atmosphérique
IE : Ionisation Electronique
IES : Ionisation par Electrospray
GEON : Réseau Général Européen des OMCL
ICDD: International Center for Diffraction Data
ICP : Inductively Coupled Plasma
IFPMA : International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations
INPI : Institut National de la Propriété Intellectuelle
IRACM : Institute of Research Against Counterfeit Medicine
JCPDS : Joint Committee on Powder Diffraction Standards
LCOM : Laboratoire de Contrôle Officiel des Médicaments
MEB : Microscopie Electronique à Balayage
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique
OHMI : Office de l'Harmonisation dans le Marché Intérieur

OMPI : Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RFID: Radio Frequency Identification

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RTA : Réflexion Totale Atténuée

SM : Spectrométrie de Masse

TOF : Time Of Flight

INTRODUCTION

La contrefaçon est un vaste domaine qui touche l'ensemble des produits du quotidien, des vêtements en passant par les produits high-tech jusqu'aux médicaments. Il s'agit d'un phénomène mondial qui connaît un essor de plus en plus important. Les enjeux économiques sont énormes pour les industriels et les pays. En effet, le marché de la contrefaçon est un marché rentable et peu risqué qui devance les activités des organisations criminelles comme celles des trafiquants de drogue, notamment dans le domaine des médicaments contrefaits.

Si, dans ses débuts, la contrefaçon touchait en premier les produits de luxe, les contrefacteurs se sont tournés depuis quelques années vers l'industrie du médicament et les profits réalisés sont colossaux. Ils représentent des milliards de dollars ce qui engendre des pertes importantes pour les entreprises et les états mais cause également un sérieux problème de santé publique. En effet, les médicaments ne sont pas anodins : destinés à des pathologies diverses plus ou moins graves, leur contrefaçon peut donc avoir de graves répercussions sur la santé des patients, jusqu'à entraîner, dans certains cas, le décès des consommateurs.

Les contrefacteurs, profitant de la mondialisation croissante et du développement des sites internet, inondent le marché de leurs médicaments contrefaits. Ce phénomène touche particulièrement les pays en voie de développement dans lesquels la législation et les systèmes de contrôle sont encore insuffisants et où la corruption est présente. Pour contrer cette croissance des faux médicaments, les gouvernements mais aussi les autorités de santé ainsi que les organisations internationales développent des moyens nombreux et variés. Ces moyens peuvent être la mise en place de coopérations internationales mais passent aussi par le recours à des nouvelles technologies anti-contrefaçon, des campagnes de sensibilisation ou encore des contrôles douaniers renforcés.

Si la France et les pays européens semblaient être relativement bien protégés de par leur système de santé et leur législation, le développement des achats sur internet a permis l'arrivée de médicaments contrefaits dans le circuit de distribution et a ouvert le marché aux médicaments de contrefaçon. Il est donc impératif de mettre en place des solutions adéquates de lutte contre ce phénomène.

L'objectif de cette thèse est de présenter les techniques de contrôle analytique existantes et usuelles permettant l'identification des médicaments contrefaits. La première partie fait un état des lieux de la situation des médicaments contrefaits dans le monde et en Europe. Elle présente également les conséquences de ce fléau. Dans une seconde partie, sont présentées les techniques de contrôle analytique usuelles, utilisées pour l'identification des médicaments contrefaits. Enfin, la dernière partie de cette thèse présentera les différents acteurs impliqués dans la lutte contre la contrefaçon et les technologies utilisées pour combattre ce phénomène.

Partie 1 : La contrefaçon médicamenteuse : généralités.

1. Historique de la contrefaçon

La contrefaçon n'est pas contemporaine à notre époque mais existe depuis des milliers d'années comme le prouve le musée de la contrefaçon de Paris fondé en 1951 par l'Union des Fabricants, dont le président était Gaston-Louis Vuitton.

Les Romains déjà, durant l'Antiquité contrefaisaient le vin grec. De même à cette époque, il était simple de contrefaire des produits d'artisans renommés. Au XIV^{ème} siècle, chez les Mayas et les Aztèques, la fève de cacao était utilisée comme monnaie d'échange et certains fabriquaient de fausses fèves.

La fausse monnaie a également été utilisée comme tactique de guerre notamment par la Grande Bretagne pendant la guerre d'indépendance des Etats-Unis mais aussi pendant la seconde guerre mondiale. En effet, la fausse monnaie était fabriquée pour inonder le marché de l'ennemi afin d'affaiblir son économie. Le pays ennemi n'avait alors plus les moyens d'acheter de la nourriture ou des armes.

Le droit de propriété et d'auteur est apparu en France à partir de la Révolution française de 1789.

En 1791, les auteurs de théâtre ont le monopole de représenter leurs œuvres et détiennent les droits toute leur vie et pendant cinq ans après leur mort.

En 1793, la loi accorde à tous les auteurs le droit exclusif de vendre, de distribuer les ouvrages dans le territoire de la République et d'en céder les droits en tout ou partie. Leurs droits sont étendus jusqu'à dix ans après leur mort

En 1866, la loi du 14 juillet allonge la durée des droits d'auteurs jusqu'à cinquante ans après la mort de l'auteur.

Entre 1857 et 1885, les droits d'auteurs sont élargis et donnent naissance en 1992 au code de la propriété intellectuelle.

L'apparition des médicaments contrefaits dans les médias remonte à la fin des années 1980. L'apparition de l'internet a fortement favorisé le développement de cette pratique en étendant les ventes qui étaient alors faites physiquement. Cette menace a été abordée pour la première fois en mai 1998 à l'Assemblée Mondiale de la Santé.

2. Définition du médicament et du médicament contrefait

2.1. Définition du médicament

Le médicament n'est pas un produit anodin et possède une définition juridique. L'article L5111-1 du code de la santé publique le définit ainsi : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou

préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve» [1].

Les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve sont considérés comme des médicaments.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

De plus, en France, un médicament ne peut être commercialisé que s'il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Les médicaments sont soumis à une réglementation stricte et sont évalués lors de l'examen du dossier d'AMM par les autorités. Ces mêmes autorités continuent d'évaluer les événements indésirables liés à l'utilisation des médicaments après avoir été mis sur le marché.

Par ailleurs, les industries pharmaceutiques sont soumises régulièrement à des audits de contrôle par leurs clients ou des inspections par les autorités de santé.

2.2. Définition du médicament contrefait et du médicament falsifié

Sur le plan étymologique, le mot contrefaçon est issu du mot latin *contrafacere* qui signifie *imiter*.

Dans le dictionnaire Larousse, la contrefaçon est définie comme une « Usurpation du droit de propriété littéraire, artistique, commerciale ou industrielle d'un autre. / Action d'imiter frauduleusement un objet ayant un caractère public. / Œuvre, objet qui est l'imitation ou la reproduction frauduleuse d'un autre » [2].

Les médicaments contrefaits ne respectent pas les règles de sécurité, de qualité et d'efficacité garanties par l'AMM. L'OMS définit ce type de médicaments comme étant « étiquetés frauduleusement de manière délibérée pour en dissimuler la nature et/ou la source. La contrefaçon peut concerner aussi bien des produits de marque que des produits qui ne contiennent pas de principe actif ou des principes actifs en quantité insuffisante » [3].

Selon l'ANSM [4], les produits de santé illicites se présentent en trois groupes :

- Les produits contrefaits correspondant à toute imitation de produit de santé autorisé.
- Les produits falsifiés qui répondent à la définition du médicament de par leur composition ou de par leur présentation et qui sont vendus sans qu'il soit mentionné qu'il s'agit de médicaments.

- Les spécialités pharmaceutiques (princeps ou génériques) qui sont vendues dans un circuit illégal, comme internet, et dont la qualité et l'authenticité ne peuvent être garanties. C'est-à-dire des princeps ou des génériques qui n'ont pas été évalués par les autorités compétentes et qui sont vendus hors du circuit autorisé.

Ainsi, il ne faut pas confondre médicaments falsifiés et contrefaits. Pour l'ANSM, un médicament falsifié correspond à « tout médicament comportant une fausse présentation de :

-son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de son nom ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ses 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 autorisations, des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés » [4].

Les médicaments falsifiés peuvent présenter un sous-dosage en principe actif ou un surdosage, voire une absence de principe actif. Ces éléments peuvent générer une inefficacité ou des effets secondaires très préjudiciables pour la santé. Par ailleurs, la présence de composés toxiques dans la composition du produit n'est pas exclue car l'analyse révèle souvent des impuretés chimiques.

2.3. Propriété intellectuelle du médicament

Pour les entreprises du médicament, la propriété intellectuelle est majeure d'un point de vue du développement et de l'innovation. En effet, les enjeux économiques sont de plus en plus importants au vu des coûts liés au développement de nouveaux médicaments. Les délais de mise sur le marché de par les études précliniques, cliniques et la constitution du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché sont longs (plusieurs années). La protection intellectuelle est par conséquent une protection de l'innovation.

Deux titres de propriété intellectuelle sont importants pour les industries pharmaceutiques : le brevet et la marque [5].

2.3.1. Le brevet

Le brevet garantit à son propriétaire l'exclusivité commerciale d'une invention pendant une période donnée en contrepartie de la publication de son invention. Il peut être obtenu pour n'importe quel type d'invention. Néanmoins l'invention doit répondre à un certain nombre de critères pour pouvoir être brevetée. En effet, elle ne pourra être brevetée que « si elle est véritablement nouvelle, si elle implique une activité inventive et si elle est susceptible d'application industrielle » [5].

Le brevet est donc une protection spécifique du dossier qui est déposé auprès de l'ANSM en vue de l'obtention d'une AMM. L'objectif est de préserver les renseignements et données issues de frais de recherche très importants.

Le brevet dure 20 ans à compter du jour de dépôt de la demande. Cependant pour le médicament, une nouvelle molécule ayant obtenu un brevet subira encore des mises au point, des essais pendant une dizaine d'années avant d'être mise sur le marché. Le certificat complémentaire de protection (CCP) permet au médicament de bénéficier de 5 ans supplémentaires de protection après que le brevet a expiré. Le médicament est donc protégé en moyenne une quinzaine d'années.

Lorsque les droits de propriété intellectuelle ont expiré, le brevet tombe dans le domaine public et le médicament princeps peut alors être légalement copié.

2.3.2. La marque

Le code de la propriété intellectuelle et son article L711-1 définit la marque comme « un signe susceptible de représentation graphique servant à distinguer les produits ou services d'une personne physique ou morale. »

Il précise que ce signe peut être : des dénominations (mots, assemblage de mots...) ; des signes sonores (son, phrases musicales...) et des signes figuratifs (dessins, étiquettes, cachets...) [6].

La marque est donc l'identité personnelle d'un service, d'un produit, d'une société. Ceci permet de différencier les produits ou service d'une entreprise par rapport aux concurrents.

La marque peut être déposée au niveau communautaire auprès de L'Office des Marques Communautaires (OHMI) ou de l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI) sur le plan national. De même, il est possible de déposer une marque au niveau international via l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI). Ces organisations permettent de vérifier la disponibilité du nom par rapport aux antériorités. En France, le dépôt de marque fait l'objet d'un second examen réglementaire par l'ANSM. L'agence s'assure ainsi que les marques de médicaments ne prêtent pas à confusion entre elles afin d'éviter des erreurs qui pourraient entraîner un risque de santé publique [5].

En Europe, une entreprise peut choisir une procédure dite « procédure centralisée » pour mettre sur le marché son médicament. Ceci lui permet d'obtenir une seule AMM, via l'Agence européenne du médicament, qui lui octroie le droit de commercialiser son produit au sein des 25 pays membres de l'Union Européenne. Ceci prévoit un nom de marque pour chaque AMM délivrée. On parle ici de la « marque unique ». Cependant, en dehors de cette procédure, la marque unique n'est pas obligatoire. Ainsi, un même médicament peut être commercialisé sous différents noms d'un Etat à un autre.

3. Les facteurs favorisant le développement de la contrefaçon médicamenteuse

Depuis plusieurs années, les médicaments de contrefaçon sont de plus en plus présents sur la scène internationale et sont devenus un commerce très lucratif. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette expansion du médicament de contrefaçon.

3.1. Coût des médicaments

Les médicaments constituent une part importante des coûts de santé. De plus, l'accès aux médicaments est inégal selon les pays. Dans les pays en développement, un tiers de la population ne peut acheter les médicaments ou n'y a pas un accès permanent. De plus, les patients payent 50 à 95% des produits de santé et subissent directement les prix de la mondialisation. De même, ces pays importent les médicaments et ceux-ci subissent des droits de douanes et des taxes additionnelles qui majorent leur prix par rapport au prix du fabricant. Les droits de douanes peuvent représenter à eux seuls 1/5 du prix du médicament [7] [8].

Enfin, le coût élevé des médicaments dans les pays émergents comme dans les pays développés peut inciter le patient à se les procurer à moindre coût au détriment de sa santé. Ainsi, le développement de la contrefaçon dans les pays peut donc être inversement proportionnel à la qualité de la couverture sociale.

3.2. Absence ou faiblesse des autorités nationales de réglementation pharmaceutique

Les Autorités de Réglementation Pharmaceutique (ARP) ont un rôle majeur dans la lutte contre les médicaments contrefaits puisqu'elles sont chargées d'évaluer la qualité des médicaments produits localement ou importés et de contrôler les locaux de production. Cependant, l'insuffisance ou la faiblesse des contrôles peuvent favoriser la fabrication et la distribution de médicaments illégaux sur les territoires nationaux. L'insuffisance des ressources humaines et financières peuvent également expliquer les difficultés des ARP à enquêter sur ces types de produits.

En outre, tous les pays ne possèdent pas une législation suffisante pour lutter contre la contrefaçon médicamenteuse. Donc, les activités des contrefacteurs peuvent échapper aux poursuites si les contrôles de fabrication et de distribution des médicaments ne sont pas couverts par une législation [8].

3.3. Absence d'une autorité transnationale

Pour lutter contre les trafics de contrefaçon médicamenteuse, les autorités d'Etat et les législations nationales sont chargées de faire respecter les lois. Néanmoins, sur le plan international, la reconnaissance de la contrefaçon de médicaments en tant que crime est souvent absente malgré des accords signés par les pays et l'existence d'organismes internationaux comme Interpol par exemple, ou des conventions comme Médicrime, mise en place par le conseil de l'Europe, visant à sanctionner les faussaires et protéger la santé publique. Mais peu de pays les signent et les ratifient. Seulement 23 pays ont signé la convention Médicrime et 4 l'ont ratifiée [9].

Ainsi, par ce vide juridique, les sanctions envers les contrefacteurs sont très souvent moindres et leurs trafics sont très organisés.

3.4. Faiblesse des sanctions pénales

Dans la plupart des pays, les lois assorties de peines lourdes sont rares et les autres peines ne permettent pas de dissuader les trafiquants. La contrefaçon médicamenteuse y est traitée comme n'importe quelle autre contrefaçon (DVD, vêtements...) en tant que violation de la propriété intellectuelle.

D'autres pays, 20% selon l'OMS, disposent de lois adaptées mais ne les appliquent pas. Toujours d'après l'OMS, 30% des pays possèdent une réglementation faible ou inexistante envers la contrefaçon de médicament [8].

Les peines encourues par les trafiquants sont ainsi beaucoup plus faibles que celles appliquées pour le trafic de drogue. Ainsi en France, la peine encourue pour le trafic de narcotique est de 10 ans d'emprisonnement et 7,5 millions d'euros d'amende contre 7 ans d'emprisonnement et 750 000 euros d'amende pour le trafic de médicaments de contrefaçon [9].

3.5. Absence de réglementation dans les pays exportateurs et porosité des frontières

Dans les pays exportateurs, une disparité existe entre la réglementation pour les médicaments destinés au marché national et la réglementation des produits pour l'exportation. De plus, les produits peuvent être exportés par le biais des zones dites de libre échange. Au sein de ces zones, des reconditionnements ou des changements d'étiquettes peuvent être opérés. De même, les contrôles y sont insuffisants [7].

Avec la mondialisation des échanges et l'ouverture des frontières, les quantités de marchandises en transit ont fortement augmenté mais les moyens à disposition pour contrôler les flux sont devenus insuffisants. Les contrôles douaniers sont encore faibles ce qui réduit les risques pour les contrefacteurs et ce malgré une législation adéquate dans les pays. D'autre part, par le biais d'internet, de plus en plus de médicaments contrefaits sont envoyés par courrier postal et ne sont pas facilement identifiables.

Il est également fréquent que les contrefacteurs fassent transiter leurs produits par de nombreuses routes indirectes, ce qui rend la tâche plus compliquée pour les autorités.

En Europe, d'après les statistiques douanières de 2013, les médicaments contrefaits font partie du top 3 des produits contrefaits : environ 4 millions de produits ont été saisis pour une valeur de 12 millions d'euros [10].

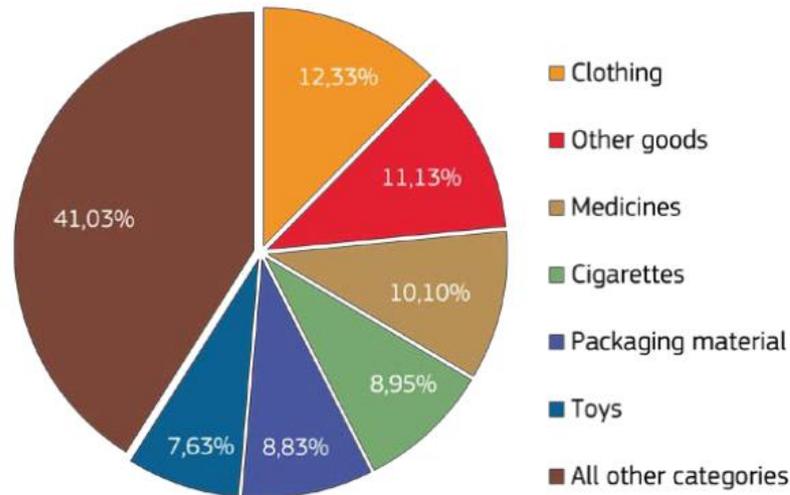


Figure 1: Diagramme représentant le pourcentage de produits saisis par article [10]

3.6. Un trafic lucratif

La contrefaçon médicamenteuse représente une manne financière à moindre risque pour les contrefacteurs. En effet, produire l'apparence d'un médicament est facile et rentable.

L'étude Pfizer « Cracking Counterfeit Europe » menée dans 14 pays Européens estime que le marché du faux médicament représenterait 10,5 milliards d'euros par an. En France le gain serait de 1 milliard d'euros par an pour les contrefacteurs. Dans le monde ce chiffre serait de 200 milliards de dollars, selon une estimation du World Economic Forum de 2011, mettant ainsi le marché de la contrefaçon médicamenteuse au premier plan devant le trafic de marijuana et de la prostitution [11].

Enfin, selon l'IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations), la contrefaçon d'un blockbuster générerait un bénéfice de 500 000 dollars aux contrefacteurs pour un investissement initial de 1000 dollars [12].

3.7. Corruption et conflit d'intérêts

Les conflits d'intérêts et la corruption peuvent empêcher l'efficacité des ARP.

Les populations exposées aux médicaments de contrefaçon se situent généralement dans les pays où les risques de corruption bureaucratique ou politique sont élevés. Ces pays sont des lieux où le crime organisé est important et où le personnel de santé et le personnel de répression sont sous-payés et sensibles à la corruption.

En Grande-Bretagne, au contraire, les contrôles sont devenus plus rigoureux depuis 1999 et ont réduit les pertes dues à la corruption de 300 millions de dollars [7].

3.8. Offre inférieure à la demande

Dans certains cas, il arrive que la demande soit supérieure à l'offre, ce qui représente une manne pour les fabricants de contrefaçon. La forte demande peut provenir du mauvais usage du médicament par les patients. Par exemple, l'emploi abusif de médicaments amincissants, de stéroïdes pour les bodybuilders, ont provoqué l'apparition d'un gros marché pour la contrefaçon. Les produits contrefaits sont distribués via des circuits et marchés illégaux [8].

3.9. Le manque de sensibilisation et d'information des populations

Le patient est la première victime de la contrefaçon puisque les risques pour sa santé sont élevés et que, contrairement aux autres contrefaçons, dans le cadre de médicaments contrefaits, le patient est dupé. Il est donc nécessaire de sensibiliser les populations et que les personnes puissent avoir accès à des informations objectives et fiables sur le sujet. Des campagnes de sensibilisation sont menées dans les pays émergents mais l'accès à l'information peut être parfois difficile. De plus, il existe encore trop peu d'informations sur les dangers de la contrefaçon médicamenteuse notamment sur internet en dehors des systèmes de santé légaux.

3.10. Une traçabilité insuffisante

La traçabilité, l'inviolabilité et l'identification des médicaments sont des objectifs majeurs dans la lutte contre les médicaments de contrefaçon. Ces dispositifs permettent de connaître avec certitude l'identité et la composition de chaque médicament tout au long de son cycle (de la production à la distribution au patient). Aujourd'hui, le développement de ces dispositifs est la priorité des officines, des industriels, des agences réglementaires... Parmi ces outils on trouve le Data matrix, RFID, mPedigree... En France, la codification Datamatrix qui assure l'identité du médicament (numéro de lot, date de péremption...) est mise en place depuis le mois de janvier 2011.

Cependant ces outils ne sont pas généralisés dans tous les pays et aucun accord sur un système unique mondial n'existe. De plus, la mise en œuvre de ces outils représente un coût, entraîne des problèmes logistiques, des discussions sur leur efficacité et sur les stratégies à adopter ce qui freine leur mise en place [8].

3.11. Le problème d'internet

Internet est devenu depuis quelques années un outil de vente majeur pour les contrefacteurs avec des produits proposés de plus en plus variés. Internet fournit aux trafiquants un moyen de diffusion à grande échelle de leur production. Cet outil de vente leur permet de toucher tous les patients dans toutes les régions du globe, préserve l'anonymat du consommateur, de l'expéditeur et garantit l'opacité des transferts financiers. La vente de

médicaments est très peu contrôlée et les sites illicites sont de plus en plus difficiles à identifier pour le consommateur lambda. En effet, les pharmacies en ligne sont majoritairement des fausses pharmacies [8].

Il est à noter que la vente de médicaments sur internet en France est autorisée pour des pharmacies en ligne appartenant à une et une seule pharmacie physique ayant obtenu l'autorisation de l'Agence Régionale de Santé (ARS). De plus, seuls les médicaments en vente directe (sans ordonnance) peuvent être vendus en ligne [13].

Cependant, les faussaires brouillent les pistes en utilisant des sites internet qui ont l'apparence de vrais sites de pharmacie en ligne avec des noms de vraies pharmacies existantes dans le pays du patient ou dans des pays extérieurs mais avec des adresses physiques inexistantes.

Au regard de la loi, trois types de pharmacies en ligne peuvent être distinguées [18] :

- Des pharmacies en ligne, dans certains pays, ont une autorisation pour livrer des médicaments aux patients ayant obtenu une ordonnance électronique par leur médecin.
- Certaines pharmacies en ligne emploient des médecins qui prescrivent des médicaments via un questionnaire en ligne rempli par le patient. Les médicaments prescrits sont ensuite envoyés au patient.
- Des pharmacies illégales peuvent livrer dans tout le globe tous types de médicaments y compris ceux soumis à prescription à partir du moment où le patient peut payer.

D'après l'OMS 50% des médicaments achetés sur internet seraient des contrefaçons [14].

Dans son dernier rapport, l'European Alliance for Access to Safe Medicines (EAASM), déclare que 62% des médicaments achetés en ligne seraient falsifiés et que 95,6% des e-pharmacies seraient illégales [15].

En Février 2014, au Havre, 2,4 millions de médicaments ont été saisis par la douane française en provenance de Chine. Ces médicaments avaient été envoyés via le fret express [16].

Pour pallier ce risque, en France, une liste des sites autorisés est tenue à jour par l'Ordre national des pharmaciens et est consultable sur leur site internet. De plus, l'Union Européenne a mis en place depuis le 1^{er} juillet 2015 un logo commun à tous les pays européens. Ce logo est obligatoire sur les sites internet de commerce de médicaments. Il permet de vérifier en cliquant dessus que le site appartient à la liste autorisée [13]. Ce logo fait l'œuvre en France d'un arrêté du Ministère de la Santé publié le 20 avril 2015 [17]. Annexe 1 page 98.

Malgré tout, la vente de médicaments sur internet est de plus en plus forte pour plusieurs raisons :

- Les économies réalisées : les prix des médicaments sont généralement plus faibles sur internet que ceux d'une officine
- L'anonymat lors d'achats de produits permettant de traiter une affection qui peut être jugée comme « honteuse » par le patient (dysfonctionnement érectile...)
- Le détournement d'usage d'un médicament (drogue, dopage...)
- Le souhait d'éviter l'obligation de prescription médicale

- L'achat de médicaments ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché dans le pays du patient
- Le confort : éviter les déplacements à une officine pour chercher ses médicaments
- La « culture » web des nouvelles générations.

4. Les impacts de la contrefaçon médicamenteuse

Les risques liés à la contrefaçon médicamenteuse notamment en termes de santé sont supérieurs à tout autre type de contrefaçon. C'est pourquoi la contrefaçon médicamenteuse constitue un domaine à part entière.

4.1. Impact sur la santé publique

La contrefaçon des produits de santé représente un danger réel en termes de santé publique et de sécurité pour le patient qui n'est autre que le consommateur direct du produit. L'enjeu économique avec le problème de la propriété intellectuelle passe en second plan.

En effet, la contrefaçon médicamenteuse ne répond pas à la définition du médicament et donc aux besoins du patient qui l'utilise en tant que médicament. La contrefaçon médicamenteuse peut ne pas posséder de principe actif ou en quantité trop faible et entraîner l'échec thérapeutique. Ceci peut conduire à l'aggravation de l'état du patient et même entraîner le décès dans le cas de pathologies graves. On estime ainsi à 700 000 le nombre de décès par an dans le monde, liés à la contrefaçon de médicaments du paludisme et de la tuberculose [19].

Dans le cas où le médicament contrefait est surdosé, il peut entraîner des effets secondaires graves qui peuvent aboutir au décès du patient.

Il se peut aussi que la contrefaçon contienne des substances toxiques qui peuvent entraîner l'apparition de symptômes difficiles à diagnostiquer, aggraver l'état de santé du patient et aboutir dans certains cas au décès.

Les conditions médiocres de conservation (chaleur, humidité...) de ces produits peuvent également impacter directement sur le médicament contrefait.



Figure 2: Photographie d'une fabrique clandestine de faux médicaments en Chine fin 2005 [20]

4.2. Impact sur les entreprises

Les contrefacteurs s'affranchissent des droits de la propriété intellectuelle et ceci impacte directement l'économie des industries pharmaceutiques. En effet, ce manque à gagner a des répercussions sur les emplois mais aussi sur le pourcentage de profits réinvestis en recherche et développement et donc sur l'innovation et le développement de l'entreprise.

Les entreprises pharmaceutiques réinvestissent en moyenne 10,2% de leur chiffre d'affaire contre 5,4% pour le secteur de l'automobile. En 2010, l'investissement des entreprises pharmaceutiques était de 5 milliards d'euros, plus élevé que le secteur de l'aéronautique et du spatial [21].

De même, l'image de marque des laboratoires pharmaceutiques peut être altérée, tout comme la confiance du patient envers eux et cela peut entraîner une baisse des ventes des médicaments produits.

Les moyens mis en œuvre par les entreprises pour lutter contre la contrefaçon médicamenteuse et les coûts juridiques en cas de litige peuvent, de plus, représenter un budget non négligeable.

Enfin, les titulaires des droits de propriété intellectuelle investissent des sommes importantes pour déposer et protéger leur marque (enregistrement des brevets, des marques...).

5. Etat des lieux des médicaments contrefaits

5.1. La contrefaçon dans le monde

5.1.1. Quelques chiffres

Le marché de la contrefaçon médicamenteuse touche l'ensemble du globe et sa croissance est en constante augmentation. L'ouverture des frontières, la mondialisation et internet ont permis aux trafiquants d'ouvrir leur marché au monde.

Aujourd'hui, la contrefaçon représenterait 10% du marché mondial soit 36,6 milliards d'euros selon les chiffres de l'OMS. Internet est l'outil ayant permis l'explosion du marché de la contrefaçon. En effet, actuellement un médicament vendu sur deux est une contrefaçon et 62% des médicaments vendus sur Internet sont des médicaments contrefaits [14].

Les opérations menées par Interpol montrent également l'ampleur du trafic. En 2014, l'opération Pangea VII, lancée par Interpol et menée dans 111 pays a permis :

- la saisie de 593 900 médicaments falsifiés en France, à Roissy.
- l'identification de 89 sites illégaux de vente de faux médicaments
- la fermeture de 72 sites illégaux de vente de médicaments
- la saisie de 9 tonnes de plantes médicinales interdites, 700 000 gélules à base de plantes prohibées, 900 litres d'extraits [22].

Cependant, il existe des disparités de répartition des zones dans lesquelles sont présents les médicaments contrefaits. En effet, cette disparité s'explique par la différence des systèmes législatifs et des réglementations qui existent entre les différents pays du globe.

Dans les pays industrialisés, la contrefaçon de médicament est en faible proportion de par des réglementations et des contrôles efficaces.

Dans les pays en développement, présents notamment en Afrique, Asie, Amérique latine et dans les anciennes républiques soviétiques, la contrefaçon peut représenter de 10 à 30% des médicaments vendus.

En Europe, les saisies de médicaments de contrefaçon ont quadruplé entre 2005 et 2007. Les saisies de produits de contrefaçon ont augmenté de 11% en 2011 et le médicament de contrefaçon est en première place en représentant 24% des saisies soit 27 millions de lots sur les 114 millions de produits saisis en 2011. Le médicament contrefait serait le principal facteur de hausse des médicaments [23].

La France est relativement protégée des contrefaçons médicamenteuses de par ses contrôles et sa réglementation qui assurent la qualité et la sécurité des différents circuits de distribution, mais aussi par son réseau de pharmacies. Cependant, depuis la législation sur la vente des médicaments sur internet, la France peut devenir un lieu de transit pour les médicaments contrefaits. Les plateformes internet offshore font rentrer la contrefaçon sur le

territoire via les courriers postaux et le médicament ne transite plus par les pharmacies d'officines.

Selon le rapport douanier 2014, la saisie de contrefaçon est en hausse de 15,4% par rapport à l'année 2013. Sur 8,8 millions d'articles saisis en 2014, 2,6 millions sont des médicaments contrefaits. Le chiffre était de 1,3 millions en 2013. Les faux médicaments sont en tête des catégories d'articles saisis [24]. Ceci montre que malgré les contrôles, la contrefaçon médicamenteuse est de plus en plus présente en France.

Cependant ces chiffres sont des estimations car il est difficile d'évaluer un marché clandestin.

Les produits contrefaits sont variables : cela va de la spécialité aux génériques, des médicaments délivrables sans ordonnance aux médicaments permettant de traiter des pathologies potentiellement mortelles. Le tableau ci-dessous illustre cette variabilité des médicaments contrefaits.

Médicament faux/faussement étiqueté/falsifié/contrefait	Pays/année	Rapport
Avastin (traitement du cancer)	États-Unis d'Amérique, 2012	La contrefaçon a touché 19 cabinets médicaux aux États-Unis. Le produit ne contenait pas le principe actif.
Viagra et Cialis (dysfonctionnements érectiles)	Royaume-Uni, 2012	Introduits en contrebande au Royaume-Uni. Contenaient des principes actifs non déclarés, pouvant présenter des risques sanitaires graves pour le consommateur.
Truvada et Viread (VIH/sida)	Royaume-Uni, 2011	Saisis avant qu'ils ne parviennent aux malades. Produits authentiques détournés, présentés dans un emballage falsifié.
Zidolam-N (VIH/sida)	Kenya, 2011	Près de 3000 malades touchés par un bain falsifié de leur traitement antirétroviral
Alli (perte de poids)	États-Unis d'Amérique, 2010	Introduit en contrebande aux États-Unis d'Amérique. Contenait des principes actifs non déclarés pouvant présenter des risques sanitaires graves pour le consommateur.
Médicament antidiabétique traditionnel (hypoglycémiant)	Chine, 2009	Contenait six fois la dose normale de glibenclamide. Deux personnes sont mortes, neuf ont été hospitalisées.
Metakelfin (antimalarial)	République-Unie de Tanzanie, 2009	Découvert dans 40 pharmacies. Le médicament ne contenait pas suffisamment de principe actif.

Tableau 1: Tableau illustrant la diversité des médicaments de contrefaçon rencontrés dans le monde [25]

5.1.2. Provenance de la contrefaçon

La contrefaçon est présente sur tous les continents. La Chine, l'Inde et la Russie sont les principaux pays producteurs. D'autres pays comme le Nigéria et les Philippines sont également des lieux de production importants.

Selon l'OCDE, 75% des contrefaçons médicamenteuses seraient originaires d'Inde et de Chine et la moitié de ces produits transiterait par Dubaï dans le but de masquer leur origine.

De plus, en 2012, la Pharmaceutical Security Institute cible l'Asie et l'Europe comme les deux principales zones où sont présentes des activités criminelles en rapport avec la contrefaçon de médicaments [26].

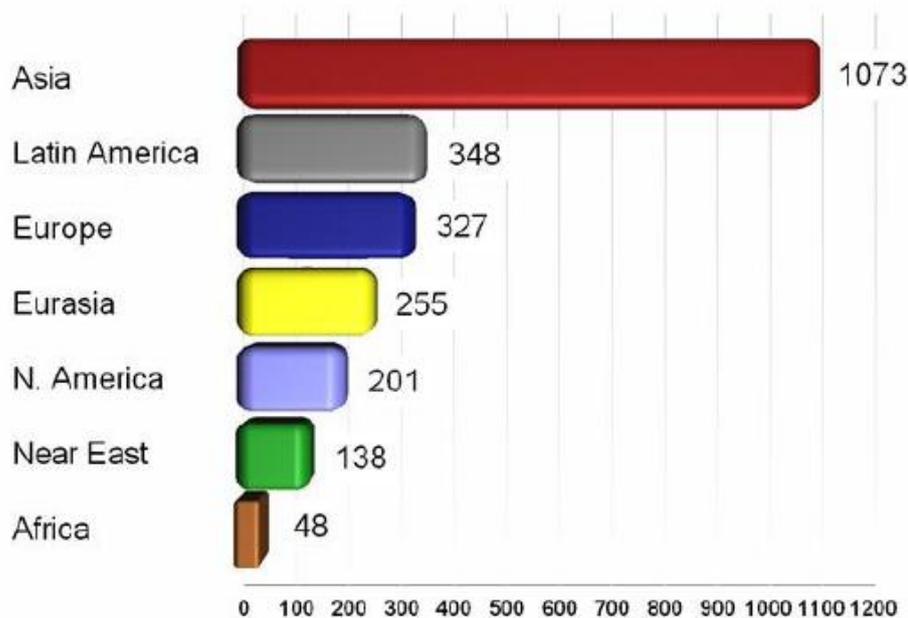


Figure 3: Nombre d'incidents par région du monde liés à la contrefaçon de médicaments sur 2018 accidents [27]

Ce diagramme montre que l'Asie apparaît comme la région où la contrefaçon sévit le plus, devant l'Amérique latine et l'Europe.

Néanmoins, les pays producteurs sont également des victimes de leur production. Une grande partie de la production est destinée à l'exportation mais une bonne partie est vendue sur le territoire du pays producteur. En effet, les risques douaniers sont nuls lorsque la fabrication et la vente se déroulent sur le même territoire.

De plus, la typologie des médicaments contrefaits varie selon les pays. Le tableau ci-dessous montre les différences entre les pays industrialisés et les pays en développement.

Type de pays	Pays industrialisés	Pays en développement
Qualité de la contrefaçon	<p>Très bonne qualité en apparence extérieure :</p> <p>Les conditionnements et formes galéniques, très proches de celles du produit original, sont très difficiles à déceler.</p>	<p>Mauvaise qualité. Incidence sur la santé publique. Les faux médicaments sont fréquents. En 2001, 38 % des 104 antipaludéens en vente dans les pharmacies de l'Asie du Sud-Est ne contenaient aucun principe actif. En 1995, des vaccins contre la méningite offerts au Niger par le Nigéria ne contenaient que de l'eau.</p> <p>L'absorption d'un sirop de paracétamol contre la toux préparé avec du diéthylène glycol, un produit toxique utilisé comme antigel, à la place du propylène glycol a ainsi provoqué la mort de 89 personnes en Haïti en 1995 et de 30 nourrissons en Inde en 1998.</p>
Circuit de commercialisation	<p>Internationaux. Les fraudeurs utilisent les faiblesses du système et une certaine dérégulation pour pénétrer un marché après avoir transité par plusieurs pays.</p>	<p>D'abord étals de marché ou « pharmacies gazon » mais aussi parfois pharmacies ou hôpitaux ce qui a des conséquences importantes sur la qualité de la prescription, la dispensation mais aussi la conservation des produits.</p>
Produit concerné	<p>Produits à forte valeur ajoutée. Contrefaçon de produits dits « de société ». A ce titre, le Viagra® du laboratoire Pfizer est le médicament le plus contrefait au monde.</p>	<p>Produits destinés à traiter des affections potentiellement mortelles telles que le paludisme, le VIH/SIDA, ainsi que les antibiotiques, les analgésiques, les antiparasitaires, les produits sanguins...</p>
Rentabilité	<p>D'après la FIIM1, la contrefaçon d'un blockbuster génère un bénéfice de</p> <p>500 000 dollars pour un investissement initial de 1000 dollars.</p>	<p>Difficilement chiffrable</p>

Tableau 2: Tableau représentant la typologie des contrefaçons selon le type de pays [26]

5.1.3. Les flux de la contrefaçon

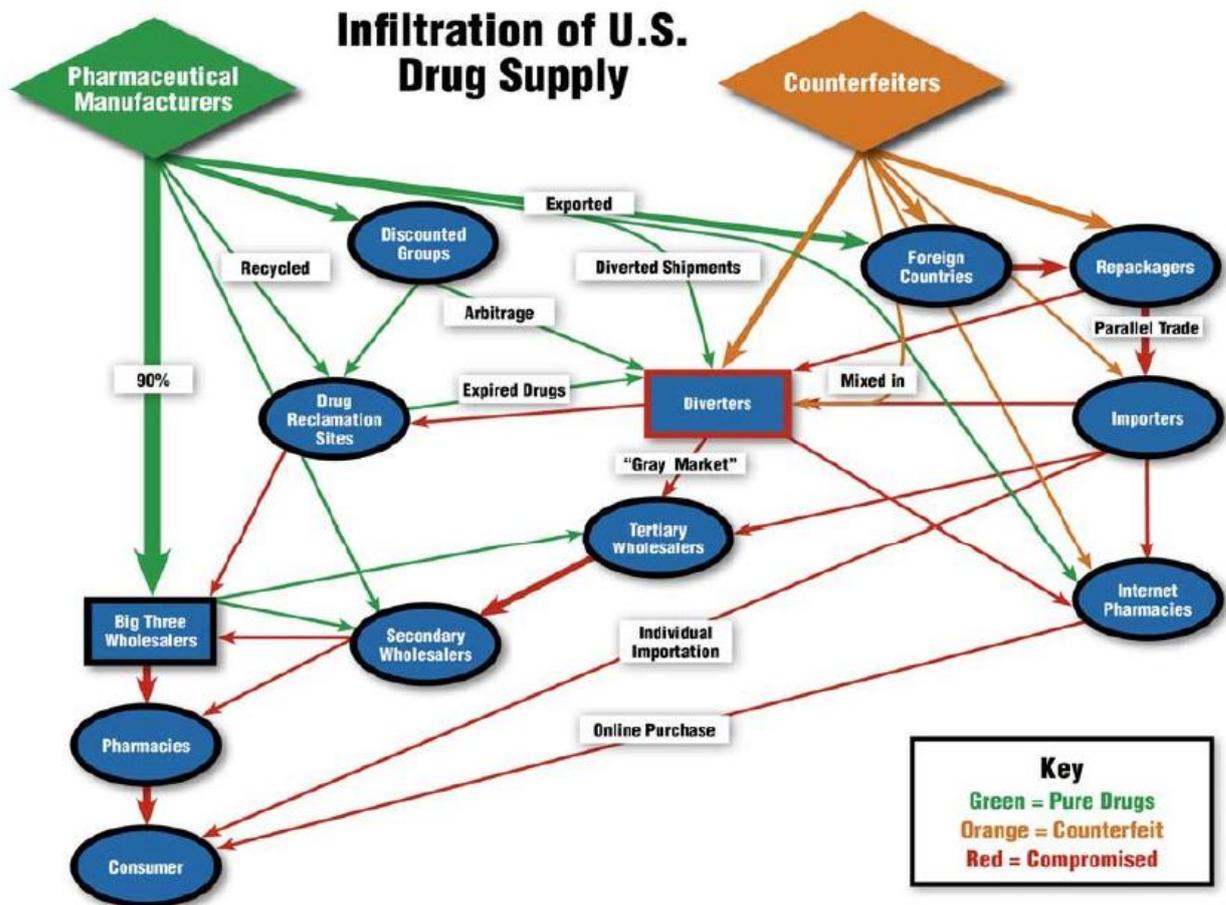


Figure 4: Exemple de flux de fabrication et de distribution [27]

Le trafic de contrefaçon médicamenteuse se déroule suivant des stratégies différentes selon les régions. Cependant, il peut se décliner en trois étapes comme le montre le schéma précédent [27]:

- La production : elle peut être réalisée dans un pays en développement (Chine) mais aussi dans les pays plus industrialisés qui importent les matières premières à bas prix.
- Le transit : il peut être aérien, maritime, routier, ferroviaire... Le stockage peut se faire dans des lieux qui ne présentent aucune relation avec le pays d'origine. Ceci a pour but de rendre difficile la traçabilité des produits. Les contrefacteurs peuvent ainsi, dans le but de faire disparaître l'origine réelle des produits, fragmenter les trajets en faisant transiter les produits dans différents pays via des conteneurs ou d'autres moyens de transports, en stockant les produits dans des zones franches et en les réacheminant via un transport différent. Cette technique est dite de "rupture de la charge".

- La diffusion : elle peut s'exercer selon différents moyens. En effet, celle-ci peut être légale par le biais de sociétés connues. Ainsi la diffusion des marchandises s'ancre directement dans le cycle classique de distribution des médicaments. Dans certains pays cette diffusion arrive sur internet ou les marchés de rue. Elle peut se faire à travers des sociétés écrans, mais aussi directement via des filières économiques.

Partie 2 : Les techniques du Contrôle Qualité mises en place pour lutter contre la contrefaçon des médicaments

Le marché de la contrefaçon de médicament prend de plus en plus d'ampleur et s'étend sur tous les continents. Néanmoins, la lutte contre les médicaments de contrefaçon met en œuvre des techniques de détection efficaces qui permettent l'identification de ces contrefaçons.

Un faux médicament est difficilement identifiable à l'œil nu malgré les renseignements que peut fournir le packaging. De plus, le contrôle visuel ne donne aucune information quant aux composés que renferme le médicament. La chimie analytique prend alors tout son sens dans le cas d'une suspicion de contrefaçon. Chaque spécialité possède, en effet, une formulation d'excipients et de principe actif qui lui est propre et qui atteste de son identité. Ce sont les produits de cette formulation qui sont recherchés lors du contrôle analytique. Les méthodes analytiques permettent donc de déterminer avec certitude la présence ou non de principe actif ou d'excipients au sein du médicament, de les identifier et de les quantifier. De même, elles permettent de mettre en évidence d'éventuelles impuretés et autres composés toxiques. Les méthodes analytiques, de plus en plus performantes, sont rapides, fiables et précises. L'ensemble de ces techniques assurent le contrôle de toutes les formes de médicaments et de conditionnements et les rapports d'analyses générés permettent également de créer des bases de données importantes.

1. Les Laboratoires de Contrôle Officiels Européens

Le Conseil de l'Europe et les Laboratoires de Contrôle Officiels Européens des Médicaments (LCOM) organisent régulièrement des sessions d'entraînement sur différentes techniques d'analyse avec des participants venus des pays membres afin d'échanger leurs expériences sur ces analyses [28].

En 2006, l'EDQM a créé une base de données centrale pour les membres du Réseau Général Européen des LCOM (GEON). Ceci permet aux LCOM qui le souhaitent de déposer leurs rapports d'essais afin d'obtenir des échanges rapides sur les activités de contrôle dans le domaine des médicaments contrefaits. En 2014, cette base est remplacée par une base de données plus performante la KnowX. Cette nouvelle base de données renferme désormais les rapports des LCOM mais aussi ceux des douanes, de la police et des autorités de santé des états membres du Conseil de l'Europe.

Depuis 2007, l'EDQM organise un programme de contrôle des Produits Inconnus Suspect. Ce programme permet d'évaluer les LCOM sur leur capacité à identifier et si possible quantifier des substances actives inconnues d'un échantillon sélectionné.

En 2011, le GEON, au cours de son assemblée annuelle, a décidé de mettre en place un groupe de travail regroupant des représentants des pays membres. Ce groupe de travail est destiné à favoriser la collaboration des pays membres en permettant d'échanger des idées et de développer des nouvelles méthodes analytiques pour la lutte contre les médicaments contrefaits. Les travaux du groupe ne se limitent pas aux médicaments humains. Ils

concernent également les médicaments vétérinaires et les drogues de synthèses. Cette partie présente quelques techniques d'analyse mises en place par ce groupe de travail.

2. Le principe

Les contrôles réalisés pour identifier une contrefaçon se réalisent à la fois sur le conditionnement et sur le produit qu'il contient. Les étapes d'un contrôle se déroulent ainsi [28] :

- La traçabilité : dans chaque laboratoire de contrôle, une recherche d'information est effectuée en premier lieu dans la base de données afin de savoir si le produit a bien été fabriqué par un site de l'entreprise qui apparaît sur le packaging. Les analyses portent sur le numéro de lot, la date de fabrication, etc.
- L'examen visuel des conditionnements : cet examen porte sur l'analyse des polices d'impression, des empreintes de gravures, des pattes de collage sur les étuis... Tous ces éléments sont comparés par imagerie au vrai référentiel.
- L'analyse chimique générale : lors de cette analyse, des techniques de spectroscopie sont utilisées pour déterminer la composition du produit et la comparer aux caractéristiques des références enregistrées dans une base de données.
- L'analyse chimique précise : il s'agit de la dernière étape si la contrefaçon est avérée. Elle permet d'approfondir l'analyse chimique et de déterminer si le principe actif, des produits toxiques... sont présents dans le produit. Les techniques utilisées ici sont le plus souvent des techniques de chromatographie en phase liquide ou gazeuse qui permettent une identification de composés inconnus en grande quantité ou à l'état de traces.

3. Les techniques d'analyses permettant de déterminer la composition d'un produit

La chimie analytique est une branche de la chimie qui permet « la séparation des constituants d'un échantillon de matière, leur identification et la détermination de leurs quantités respectives. L'analyse qualitative révèle la nature chimique des substances présentes. L'analyse quantitative permet de chiffrer l'importance relative d'une ou de plusieurs d'entre elles qu'on appellera analytes » [29].

3.1. Chromatographie liquide

3.1.1. Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)

La chromatographie est une méthode de séparation des constituants d'un mélange qui peut être simple ou complexe. Elle permet une identification et une quantification des constituants du mélange [30].

La CLH se présente comme décrit sur le schéma ci-dessous.

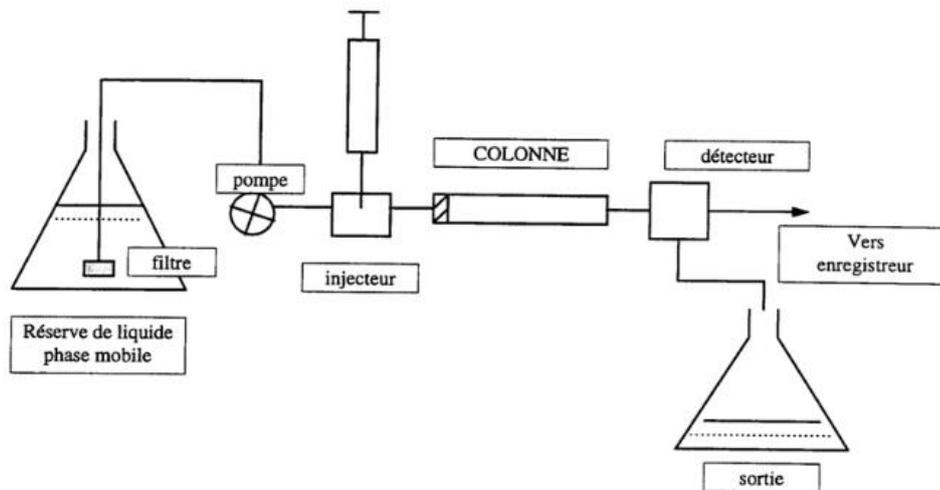


Figure 5: Schéma représentant le fonctionnement de l'HPLC [31]

L'échantillon à injecter doit être préparé de manière à être en phase liquide limpide et dépourvu de particules. Une micro extraction peut être réalisée lors de sa préparation.

Un réservoir de phase mobile liquide est relié à une pompe. Cette phase mobile sert d'éluant, c'est elle qui va entraîner l'échantillon dans le système. Plusieurs flacons d'éluants (solvants de polarités différentes) peuvent être utilisés pour réaliser des gradients d'élutions, c'est-à-dire modifier petit à petit la polarité de la phase mobile, à l'aide de la pompe. La pompe permet de contrôler le débit de la phase mobile mais également de programmer les gradients d'élutions des différents solvants qui lui sont reliés. On peut ainsi travailler en mode isocratique (avec 100% du même solvant) ou en mode gradient (avec une variation de la concentration du mélange des éluants).

L'échantillon est injecté via une vanne d'injection constituée par une boucle d'injection de volume connu. Ce système permet d'obtenir un volume d'injection constant ce qui est important pour l'analyse quantitative. Les injections peuvent se faire de manière manuelle mais aujourd'hui les passeurs automatiques sont fortement utilisés dans les laboratoires pour des gains de temps.

L'échantillon est ensuite entraîné par la phase mobile au sein de la colonne réalisée en matériau inerte (inox ou verre). Le diamètre interne est constant (4 à 20 mm) et de longueur comprise généralement entre 15 et 30 cm. La colonne renferme une phase

stationnaire permettant la séparation des composés par rétention. Deux types de phases sont possibles :

- La phase normale constituée de gel de silice qui est un matériau très polaire. Pour éviter les interactions entre la phase mobile et la phase stationnaire, il faut utiliser une phase mobile apolaire. Ainsi, les composés polaires de l'échantillon seront plus retenus que les composés apolaires qui sortiront alors en premier de la colonne. Cependant la phase mobile doit avoir une certaine polarité pour éviter que les composés polaires ne soient trop retenus dans la colonne.
- La phase inverse qui contient de la silice greffée par des chaînes carbonées à 8 ou 18 atomes de carbone en général. Cette phase est donc apolaire et l'utilisation d'une phase mobile polaire est nécessaire. Ici se sont les composés polaires qui seront élués en premier. Il faut également jouer sur la polarité de la phase mobile afin d'éviter que les composés apolaires ne soient trop retenus.



Figure 6: Exemple de colonne utilisée en HPLC [32]

Le système chromatographique peut posséder un four dans lequel est placée la colonne. Ceci impacte sur la viscosité du liquide et donc sur les temps de rétention des composés.

La phase mobile peut être ajustée en mélangeant plusieurs solvants avec des proportions différentes.

phase polaire normale	solvants classes par polarité croissante	phase à polarité inversée
	hexane toluène trichlorométhane dichlorométhane éther acétate d'éthyle acétonitrile méthanol eau	

Tableau 3 : Tableau présentant le classement des solvants par polarité croissante [31]

Une fois les composés séparés, ceux-ci sont détectés par un détecteur. Plusieurs types de détecteurs existent, tels que :

- Le détecteur UV-visible qui mesure l'absorption de la lumière par le composé en sortie de colonne. Cette détection est réalisée à longueur d'onde constante fixée par l'opérateur. Pour ce type de détection le produit doit absorber à une longueur d'onde accessible par l'appareil et la phase mobile ne doit pas absorber à la longueur d'onde choisie.
- Le réfractomètre qui mesure l'indice de réfraction du liquide en sortie de colonne et qui ne s'utilise qu'en mode isocratique.
- Le détecteur à barrette diodes dont les diodes sont utilisées comme récepteurs et reçoivent le rayonnement lumineux ayant traversé l'échantillon dans un petit domaine spectral. Ce détecteur permet l'acquisition du signal en temps réel, une représentation en trois dimensions (temps, absorbance, longueur d'onde) et une caractérisation des composés par leur spectre, par comparaison à une base de données spectrales.
- La spectrométrie de masse que je décrirai dans la partie CLHP/SM

Les données sont ensuite collectées par le biais d'un intégrateur ou d'une station d'acquisition.

La CLHP est une technique rapide (résultat entre 10 et 30min généralement) et efficace qui présente une grande précision et une grande reproductibilité puisqu'elle est en grande partie automatisée. Elle peut être complémentaire des techniques de proche infrarouge en cas de suspicion d'une contrefaçon puisqu'elle permet de confirmer le doute émis. Cette technique est très précise en termes d'identification et de quantification des composants chimiques et présente une grande polyvalence.



Figure 7: Exemple d'une chaîne HPLC couplée à un détecteur UV-visible [33]

3.1.2. Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à la Spectrométrie de Masse (CLHP-SM)

La spectrométrie de masse désigne une méthode d'analyse qui repose sur la détermination des masses des espèces atomiques ou moléculaires individuelles. Elle permet de recueillir des informations sur la nature, la composition et la structure des espèces présentes dans l'échantillon analysé. Elle est généralement couplée à la chromatographie en phase liquide ou gazeuse [34].

Le couplage de la spectrométrie de masse à la chromatographie liquide permet de caractériser directement les composants du mélange et de les quantifier sélectivement et spécifiquement.

Le principe de la spectrométrie de masse est simple et repose sur la formation d'ions sous forme gazeuse à partir des composants de l'échantillon séparés par chromatographie liquide. Les ions sont ensuite séparés en fonction de leur rapport masse sur charge au sein d'un analyseur. Les ions obtenus sont accélérés par un champ électrique et ensuite sont déviés en fonction de leur rapport masse sur charge par un champ magnétique. Une fois séparés, les ions arrivent au niveau du détecteur qui permet la conversion du courant ionique en un courant électrique. Le traitement du signal obtenu permet la représentation des données dans un spectre de masse.

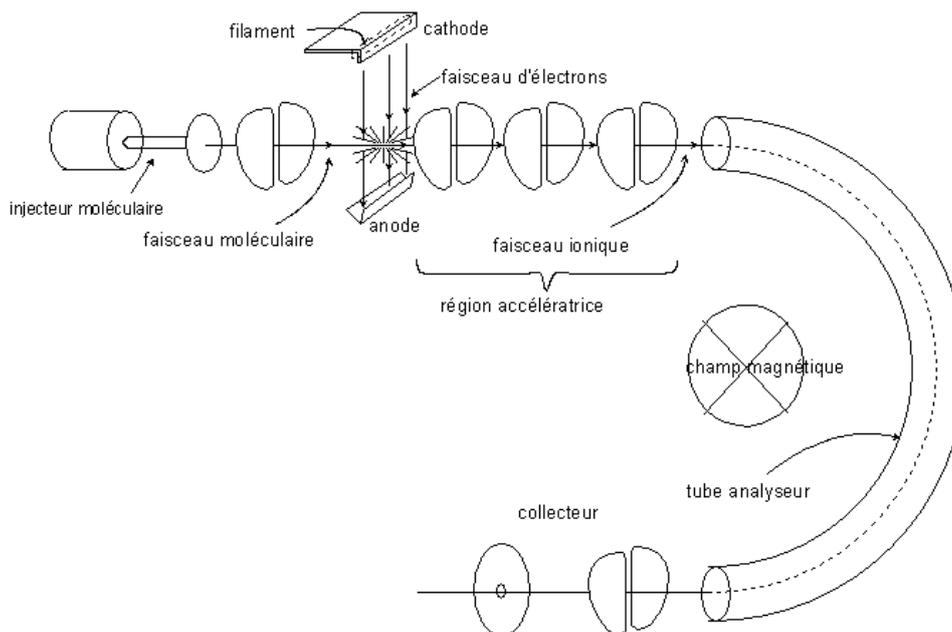


Figure 8: Schéma simplifié d'un spectromètre de masse [35]

L'ionisation des composés au sein de la chambre d'ionisation peut se réaliser de différentes manières. Voici les principales techniques :

- **L'ionisation électronique (IE).** Des électrons sont émis par un filament et sont accélérés sous une tension de 70V. Les électrons entrent en collision avec les molécules qui pénètrent dans la source et leur arrachent un électron. La molécule est alors transformée en un ion radical. $M+e^- \rightarrow M^{0+}+2e^-$. Cet ion se fragmente ensuite en fonction de son énergie interne. Ceci permet d'obtenir un spectre de masse avec de nombreux fragments et riche en informations structurales.

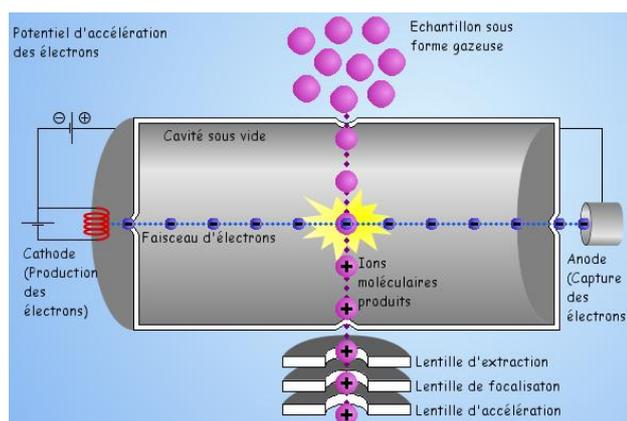


Figure 9: Schéma du principe de l'ionisation électronique [36]

Le faisceau d'électrons peut avoir une énergie de 9 à 15eV. A cette énergie, lorsque le faisceau bombarde les molécules du composé, seuls les ions moléculaires ou ions parents se forment. Cependant, la caractérisation de l'ion parent permet de déterminer la masse moléculaire exacte du composé inconnu et non une valeur

approximative. Le spectre de masse est obtenu par bombardement du composé avec des électrons dont l'énergie est de 70eV. Chaque molécule se fragmente en de nombreux fragments ioniques. Le spectre de masse est la représentation graphique du pourcentage d'abondance relative de ces fragments en fonction de leur masse. Pour comparer ces abondances, on applique au pic de base (pic le plus intense) la valeur 100. L'intensité des autres pics est donc donnée en pourcentage du pic de base.

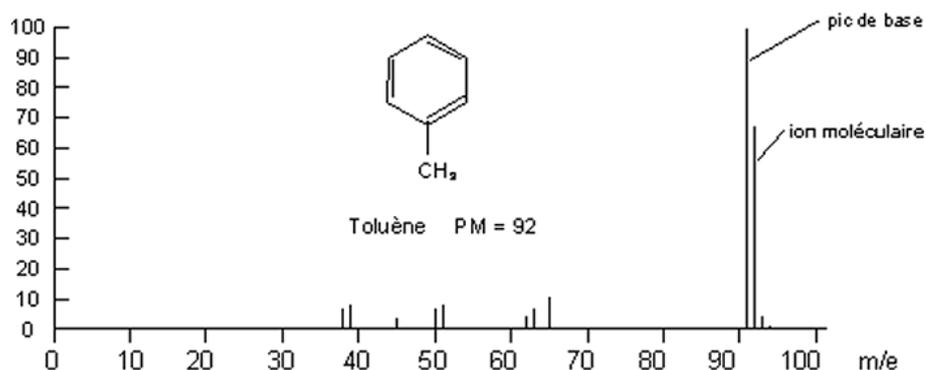


Figure 10: Exemple du spectre de masse du toluène [34]

- **L'ionisation chimique (IC).** Elle permet de confirmer le poids moléculaire d'une molécule et de détecter sélectivement certains composés d'un mélange. La limite de détection est inférieure à celle de l'IE. En plus du dispositif de l'ionisation électronique, un gaz réactif (isobutane, ammoniac, méthane) est introduit dans la source et devient ionisé par impact électronique $R+e^- \rightarrow R^{\circ+}+2e^-$. Il s'ensuit ensuite une autoprotonation du réactant $R^{\circ+}+R \rightarrow RH^{\circ+}+[R-H]^{\circ}$. Le réactant sous cette forme peut agir sur les molécules d'analyte arrivant dans la source et leur transférer un proton $RH^{\circ+}+M \rightarrow R+ [MH]^{\circ+}$.

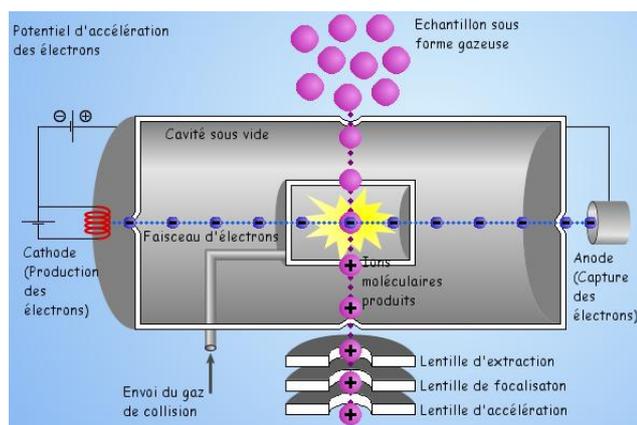


Figure 11: Schéma du principe de l'ionisation chimique [36]

- **L'ionisation par électrospray (IES).** Il s'agit d'un phénomène de désolvatation/ionisation. A pression atmosphérique, les molécules en solution sont

transformées en gouttelettes à l'extrémité d'un fin capillaire soumis à un champ électrique de 1 à 4KV. Sous l'action de ce champ le liquide chargé est émis sous forme d'un spray. Les gouttelettes sont expulsées, sous l'action d'un second courant d'air chauffé qui les sèche dans le même temps. Leur densité de charge est alors trop importante. Les gouttelettes entament alors des fissions et génèrent des ions désolvatés. Les ions sont guidés par des potentiels électriques appliqués sur des cônes successifs qui servent de barrières avec les parties en aval qui sont sous vide poussé. Les ions continuent de subir ainsi des collisions avec les molécules de gaz et de solvant complétant ainsi leur désolvatation. Cette technique permet d'obtenir des ions multichargés et une ionisation douce.

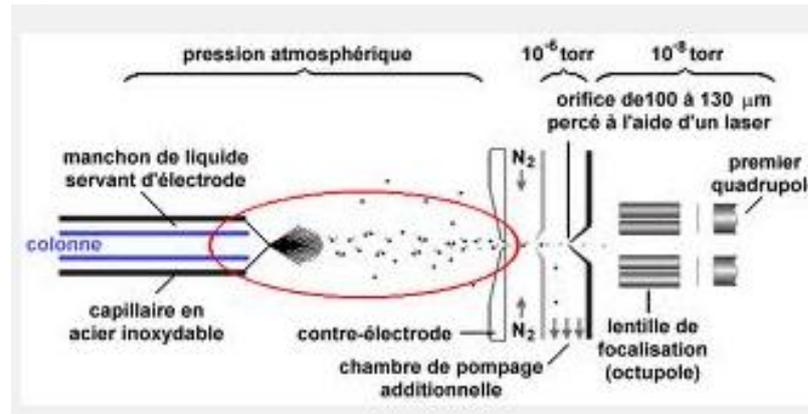


Figure 12: Schéma du fonctionnement de l'ionisation par électrospray [37]

- **L'ionisation chimique à pression atmosphérique (ICPA).** Il s'agit d'un mode d'ionisation analogue à l'ionisation chimique. Les échantillons liquides sont introduits au sein d'un nébuliseur pneumatique. Sous l'effet d'un jet d'azote ou d'air, le liquide est transformé en brouillard. Les composés sont désolvatés par l'intermédiaire d'un système de chauffage. Les molécules de la phase mobile gazeuse sont ionisées par des électrons obtenus par une couronne de décharge (électrode) et les analytes sont ionisés par les ions de la phase mobile. L'ionisation fait donc appel ici comme pour l'ionisation chimique à des réactions de type ions-molécules qui conduisent à la formation d'ions $[MH]^+$.

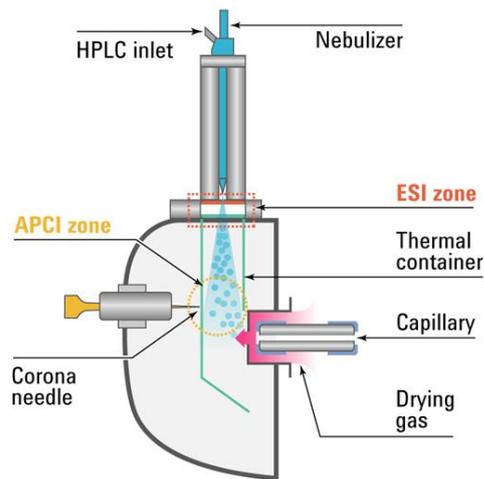


Figure 13: Schéma de l'ionisation chimique à pression atmosphérique [36]

- **La désorption-ionisation laser assistée par matrice (DILAM).** Un faisceau laser pulsé est focalisé sur un mélange matrice/échantillon cocrystallisés sur une surface métallique pour désorber et ioniser l'échantillon. Les impulsions laser sont de l'ordre de 10^6 à 10^9 watts/cm². Les molécules de la matrice absorbent l'énergie du laser, s'excitent et s'ionisent. Ces molécules ionisées vont ensuite transférer leur charge à l'échantillon. Les ions de l'échantillon peuvent être monochargés ou multichargés.

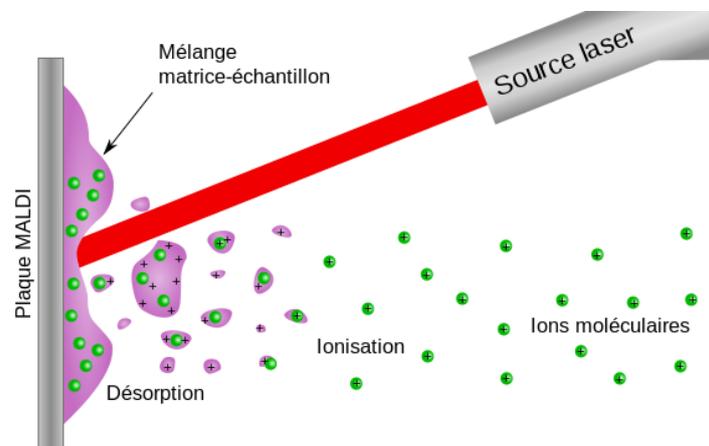


Figure 14: Schéma de l'ionisation DILAM [36]

Une fois les ions obtenus, ces derniers sont analysés par analyseurs qui permettent leur séparation et donc leur étude un par un. Plusieurs types d'analyseur existent :

- **Le quadripole :** il est constitué de 4 cylindres de même longueur et diamètre. Il y a deux barres négatives et deux barres positives qui permettent d'appliquer un courant et une fréquence donnée. Il suffit de faire varier les réglages pour sélectionner les ions d'intérêt et éjecter les autres. Il s'agit d'un système très souple avec une résolution unitaire.

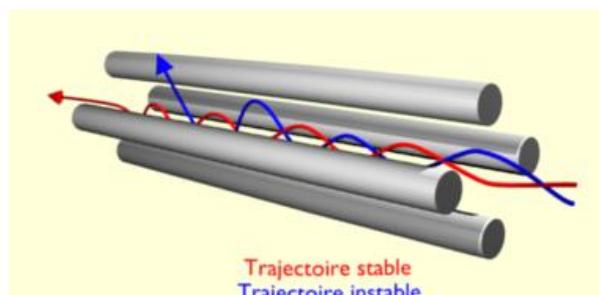


Figure 15: Schéma d'un quadripôle [36]

- **Trappe d'ions** : La préparation, l'analyse et la détection des ions se réalisent au même endroit selon des séquences temporelles qui se suivent. Trois électrodes, une électrode annulaire encadrée par deux électrodes sont présentes dans ce piège. Une tension en radiofréquence est appliquée entre l'électrode annulaire et les deux autres. Lorsque les ions sont dans ce champ, leur trajectoire radiale est stable contrairement à la trajectoire selon l'axe des z. Ainsi au centre du piège les ions ont une trajectoire en forme de 8. Il suffit donc d'effectuer un balayage de l'amplitude de la radiofréquence pour expulser les ions piégés selon l'axe des z vers le détecteur.

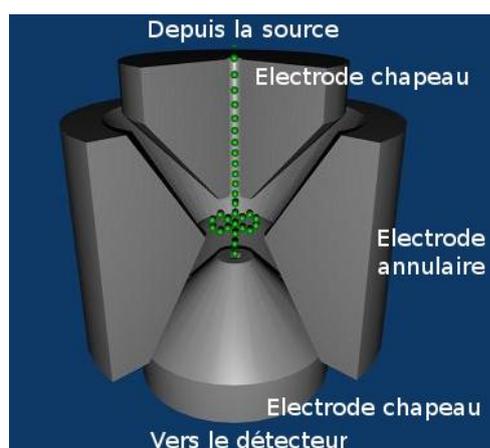


Figure 16: Schéma d'une trappe d'ion [36]

- **Le temps de vol (Time of flight) ou TOF**. Le principe de cet analyseur est basé sur le fait que l'énergie cinétique d'un ion est proportionnelle à sa masse et à sa vitesse. Un voltage est appliqué à une population d'ions interférents ce qui va entraîner l'accélération des ions. Les ions pénètrent ensuite dans un tube de vol libre de tout champ. Leur vitesse est dépendante de leur masse et leur séparation se fait en fonction de leur « temps de vol » jusqu'au détecteur. Les ions ayant un rapport masse sur charge petit arriveront les premiers au détecteur.

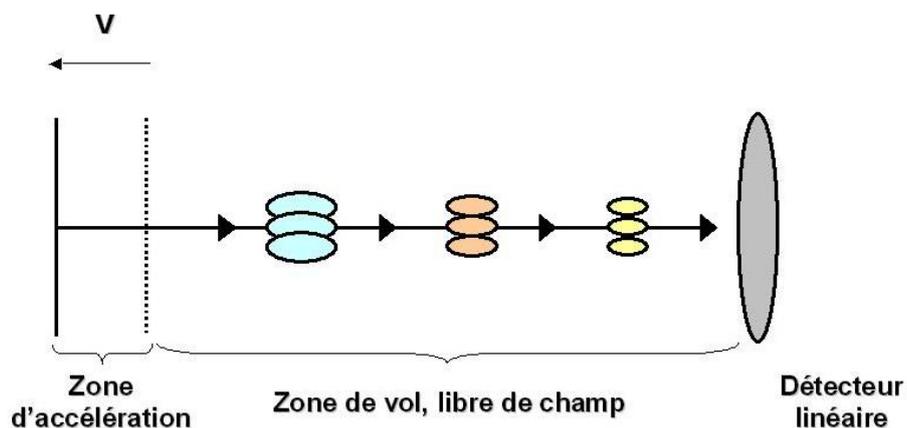


Figure 17: Schéma représentant le fonctionnement d'un analyseur TOF [36]

- **L'analyseur à secteur magnétique.** L'ion pénètre dans un espace où règne un champ magnétique uniforme et perpendiculaire au plan de la trajectoire de l'ion. De ce fait la trajectoire de l'ion se courbe et le point d'impact de l'ion c'est-à-dire sa déviation permet de connaître sa masse à partir de la charge. Le spectromètre va ainsi mesurer les distances d'impact après que l'ion a effectué un demi-cercle. Le diamètre de l'ion correspond à la distance au point d'origine et ainsi la masse est déduite en fonction de la charge de la particule.

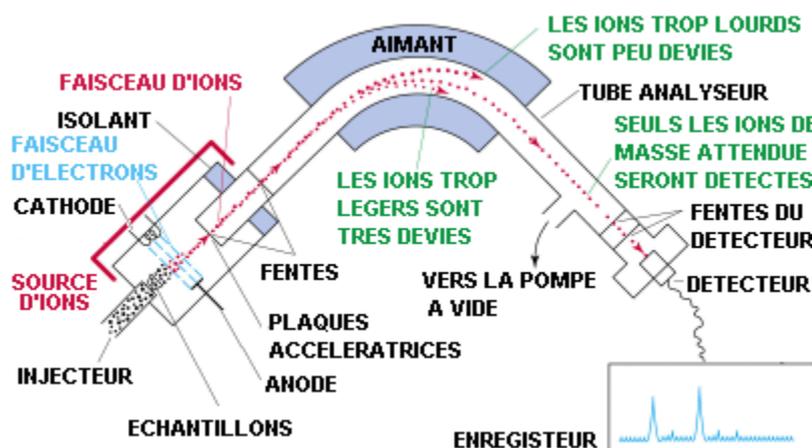


Figure 18: Schéma de l'analyseur à secteur magnétique [36]

- **L'orbitrap.** Une électrode en forme de fuseau est placée dans une électrode creuse. La forme des deux électrodes permet l'obtention d'un champ quadripolaire suivant l'axe z des électrodes. Les ions sont injectés de manière tangentielle à l'électrode centrale et se retrouvent piégés autour d'elle par la force électrostatique. L'ion va se mouvoir de façon circulaire autour de l'électrode centrale (axe xy) et selon un mouvement oscillatoire en suivant l'axe des z . Le courant induit par ces oscillations permet par une transformée de Fourier d'identifier le rapport masse sur charge des ions.

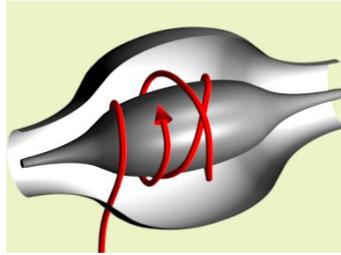


Figure 19: Schéma d'un orbitrap [36]

- **L'analyseur à résonance cyclotronique d'ion.** Il se compose d'une cellule ICR qui possède 6 plaques sous tension. Ces plaques sont isolées les une des autres. Les ions vont acquérir dans cette enceinte un mouvement circulaire uniforme (cyclotronique) d'une certaine fréquence. Lorsqu'ils sont piégés ainsi dans la cellule, les ions ont la même trajectoire mais pas la même position à un moment donné. Pour donner un mouvement d'ensemble aux ions de même rapport masse sur charge, ces derniers sont excités par un champ alternatif possédant une fréquence correspondant à leur fréquence cyclotron. Les ions sont alors accélérés, sont en phases et ont leur rayon d'orbite qui grandit. Le courant induit par le mouvement de ces ions est mesuré sur les plaques de détection. La fréquence étant proportionnelle à $1/(\text{rapport masse sur charge})$, l'inverse de la transformée de Fourier permettra donc de convertir le courant obtenu en spectre de masse.

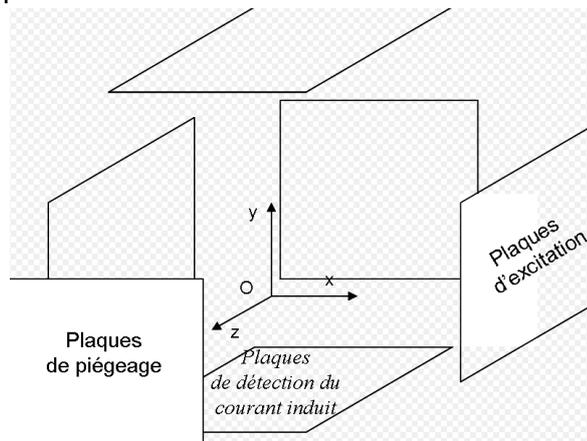


Figure 20: Schéma d'une cellule ICR cubique [36]

Plusieurs sortes de détecteurs sont également possibles. Parmi eux peuvent être trouvés le multiplicateur d'électrons, qui est le détecteur le plus courant, le multiplicateur de photons, le cylindre de Faraday et les plaques photographiques qui ne sont plus utilisées.

Le fonctionnement du multiplicateur d'électrons est le suivant : le signal est amplifié par des dynodes qui permettent d'obtenir la formation d'électrons secondaires.

Le multiplicateur de photons fonctionne de la même façon mais les électrons secondaires obtenus sont envoyés vers un écran phosphorescent où ils sont convertis en photons.

Le cylindre de Faraday est plus précis mais moins sensible. Le transfert de charge de l'ion est détecté sur une surface conductrice et le signal est amplifié.

La spectrométrie de masse est reconnue pour sa versatilité, sa sensibilité, sa sélectivité et sa capacité à être couplée aux techniques de séparation. De plus cette technique est adaptée à la détection de molécules à l'état de trace. Cependant elle nécessite que l'échantillon liquide ou solide soit transformé en un gaz dilué puisque la mesure de masse n'est possible que sur une molécule isolée.

Concernant le couplage CLHP/SM, les avantages sont :

- Analyse de molécules de grande taille et très polaires
- Pas besoin de dérivation chimique de l'échantillon
- Analyse plus rapide que la CPG/SM en général
- Volume d'injection supérieur à la CPG/SM et donc le seuil de détection est inférieur
- Méthode sensible, spécifique, sélective et rapide

3.1.3. Chromatographie Liquide Ultra Performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem Q-TOF-MS

La CLUP est une technique de chromatographie liquide, du fabricant Waters, utilisant le même principe qu'en CLHP [38]. La différence est au niveau des colonnes avec des particules de diamètres plus petits que celles utilisées pour la CLHP classique. Les colonnes sont ici plus courtes et remplies de particules d'environ 2 μ m de diamètre contre 3 à 5 μ m en CLHP classique. Par conséquent la gamme de débit utilisée peut être plus grande qu'en CLHP classique. Il est donc possible de travailler avec des débits importants ce qui augmente la vitesse d'analyse sans altérer les performances chromatographiques et en ayant une perte de charge acceptable. Les pressions exercées sont de l'ordre de 550 à 1000 bars alors qu'une CLHP classique ne peut supporter plus de 400 bars.

La CLUP permet d'améliorer la CLHP classique au niveau de la résolution, de la sensibilité et de la vitesse d'analyse. Cependant l'utilisation de forte pression nécessite plus de maintenance et diminue la durée de vie des colonnes.

L'CLUP est ici couplé à un spectromètre de masse en tandem Quadripôle-TOF. Les avantages sont ceux liés à l'utilisation d'un quadripôle et ceux liés à l'utilisation d'un TOF. A savoir :

- Haute résolution
- Haute sensibilité
- Rapidité
- Grande efficacité

3.1.4. Chromatographie Liquide couplée à la spectrométrie de masse SM/SM-Time-of-flight (TOF)

La chromatographie en phase liquide est ici couplée à une spectrométrie de masse en tandem avec un analyseur TOF. La spectrométrie de masse en tandem consiste à sélectionner par une première spectrométrie de masse un ion stable particulier issu de la source d'ion. Il s'agit de l'ion parent. Puis cet ion parent est fragmenté, au sein d'une cellule

de collision, par un gaz inerte de collision. Une deuxième spectrométrie de masse est alors réalisée sur les fragments ainsi générés [39].

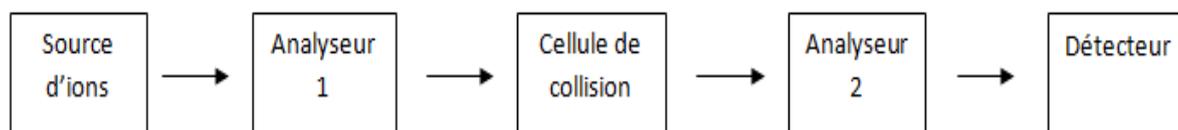


Figure 21: Principe de la spectrométrie en tandem

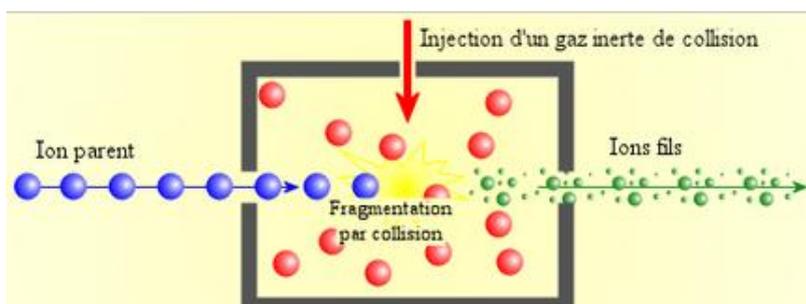


Figure 22: Principe de la fragmentation de l'ion parent [36]

L'analyseur utilisé dans cette technique est un analyseur Time of flight (temps de vol). Cet analyseur décrit au paragraphe 2.1.2, dans le principe de la spectrométrie de masse, permet de mesurer le temps que met un ion qui a été préalablement accéléré par une tension à parcourir une distance donnée. Le temps de parcours est directement proportionnel à la masse de l'ion et donc le rapport masse sur charge peut être directement mesuré par ce temps de vol.

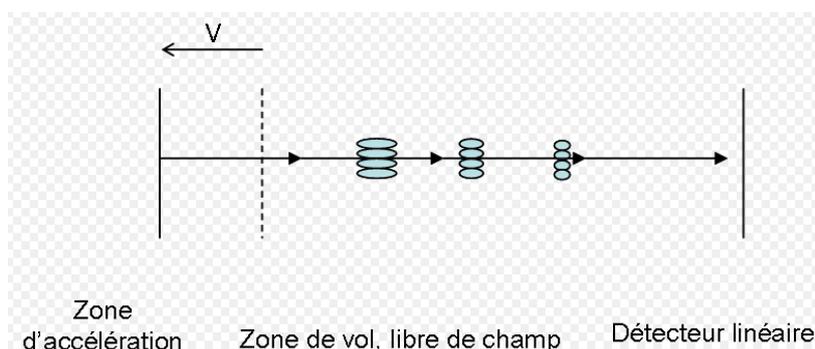


Figure 23: Schéma représentant la trajectoire d'un ion dans l'analyseur à temps de vol [36]

Cette méthode en tandem permet l'étude des filiations ioniques en apportant la preuve des voies de fragmentation par l'analyse des fragmentations des ions parents. De plus elle permet la sélection d'un ion en particulier par la séparation de composés de masses moléculaires différentes au sein d'un mélange.

3.1.5. Chromatographie liquide couplée à la détection d'aérosols chargés

Cette technique combine la chromatographie liquide et la détection d'aérosols chargés (CL-DAC). Il s'agit d'une technique relativement simple comme le décrit le schéma ci-dessous [40].

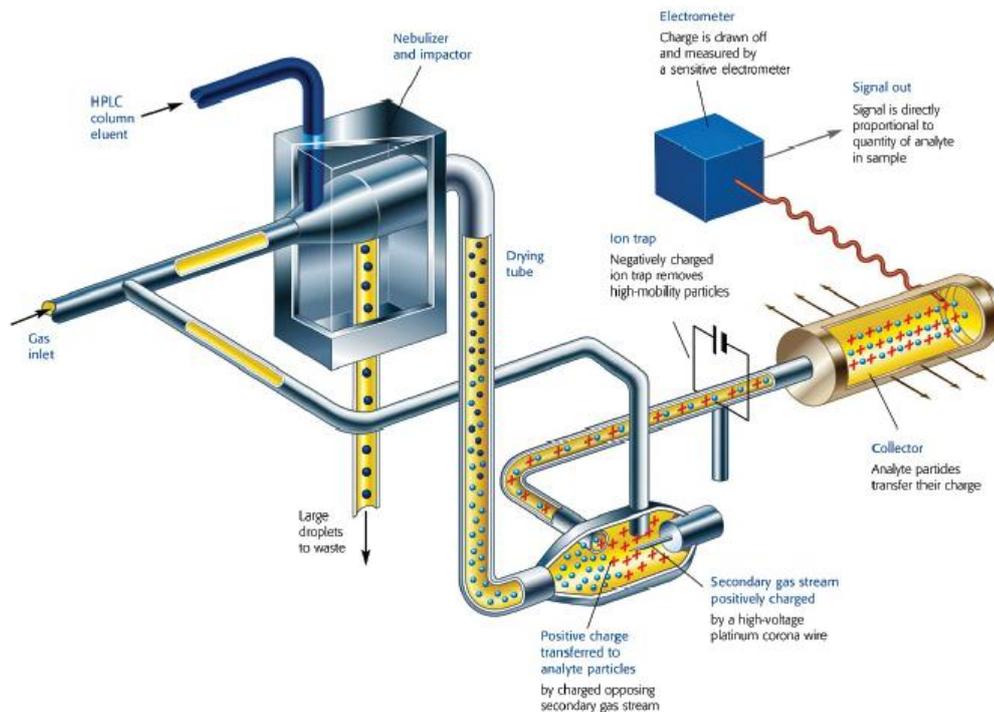


Figure 24: Principe de la détection d'aérosols chargés [41]

Ce détecteur permet de mesurer une large gamme d'analytes. Il mesure la charge associée aux particules d'analytes et cette charge est directement proportionnelle à la quantité d'analytes présents dans l'échantillon.

Dans un premier temps les analytes ayant subi la CLHP sont convertis en particules par un nébuliseur. La granulométrie augmente avec la quantité d'analytes. Puis les particules d'analytes entrent en contact avec un gaz chargé positivement. Cette collision permet le transfert de la charge du gaz à l'analyte. Plus les particules sont grandes et plus la charge est grande. Les particules sont ensuite acheminées vers un collecteur. La charge y est mesurée par un électromètre très sensible. Le signal généré est directement proportionnel à la quantité d'analytes.

Ce détecteur permet de détecter des analytes non volatiles ou semi-volatiles, d'avoir une réponse constante et une sensibilité inférieure au nanogramme. De plus, il est compatible avec des conditions de gradients et peut être utilisé avec une CLHP ou une CLUP.

3.1.6. Chromatographie sur Couche Mince (CCM)

Cette méthode très simple à mettre en œuvre, de faible coût et rapide permet au niveau des lieux d'arrivage des médicaments d'effectuer un contrôle même si ce lieu ne bénéficie pas de laboratoire d'analyse et de personnes qualifiées pour effectuer des analyses. On peut ainsi traiter un grand nombre d'échantillons et obtenir des résultats fiables [42].

Il s'agit d'une méthode de chromatographie plane dont la phase mobile est un liquide. Elle permet de séparer les composés ou les purifier.

Son mode de fonctionnement est simple. Une plaque de CCM est un support en verre ou en aluminium recouvert sur une face par une phase stationnaire en couche uniforme. Cette phase stationnaire est en général de la silice. Il est possible d'y intégrer un agent de fluorescence pour permettre une lecture en Ultraviolet si les composés de l'échantillon ne sont pas colorés. Au début de l'analyse un trait au crayon à papier est tracé horizontalement à un centimètre du bas de la plaque CCM. Puis à l'aide d'un capillaire, des dépôts sont réalisés sur le trait tracé. Ces dépôts correspondent à l'échantillon à analyser et aux témoins de comparaison. Parallèlement l'éluant ou phase mobile est préparé dans une cuve en verre sur 5mm de hauteur et la cuve est laissée à saturation. Puis la plaque est déposée debout (verticalement) dans la cuve et les composés vont alors être entraînés, par capillarité, en suivant la migration de l'éluant sur la plaque. Lorsque celui-ci arrive en haut de la plaque, celle-ci est sortie de la cuve et le front du solvant est repéré par un trait. L'éluant est laissé à évaporer. Puis, la révélation des migrations a lieu. Celle-ci peut se faire sous lumière Ultraviolet si la phase mobile contient un agent fluorescent, par pulvérisation de vanilline sur la plaque ou par pulvérisation de permanganate de potassium. Par comparaison avec les témoins (si la migration d'un composé est au même niveau que celle d'un témoin) on peut alors conclure quant à l'identité des différents composants ou on peut mettre en évidence des impuretés.

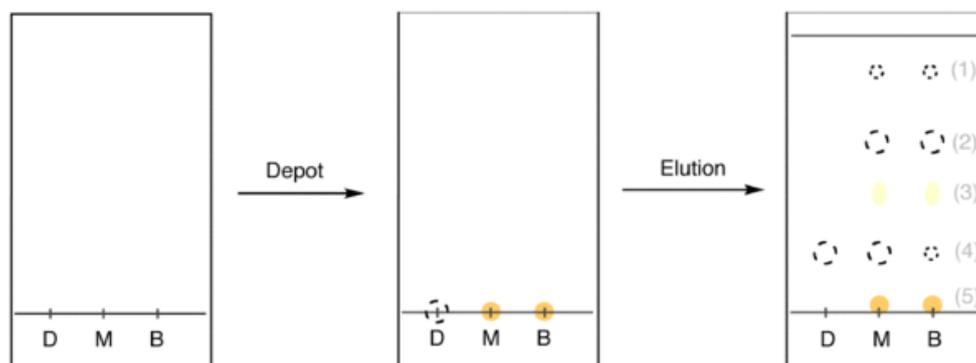


Figure 25: Illustration du fonctionnement d'une CCM [43]

La CCM est donc une méthode rapide (1 à 2h), simple à exécuter, de faible coût et présentant une sensibilité de l'ordre du microgramme. Elle permet de déterminer la pureté d'un médicament. Cependant elle ne permet pas de quantifier les composés séparés et

d'identifier les impuretés inconnues ou les composés à l'état de trace. En termes de contrefaçon, elle permet d'identifier un médicament contrefait si sa tâche de migration diffère de celle du « vrai médicament » mais elle ne peut en indiquer la cause.

3.2. Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG)

D'après la Pharmacopée Européenne, il s'agit d'une « technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et un gaz vecteur, comme phase mobile, qui traverse cette phase stationnaire. Elle est applicable aux substances, ou dérivés de substances, qui se volatilisent dans les conditions de température utilisées. La CPG est fondée sur les mécanismes d'adsorption, de distribution de masse ou d'exclusion » [44].

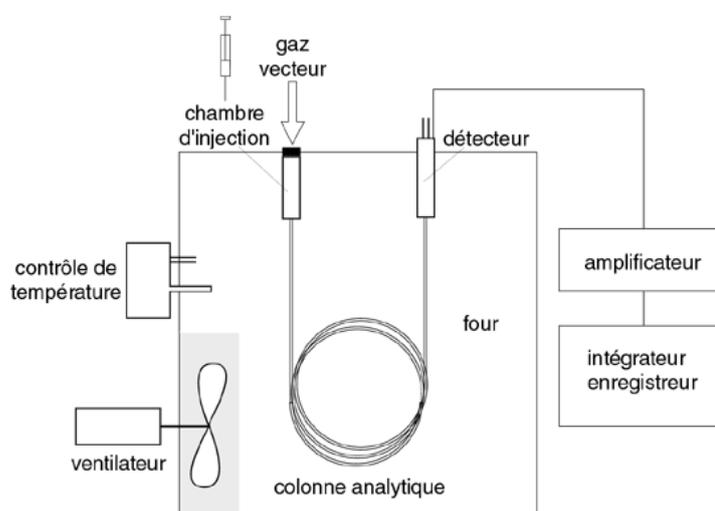


Figure 26: Schéma d'un chromatographe en phase gazeuse [45]

Cette méthode est une méthode de séparation des composés gazeux ou susceptibles d'être volatilisés par chauffage sans décomposition. Elle est qualitative et quantitative.

L'échantillon à analyser est introduit au moyen d'une seringue spéciale à travers une pastille d'injection (septum), à l'intérieur de l'injecteur, au sein de la chambre de volatilisation. Le transfert du soluté est rapide et total et l'injection se fait à travers un tube en verre appelé liner. Le gaz vecteur inerte préchauffé par un capillaire arrive par l'extrémité du tube et entraîne le soluté dans la colonne située à l'extrémité dans le four de l'appareil. La température de l'injecteur doit permettre la volatilisation instantanée de l'échantillon mais ne doit pas être excessive pour ne pas dégrader certains composés. Le four permet l'analyse avec une température isotherme ou une température programmée (gradient de température). Deux types de colonnes peuvent être utilisés :

- La colonne remplie est en acier inoxydable ou en verre, le diamètre interne est de quelques millimètres et la longueur ne dépasse pas les 6m. Au sein de cette colonne

se trouvent des billes de silices qui sont des granules de support imprégnées de phase stationnaire.

- La colonne capillaire est constituée d'une couche de polyimide et d'une couche de silice fondue sur laquelle repose la phase stationnaire. Cette colonne ne contient donc pas de billes de support. Sa longueur varie de 10 à 100m et son diamètre interne de 0,05mm à 0,70mm. Les colonnes capillaires sont les plus utilisées. Par comparaison aux colonnes remplies, les colonnes capillaires nécessitent l'injection de faibles quantités d'analytes. C'est pourquoi au niveau de l'injecteur on peut utiliser un mode, le mode Split (diviseur), pour ne pas surcharger la colonne. Ce mode permet de contrôler la quantité injectée par un système d'ouverture et de fermeture de vanne au niveau de l'injecteur.

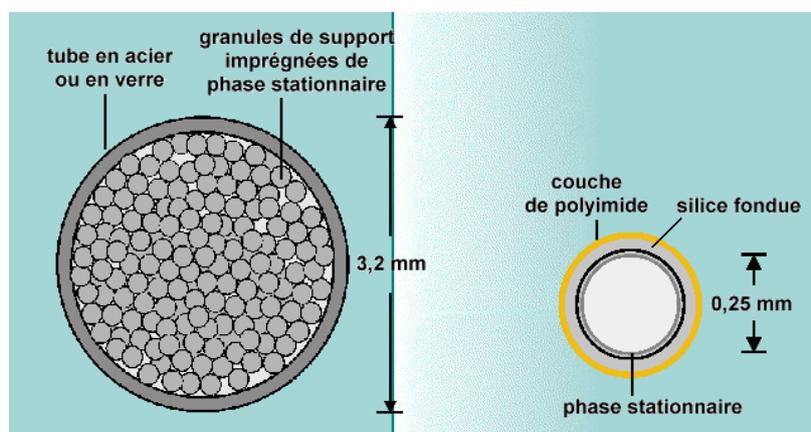


Figure 27: Schéma non à l'échelle d'une colonne remplie à gauche et d'une colonne capillaire à droite [46]

Les avantages d'une colonne remplie par rapport à une colonne capillaire sont :

- Une analyse plus rapide
- Une très grande efficacité
- Une perte de phase stationnaire (bleeding) moins importante
- Une meilleure limite de détection

La phase stationnaire en fonction de son caractère polaire ou apolaire permet de retenir plus longtemps les composés dans la colonne et permet ainsi leur séparation. Ainsi en présence d'une phase stationnaire polaire, les composés polaires sont plus retenus que les composés apolaires au sein de la colonne et sortiront donc de la colonne plus lentement. Inversement pour une phase stationnaire apolaire.

Une fois que l'échantillon passe dans la colonne, ses composés sont séparés et sont détectés en sortie de colonne par des détecteurs. Le signal obtenu est ensuite amplifié et traité par un intégrateur-enregistreur. Le résultat se présente sous forme de chromatogramme avec des pics séparés qui correspondent chacun à un composé de l'échantillon. L'air sous la courbe des pics est proportionnel à la concentration des composés dans le mélange.

Plusieurs types de détecteurs sont possibles :

- Les détecteurs universels ou semi-universels qui donnent une réponse pour chaque soluté
- Les détecteurs sélectifs qui répondent à une série de composés ayant des propriétés chimiques ou physiques communes.

Parmi les détecteurs non sélectifs, peuvent être cités le catharomètre, le détecteur à ionisation de flamme (FID) et l'infrarouge à transformée de Fourier et le Spectromètre de masse.

Parmi les détecteurs spécifiques, nous pouvons citer le détecteur à capture d'électrons, le détecteur thermo-ionique et le détecteur à photométrie de flamme.

La CPG offre une grande adaptabilité de par un choix important de phases stationnaires, de débit et de température. Elle utilise des méthodes de détection très sensibles. De même, la CPG utilise un gaz vecteur inerte ce qui évite les interactions entre l'échantillon et la phase mobile à l'inverse de la CLHP. Il est à noter que les gaz ont une viscosité 100 fois moins importante que celle des liquides et, de ce fait, l'analyse est plus rapide.

La simplicité du couplage CPG/MS, la constitution de banques de données de spectres de masses et le développement des algorithmes permettant la comparaison entre le spectre de masse d'un composé inconnu et les spectres de ces banques de données, ont permis la généralisation de la méthode dans les laboratoires d'analyses.

3.2.1. Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

La chromatographie en phase gazeuse est une méthode séparative permettant d'isoler les composés présents dans un mélange. L'analyse d'un mélange complexe sans cette étape serait impossible [47].

Le principe de la CPG/SM est le même que pour la spectrométrie de masse couplée à l'CLHP.

Les avantages de la technique CPG/MS sont les suivants :

- Analyses de molécules volatiles
- Moins onéreuse que l'HPLC/MS
- Développement de la méthode facile et facilité du couplage avec la CPG

Cependant cette méthode nécessite de dériver les analytes. En effet, la dérivation chimique est nécessaire pour analyser les composés peu volatiles car trop polaires. Les hydrogènes échangeables peuvent être responsables de liaisons hydrogènes avec les parois de verre de l'insert ou de la phase stationnaire de la colonne ce qui entraîne des traînées de pics dans le chromatogramme.

3.3. Spectrométrie par torche à plasma couplée à la spectrométrie de masse

Cette technique est connue sous le nom anglais Inductively Coupled Plasma/Mass Spectrometry (ICP/MS) [48].

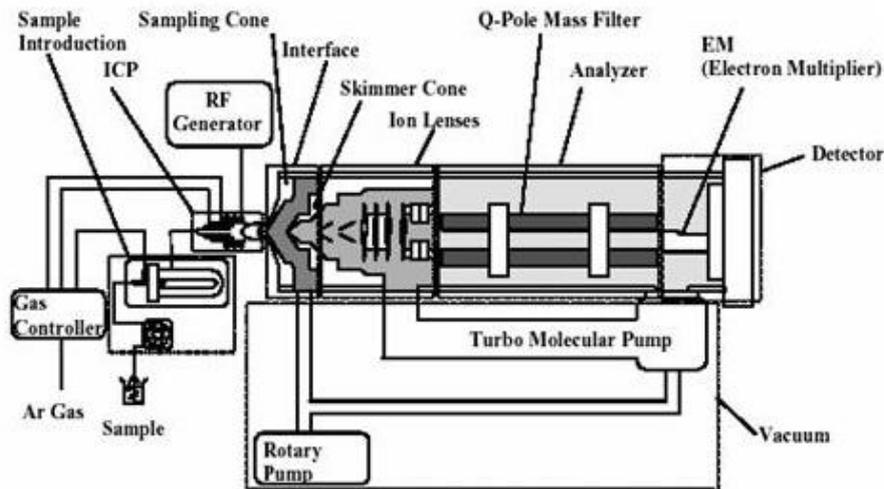


Figure 28: Schéma général de l'ICP/MS [48]

Le principe de la méthode est le suivant :

L'échantillon est introduit dans le système d'injection qui est soit un nébuliseur soit une ablation laser. Le but du système est d'assurer une ionisation efficace de l'échantillon au sein du foyer plasma. Le nébuliseur génère un aérosol le plus fin possible. L'échantillon est aspiré à 1mL/min à débit constant. Du gaz Argon appliqué à un débit de 1mL/min permet la fragmentation du liquide en gouttelettes. Les gouttelettes passent dans la chambre de spray refroidie à 4°C et sous pression positive. La sélection des gouttelettes se fait en fonction de leur taille, on parle de lisser les « à-coups » de l'injection. Seules les gouttelettes les plus fines (5-10µm de diamètre) sont sélectionnées. Les plus grosses sont éjectées du circuit. Les gouttelettes sélectionnées sont transportées jusqu'à l'injecteur de la torche plasma. Cette étape constitue le talon d'Achille du système. En effet, 1 à 2% seulement de l'échantillon sera transmis au plasma.

La torche plasma est la source d'ionisation. Le plasma est le quatrième état de la matière, il s'agit d'une soupe d'électrons extrêmement actifs dans laquelle baignent des noyaux d'atomes chargés. Il est globalement neutre, très conducteur et possède des propriétés lumineuses. Les gouttelettes arrivent au niveau de l'injecteur dont le débit d'Argon à 1mL/min permet le transfert de l'échantillon dans la torche. La torche plasma est formée dans un tube externe et médium par de l'Argon à 12-17mL/min qui génère le plasma. C'est une bobine de cuivre qui va permettre la formation du foyer de plasma. Le courant appliqué sur cette bobine est de 750 à 1500W et 27 à 40MHz ce qui crée un intense champ magnétique à la base de la torche. Lors de l'injection de l'Argon, le fort voltage arrache quelques électrons qui sont accélérés par le fort champ magnétique. Ces électrons percutent alors d'autres atomes d'Argon arrachant d'autres électrons et créant une réaction en chaîne.

Le plasma est donc constitué d'atomes d'Argon, d'ions Argon et d'électrons. Dans cette torche, l'aérosol est séché, les particules sont décomposées et dissociées et les éléments sont atomisés et ionisés. L'analyte est transféré au spectromètre de masse sous forme cationique. Les ions obtenus arrivent ensuite au niveau du système de focalisation des ions.

Le système de focalisation des ions a deux rôles. Il transfère les ions du plasma à pression atmosphérique jusqu'au spectromètre de masse sous vide poussé et il permet de stopper les particules, les espèces neutres et photons. Il y a deux possibilités, soit une butée métallique reliée à la terre, soit un système de lentilles éjectant les espèces indésirables hors du faisceau d'ion légèrement désaxé. La chute de pression va permettre d'exclure les électrons plus petits que les cations. Un faisceau d'ions de charge positive est alors généré par répulsion des ions les uns des autres. Le guidage des ions se fait par un système de lentilles sous tension.

Les ions arrivent ainsi jusqu'à l'analyseur par vide poussé ou la séparation des ions se fait en fonction de leur ratio masse/charge. Plusieurs technologies sont possibles. Parmi elles, il y a le Quadrupole système le plus utilisé en routine. Il est constitué de 4 cylindres de même longueur et diamètre. Il y a deux barres négatives et deux barres positives qui permettent d'appliquer un courant et une fréquence donnés. Il suffit de faire varier les réglages pour sélectionner les ions d'intérêt et éjecter les autres ions. Une autre technologie est la collision reaction cell qui consiste à éliminer les interférences poly-atomiques. Ce multipôle est placé entre le système de focalisation et le quadrupole. Il y a une pressurisation de la chambre par NH_3 , CH_4 , H_2 ou He_2 qui va permettre la conversion des ions interférents en nouvelles entités poly-atomiques non interférentes dont le ratio m/z ne subit pas d'interférence. La technologie Time of Flight (ToF) peut être utilisée également. Elle est basée sur le fait que l'énergie cinétique d'un ion est proportionnelle à sa masse et à sa vitesse. Un voltage est appliqué à une population d'ions interférents ce qui va entraîner l'accélération des ions. Leur vitesse est dépendante de leur masse et leur séparation se fait en fonction de leur « temps de vol » jusqu'au détecteur.

L'ICP/MS permet la quantification d'éléments toxiques (dosage de métaux) et d'étudier les médicaments contenant des métaux et/ou des toxiques métalliques.

Les avantages de cette méthode sont :

- Une analyse multi-élémentaire
- Une méthode très sensible
- Une analyse de la quasi-totalité des éléments de la classification périodique de Mendeliev
- Une analyse différentielle des isotopes

Malgré ces avantages la technique présente également des inconvénients :

- Une salle blanche est indispensable
- Le prix d'achat est élevé
- Le prix de l'analyse car l'analyse utilise un gaz rare (Argon)

3.4. Microscope Electronique à Balayage (MEB) et Microanalyse X



Figure 29: Exemple d'un MEB

- Principe d'un MEB [49]

Le principe du MEB consiste à envoyer, via une cathode, un faisceau d'électrons finement focalisé balayer la surface d'un échantillon. Ces électrons qui irradient la surface de l'échantillon pénètrent profondément dans le matériau et affectent un volume appelé « poire d'interaction ». Le volume de cette poire dépend du numéro atomique moyen de l'échantillon et de l'énergie des électrons incidents. Ceci va provoquer l'émission d'électrons secondaires, rétrodiffusés et de Rayons X. Ces interactions électrons/matière constituent des signaux qui sont détectés et envoyés sur un écran cathodique sous forme d'un signal modulé en intensité pour former une image de l'échantillon. Le grandissement est déterminé par le rapport de la largeur de balayage de l'écran à la largeur de balayage de la sonde sur l'échantillon.

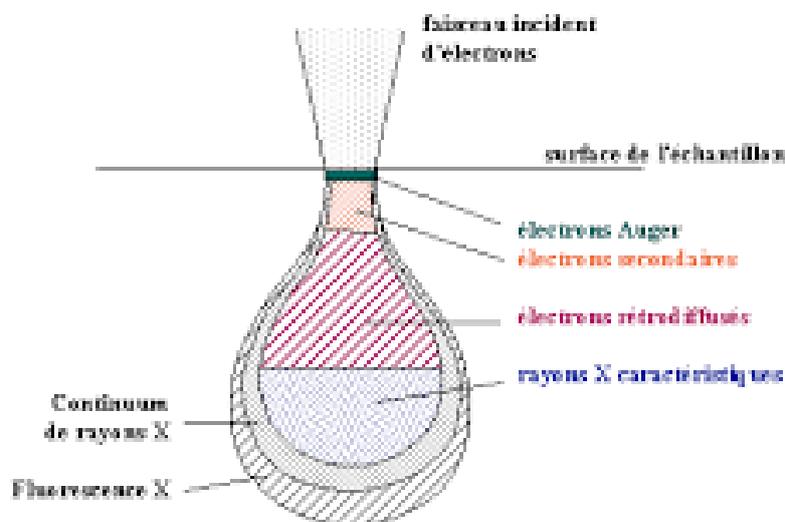


Figure 30: Poire d'interaction [49]

La figure ci-dessous illustre l'ensemble des radiations pouvant être émises lors de l'interaction entre le faisceau d'électrons et l'échantillon. Toutes ces radiations sont produites simultanément et rendent possibles à la fois l'observation et l'analyse d'un objet choisi (par exemple : des inclusions sur une surface de rupture).

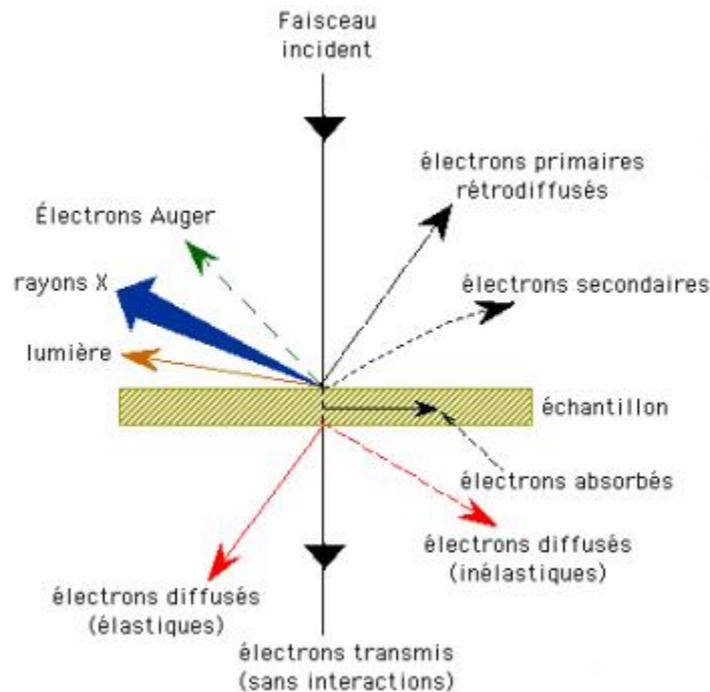


Figure 31: Illustration des radiations émises lors du contact faisceau d'électrons/échantillon [49]

Toutes les radiations lors du contact entre le faisceau d'électron et l'échantillon sont produites simultanément. Ceci permet l'observation et l'analyse d'un objet choisi.

3 détecteurs sont présents sur un MEB :

- Un détecteur d'électrons secondaires
- Un détecteur d'électrons rétrodiffusés
- Un détecteur de photons X

Les électrons secondaires appartiennent à l'échantillon, ils sont créés par le passage d'un électron incident près d'un atome. Ils sont arrachés à la matière sous l'effet du faisceau d'électrons primaires. Ces derniers sont faiblement énergétiques 50 eV maximum. Par cette faible énergie, seuls les électrons secondaires émis proche de la surface peuvent s'échapper de l'échantillon et être captés par le détecteur.

Les électrons rétrodiffusés appartiennent au faisceau incident. Les électrons incidents subissent une réflexion sur les atomes de la cible. Leur énergie est équivalente à celle du faisceau incident et est donc plus importante que celle des électrons secondaires. Ainsi les électrons rétrodiffusés peuvent provenir d'une plus grande profondeur que les électrons secondaires. Le nombre d'électrons rétrodiffusés est fonction de la nature de la cible et plus précisément croît avec le numéro atomique des atomes de la cible.

Les Rayons X ou photons X permettent par leur émission à un atome qui est ionisé sous l'impact du faisceau incident, de revenir à l'état fondamental. Quand un électron d'une couche interne d'un atome a été éjecté, un électron d'une couche externe va prendre sa place. La différence d'énergie entre ces deux couches provoque l'émission d'un Rayon X.

Les Rayons X ont une énergie caractéristique de chaque élément qui les a émis et sont recueillis et classés suivant leur énergie. Ceci permet de collecter des informations sur la constitution de l'échantillon.

Le canon à électrons est la source du faisceau d'électrons primaires qui est envoyé sur l'échantillon.

La colonne électronique est essentiellement constituée de trois lentilles magnétiques qui focalisent le faisceau d'électrons en un faisceau très fin. La colonne contient également des bobines de balayages permettant de balayer la surface de l'échantillon avec le faisceau d'électrons. Ces bobines sont positionnées perpendiculairement de manière à faire parcourir des lignes au faisceau de la même manière que dans une télévision.

Les détecteurs permettent de détecter les électrons secondaires, les électrons rétrodiffusés et les rayons X.

L'image est obtenue en déplaçant le faisceau d'électrons primaires point par point sur la surface de l'échantillon. L'image est reconstruite en utilisant le signal généré par les différents détecteurs.



Figure 32: Exemple d'une image obtenue par MEB [49]

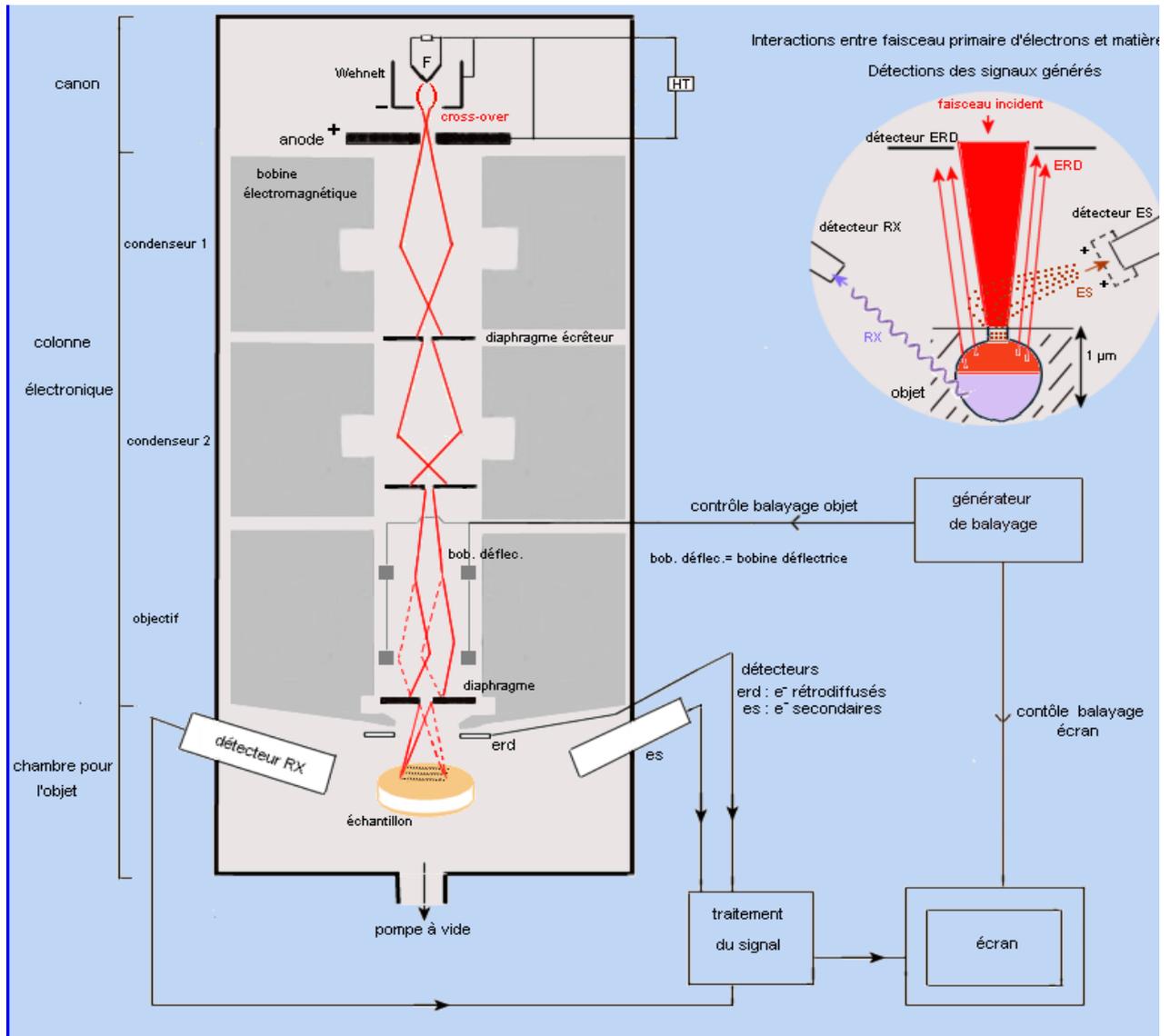


Figure 33: Schéma de fonctionnement d'un MEB [50]

Le MEB permet d'effectuer l'étude de la morphologie d'un échantillon via les détecteurs d'électrons secondaires et l'étude de la composition d'un échantillon via les détecteurs d'électrons rétrodiffusés. On peut donc faire de l'analyse qualitative et quantitative.

Les échantillons que l'on peut étudier sont des échantillons solides ou liquides. Les échantillons gazeux sont exclus car le MEB fonctionne sous vide pour que le faisceau d'électrons primaires ne rencontre pas d'obstacles avant d'être focalisé sur l'échantillon.

- Principe de la Microanalyse X [49]

L'analyse des rayons x permet d'obtenir des informations sur la nature chimique de l'atome sous forme de spectre. On peut identifier ainsi les différents éléments contenus dans l'échantillon.

Lorsqu'un électron incident éjecte un électron d'une couche interne d'un atome, l'atome devient excité. Il revient à son état fondamental par transitions électroniques et libère de

l'énergie sous forme de rayons X dont les longueurs d'ondes et les énergies sont caractéristiques de l'atome.

En traçant l'intensité (nombre de photons) en fonction de l'énergie, on obtient ainsi le spectre de l'échantillon. En comparant les pics avec la banque de donnée, on identifie les différents éléments de l'échantillon. De plus, par les calculs, il est possible de quantifier ces éléments.

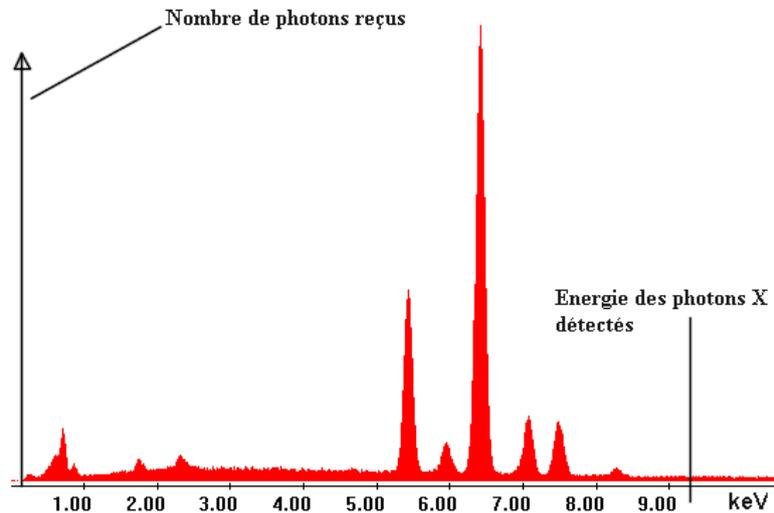


Figure 34: Image d'un spectre obtenu par microanalyse X [49]

Généralement les résultats obtenus par MEB et microanalyse X sont couplés à ceux obtenus par la diffraction des Rayons X. Cette méthode permet d'identifier et de quantifier les atomes présents dans l'échantillon et la diffraction des Rayons X permet, si on connaît les atomes présents, de déterminer le type de molécule qui contient ces atomes. Les deux techniques combinées permettent donc d'identifier un mélange de poudre.

3.5. Diffraction des rayons X sur une poudre

La diffraction des rayons X se réalise en laboratoire avec un tube à rayon X ou au synchrotron (ESRF). Elle est complémentaire de la microscopie électronique à balayage [51].

La production des rayons X se fait par un tube scellé sous vide. Un faisceau d'électrons est émis par une cathode (-) grâce à un filament de tungstène chauffé à 2400°C. Les électrons sont ensuite accélérés par une haute tension continue de 20 à 50kV et viennent frapper une pièce métallique qui est l'anode (+) refroidie par eau. L'anode ou anticathode peut être du cuivre, du fer, du cobalt, de l'argent, Molybdène ou du tungstène. Cette anode émet le rayonnement X sous l'effet du bombardement électronique. La distance entre la cathode et l'anode est de 9mm. Les rayons X sortent par une fenêtre de béryllium d'épaisseur 0,3mm. Il s'agit d'un élément léger transparent au rayon X.

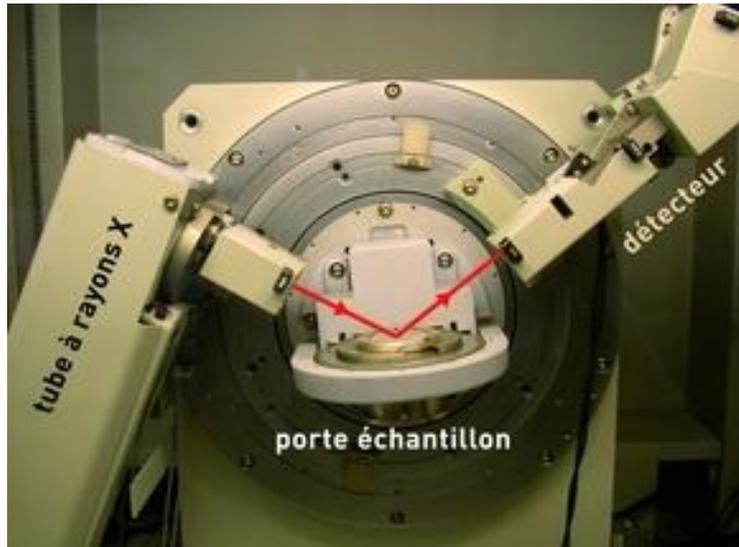


Figure 35: Principe d'un diffractomètre de rayons X [51]

Les rayons X sont ensuite dirigés sur l'échantillon. Celui-ci selon le type de diffractomètre peut être fixe ou mobile. Par l'interaction entre la lumière et la matière, les rayons X peuvent être déviés de différentes façons. L'ordre des atomes dans un cristal est observable si la longueur d'onde du faisceau émis est du même ordre de grandeur que les distances entre les atomes. Un cristal est un empilement périodique d'atomes. Quand il est irradié par les rayons X, chaque atome du cristal diffuse une onde qui se dirige dans toutes les directions. Ces ondes interfèrent et permettent de visualiser sur une image numérique ou un film photographique des tâches caractéristiques de la structure du cristal. La diffraction des rayons X est la diffusion élastique des rayons X (effet Thomson). Il s'agit d'une réémission sans changement d'énergie du rayon X par les électrons des atomes quel que soit l'état de la matière. C'est un phénomène d'interférence entre les ondes diffusées par les atomes qui se concentrent dans des directions particulières de l'espace.

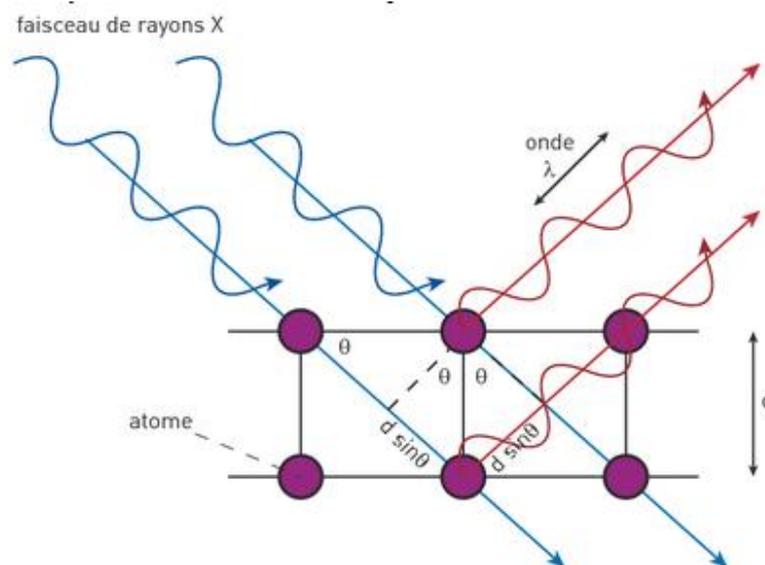


Figure 36: Principe de la diffraction des rayons X sur un plan réticulaire [52]

Si les rayons diffusés sont en phase, on obtient un signal, ils diffractent. Si les rayons diffusés ne sont pas en phase, il n'y a pas de signal et pas de diffraction.

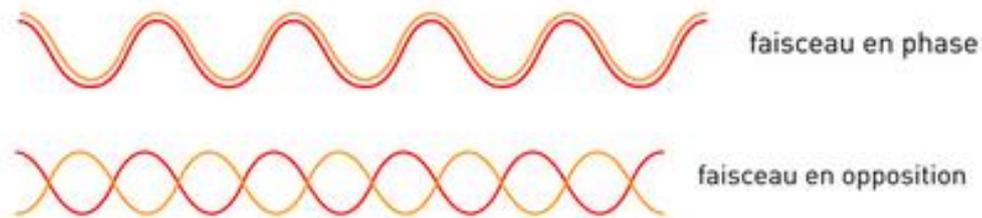


Figure 37: Type de faisceaux diffusés [52]

Un cristal possède une famille de plans réticulaires qui agissent comme des miroirs pour le faisceau de rayons X mais dans certaines directions seulement. Selon l'angle de l'échantillon (θ) par rapport aux rayons X, les rayons diffractés ont des positions différentes qui permettent de déterminer les distances réticulaires entre les plans et leur orientation. Les directions de diffraction ne dépendent que du réseau du cristal et le motif n'intervient que dans la valeur de l'amplitude, donc de l'intensité diffractée. L'intensité du signal observé dépend du type d'atomes qui constituent ces plans.

La diffraction des rayons X sur poudre se fait de la même façon. Une poudre est un ensemble de microcristaux de quelques micromètres. L'orientation des grains est quelconque et distribuée de façon homogène dans tout le volume de la poudre. Dans cette poudre il existe toujours des plans réticulaires en position de diffraction.

En expérimentation, il y a deux étapes. La première est l'étude de la position des faisceaux diffractés qui permet de déterminer le paramètre de maille et le type de réseau du cristal. La seconde est la mesure des intensités des faisceaux diffractés qui renseigne sur la position des atomes dans la maille.

La détection des rayons X se fait par des détecteurs ponctuels d'impulsions. Parmi eux, on trouve les compteurs Geiger-Muller, les compteurs proportionnels, à scintillations, à semi-conducteurs, les compteurs linéaires ou courbes à localisation d'impulsion. Ces dispositifs sont associés à une chaîne électronique qui amplifie le signal. Elle est pilotée par logiciel pour la mesure et le traitement des données. Ceci permet d'obtenir un diffractogramme d'un composé pur ou un d'un mélange (poudre). Le diffractogramme est caractéristique de la phase étudiée. Il s'agit de la signature d'une structure d'un composé donné. Ainsi la méthode permet la caractérisation de phases (composé pur ou mélange de poudre). Elle permet de déterminer les distances réticulaires et la taille des cristallites.

La méthode utilise des bases de données et des logiciels de reconnaissance de phase telle que le JCPDS (Joint Committee for Powder Diffraction Standards) ou le fichier ICDD (International Center for Diffraction Data). Par comparaison des intensités et de la position des pics, obtenus sur le diffractogramme avec les fiches répertoriées, on peut identifier notre échantillon inconnu. La MEB permet de rendre ce processus plus rapide et plus sûr. En effet, la microanalyse X permet d'identifier les atomes présents dans l'échantillon. Sur le logiciel de

recherche de phase, on peut renseigner les atomes en présence et exclure les atomes absents de l'échantillon. Ceci facilite l'opération d'identification et la rend plus précise.

Les avantages de la méthode sont :

- Identifier la maille cristalline
- Identifier la structure atomique
- Identifier les composés d'un mélange de poudre

Les inconvénients sont :

- Nécessité d'avoir des cristaux
- Appareils coûteux

3.6. Spectrométrie par fluorescence des rayons X

Il s'agit d'une méthode d'analyse permettant la détection et la quantification des éléments présents dans un échantillon liquide, solide ou en poudre. Elle permet le dosage des éléments dont le numéro atomique est supérieur ou égal à 13 [51].

Les rayons X sont des radiations électromagnétiques de 0,1 à 50 °Å et qui sont émis par bombardement de la surface d'un échantillon par des rayons cathodiques (faisceau d'électrons accélérés).

Deux sources de rayons X sont possibles :

- Les tubes à rayon X comme le tube Coolidge : les électrons sont émis par un filament de tungstène chauffé par un courant (cathode). Ces électrons sont accélérés par une tension centrée sur une cible de métal (anode) refroidie par de l'eau.
- Les sources radioactives : les radio-isotopes sont utilisés comme source monochromatique qui permet l'excitation sélective de certains éléments. Ce sont les rayonnements gamma émis par les noyaux radioactifs de certains atomes qui arrachent les électrons des couches profondes des atomes et induisent ainsi la fluorescence de ces atomes.

Le principe est simple. Sous l'action d'un photon incident de la région des rayons X, un électron des couches internes d'un atome de l'échantillon est arraché. L'atome se retrouve dans un état instable. Pour retrouver la stabilité de l'atome, des électrons des couches externes vont venir combler les trous des électrons arrachés. La différence d'énergie entre les couches de départ et d'arrivée de l'électron est libérée sous forme de rayonnement électromagnétique de haute énergie. On parle de la fluorescence des rayons X. La fluorescence d'un des éléments de l'échantillon excité par un faisceau incident peut jouer également le rôle de faisceau incident sur un autre élément et provoquer une fluorescence secondaire.

Le spectre des rayons X fluorescents obtenu pendant ce processus révèle des pics caractéristiques. Les énergies de ces pics permettent d'identifier les éléments présents dans l'échantillon et leur intensité détermine la concentration de ces éléments.

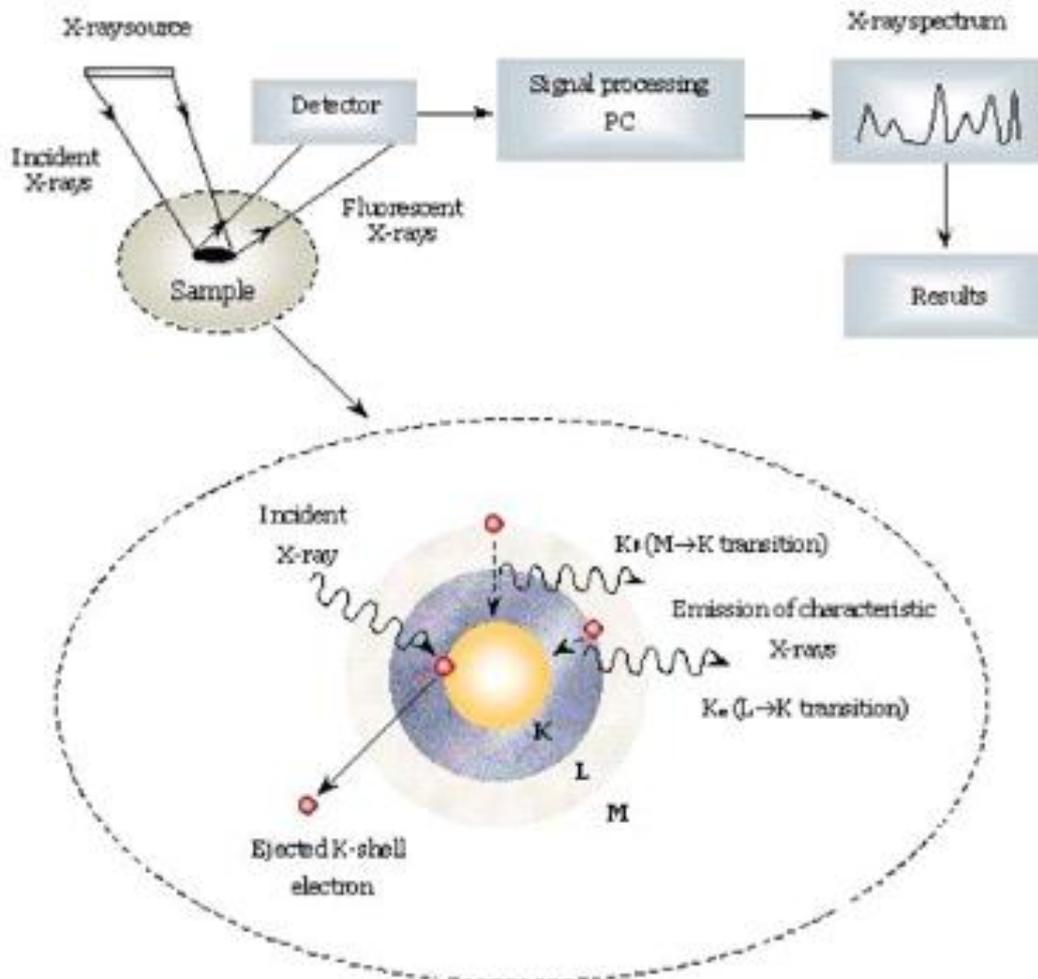


Figure 38: Principe de la fluorescence des rayons X [53]

Les avantages de la méthode sont :

- Analyse de mélange difficilement séparable
- Préparation de l'échantillon simple
- Rapidité d'analyse
- Coût bas
- Non destructive
- Multi-éléments

Les limites de la technique sont :

- Non applicable pour déterminer les éléments en dessous du bore ($Z=5$) et au dessus de l'uranium ($Z=92$)

3.7. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La spectroscopie RMN est basée sur les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques [54].

Les noyaux possèdent une charge en rotation que l'on nomme spin nucléaire, assimilable à de petits aimants et qui sont placés dans un champ magnétique. Lorsque l'on applique un rayonnement électromagnétique ou radiofréquence sous forme d'impulsion, les noyaux peuvent absorber l'énergie du rayonnement et la relâcher lors de la relaxation. La fréquence permettant ce phénomène est dite fréquence de Larmor C'est-à-dire que le noyau atomique peut alors prendre différentes orientations auxquelles correspondent différents niveaux d'énergie. Si le moment magnétique est de même sens et parallèle au champ extérieur, le niveau est dit de basse énergie. Si le moment magnétique est de sens opposé au champ extérieur, le niveau est d'énergie plus élevée. La différence d'énergie entre ces deux états est proportionnelle au champ extérieur. Lorsqu'une transition a lieu du niveau bas au niveau haut par absorption d'une radiofréquence, il y a résonance du noyau. L'énergie mise en jeu lors de la résonance correspond à une fréquence précise dépendant du champ magnétique et d'autres facteurs moléculaires. Seuls les noyaux d'atomes qui possèdent un moment magnétique peuvent entraîner la résonance (H, C, O...).

Lorsqu'une molécule est placée dans un champ magnétique, des courants d'électrons sont induits dans les diverses orbitales moléculaires. Par cette circulation, des moments magnétiques sont induits et vont s'opposer à l'action du champ magnétique. Les électrons forment un écran pour les noyaux. On parle de blindage. Lorsqu'il y a des électrons délocalisés (noyaux aromatiques, liaisons chimiques fortement appariées...), leur circulation induite par le champ magnétique s'additionne à ce dernier. On parle de déblindage.

L'intensité du blindage et du déblindage dépend donc de la structure chimique du composé. Pour apprécier ces deux phénomènes, on utilise une référence de comparaison que l'on introduit au départ dans l'échantillon et que l'on choisit en fonction de l'échantillon. Le pic de cet étalon constitue l'origine de l'échelle de mesure. L'écart entre la valeur du champ pour laquelle le noyau de l'atome résonne et cette origine constitue son déplacement chimique par rapport à cette référence. Il s'exprime en ppm et est visible sur le spectre. Ainsi suivant ce déplacement par le phénomène de blindage ou de déblindage, il est possible de déterminer la position d'un atome dans la molécule et de décrire son environnement immédiat. En effet, le nombre de signaux, la valeur du déplacement, la courbe d'intégration et la forme des signaux renseignent sur le nombre, le type et la nature des groupes d'atomes et sur le nombre d'atomes voisins.

Le signal obtenu lors de la relaxation est analysé par transformée de Fourier et permet ainsi d'obtenir un spectre RMN de l'échantillon. La surface des pics est proportionnelle au nombre de noyaux qu'ils représentent. De plus, l'intégrateur du spectromètre permet l'obtention d'une courbe dont le tracé correspond aux pics d'absorption. Ce spectre permet d'obtenir des informations sur la formule développée et la stéréochimie d'une molécule.

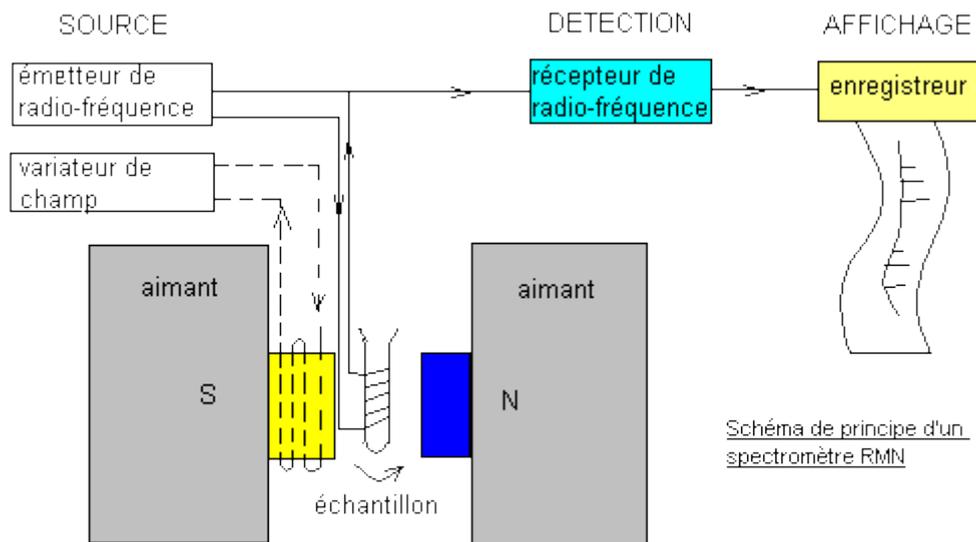


Figure 39: Schéma décrivant le principe d'un spectromètre RMN [55]

La RMN est un excellent outil dans l'étude de la formulation des mélanges complexes comme le sont les médicaments. Elle possède une très haute résolution et versatilité. Néanmoins, elle reste limitée par sa faible sensibilité par rapport aux autres méthodes analytiques.

3.8. Spectrométrie proche infrarouge

La lumière infrarouge correspond à une radiation de type électromagnétique [56]. Le spectre électromagnétique est divisé en plusieurs régions : rayons gamma, rayons x, l'ultraviolet, le visible, l'infrarouge, les micro-ondes et les ondes radio fréquences. La région de l'infrarouge peut être divisée en trois parties :

- Proche infrarouge : longueur d'onde $0,78 \cdot 10^{-4}$ à $2,5 \cdot 10^{-4}$ cm
- Moyen infrarouge : longueur d'onde $2,5 \cdot 10^{-4}$ à $5 \cdot 10^{-3}$ cm
- Lointain infrarouge : longueur d'onde $5 \cdot 10^{-3}$ à $1 \cdot 10^{-1}$ cm

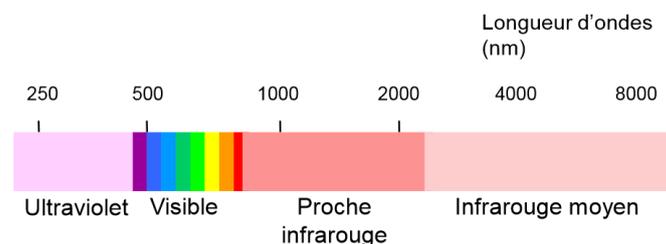


Figure 40: spectre électromagnétique [56]

La propagation d'énergie, grâce aux variations périodiques de fréquence, d'un champ électrique et d'un champ magnétique définit une onde électromagnétique. Le champ électromagnétique définit une onde lorsqu'il se propage. L'onde électromagnétique se caractérise par quatre paramètres : la fréquence, la période, la longueur d'onde et le nombre d'onde.

L'énergie est $E=h\nu$. Le nombre d'onde ($1/\text{longueur d'onde}$) est la grandeur utilisée en spectroscopie infrarouge.

La spectroscopie est l'étude de l'interaction de la lumière avec la matière. La spectroscopie proche infrarouge est une partie de la spectroscopie vibrationnelle. Une molécule est un ensemble d'atomes reliés entre eux par des ressorts. Cette molécule absorbe l'énergie d'un rayon lumineux incident si la fréquence de la lumière est identique à la fréquence de la liaison intermoléculaire. La liaison entre alors en résonance. Ce sont ces liaisons qui par leur étirement et leur compression font vibrer la molécule sous l'action de la lumière.

Les spectromètres à transformée de Fourier sont les plus utilisés dans l'industrie. La source lumineuse est généralement un laser He-Ne qui peut couvrir de très larges plages spectrales. L'interféromètre de Michelson est le dispositif de ce type de spectromètre. Le rayon lumineux frappe la séparatrice (un miroir semi-transparent) qui réfléchit 50% de l'intensité lumineuse en qui en transmet 50%. La partie réfléchie arrive au miroir fixe qui la réfléchit vers la séparatrice. 50% de cette réflexion est transmise au détecteur et 50% est réfléchie vers la source. Le détecteur reçoit donc 25% de l'intensité de départ. La partie transmise quant à elle atteint le miroir mobile. La lumière réfléchie revient à la séparatrice et 50% de cette lumière est transmise au détecteur et 50% revient à la source. Le détecteur reçoit de nouveau 25% de l'intensité de départ.

L'échantillon est placé dans le trajet des rayons lumineux à proximité du détecteur. Pour une lumière monochromatique, si le miroir mobile se déplace à vitesse constante, le résultat est un signal électrique sinusoïdal et pour une lumière polychromatique, le signal est un interférogramme. La transformée de Fourier permet d'obtenir les intensités en fonction des fréquences.

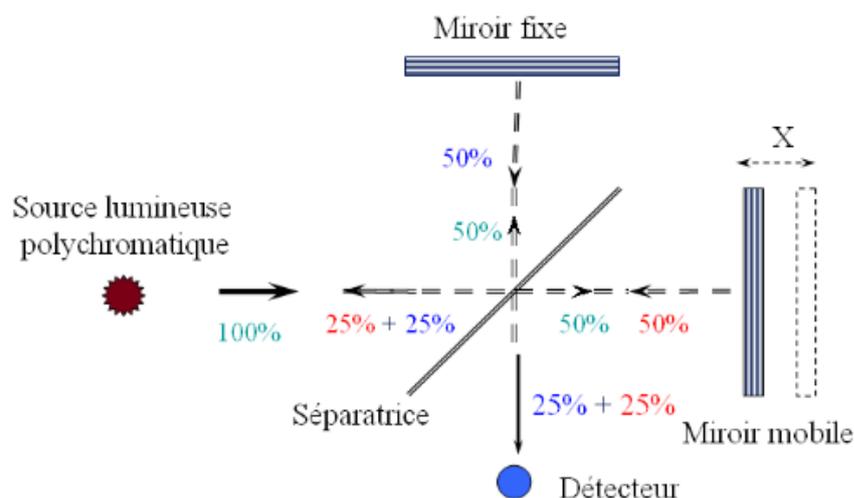


Figure 41: Principe d'un spectromètre à transformée de Fourier [56]

En résumé, la lumière émise par le laser est modulée par l'interféromètre de Michelson qui produit l'interférogramme. Cette lumière passe à travers l'échantillon qui

absorbe les fréquences selon sa composition. Ceci modifie la forme de l'interférogramme qui est mesuré par le détecteur. La transformée de Fourier permet d'obtenir un spectre de type variation de l'intensité en fonction du nombre d'onde.

L'acquisition du signal en spectrométrie infrarouge repose sur le traitement des données spectrales d'absorption. Elle suit le principe de la conservation de l'énergie. L'intensité des radiations incidentes (I_0) est égale à la somme des intensités absorbées (I_a), transmises (I_t) et réfléchies (I_r). Ceci permet de calculer la proportion d'énergie absorbée à partir des mesures de l'intensité transmise et réfléchie. La mesure de la transmission se fait en fonction de la transmittance qui est la mesure de l'atténuation du faisceau ($T=I_t/I_0$) et de l'absorbance qui est le logarithme décimal de l'inverse de la transmittance.

En proche infrarouge, méthode d'analyse secondaire, les spectres acquis sont traités de façon plus poussée que les spectres d'infrarouge classiques. En effet, les spectres de proche infrarouge sont riches en informations analytiques et ces informations ne peuvent être extraites de façon immédiate et nécessitent un traitement mathématique spécifique. Ce traitement mathématique est la chimiométrie. Il s'agit d'un outil qui permet d'extraire des informations à partir de données physico-chimiques mesurées ou connues. Elle s'appuie sur la construction et l'exploitation d'un modèle de comportement par des outils statistiques. Ainsi la chimiométrie améliore la compréhension des informations obtenues en chimie. Les spectres sont issus d'une interaction entre la lumière et la matière, pour tenir compte des lacunes théoriques et des variations, de nombreux spectres d'échantillons sont collectés pour en faire une collection qui sera traitée par les méthodes chimiométriques.

Pour les analyses, il est nécessaire d'avoir une grande bibliothèque de spectres de référence afin d'effectuer les comparaisons avec les résultats.

Un médicament contrefait est facilement repérable par cette technique. En effet, le spectre proche infrarouge d'un produit est l'image de ses propriétés chimiques et physiques spécifiques qui sont induites par l'ensemble du procédé de fabrication.

Cette méthode permet ainsi des analyses qualitatives et quantitatives.

Les avantages de la méthode sont :

- Faible coût
- Peu ou pas de préparation de l'échantillon
- Mesure non destructive
- Utilisable même dans des environnements sévères

Les limites de la technique sont :

- Un manque de corrélation structurale
- Manque de bibliothèque de spectres diversifiés
- Ne permet pas l'analyse de traces

3.9. Spectrométrie Raman

En spectrométrie Raman, l'analyse se fait par excitation du matériau. Le matériau est amené à un niveau énergétique virtuel par une puissante source lumineuse monochromatique, le laser. Le matériau émet une radiation qui est collectée et analysée par un détecteur [57].

Cette radiation comporte deux types de signaux :

Le premier est la diffusion de Rayleigh, la radiation incidente est diffusée élastiquement sans changement d'énergie. Néanmoins, des photons dans des cas limités peuvent interagir avec la matière. Celle-ci absorbe de l'énergie aux photons incidents produisant ainsi les radiations Stokes. La variation d'énergie observée sur le photon nous renseigne alors sur les niveaux énergétiques de rotation et de vibration de la molécule concernée. Cependant l'énergie de vibration ne correspond pas à un saut d'un niveau énergétique bas à un niveau supérieur. La molécule absorbe en effet seulement une partie du rayonnement incident, juste ce qu'il faut pour passer à un autre niveau possible. Il est nécessaire qu'elle absorbe un photon que si celui-ci possède une énergie correspondant à l'écart d'énergie entre le niveau d'énergie de la molécule et un autre niveau permis.

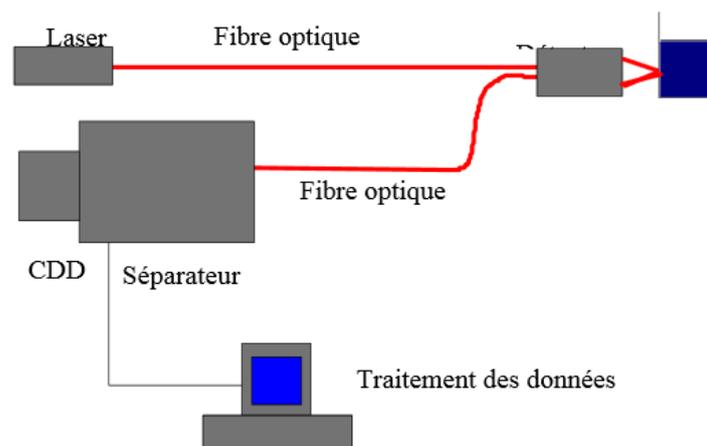


Figure 42: Principe d'un spectromètre Raman [57]

Le principe de la méthode est le suivant. Les radiations d'une source laser puissante sont acheminées par une fibre optique jusqu'à l'échantillon et provoquent son excitation. La lumière qui en découle est captée par un capteur et est acheminée par une fibre optique à un séparateur couplé à un détecteur qui fournit des données de l'échantillon. Ces données sont ensuite analysées informatiquement.

Les spectrophotomètres Raman classiques sont semblables en apparence aux autres spectrophotomètres (utilisés dans l'ultraviolet et le visible, par exemple). Ils comprennent une source, un analyseur et un détecteur. Ils possèdent généralement après le laser une lentille et des prismes ou plutôt un double monochromateur pour minimiser les radiations inutiles qui atteignent le détecteur.

La spectroscopie Raman à transformée de Fourier est plus récente et permet la séparation des rayonnements. Ceci permet d'enlever le bruit de fond lié à la fluorescence qui masque les signaux intéressants. En effet, la fluorescence est due à l'échantillon ou à ses impuretés. En exemple, pour un courant de 10 millions de photons seulement, un seul sera diffusé par effet Raman alors que, pour les impuretés, 10 photons seront dus à la

fluorescence. Le bruit de fond peut donc être causé par des impuretés fluorescentes ou un échantillon moyennement fluorescent. Le spectromètre à transformée de Fourier est identique à ceux utilisés en infrarouge. L'appareil utilisé est l'interféromètre de Michelson. Cependant le faisceau est filtré à la sortie de l'interféromètre afin de n'obtenir que les raies Stokes. En effet, la raie de Rayleigh est plus importante que les raies Raman.

Les sources peuvent être émises en continu ou pulsées. Concernant les sources continues, on trouve des lasers He/Ne mais il existe des raies parasites qui accompagnent la raie principale, des lasers argon pour diminuer la longueur d'onde et augmenter l'intensité de la source. Les sources pulsées, utilisées en spectroscopie Raman, en résonance UV sont mesurées par les modulations du signal UV au lieu des fréquences. On s'affranchit ainsi du bruit de fond.

Le laser Nd-YAG peut être utilisé en continu ou pulsé. Il émet presque dans l'infrarouge. Il peut être utilisé à une puissance de 50W sans dégrader l'échantillon. Couplé à la transformée de Fourier, il permet de s'affranchir de la fluorescence car la source n'est pas assez énergétique.

Après la détection à la sortie du monochromateur, l'analyse peut se faire de deux façons :

- Par un analyseur monocanal qui comprend un discriminateur qui compte les électrons arrivant sur une cathode. La mesure du signal peut se faire à l'aide d'un amplificateur à courant continu.
- Par un analyseur multicanal qui permet d'analyser plusieurs longueurs d'onde en même temps, à chaque longueur d'onde correspond un microcanal. Les signaux sont amplifiés par des photomultiplicateurs et sont assemblés de façon linéaire ou matricielle. En fonction de la longueur d'onde, l'ordinateur peut ensuite dessiner les intensités reçues dans les signaux de sortie.

De nos jours, les spectromètres Raman peuvent être portatifs et les spectres et données sont analysés en temps réel. Les spectres sont comparés à des références préalablement enregistrées dans la bibliothèque de l'appareil.



Figure 43: Spectromètre Raman portable Progeny® de chez Rigaku [58]

Les informations apportées par la spectroscopie Raman sont variées. En effet, elle permet l'identification de phases ou de composés chimiques, de caractériser les matériaux, de déterminer la structure moléculaire, d'étudier des systèmes cristallins et amorphes. Le spectre Raman indique donc la structure cristalline et le type de liaison d'un composé.

Cette méthode possède la meilleure résolution (1μ) pour l'identification d'un composé ou d'un mélange de phases.

Les avantages de cette technique sont :

- Une méthode non destructive
- Facile et faible quantité d'échantillon
- Travail à haute température et en zone d'atmosphère contrôlée
- Echantillon sous n'importe quelle forme
- Présence d'eau non gênante
- Aucune polarisation permanente des molécules n'est nécessaire
- L'effet Raman est indépendant de la longueur d'onde excitatrice. Il est possible de supprimer des phénomènes indésirables comme la fluorescence en changeant de longueur d'onde
- Il est possible de faire des analyses à travers certains contenants comme les big bags (sacs en toile servant au transport de la matière première) en fibre plastique...

Néanmoins, cette méthode présente quelques désavantages comme :

- La fluorescence qui est évitée en changeant de longueur d'onde
- La décomposition des échantillons par échauffement
- Les réactions photochimiques

Cependant, les nouvelles générations de Raman à transformée de Fourier présentent d'autres avantages. En effet, l'utilisation d'une raie excitatrice peu énergétique permet de s'affranchir du phénomène de fluorescence, de la décomposition des substances colorées. L'analyse est plus rapide et plus sensible car une plus grande quantité de photons est détectée dans le même temps et les éléments spectraux sont mesurés en même temps.

4. Analyse du conditionnement

Le contrôle ne s'arrête pas à des analyses chimiques du produit. En effet le packaging est source d'information et visualiser les éventuelles erreurs permet d'avoir une première indication quant à la nature du produit qu'il renferme.

4.1. Analyse visuelle du conditionnement et de l'étiquetage

Cette analyse peut se réaliser à l'œil nu, à la loupe ou au microscope. L'analyste recherche dans un premier temps les éléments concernant le numéro de lot, la date de

fabrication du produit... afin d'identifier et de déterminer si le produit a bien été fabriqué sur le site indiqué sur le conditionnement. Annexe 2 p99.

L'analyste va ainsi effectuer des contrôles de coloration grâce à des références. Chaque référence représente une coloration avec un code. Dans le cahier des charges, l'ensemble des colorations du packaging sont décrites et ont un numéro de code. L'analyste en charge du contrôle identifie visuellement si chaque coloration correspond bien à celle du cahier des charges.

Des contrôles visuels sont également appliqués au lettrage du conditionnement, aux gravures, aux notices..., en effectuant des comparaisons avec les références. Le contrôle peut aller jusqu'à la mesure du pas entre des bandes caractéristiques du code barre.

Cependant le contrôle visuel est soumis à l'erreur humaine et certains défauts peuvent passer inaperçus à l'œil nu.



Figure 44: Exemple d'une copie d'un emballage de princeps [59]

4.2. Analyse d'image : Scanner

L'analyse par imagerie intervient dans un second temps. Les conditionnements comme les étuis peuvent être scannés ou étudiés sous microscope, tout comme les notices. Les images obtenues sont ensuite analysées par un logiciel de comparaison d'image avec la référence enregistrée dans la base de données. Cette analyse permet de comparer la taille des logos, des lettres, le type de police utilisée pour l'écriture. Elle permet également de comparer les gravures présentes sur l'étui (braille). Le logiciel permet ainsi d'identifier les erreurs et de les faire ressortir.

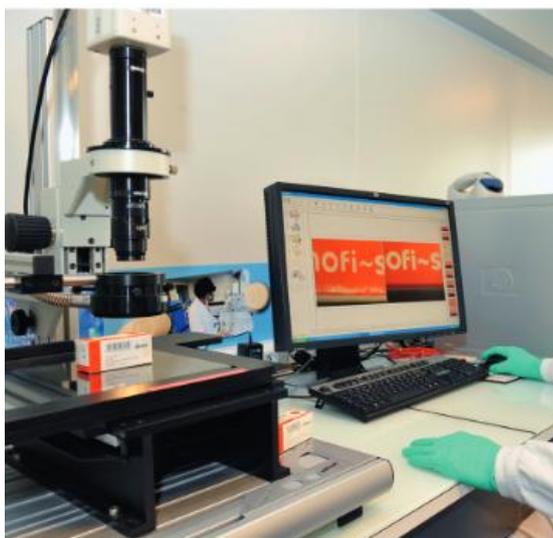


Figure 45: Analyse par comparaison d'une image prise au microscope [60]

4.3. La réflexion totale atténuée

Il s'agit d'une méthode de spectroscopie infrarouge [61]. Le principe de la RTA est le suivant : un faisceau subit plusieurs réflexions à l'intersection entre un échantillon et un cristal parallélépipédique transparent en infrarouge mais possédant un indice de réfraction (n_2) élevé (Diamant...) et supérieur à celui de l'échantillon (n_1). Le faisceau infrarouge issu de la source subit une réflexion totale à l'interface entre le cristal et l'échantillon lorsque celui traverse le cristal. Puis ce faisceau est conduit au détecteur. Cependant une onde progressive, dite évanescente, pénètre (de quelque micromètre) dans l'échantillon qui est en contact direct avec le cristal et est absorbée. Une partie de l'énergie est alors retenue et la réflexion totale est alors atténuée.

La formule de la réflectance est noté $R=I_r/I_o$. Avec I_r = intensité de la lumière réfléchie mesurée par un détecteur de réflexion et I_o = intensité réfléchie par un matériau non absorbant pris comme référence.

On obtient ainsi un spectre infrarouge de l'échantillon qui est comparé au spectre de référence de la base de données.

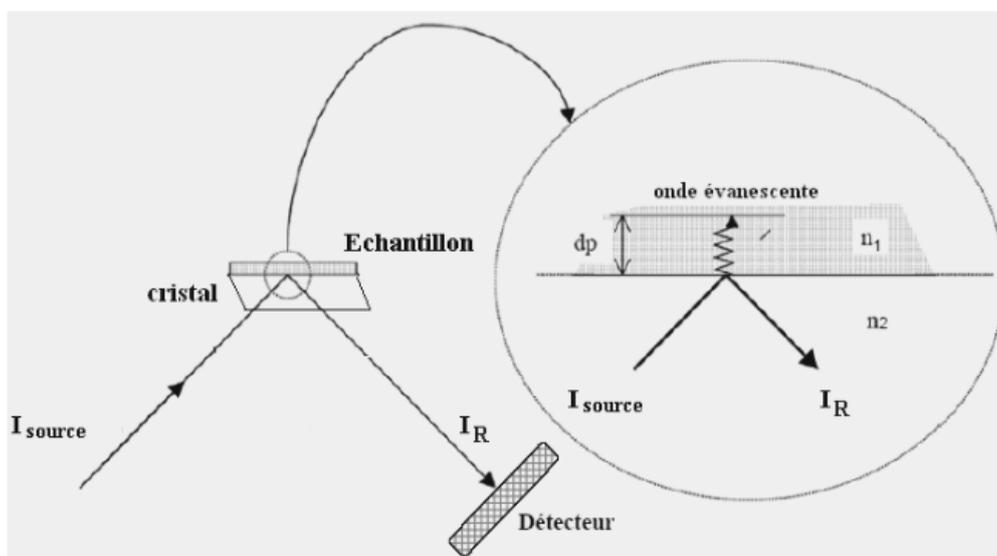


Figure 46: Principe de la réflexion totale atténuée [61]

La technique permet d'analyser des échantillons épais ou très absorbants et pour les études de surface sur des films minces. Cependant les solides étudiés doivent être plats ou souples pour épouser au mieux la forme du cristal.

Il est à noter que les liquides visqueux, les solutions biologiques ou aqueuses peuvent être analysés par cette méthode.

Les avantages de la technique sont :

- Un nettoyage simple et rapide
- Une préparation de l'échantillon minimale ; il est possible d'analyser les échantillons dans leur état naturel
- Une technique reproductible

5. Tests simplifiés

Outre ces tests coûteux qui nécessitent de travailler dans des laboratoires appropriés et avec un personnel qualifié et spécialisé, l'OMS a mis à la disposition des pays et notamment des pays en voie de développement des manuels de tests simplifiés. Ces tests simplifiés sont décrits dans un manuel intitulé «Tests simplifiés pour les médicaments ». Ce manuel n'est pas gratuit. Il coûte 16,58 euros pour les pays en voie de développement et 23,69 euros pour les pays industrialisés [62].

Ce manuel est un guide qui décrit des méthodes d'analyses simples à appliquer pour l'identification de substances et de préparations pharmaceutiques usuelles. Il fait une description des tests de 23 substances pharmaceutiques, 58 préparations pharmaceutiques et 4 plantes médicinales couramment utilisées. Ces tests sont réalisables avec une gamme de réactifs limitée et du matériel courant. De plus, la réalisation des tests ne nécessite pas de spécialiste en pharmacie ou chimie, ni un laboratoire tout équipé. Ils permettent aussi de

détecter des produits mal étiquetés ou contrefaits lorsque les caractéristiques physiques ne sont pas concluantes. Ils permettent la réalisation de contrôles primaires et doivent être suivis en cas de tests négatifs de contrôles pharmacologiques plus poussés.

Enfin, il existe un laboratoire d'analyse portatif et compact qui permet de détecter une contre façon à moindre coût et rapidement. Son nom est le GPHF-Minilab. Il permet une analyse en 4 étapes (inspection visuelle, test de désagrégation, réaction colorée et CCM). Les résultats sont comparés à une base de données composée aujourd'hui d'une quarantaine de médicaments.

Partie 3 Les moyens de lutte et de communication

Les technologies progressent de plus en plus en chimie analytique mais aussi en termes de traçabilité. Néanmoins la lutte contre la contrefaçon médicamenteuse ne s'arrête pas à des analyses. En effet, différents acteurs travaillent en concordance dans cette lutte afin de diminuer les risques de contrefaçon.

1. Les organismes de lutte actuels

Il existe aujourd'hui un grand nombre d'organismes et d'associations dont les principaux sont évoqués dans les parties suivantes :

1.1. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'OMS fonde en février 2006, le groupe IMPACT (International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce), dans le but de lutter contre les médicaments contrefaits [63].

Le rôle de ce groupe est de développer une coopération internationale en créant des réseaux de coordination nationaux et internationaux. IMPACT rassemble différents acteurs de la lutte contre la contrefaçon comme les laboratoires pharmaceutiques, les autorités réglementaires, les organisations internationales etc. Au sein du groupe IMPACT, plusieurs groupes de travail sont en place. Il y en a cinq avec chacun un domaine d'action. Chaque groupe élabore ses plans d'action avec ses experts et soumet ensuite son travail à l'assemblée générale du groupe IMPACT.

Les cinq sous groupes d'IMPACT sont les suivants :

- Groupe communication : il a pour objectif d'empêcher l'entrée de contrefaçon dans la chaîne d'approvisionnement légale.
- Groupe législatif : il instaure la législation anti-contrefaçon et crée les peines dissuasives à l'encontre des contrefacteurs.
- Groupe réglementation : il englobe l'uniformité des lois dans les pays.
- Groupe application : il permet une approche globale de ce qui est mis en place dans les pays.
- Groupe Technologies : il se penche sur les technologies à mettre en place pour lutter contre la contrefaçon.

1.2. Les Douanes

Les services douaniers sont un acteur majeur dans la lutte contre la contrefaçon médicamenteuse. L'ensemble des douanes est rattaché à l'Union Européenne. Les douanes contrôlent les flux de marchandises en Europe en surveillant les frontières. De ce fait, elles

interviennent en premier sur l'identification des contrefaçons et utilisent les technologies d'identification tout en travaillant avec les organismes de lutte anti-contrefaçon. Au sein de l'Union Européenne, elles sont chargées de faire respecter les droits de propriété intellectuelle ainsi que la législation.

1.3. Interpol

Interpol est la police internationale soit le groupe de police le plus grand au monde. Il lutte pour prévenir et combattre la criminalité dans le monde [64]. Ceci se réalise par une coopération policière mondiale. Interpol travaille, en effet, avec 190 pays.

Interpol participe au combat contre les médicaments contrefaits. En effet, l'organisation lance des opérations afin de démanteler les réseaux et les échanges illicites, elle multiplie les collaborations avec les pays afin de mieux combattre la contrefaçon et elle participe à la formation des organismes qui rejoignent l'organisation.

1.4. L'IRACM ou Institute of Research Against Counterfeit Medicines

Il s'agit d'un organisme de lutte international indépendant créé en France en 2010 et ayant pour unique but de lutter contre la contrefaçon médicamenteuse et les médicaments falsifiés.

Cette association conseille et assiste les Etats dans la lutte contre la contrefaçon, elle centralise les savoir-faire et connaissances de la lutte contre les médicaments contrefaits. De plus, l'organisme forme les acteurs engagés dans la lutte et sensibilise et informe les populations sur les risques liés à la contrefaçon [65].

1.5. Le Centre National Anti-Contrefaçon CNAC

Le CNAC a été créé en 1995 par le gouvernement français et est placé sous l'égide du Ministre chargé de la propriété intellectuelle. Il réunit les acteurs privés et publics qui sont concernés par la lutte contre la contrefaçon par les droits de propriété intellectuelle. Cet organisme réalise les mêmes missions que l'IRACM mais au niveau national et sur l'ensemble des contrefaçons et non uniquement sur les médicaments contrefaits ou falsifiés [66].

1.6. La Fondation Chirac

La fondation travaille afin d'avoir un accès à une santé et à des médicaments de qualité. En octobre 2009 à Cotonou, le président Chirac et d'autres chefs d'Etats ont lancé un appel international pour lutter contre les médicaments de contrefaçon afin d'encourager les professionnels de la santé et les administrations à coopérer. Ainsi la fondation mène des campagnes de sensibilisation, organise et participe à des conférences afin de mobiliser les politiques et autres ressources pour lutter contre les médicaments contrefaits.

Le 14 septembre 2015, une campagne de sensibilisation internationale « le médicament de la rue tue » est lancée sur les médias partenaires afin de sensibiliser le grand public et notamment le peuple africain [67].

1.7. Les Laboratoires Pharmaceutiques anti-contrefaçon

Les laboratoires pharmaceutiques participent à la lutte anti-contrefaçon. En effet, les contrefacteurs contrefont de plus en plus les globbusters de grands groupes comme Pfizer ou Sanofi par exemple [68].

Ces groupes s'associent aux autorités dans la lutte anti-contrefaçon mais développent également au sein de leur entreprise des laboratoires et des équipes spécialisés dans la recherche et la lutte contre les médicaments contrefaits. Ainsi Sanofi possède sur son site de Tours un laboratoire central d'analyse de contrefaçon depuis 2008 et une équipe qui est chargée de traquer les faux médicaments Sanofi sur internet et d'identifier les plateformes illicites.

Le laboratoire central d'analyse de contrefaçon de Sanofi est le seul laboratoire en France entièrement dédié à la contrefaçon. Il travaille en collaboration avec les douanes et la police. Il a en charge d'analyser les médicaments suspectés d'être des contrefaçons, d'identifier ces contrefaçons et d'étudier leur composition. Les informations recueillies sont comparées avec d'autres résultats de contrefaçon afin d'observer si il y a des similitudes. Les résultats sont ensuite transmis à la police pour pouvoir démanteler les réseaux.

1.8. La convention Médicrime

La convention Médicrime a été adoptée fin 2010 par le comité des ministres du Conseil de l'Europe. Il s'agit de la « Convention du Conseil de l'Europe sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique » [69]. Cette convention est le premier instrument juridique qui incrimine la contrefaçon de médicament.

La convention protège la santé publique de la contrefaçon et permet des sanctions pénales envers les actes de contrefaçon y compris la complicité de contrefaçon. Elle prend également des mesures de prévention et de protection pour les victimes. Son champ d'application recouvre tous les produits médicaux, des médicaments à usage humain ou vétérinaire en passant par les dispositifs médicaux et les substances qui constituent les médicaments (excipient et principe actif).

Médicrime doit permettre une coopération nationale mais également internationale pour chaque pays signataire afin de renforcer la lutte contre le phénomène de la contrefaçon.

2. Les technologies de lutte

La contrefaçon de médicament est de plus en plus présente dans le monde, cependant des nouvelles technologies sont mises en place pour contrer ce phénomène. De plus, une norme, la Norme ISO 12931 « Critères de performance des solutions d'authentification utilisées pour combattre la contrefaçon des biens matériels » a été mise en place en 2012 pour évaluer les performances des solutions d'identification [70].

Les industries et les autorités travaillent en commun pour la protection des médicaments et afin de garantir leur authenticité. Plusieurs moyens sont développés à différents niveaux. Ainsi, il existe des dispositifs d'inviolabilité, d'identification et d'authentification.

2.1. Les dispositifs d'inviolabilité

Ils permettent de s'assurer que le produit n'a pas été ouvert avant sa consommation. Le patient doit donc pouvoir le visualiser afin de s'assurer de l'intégrité du conditionnement. Cependant, ces dispositifs peuvent être reproductibles par les contrefacteurs.

2.1.1. Les dispositifs thermosoudés

Ces conditionnements sont réalisés par thermosoudage de feuille d'aluminium et/ou de matière plastique. Pour accéder au produit, le patient doit déchirer l'emballage avant utilisation. Le conditionnement ne peut être réutilisé après ouverture.



Figure 47: Exemple de CROMEDIL un collyre en solution contenu dans un sachet thermosoudé [71]

2.1.2. Bouchon d'inviolabilité

Une autre technologie est celle des bouchons anti effraction. Ils sont destinés aux flacons possédant un bouchon et sont munis d'un témoin d'inviolabilité. Ce témoin peut être une bague plastique à une ou deux bandes. A l'ouverture, ce témoin se brise libérant ainsi le bouchon.

Une étiquette peut être placée également à cheval sur le bouchon et le flacon. Pour ouvrir le bouchon, le patient doit déchirer cette étiquette qui laisse une empreinte sur le bouchon et le flacon.



Figure 48: Flacon en verre muni d'un bouchon avec une bague d'inviolabilité [72]

2.1.3. Etui avec témoin anti effraction

Les industries fabriquant des conditionnements mettent au point de nouveaux emballages dont des étuis avec une ouverture prédécoupée. C'est le cas de la société Packetis qui a breveté un étui inviolable « temper evidence » avec une encoche en forme de lune prédécoupée munie de dents qui se déchire sous la pression du doigt et donne ainsi accès au produit. [73]



Figure 49: Etui inviolable "temper evidence" [73]

2.2. Les dispositifs d'identification

Ces dispositifs nécessitent ici, à la différence des dispositifs d'inviolabilité, l'utilisation de matériel adapté comme une loupe ou une lampe UV et un personnel formé à leur lecture.

2.2.1. Les hologrammes

L'étiquette hologramme est une technologie de sécurité qui permet une authentification rapide et simple avec un niveau de sécurité élevé. Il s'agit d'une technologie optique permettant de graver des microstructures optiques sur de micro zones et qui peuvent être combinées, ce qui rend la contrefaçon très difficile.



Figure 50: Exemple d'hologramme [74]

2.2.2. L'étiquette Radio Frequency Identification RFID

Il s'agit d'une technologie permettant l'identification d'un produit à distance et l'accès aux informations de ce produit. Il s'agit d'une étiquette émettant des ondes radio, lues par un lecteur, que l'on dépose sur le conditionnement. Le RFID permet de lire l'étiquette même si cette dernière est cachée par de fines couches de matériaux comme du carton, de la peinture...

Elle possède un numéro unique attribué par le fabricant du circuit intégré dont elle est constituée. Cependant il est très facile de la déplacer d'un étui à un autre.

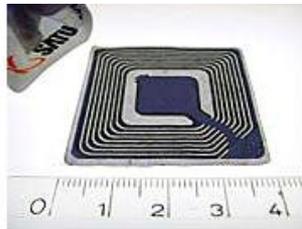


Figure 51: Etiquette RFID [75]

2.2.3. Les encres

Les entreprises peuvent également utiliser des encres thermoactives comme marquage de leur produit. Ces encres peuvent être à couleur changeante ou des marquages UV. Cette technologie peut se réaliser sur tout type d'emballage.

2.2.4. Marqueur ADN

L'ADN synthétique peut être utilisé comme marqueur chimique. La société Tracetag par exemple en fabrique. Il possède une grande capacité de codage en faisant varier la séquence des acides nucléiques qui le composent (adénine, guanine, thymine, cytosine).

2.3. Les dispositifs d'authentification et de traçabilité

Ces dispositifs sont simples d'utilisation et nécessitent des lecteurs adaptés. Ils renferment les informations uniques sur le médicament (numéro de lot, date de péremption...) ce qui permet après lecture de dire si oui ou non il s'agit d'une contrefaçon.

2.3.1. Code Identifiant Présentation (CIP)

Le code d'identification d'une présentation identifie une et une seule présentation pharmaceutique par sa dénomination, son dosage, son conditionnement et sa forme pharmaceutique [76]. Ce code est constitué de 13 chiffres dont 7 correspondent à l'ancien code CIP. Le code CIP se présente sous un code barre par ces 13 chiffres. La base du code est le suivant : 34009XXXXXXZ

Avec :

3400 : indique qu'il s'agit d'un médicament

0 à 9 : classe la présentation dans un domaine. Par exemple 9 pour l'allopathie, 4 pour l'homéopathie.

X : ancienne codification

Z : clé de contrôle



Figure 52: Exemple de code CIP [77]

2.3.2. Code Datamatrix

Le code Datamatrix est un code « 2D » ou bidimensionnel. Il se présente sous la forme d'un carré constitué par des points ou des petits carrés les uns à côté des autres. Ces points constituent le codage [78].

Ce code se situe sur le conditionnement extérieur du médicament. Il peut être également gravé sur les parois en verre des flacons.

Le Datamatrix permet d'encoder jusqu'à 2335 caractères alphanumériques et supporte toutes les techniques d'impression. Ce code est obligatoire à la suite de la législation française de 2011, sur la traçabilité des médicaments.

Le code Datamatrix contient les informations obligatoires suivantes :

- Le code CIP à 13 chiffres
- La date de péremption du produit
- Le numéro de lot

Il peut contenir également le numéro de série et la date de fabrication du produit.

Sa lecture nécessite un lecteur optique et un module d'intégration pour récupérer les données. Les personnes habilitées à le lire sont les fabricants et exploitants, les établissements pharmaceutiques, les grossistes-répartiteurs et les établissements de santé.

La mise en place de ce code permet donc une meilleure traçabilité du médicament jusqu'à l'officine et bientôt jusqu'au patient par l'entrée du Datamatrix dans les dossiers des patients. Il permet donc une meilleure sécurité des patients et une meilleure gestion des stocks, des rappels de lots et des périmés.



Figure 53: Code Datamatrix [79]

2.3.3. Pedigree et MPedigree

Le pedigree est un principe de suivi de la commercialisation des médicaments [78]. Conçu par l'état américain, son principe est la création d'un document papier ou électronique contenant des informations financières et logistiques de tous les mouvements du médicament. Il permet d'assurer une traçabilité du médicament à chaque étape, de sa distribution jusqu'à l'administration. Le pedigree peut être réalisé à la boîte ou au lot et est mis à jour à chaque transaction.

Le pedigree comporte :

- Le numéro de lot
- La dénomination du produit
- Le dosage
- La taille des boîtes et leur nombre
- Le nom et l'adresse de l'opérateur
- La date de chaque transaction

Le MPedigree est une nouveauté inventée par une société Ghanéenne et est testé dans ce pays depuis 2008. Il permet au consommateur d'un médicament, par l'envoi d'un SMS au moment de l'achat, de vérifier l'authenticité du médicament.

Le fabricant appose sur le conditionnement un code sous forme d'une étiquette à gratter (comme pour les jeux d'argent). Lorsque le patient gratte l'étiquette, un code unique sous forme de numéro apparaît. Le patient envoie ensuite ce code par SMS à un serveur qui vérifie la validité du code. Ce système reste exclusivement africain pour le moment. Il est à noter que dans ces pays en difficulté où les usagers utilisent généralement des téléphones à carte prépayée, les opérateurs téléphoniques prennent en charge le coût de ces SMS.

2.3.4. Le cryptoglyph

Il s'agit d'une technologie développée par la société suisse AlpVision SA [80]. Son principe repose sur l'impression de marques indivisibles sur l'ensemble d'une surface du conditionnement primaire ou secondaire. Ses marques apparaissent sous forme de micros points imprimés par des équipements industriels utilisés habituellement par les producteurs d'emballage. Ces micros points sont camouflés en utilisant les imperfections du support. Cette multitude de points est chiffrée de manière inviolable et permet de cacher les informations sur le produit (numéro de lot, date de péremption...). La lecture se fait en scannant la surface codée et en utilisant un logiciel spécifique sur un ordinateur. La lecture peut également se faire via un portable en utilisant l'application de la technologie. Le portable sert à la fois de scan et de logiciel de détection.

Cette technologie n'implique aucun traitement ou encre spéciale ce qui est intéressant sur le plan coût/performance.

2.3.5. La sérialisation

La sérialisation représente l'avenir de la lutte contre les médicaments de contrefaçon [81]. Elle s'inscrit dans la lignée de la directive européenne 2011/62/EU publiée le 1^{er} juillet 2011.

La sérialisation permet en attribuant un numéro unique à chaque boîte, à chaque palette ou carton de médicaments, d'assurer la traçabilité du médicament tout au long de son cycle, de sa fabrication à la délivrance au patient.

Un projet européen de sérialisation a vu le jour en 2009 sous le nom de projet eTACT. Il s'agit d'un projet mené par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (EDQM) qui complète la convention Médicrime. L'objectif est de lutter contre la contrefaçon en instaurant une traçabilité européenne basée sur la sérialisation de masse. Il s'agit d'une approche harmonisée entre les différents pays européens permettant un meilleur contrôle des chaînes d'approvisionnement. Ce projet sera la gouvernance publique européenne de l'EDQM en coordination avec les autorités réglementaires permettant ainsi la sécurité des données commerciales. Ce projet prévoit un identifiant unique attribué par le fabricant et une vérification automatique par les pharmacies agréées avant délivrance. De plus, le projet permet au patient de vérifier après réception d'une boîte de médicament l'authenticité de

cette boîte via une vérification sur un service web dédié (en entrant l'identifiant unique figurant sur l'emballage) ou via une application pour Smartphone qui permet de scanner le code barre de l'emballage.

Les technologies utilisées pour ce projet sont le code barre Datamatrix.

La sérialisation doit être mise en place par toutes les industries pharmaceutiques pour l'année 2017 en Europe et les Etats Unis l'utilisent depuis 2015.

3. Les moyens de communication

L'ampleur du marché de la contrefaçon nécessite également une lutte par le biais de l'information et de la prévention auprès des populations.

Le pharmacien d'officine tient un rôle majeur dans cette prévention en étant le dernier maillon de la chaîne avant le patient. Il se doit d'avertir et d'informer le patient sur les risques de la contrefaçon et il est le garant de la qualité de ses produits. L'ANSM a rédigé un guide destiné à l'usage du pharmacien sur la contrefaçon. Il est distribué dans les officines.

Les campagnes d'information et de sensibilisation à destination des populations ont un rôle majeur dans la lutte contre la contrefaçon médicamenteuse. En effet, un manque d'information sur ces trafics peut favoriser leur développement notamment dans les pays en voie de développement où les trafics sont intenses. Cependant, la sensibilisation n'est pas uniquement nécessaire dans ces pays mais aussi dans les pays industrialisés où les comportements sont de plus en plus à risque. Cela se remarque par l'automédication, l'achat de médicament sur des sites illégaux ou la volonté de vouloir contourner l'accès à un certain type de médicaments comme les stéroïdes ou les médicaments d'amaigrissement, par exemple.

C'est pourquoi de nombreuses campagnes de sensibilisation mondiales sont menées. Les messages peuvent varier selon le type de pays. Dans les pays industrialisés, les campagnes porteront sur les dangers de la vente sur internet alors que dans les pays émergents, l'accent sera mis sur les médicaments vendus dans la rue.

Voici quelques exemples de campagnes de sensibilisation :

- L'IRACM a mis en place une campagne de sensibilisation sous la forme d'un livret intitulé « Faux médicaments kesako ? » disponible dans les salles d'attente des généralistes, gynécologues et pédiatres des régions PACA et Ile-de-France du 1^{er} juillet au 31 décembre 2015. Ce livret informe sur les risques liés aux achats de médicaments sur internet mais aussi sur les risques d'acheter des médicaments dans les pays étrangers. [82]
- Au cours du mois de décembre 2012, le groupe pharmaceutique Sanofi a lancé une campagne de sensibilisation via la diffusion d'un petit film pédagogique sur les écrans des vols long-courriers d'Air France à destination et en provenance d'Amérique du Nord et Latine, du Moyen Orient, d'Asie et du Pacifique. [83]
- Le 14 septembre 2015, la fondation Chirac lance la campagne « Le médicament de la rue tue ». Cette campagne est destinée aux pays africains francophones afin de

sensibiliser la population aux risques liés à l'achat de médicaments dans la rue. Annexe 3 p100. [84]

- En janvier 2014, l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime lançait la campagne « Contrefaçon : ne soutenez pas le crime organisé ». Cette campagne avait pour objectif la sensibilisation des populations face aux trafiquants et face aux risques éthiques, environnementaux et de santé publique liés à l'usage de médicaments contrefaits. Annexe 4 p100. [85]
- Le 23 novembre 2010, l'industrie pharmaceutique Lilly lance une campagne nationale destinée à prévenir des risques liés à l'achat de médicaments sur internet via un film documentaire visible sur la plateforme YouTube intitulé « le Business du siècle ». [86]

CONCLUSION

Cette thèse a permis de présenter ce qu'est la contrefaçon médicamenteuse et la place qu'elle tient à ce jour dans le monde.

Le marché de la contrefaçon est florissant. Il génère pour les contrefacteurs des bénéfices dépassant ceux du commerce de la drogue alors que les sanctions pénales sont beaucoup moins importantes. Ce commerce est largement en hausse depuis plusieurs années notamment par le biais de la vente de médicaments sur internet.

Le fléau touche l'ensemble des acteurs de santé, des industriels aux pharmacies d'officine, entraînant un très grand risque en termes de santé publique. Ce phénomène touche particulièrement les pays émergents qui ne possèdent que de faibles moyens de protection et dans lesquels des milliers de morts, victimes de la contrefaçon, sont recensés chaque année.

Toutefois, les progrès technologiques pour contrer ce phénomène se développent de plus en plus. Les moyens d'identification sont chaque année plus performants et la coopération internationale favorise cette performance. Outre les moyens d'analyses utilisés pour repérer les faux médicaments, d'autres moyens sont mis en place afin d'empêcher la falsification de médicaments. Chacun de ces nouveaux moyens fait appel à une technologie qu'il est de plus en plus difficile de contourner pour les contrefacteurs, notamment le code Datamatrix et la sérialisation qui sont des progrès en termes de sécurité et de traçabilité. L'ensemble des alternatives mises en œuvre sont complémentaires et il est nécessaire de les combiner afin d'assurer une meilleure protection du médicament et donc du patient.

En France, si la législation et la protection du système de distribution des médicaments permettent une protection contre la contrefaçon à travers notre circuit légal, les contrefacteurs peuvent atteindre les patients via l'achat des médicaments sur internet. Il apparaît donc comme primordial de sensibiliser et d'informer les populations des pays développés ou en voie de développement sur la contrefaçon et de les avertir du danger d'acheter les médicaments hors du circuit légal.

La recherche pour lutter et endiguer le phénomène de contrefaçon médicamenteuse est importante : elle vise à protéger les hommes et préserver les intérêts des entreprises. Elle évolue et s'intensifie régulièrement. Mais l'habileté, les innovations, et le développement des contrefacteurs sont permanents et rapides. Dès lors, les procédés de lutte présentés dans cette thèse sont appelés à être rapidement obsolètes.

BIBLIOGRAPHIE

- [29] Skoog D; West D; Holler F. *Chimie Analytique*. Edition De Boeck. 1997. p1
- [30] Perrin.E , cours Master AQ/CQ/MV Grenoble, *Chromatographie en phase liquide sur colonne*. 2014-2015.
- [34] Le Pellec.P, cours Master AQ/CQ/MV Grenoble, *La spectrométrie de masse-Les couplages chromatographie/SM*. 2014-2015.
- [38] Perrin.E, cours Master AQ/CQ/MV Grenoble, *Chromatographie en phase liquide sur colonne*. 2014-2015.
- [39] Le Pellec.P, cours Master AQ/CQ/MV Grenoble, *La spectrométrie de masse-Les couplages chromatographie/SM*. 2014-2015.
- [40] Perrin.E, cours Master AQ/CQ/MV Grenoble, *Chromatographie en phase liquide sur colonne*. 2014-2015.
- [42] Perrin.E, cours Master AQ/CQ/MV Grenoble, *Chromatographie en phase liquide analytique sur support plan-Chromatographie planaire*. 2014-2015.
- [44] Perrin.E, cours Master AQ/CQ/MV Grenoble, *Chromatographie en phase gazeuse*. 2014-2015.
- [47] Perrin.E, cours Master AQ/CQ/MV Grenoble, *Chromatographie en phase gazeuse*. 2014-2015.
- [48] Barbeau.D, cours Master AQ/CQ/MV Grenoble, *Inductively Coupled Plasma/Mass Spectrometry*. 2014-2015.
- [49] Darie.C, cours Master AQ/CQ/MV Grenoble, *Microscopie électronique à balayage et Microanalyse X*. 2014-2015.
- [51] Gauthier-Luneau.I, cours Master AQ/CQ/MV Grenoble, *Méthodes d'analyse de phases par diffraction X sur poudres*. 2014-2015.

WEBOGRAPHIE

[1] Legifrance, [en ligne] disponible sur :

<http://legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=72EADADF1EF857DEC8524C83BDCA5E7F.tpdila16v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171363&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20150721> (consulté le 21/07/2015)

[2] Larousse, [en ligne] disponible sur :

<<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/contrefa%c3%a7on/18780?q=contrefa%c3%a7on#18673>> (consulté le 21/07/2015)

[3] OMS, *Médicaments faux/faussement étiquetés/falsifiés/contrefaits* [en ligne] disponible sur :

<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/fr/>> (consulté le 21/07/2015)

[4] ANSM, *Contrefaçons et autres falsifications de produits de santé* [en ligne] disponible sur :

<[http://ansm.sante.fr/Activites/Falsifications-de-produits-de-sante/Contrefacons-et-autres-falsifications-de-produits-de-sante2/\(offset\)/0#paragraph_23236](http://ansm.sante.fr/Activites/Falsifications-de-produits-de-sante/Contrefacons-et-autres-falsifications-de-produits-de-sante2/(offset)/0#paragraph_23236)> (consulté le 21/07/2015)

[5] LEEM, *Le brevet et la marque, deux précieux sésames* [en ligne] disponible sur :

<<http://www.leem.org/article/pourquoi-les-brevets>> (consulté le 21/07/2015)

[6] Legifrance, *Elements constitutifs de la marque* [en ligne] disponible sur :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=7605CFCD4FCE3A1857023CC829A554.tpdila21v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006161690&cidTexte=LEGITEXT000006069414&dateTexte=20150724> (consulté le 24/07/2015)

[7] IRACM, *Faux médicaments, problématique* [en ligne] disponible sur :

<<http://www.iracm.com/falsification/problematique/>> (consulté le 07/08/2015)

[8] WHO, *Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits*, 2000, 64p [en ligne] disponible sur :

<<http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jwhozip41f/5.html>> (consulté le 07/08/2015)

[9] IFPMA, *La convention Médicrime* [en ligne] disponible sur :

<http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2014/IFPMA_Fondation_Chirac_Convention_Medicrime_Infographie_FR.pdf> (consulté le 07/08/2015)

[10] Conseil de l'Europe, *Report on EU customs enforcement of intellectual property rights*, 2013, [en ligne] disponible sur :

<http://ec.europa.eu/taxation_customs/resources/documents/customs/customs_controls/counterfeit_piracy/statistics/2014_ipr_statistics_en.pdf> (consulté le 07/08/2015)

[11] LEEM, *Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé publique* [en ligne] disponible sur :
<http://www.leem.org/sites/default/files/Leem-dossier%20de%20presse-contrefacon-de-medicaments_0.pdf> (consulté le 07/08/2015)

[12] IFPMA, [en ligne] disponible sur :
<<http://www.ifpma.org/>> (consulté le 07/08/2015)

[13] Ordre des Pharmaciens, *Vente de médicaments sur internet en France* [en ligne] disponible sur : <<http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-patient/Vente-de-medicaments-sur-Internet-en-France#1>> (consulté le 10/08/2015)

[14] WHO, *Médicaments faux/faussement étiquetés/falsifiés/contrefaits* [en ligne] disponible sur : <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/fr/>> (consulté le 10/08/2015)

[15] EAASM, *The counterfeiting superhighway* [en ligne] disponible sur :
<http://v35.pixelcms.com/ams/assets/312296678531/455_EAASM_counterfeiting%20report_020608.pdf> (consulté le 10/08/2015)

[16] Douane gouvernementale, *Douane, Résultats 2014* [en ligne] disponible sur :
<<http://www.douane.gouv.fr/Portals/0/fichiers/information/publication-douane/bilans-resultats/resultats-2014.pdf>> (consulté le 10/08/2015)

[17] Légifrance, *Arrêté du 20 avril 2015* [en ligne] disponible sur :
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=45AE8D7EC471EE7150BD1EC1F08A84DF.tpdila21v_2?cidTexte=JORFTEXT000030537007&dateTexte=20150810> (consulté le 10/08/2015)

[18] IRACM, *Falsification sur internet* [en ligne] disponible sur :
<<http://www.iracm.com/observatoire-thematique/falsification-sur-internet/>> (consulté le 10/08/2015)

[19] Pharmaceutiques, *Lutte contre la contrefaçon* [en ligne] disponible sur :
<http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1584.html> (consulté le 10/08/2015)

[20] Pfizer, *Les faux médicaments* [en ligne] disponible sur :
<<https://www.pfizer.fr/responsabilite/contrefacon-de-medicaments/contexte-et-definitions/les-faux-medicaments.aspx>> (consulté le 10/08/2015)

[21] LEEM, *Recherche et développement* [en ligne] disponible sur :
<<http://www.leem.org/article/recherche-developpement>> (consulté le 12/08/2015)

[22] LEEM, *Journée mondiale anti-contrefaçon, 5 juin 2015* [en ligne] disponible sur :
<<http://www.leem.org/5-juin-2015-journee-mondiale-anti-contrefacon>> (consulté le 12/08/2015)

[23] Conseil de l'Europe, *Report on EU customs enforcement of intellectual property rights*, 2011, [en ligne] disponible sur
<http://ec.europa.eu/taxation_customs/resources/documents/customs/customs_controls/counterfeit_piracy/statistics/2012_ipr_statistics_en.pdf> (consulté le 12/08/2015)

[24] Douane gouvernementale, *Résultats 2014* [en ligne] disponible sur :
<<http://www.douane.gouv.fr/Portals/0/fichiers/information/publication-douane/bilans-resultats/resultats-2014.pdf>> (consulté le 18/08/2015)

[25] WHO, *Faux médicaments* [en ligne] disponible sur
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/fr/>> (consulté le 18/08/2015)

[26] LEEM, *Dossier de presse : Contrefaçon de médicaments, 2009* [en ligne] disponible sur :
<http://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/dossiers/75_Dossier%2Bde%2Bpresse%2BContrefa%25C3%25A7on%2B2009.pdf> (consulté le 18/08/2015)

[27] IRACM, *Contrefaçon de médicaments et organisations criminelles, 2013* [en ligne] disponible sur :
<http://www.iracm.com/wp-content/uploads/2013/09/A-Rapport-Etude_IRACM_Contrefacon-de-Medicaments-et-Organisations-Criminelles_FR_FINAL-copie-2.pdf> (consulté le 18/08/2015)

[28] EDQM, *Previous technical OMCL Counterfeit Training session* [en ligne] disponible sur :
<<http://www.edqm.eu/en/Previous-Technical-OMCL-Counterfeit-Training-sessions-1664.html>> (consulté le 28/08/2015)

[31] Umber.J, Académie de Nancy-Metz, *Chromatographie liquide haute performance* [en ligne] disponible sur :
<http://www4.acnancymetz.fr/physique/CHIM/Jumber/HPLC/Chromatographie_en_phase_liquide.html> (consulté le 30/08/2015)

[32] Colonne Dionex, [en ligne] disponible sur :
<<http://www.directindustry.fr/prod/dionex/product-28284-350044.html>> (consulté le 30/08/2015)

[33] Chaîne HPLC Agilent, [en ligne] disponible sur :
<<http://www.biocis.u-psud.fr/?HPLC-analytique>> (consulté le 30/08/2015)

[35] Spectromètre de masse, [en ligne] disponible sur :
<<http://annona.free.fr/Annexe1.htm>> (consulté le 30/08/2015)

[36] Spectrométrie de masse, [en ligne] disponible sur :
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Spectrom%C3%A9trie_de_masse> (consulté le 30/08/2015)

[37] Ionisation par électrospray, [en ligne] disponible sur :
<http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.lerepairedessciences.fr%2Fsciences%2Fagregation_fichiers%2FCHIMIE%2Fchromato%2Fchroma4_fichiers%2Ffig415.gif&imgrefurl=http%3A> (consulté le 30/08/2015)

[41] Awad.A, Emanuele.M, Hartley.D, Swartz.M, *Charged Aerosol Detection in Pharmaceutical Analysis : An overview*, 2009 [en ligne] disponible sur :
<<http://www.chromatographyonline.com/charged-aerosol-detection-pharmaceutical-analysis-overview>> (consulté le 30/08/2015)

[43] Wikipédia, *Chromatographie sur couche mince*, [en ligne] disponible sur :
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Chromatographie_sur_couche_mince> (consulté le 30/08/2015)

[45] 123bio, *Les chromatographies en phase gazeuse*, [en ligne] disponible sur :
<<http://www.123bio.net/cours/chromato/gaz.html>> (consulté le 30/08/2015)

[46] Dubreuil.P, *Introduction à la chromatographie*, [en ligne] disponible sur :
<<http://www.rocler.qc.ca/pdubreuil/chromatographie/CG/chroma2.html>> (consulté le 30/08/2015)

[50] Auclair.JJ, *Fonctionnement du MEB*, [en ligne] disponible sur :
<<http://jean-jacques.auclair.pagesperso-orange.fr/meb/meb.htm>> (consulté le 30/08/2015)

[52] Institut Néel, cnrs Grenoble, *Diffraction x*, [en ligne] disponible sur :
<<http://neel.cnrs.fr/spip.php?article1010>> (consulté le 30/08/2015)

[53] Sbagoud.A *La spectrométrie par fluorescence x*, [en ligne] disponible sur :
<http://www.memoireonline.com/08/11/4675/m_Diagnostic-environnemental-de-la-gare-routiere-pollution-atmospherique-par-TSP-et-metaux-lourds5.html> (consulté le 30/08/2015)

[54] Maes.E, *La résonance magnétique nucléaire*, 2009 [en ligne] disponible sur :
<<http://glycobase.univ-lille1.fr/documents/livreRMN.PDF>> (consulté le 30/08/2015)

[55] Gomez.G, *Spectroscopie RMN*, [en ligne] disponible sur :
<<http://webpeda.ac-montpellier.fr/wspc/ABCDORGA/Famille/RMN.htm>> (consulté le 30/08/2015)

[56] El Hajji.A, Zaydoun.S, *La spectroscopie infrarouge*, [en ligne], disponible sur :
<<http://www.fsr.ac.ma/cours/chimie/GUEDIRA/Master%20de%20Sciences%20Analytiques-M9%20Spectr.%20UV-visible/PPT/Cours%20IR%20M9%20Sciences%20Analytiques.pdf>>
(consulté le 30/08/2015)

[57] Ecole des mines de Saint-Etienne, *Spectroscopie Raman*, [en ligne] disponible sur :
<<http://spin.mines-stetienne.fr/sites/default/files/raman.pdf>> (consulté le 30/08/2015)

- [58] Rigaku, *Spectromètre Raman Rigaku*, [en ligne] disponible sur <<http://www.rigaku.com/en/products/raman/progeny>> (consulté le 30/08/2015)
- [59] WHO, *La menace croissante des contrefaçons de médicaments*, 2010 [en ligne] disponible sur : <<http://www.who.int/bulletin/volumes/88/4/10-020410/fr/>> (consulté le 30/08/2015)
- [60] Sanofi, *Lutte contre la contrefaçon des médicaments*, 2014 [en ligne] disponible sur : <http://www.sanofi.com/Images/36530_Counterfeit_FR.pdf> (consulté le 30/08/2015)
- [61] El Hajji.A, Zaydoun.S, *La spectroscopie infrarouge*, [en ligne] disponible sur: <<http://www.fsr.ac.ma/cours/chimie/GUEDIRA/Master%20de%20Sciences%20Analytiques-M9%20Spectr.%20UV-visible/Word/Master%20Sc%20Anal%20Cours%20IR.pdf>> (consulté le 30/08/2015)
- [62] WHO, [en ligne] disponible sur : <<http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=2&codcol=15&codcch=462>> (consulté le 11/09/2015)
- [63] WHO, *IMPACT working groups* [en ligne] disponible sur : <http://www.who.int/impact/working_groups/en/> (consulté le 11/09/2015)
- [64] Interpol, [en ligne] disponible sur : <<http://www.interpol.int/fr/Internet>> (consulté le 11/09/2015)
- [65] IRACM, [en ligne] disponible sur : <<http://www.iracm.com/a-propos-de-liracm/>> (consulté le 11/09/2015)
- [66] CNAC, [en ligne] disponible sur : <<http://www.cnac-contrefacon.fr/cnac/>> (consulté le 11/09/2015)
- [67] Fondation Chirac, [en ligne] disponible sur : <<http://www.fondationchirac.eu/prevention-conflits/acces-aux-medicaments/>> (consulté le 11/09/2015)
- [68] Sanofi, *Inauguration du Laboratoire Central Anti-Contrefaçon de sanofi-aventis à Tours*, [en ligne] disponible sur : <http://www.sanofi.com/Images/14219_080904_INAUGURATION_LCAC_TOURS_FR.pdf> (consulté le 11/09/2015)
- [69] Conseil de l'Europe, *Convention du conseil de l'Europe sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique*, 2011 [en ligne] disponible sur : <<http://conventions.coe.int/Treaty/FR/Treaties/HTML/211.htm>> (consulté le 12/09/2015)
- [70] ISO, *ISO 12931 :2012* [en ligne] disponible sur : <http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=52210> (consulté le 12/09/2015)

[71] Cromedil ®, [en ligne] disponible sur :
<<https://www.pharma-gdd.com/fr/p-cromedil-2--collyre-unidoses-p4404.html>> (consulté le 12/09/2015)

[72] Healthmark, *Emballage des liquides avec bague d'inviolabilité*, [en ligne] disponible sur :
<http://www.healthmark.ca/1-29-Emballage-des-liquides-avec-bague-dinviolabilite_fr.html?ProduitID=15> (consulté le 12/09/2015)

[73] Emballagedigest, *Etuis pliants : des solutions pratiques et intelligentes*, 2008 [en ligne] disponible sur :
<<http://www.emballagedigest.fr/blog.php?2008/08/30/7836-etuis-plierants-des-solutions-pratiques-et-intelligentes>> (consulté le 12/09/2015)

[74] Ebay, Image d'un hologramme, [en ligne] disponible sur :
<<http://www.ebay.fr/itm/Etiquette-De-Securite-Hologramme-Numerote-30mm-Rond-Autocollant-Garantie-PS3-/291323670832>> (consulté le 12/09/2015)

[75] Maxisciences, Image d'une étiquette RFID ,[en ligne] disponible sur :
<<http://www.maxisciences.com/rfid/wallpaper>>(consulté le 12/09/2015)

[76] Légifrance, [en ligne] disponible sur :
<<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000275479&dateText>> (consulté le 12/09/2015)

[77]TransBar, *Code CIP 13* [en ligne] disponible sur :
<http://www.transbar.fr/choisir/choisir_cip13.html> (consulté le 12/09/2015)

[78] IRACM, *Les technologies de détection des faux médicaments* [en ligne] disponible sur :
<<http://www.iracm.com/observatoire-thematique/outils-technologiques/>> (consulté le 15/09/2015)

[79] Gs1-b2c.blogspot, *Code 1D ou code 2D ?*, [en ligne] disponible sur :
<http://gs1-b2c.blogspot.fr/2012_12_01_archive.html>(consulté le 15/09/2015)

[80] Alpvision, *Quand la sécurité se cache dans le support*, 2013 [en ligne] disponible sur :
<http://www.alpvision.com/pdf/ETIQ37_page26.pdf> (consulté le 15/09/2015)

[81] EDQM, *eTACT*, [en ligne] disponible sur :
<<http://www.edqm.eu/fr/fr/FAQ-eTACT-1482.html#etacttechnology>> (consulté le 15/09/2015)

[82] De Saint Roman.H, *Faux médicaments : lancement d'une campagne de sensibilisation du grand public*, Le quotidien du médecin 24.06.2015 [en ligne] disponible sur :
<http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/breve/2015/06/24/faux-medicaments-lancement-dune-campagne-de-sensibilisation-du-grand-public_762331> (consulté le 15/09/2015)

[83] Sanofi, *Sanofi lance une campagne de sensibilisation aux risques de la contrefaçon de médicaments auprès des passagers d'Air France*, Communiqué de Presse 2012 [en ligne] disponible sur :

<http://www.sanofi.com/Images/31480_20121130_SANOFI_CONTRERACON_fr.pdf>
(consulté le 15/09/2015)

[84] IRACM, « *Le médicament de la rue tue* », 2015 [en ligne] disponible sur :

<<http://www.iracm.com/2015/09/la-fondation-chirac-lance-une-campagne-internationale-de-sensibilisation-en-afrique-francophone-contre-les-medicaments-contrefaits/>> (consulté le 15/09/2015)

[85] Centre d'actualité de l'ONU, *L'ONU lance une campagne de sensibilisation contre la contrefaçon* [en ligne] disponible sur :

<<http://www.un.org/apps/newsFr/storyF.asp?NewsID=31820#.VfdclH22Bu8>> (consulté le 15/09/2015)

[86] Pharmaposition.blogspot, *Vidéo du laboratoire Lilly : « Le Business du Siècle »* [en ligne] disponible sur :

<<http://pharmaposition.blogspot.fr/2010/11/contrefacon-medicament-video-lilly.html>>
(consulté le 15/09/2015)

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Affiche pour le lancement du logo commun.....	p95
Annexe 2. Identifier visuellement un médicament contrefait.....	p96
Annexe 3. Affiche de la campagne « Le médicament de la rue tue ».....	p97
Annexe 4. Affiche de la campagne anti-contrefaçon de l'ONU DC.....	p98

Annexe 1. Affiche pour le lancement du logo commun



BUYING MEDICINES ONLINE

**THINK YOU KNOW
WHAT YOU ARE
GETTING?**

**False medicines can kill.
Use the logo. Stay safe.**

Insert your national website's URL here



Annexe 2. Identifier visuellement un médicament contrefait

Identifier un médicament contrefait

CODE BARRES

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

ORTHOGRAPHE

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

TÉMOINS D'EFFRACTION

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



HOLOGRAMMES

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

INTÉGRITÉ DE L'EMBALLAGE

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

© Leem par La Netscouade - Juin 2012

Annexe 3. Affiche de la campagne « Le médicament de la rue tue »



Annexe 4. Affiche de la campagne anti-contrefaçon de l'ONU



TABLE DES FIGURES

Figure 1: Diagramme représentant le pourcentage de produits saisis par article [10]	20
Figure 2: Photographie d'une fabrique clandestine de faux médicaments en Chine fin 2005 [20].....	24
Figure 3: Nombre d'incidents par région du monde liés à la contrefaçon de médicaments sur 2018 accidents [27]	28
Figure 4: Exemple de flux de fabrication et de distribution [27]	30
Figure 5: Schéma représentant le fonctionnement de l'HPLC [31].....	34
Figure 6: Exemple de colonne utilisée en HPLC [32]	35
Figure 7: Exemple d'une chaîne HPLC couplée à un détecteur UV-visible [33]	37
Figure 8: Schéma simplifié d'un spectromètre de masse [35]	38
Figure 9: Schéma du principe de l'ionisation électronique [36].....	38
Figure 10: Exemple du spectre de masse du toluène [34]	39
Figure 11: Schéma du principe de l'ionisation chimique [36].....	39
Figure 12: Schéma du fonctionnement de l'ionisation par électrospray [37].....	40
Figure 13: Schéma de l'ionisation chimique à pression atmosphérique [36]	41
Figure 14: Schéma de l'ionisation DILAM [36]	41
Figure 15: Schéma d'un quadripole [36]	42
Figure 16: Schéma d'une trappe d'ion [36]	42
Figure 17: Schéma représentant le fonctionnement d'un analyseur TOF [36].....	43
Figure 18: Schéma de l'analyseur à secteur magnétique [36].....	43
Figure 19: Schéma d'un orbitrap [36].....	44
Figure 20: Schéma d'une cellule ICR cubique [36]	44
Figure 21: Principe de la spectrométrie en tandem.....	46
Figure 22: Principe de la fragmentation de l'ion parent [36]	46
Figure 23: Schéma représentant la trajectoire d'un ion dans l'analyseur à temps de vol [36]	46
Figure 24: Principe de la détection d'aérosols chargés [41]	47
Figure 25: Illustration du fonctionnement d'une CCM [43].....	48

Figure 26: Schéma d'un chromatographe en phase gazeuse [45]	49
Figure 27: Schéma non à l'échelle d'une colonne remplie à gauche et d'une colonne capillaire à droite [46]	50
Figure 28: Schéma général de l'ICP/MS [48].....	52
Figure 29: Exemple d'un MEB	54
Figure 30: Poire d'interaction [49]	54
Figure 31: Illustration des radiations émises lors du contact faisceau d'électrons/échantillon [49].....	55
Figure 32: Exemple d'une image obtenue par MEB [49].....	56
Figure 33: Schéma de fonctionnement d'un MEB [50]	57
Figure 34: Image d'un spectre obtenu par microanalyse X [49]	58
Figure 35: Principe d'un diffractomètre de rayons X [51]	59
Figure 36: Principe de la diffraction des rayons X sur un plan réticulaire [52]	59
Figure 37: Type de faisceaux diffusés [52]	60
Figure 38: Principe de la fluorescence des rayons X [53]	62
Figure 39: Schéma décrivant le principe d'un spectromètre RMN [55].....	64
Figure 40: spectre électromagnétique [56].....	64
Figure 41: Principe d'un spectromètre à transformée de Fourier [56]	65
Figure 42: Principe d'un spectromètre Raman [57].....	67
Figure 43: Spectromètre Raman portable Progeny® de chez Rigaku [58].....	68
Figure 44: Exemple d'une copie d'un emballage de princeps [59].....	70
Figure 45: Analyse par comparaison d'une image prise au microscope [60].....	71
Figure 46: Principe de la réflexion totale atténuée [61]	72
Figure 47: Exemple de CROMEDI un collyre en solution contenu dans un sachet thermosoudé [71]	77
Figure 48: Flacon en verre muni d'un bouchon avec une bague d'inviolabilité [72].....	78
Figure 49: Etui inviolable "temper evidence" [73].....	78
Figure 50: Exemple d'hologramme [74]	79
Figure 51: Etiquette RFID [75].....	79
Figure 52: Exemple de code CIP [77].....	80

Figure 53: Code Datamatrix [79].....81



TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Tableau illustrant la diversité des médicaments de contrefaçon rencontrés dans le monde [25]	27
Tableau 2: Tableau représentant la typologie des contrefaçons selon le type de pays [26] ..	29
Tableau 3 : Tableau présentant le classement des solvants par polarité croissante [31]	36

SOMMAIRE

Table des matières

Liste des abréviations

Introduction

Partie 1 : La contrefaçon médicamenteuse : généralités.

1. Historique de la contrefaçon

1.1. Définition du médicament

2. Définition du médicament et du médicament contrefait

2.1. Définition du médicament contrefait et du médicament falsifié

2.2. Propriété intellectuelle du médicament

2.2.1. Le brevet

2.2.2. La marque

3. Les facteurs favorisant le développement de la contrefaçon médicamenteuse

3.1. Coût des médicaments

Absence ou faiblesse des autorités nationales de réglementation pharmaceutique

3.2. Absence d'une autorité transnationale

3.3. Faiblesse des sanctions pénales

3.4. Absence de réglementation dans les pays exportateurs et porosité des frontières

3.5. Un trafic lucratif

3.6. Corruption et conflit d'intérêts

3.7. Offre inférieure à la demande

3.8. Le manque de sensibilisation et d'information des populations

3.9. Une traçabilité insuffisante

3.10. Le problème d'internet

4. Les impacts de la contrefaçon médicamenteuse

4.1. Impact sur la santé publique

4.2. Impact sur les entreprises

5. Etat des lieux des médicaments contrefait

5.1. La contrefaçon dans le monde

5.1.1. Quelques chiffres

5.1.2. Provenance de la contrefaçon

5.1.3. Les flux de la contrefaçon

Partie 2 : Les techniques du Contrôle Qualité mises en place pour lutter contre la contrefaçon des médicaments

1. Les Laboratoires de Contrôle Officiels Européens

2. Le principe

3. Les techniques d'analyses permettant de déterminer la composition d'un produit
 - 3.1. Chromatographie liquide
 - 3.1.1. Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)
 - 3.1.2. Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à la Spectrométrie de Masse (CLHP-SM)
 - 3.1.3. Chromatographie Liquide Ultra Performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem Q-TOF-MS
 - 3.1.4. Chromatographie liquide couplée à la détection d'aérosols chargé
 - 3.1.5. Chromatographie sur Couche Mince (CCM)
 - 3.2. Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG)
 - 3.2.1. Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse Spectrométrie par torche à plasma couplée à la spectrométrie de masse
- Microscope Electronique à Balayage (MEB) et Microanalyse X
 - 3.3. Diffraction des rayons X sur une poudre
 - 3.4. Spectrométrie par fluorescence des rayons X
 - 3.5. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)
 - 3.6. Spectrométrie proche infrarouge
 - 3.7. Spectrométrie Raman
4. Analyse du conditionnement
 - 4.1. Analyse visuelle du conditionnement et de l'étiquetage
- Analyse d'image : Scanner
 - 4.2. La réflexion totale atténuée (ATR)
5. Tests simplifiés

Partie 3 Les moyens de lutte et de communication

1. Les organismes de lutte actuels

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

 - 1.1. Les Douanes
 - 1.2. La Fondation Chirac
 - 1.3. Le Centre National Anti-Contrefaçon CNAC
 - 1.4.
 - 1.5. Interpol

L'IRACM ou Institute of Research Against Counterfeit Medicines

 - 1.6. Les Laboratoires Pharmaceutiques anti-contrefaçon

La convention Médicrime

 2. Les technologies de lutte
 - 2.1.1. Les hologrammes
 - 2.1.2. Marqueur ADN
 - 2.2. Les dispositifs d'authentification et de traçabilité
 - 2.2.1. Code Datamatrix
 - 2.2.2. Code Identifiant Présentation (CIP)
 - 2.2.3. Pedigree et MPedigree
3. Les moyens de communication

3.1.1. La sérialisation

3.1.2. Le cryptoglyph

Conclusion

Bibliographie

Webographie

Table des annexes

Table des figures

Table des tableaux

Sommaire

Serment de Galien

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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



Justin RANGER

Les techniques de Contrôle Analytique adaptées à la lutte contre les médicaments de contrefaçon

Résumé :

La contrefaçon de médicaments est en constante progression depuis plusieurs années et touche l'ensemble des pays du monde. Le développement d'internet et la mondialisation contribuent à l'essor de ce fléau. Ce phénomène impacte directement la sécurité et la santé des patients ainsi que les activités des entreprises pharmaceutiques qui sont touchées en termes d'image et de bénéfices. La lutte contre ces produits de contrefaçon est donc primordiale. La chimie analytique permet une identification efficace des médicaments frauduleux par le recours à des procédés d'analyse nombreux et variés. D'autre part, pour endiguer le marché du médicament contrefait, différents organismes et moyens sont mis en place au niveau national et international. Les moyens de lutte se révèlent encore insuffisant à ce jour mais leur progrès constant permettra l'apport de nouvelles solutions notamment en termes de systèmes de traçabilité et d'inviolabilité du médicament.

Mots clés : Contrefaçon, Médicaments, Santé publique, Techniques analytiques, Moyens de lutte.

Abstract :

The counterfeiting of medicines has been steadily increasing for several years and has affected all the countries. The development of the internet and globalization contributes to the development of this scourge. This phenomenon directly impacts patient's safety and health and the activities of pharmaceutical companies which are affected in terms of image and profits. The fight against these counterfeit products is vital. Analytical chemistry allows efficient identification of fraudulent medicines through the use of numerous and varied analysis processes. Besides to stem the counterfeit drug market, various organizations and resources are set up at a national and international level. The control methods are still insufficient today, but their constant progress will bring new solutions especially in terms of traceability systems and drug inviolability.

Keywords : Counterfeit, Medicine, Public health, Analytical methods, Control measures

Département de Chimie Analytique

Faculté de Pharmacie, 2 rue du Dr Marcland 87025 Limoges cedex.

