

Contrefaçon de médicaments: la vigilance s'impose (Héparine, Viagra et dérivés, tous frelatés?)

L'héparine et les médicaments contre la dysfonction érectile ont récemment défrayé la chronique en pharmacovigilance. Ces deux produits, provenant principalement d'Asie, ont fait l'objet de contaminations, causant des hospitalisations et des décès. On a observé, début 2008, une augmentation de la fréquence des effets indésirables sous héparine, principalement aux Etats-Unis et en Allemagne. Un des deux contaminants identifiés dans les lots incriminés ne se trouvant pas naturellement dans l'héparine brute, il a donc vraisemblablement été ajouté délibérément. Cet article se penche, au travers de divers exemples, sur les conséquences de la contrefaçon de médicaments. Il aborde également la question de la contamination du lait chinois qui s'est fait récemment jour. Il s'agit de problèmes qui s'inscrivent dans le cadre plus large des produits, pharmaceutiques ou alimentaires, de qualité inférieure, dont la composition ne répond pas aux normes scientifiques et qui sont par conséquent inefficaces, voire dangereux pour le patient.¹

Contrefaçons de médicaments

Les médicaments, au même titre que tout autre produit de consommation (cf. lait chinois), peuvent être contrefaits. Produits de marque comme génériques sont concernés, tant dans leur composition que dans la qualité de celle-ci. Dans la majorité des cas, les produits frelatés

n'équivalent pas les médicaments authentiques, en termes de tolérance, effets secondaires et efficacité.² Même lorsque leur qualité est satisfaisante, les autorités de santé du pays d'origine n'auront pas été impliquées dans leur production et leur distribution, ce qui empêche par conséquent le contrôle, le repérage des défauts de qualité ou des effets indésirables, ainsi que le retrait d'un lot en cas de nécessité. Il existe différents types de contrefaçons :

- copie avec un nom modifié ;
- sous-dosage délibéré, dans un but de rentabilité ;
- qualité médiocre : présence d'impuretés, sous-dosage, surdosage ;
- absence des principes actifs déclarés sur l'emballage ;
- présence de principes actifs autres que ceux déclarés (par exemple stéroïdes dans des mélanges de protéines ou neuroleptiques dans une préparation homéopathique).

Dans les pays industrialisés, la contrefaçon concerne généralement des médicaments coûteux (hormones, produits contre les troubles de l'érection), tandis que dans les pays en voie de développement, elle touche préférentiellement les anti-infectieux (paludisme, tuberculose, VIH/SIDA).¹ Selon l'agence américaine du médicament (Food and drug administration - FDA), les contrefaçons représentent plus de 10% du marché mondial ; ce pourcentage atteint 25% dans les pays les plus pauvres,

du fait notamment de contrôles moins stricts et d'un approvisionnement insuffisant en médicaments de base. Ce problème ne fait malheureusement que s'accroître, comme le montre l'augmentation de 800% du nombre de cas répertoriés par la FDA entre 2000 et 2006.³ En outre, ce phénomène devient de plus en plus difficile à combattre car les faussaires ont recours à des techniques toujours plus sophistiquées, telles que l'utilisation de substances bon marché non détectées par les contrôles habituels de qualité, comme cela a été le cas avec l'héparine.

Les conséquences de l'utilisation des contrefaçons sont variables, allant de l'échec thérapeutique à l'apparition d'une résistance, et dans bien des cas une issue mortelle.¹ Par exemple, l'incorporation frauduleuse de diéthylène glycol (utilisé habituellement comme antigel) dans des sirops contre la toux contenant du paracétamol a provoqué le décès de 89 enfants en Haïti en 1995, de 30 nourrissons en Inde en 1998 et de 21 personnes au Panama en 2006. Au Cambodge, les contrefaçons d'antipaludéens constituent probablement une cause majeure de mortalité et de morbidité dues à la malaria, compte tenu de leur large utilisation.⁴⁻⁶ Ce problème a été découvert en 1999 au vu du nombre important de patients qui ne répondaient pas à l'artésunate obtenue à bon prix dans de petites pharmacies de rue.⁶ Une enquête a révélé que la plupart des flacons de méfloquine et près de la moitié des emballages d'artésunate

étaient des contrefaçons, dépourvues de principe actif⁴ mais de plus faible coût. La pauvreté est donc l'un des principaux déterminants de la production et de la consommation de produits de qualité inférieure.¹

En 2006, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé la mise en place d'une structure de lutte contre les contrefaçons (IMPACT, International medical products anti-counterfeiting taskforce) dans le but de renforcer la lutte internationale contre ce fléau.⁷ Malheureusement, les pays participants n'ont guère entrepris de démarches concrètes.³ Aux Etats-Unis, le site de la FDA répertorie de nombreuses informations et recommandations.⁸

Médicaments achetés sur internet

L'expansion de la mondialisation et la vente de médicaments sur internet ne font qu'accroître la diffusion des contrefaçons de médicaments. En Suisse, les circuits d'approvisionnement traditionnels limitent fortement le risque et la vente de médicaments par correspondance est en principe interdite.⁹ Cependant, les autorités cantonales compétentes peuvent dans certaines conditions délivrer des dérogations à certains fournisseurs. Swissmedic bloque régulièrement l'accès à des sites suisses proposant des produits non autorisés. Pour pouvoir être exécutée, toute commande doit reposer sur une ordonnance médicale, y compris pour les médicaments qui n'y sont normalement pas soumis. L'achat de médicaments à l'étranger est légal pour autant qu'un particulier importe pour son usage personnel des médicaments correspondant à un mois de traitement.

Toutefois, on ne peut se fier aux fournisseurs sur internet ni à leurs

affirmations quant à la légalité de l'entreprise ou de l'envoi. Une adresse en Grande-Bretagne, au Canada ou aux Etats-Unis n'empêche nullement que les médicaments ne proviennent d'Inde, de Chine ou de Thaïlande. De plus, il est impossible de s'assurer de leur qualité ou de leur composition, non plus que de la qualité du transport ou des conditions de stockage. Les autorités recommandent par conséquent de s'abstenir de cette voie d'accès. En Europe, seuls les Pays-Bas et le Royaume-Uni autorisent la vente de médicaments sur internet.¹⁰ En France, il est à ce jour impossible au public de commander et de régler des médicaments par internet. Aux Etats-Unis, la « cyberpharmacie » est légale et fonctionne selon des modalités strictement définies : un patient désirant commander un médicament sur internet doit ainsi s'enregistrer auprès d'une pharmacie en ligne, en remplissant un questionnaire détaillé sur ses antécédents, allergies, etc. Lorsqu'il décide de passer commande, deux options s'ouvrent à lui, retirer son médicament dans la pharmacie « physique » appartenant au même groupe que sa pharmacie « virtuelle » ou se faire livrer à domicile, par la poste ou par une société de transport. Dans le premier cas, il devra produire l'original de son ordonnance au pharmacien qui en conservera une copie ; dans le second cas, il devra poster son ordonnance à un pharmacien qui la validera puis traitera et expédiera sa commande. Toutes les ordonnances sont donc soumises à un authentique contrôle et systématiquement archivées.

Produits contre les troubles de l'érection

Les produits contre les dysfonctionnements érectiles sont fréquemment l'objet de contrefaçons, qu'ils soient présentés en tant que médicament

(sildénafil, Viagra, tadalafil, Cialis, vardénafil, Levitra) ou comme aphrodisiaque naturel, complément alimentaire, etc. Récemment, l'autorité sanitaire de Singapour a décelé des quantités importantes de glibenclamide, un antidiabétique oral, dans plusieurs produits illégaux prétendument destinés à lutter contre les troubles de l'érection.¹¹ Un patient hospitalisé pour une hypoglycémie en est décédé. Plusieurs produits contenant du glibenclamide et commercialisés sur internet ont été identifiés. *Zhong Hua Niu Bian*, une spécialité pharmaceutique chinoise « à base d'herbes », contient en fait 4 principes actifs (sildénafil, tadalafil, glibenclamide et sibutramine).¹² Certains produits prétendant améliorer la performance sexuelle, tels le *Tian Li*, *Aspire 36*, *Aspire Lite*, etc., contiennent des analogues du sildénafil, par exemple l'hydroxyhomosildénafil dont ni l'innocuité ni l'efficacité n'ont été étudiées. Le *Vpxl No1 Dietary Supplement for Men*, supplément diététique prétendument 100% naturel et sans effet indésirable connu, contient en fait du tadalafil. Cette énumération n'est de loin pas exhaustive car bien d'autres de ces produits chinois contiennent du sildénafil ou du glibenclamide.

Héparine

Depuis décembre 2007, plusieurs centaines d'effets indésirables associés à l'héparine non fractionnée ont été rapportés aux Etats-Unis et en Allemagne, principalement de type allergique (nausées, vomissements, difficultés respiratoires, hypotension, urticaire, ainsi que symptômes d'hypersensibilité de type angioedème). Certains cas sérieux ont conduit à des décès aux Etats-Unis. Ces effets indésirables sont surtout survenus dans les minutes ou les heures suivant l'administration, mais aussi plusieurs jours après une injec-

tion intraveineuse en dose unique.¹³⁻¹⁶ Il en a résulté le retrait de nombreux lots d'héparine à travers le monde, y compris en Suisse.

L'héparine mise en cause, généralement extraite à partir de muqueuse intestinale de porc, était d'origine chinoise. La mise au point de méthodes d'analyse spécifiques par électrophorèse capillaire et spectroscopie RMN a permis d'identifier deux contaminants dans les lots incriminés, le sulfate de chondroïtine sursulfaté et le sulfate de dermatane. Les analyses de routine n'ont pas détecté le sulfate de chondroïtine sursulfaté (entre 15 et 45% aux Etats-Unis et entre 15 et 20% en Allemagne), compte tenu de sa similitude avec l'héparine. L'enquête visant à déterminer la cause de ces contaminations prendra sans doute du temps mais, selon toute vraisemblance, le sulfate de chondroïtine sursulfaté a été ajouté délibérément aux lots d'héparine. Ce composé ne se trouve en effet pas naturellement dans l'héparine brute et ne se forme pas par réaction chimique involontaire lors du processus de purification. La production porcine chinoise assure environ la moitié de la production mondiale d'héparine brute mais des épidémies apparues en 2007 dans les élevages de porc en Chine ont réduit le cheptel. Une des hypothèses est donc que certains producteurs chinois auraient pu compenser cette perte en « coupant » l'héparine avec du sulfate de chondroïtine sursulfaté,¹⁴ substance environ 100 fois moins coûteuse que l'héparine.³ Le sulfate de dermatane est connu pour être une impureté naturelle de l'héparine mais sa concentration devrait être inférieure à 3% si le processus de purification est approprié. Des lots d'héparine fortement contaminés par ce composé ont été associés à des effets indésirables similaires à ceux observés avec le sulfate de chondroïtine sursulfaté.¹⁷

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont fabriquées à partir d'héparine sodique et le mode de fabrication ne permet pas d'éliminer ce type de contaminant. Des analyses ont établi que certains lots d'HBPM contenaient du sulfate de chondroïtine sursulfaté, notamment l'énoxaparine (Clexane), ce qui a conduit au retrait de plusieurs lots dans certains pays. Il s'agissait en fait d'une mesure de précaution car une analyse mondiale n'a pas montré d'augmentation du nombre de cas de réaction immunoallergique chez les patients traités par énoxaparine durant les derniers mois. En Suisse, aucun des lots concernés n'a été commercialisé.¹⁸ Les HBPM représentent la majorité des utilisations actuelles d'héparine, ce qui pose des problèmes potentiels d'approvisionnement. On note ainsi qu'en France l'AFSSAPS n'a pas fait retirer tous les lots d'énoxaparine contaminés de façon à limiter le risque de pénurie.¹⁴ Les lots contaminés déjà distribués seront retirés progressivement du marché au fur et à mesure de la mise à disposition de quantités suffisantes de lots non contaminés. Dans ce contexte, l'AFSSAPS recommande de limiter l'usage des HBPM à la voie sous-cutanée, qui n'est pas associée à la survenue d'effets indésirables comme la voie intraveineuse. Dans les cas où une administration intraveineuse s'avère nécessaire, on doit préférer à l'énoxaparine une autre molécule, pour autant que cette voie reste dans le cadre de l'autorisation de sa mise sur le marché (AMM). Compte tenu de la situation mondiale, les pharmacopées européennes et américaines ont décidé de renforcer les exigences relatives au contrôle de qualité des matières premières d'héparine. Les monographies de l'héparine sodique et calcique de la pharmacopée européenne sont en cours de révision et

prendront en compte la détection de contaminants naturels (sulfate de dermatane) ou non (sulfate de chondroïtine sursulfaté). Du point de vue de la pharmacovigilance, les autorités du médicament, y compris Swissmedic, invitent tous les professionnels de la santé à annoncer tout effet indésirable concernant l'héparine et les HBPM, en particulier les réactions similaires à celles observées aux Etats-Unis et en Allemagne. Il est à noter que tous les lots enregistrés aujourd'hui en Suisse sont sûrs, car testés pour ces contaminants.

Lait chinois

Les récents événements rendus publics mi-septembre montrent que la contrefaçon touche tous les produits de consommation. En effet, des aliments pour nourrissons ont été contaminés par de la mélamine en Chine. Cette substance toxique a probablement été incorporée au lait ou au lait en poudre afin d'en augmenter artificiellement la teneur apparente en protéines. En Chine, la consommation de ces préparations a entraîné des défaillances rénales chez les enfants.¹⁹ Le lait et les produits laitiers chinois ne peuvent pas être importés dans l'Union européenne ni en Suisse ; seules les denrées transformées contenant du lait en poudre sont autorisées. Selon la Direction générale des douanes et un communiqué de l'Office fédéral de la santé publique, des quantités minimales de telles denrées ont été importées en Suisse depuis le printemps 2008 et aucun lot ne contenait de préparations pour nourrissons.

Que retenir ?



La contrefaçon de médicaments, définie par l'OMS comme « tout médicament étiqueté frauduleusement de manière délibérée pour en dissimuler la nature et/ou la source », est un problème mondial croissant. Elle concerne aussi bien des produits de marque que les génériques.

Ce fléau touche en premier lieu les pays en développement mais les pays riches ne sont pas épargnés, du fait en particulier de la vente de médicaments sur internet.

Les médicaments contrefaits peuvent se présenter sous forme de

principes actifs authentiques mais dans un emballage falsifié, de produits contenant d'autres principes actifs que ceux annoncés, des principes actifs en quantité insuffisante, ou être dénués de tout principe actif.

Les conséquences peuvent être extrêmement graves comme en témoignent les cas récents de contaminations de l'héparine ou de contrefaçons de médicaments contre la dysfonction érectile. Le cas de l'héparine nous montre que le phénomène devient de plus en plus difficile à combattre du fait du recours à des techniques sophistiquées, comme l'addition de substances bon marché qui miment le principe actif dans les examens usuels de contrôle de qualité. De plus, les emballages sont de mieux en mieux

imités, rendant la détection de faux par l'œil humain quasiment impossible. D'importants moyens sont actuellement mis en œuvre pour identifier formellement les produits sortant des usines (sérialisation par usage de code-barres ou de puces à radiofréquences) et ainsi détecter plus facilement les emballages contrefaits.

Le problème de santé publique que pose la contrefaçon de médicaments demande l'adoption d'une attitude proactive pour la limiter et la prévenir. C'est pourquoi, une structure de lutte contre les contrefaçons, IMPACT, a été mise en place par l'OMS.

Afin d'éviter au maximum d'être victime de contrefaçon, il est recommandé d'éviter de se procurer des médicaments par internet.

Références

1. OMS. 14.11.2006. www.who.int/media-centre/factsheets/fs275/en/index.html (consulté 04.07.2008).
2. Barbereau. *Med Trop* 2006;66(6):529.
3. *Lancet* 2008;371(9624):1551.
4. Rozendaal. *Lancet* 2001;357(9259):890.
5. Lon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100(11):1019.
6. Aldhous. *Nature* 2005;434(7030):132.
7. OMS. 27. 01.2006. www.who.int/medicines/events/FINALBACKPAPER.pdf (consulté 04.07.08).
8. FDA. 02.06.2008. www.fda.gov/oc/initiatives/counterfeit/ (consulté 08.07.2008).
9. Swissmedic. Mars 2008. www.swissmedic.ch/files/pdf/Leitfaden_AM_und_Internet-F.pdf (consulté 09.07.08).
10. Académie nationale de Pharmacie. 12. 11.2007. www.acadpharm.org/medias/direct/Rapport-Internet-medicament-VDEF.pdf (consulté 10.07.08).
11. Swissmedic. 20.06. 2008. www.swissmedic.ch/cgi/news/index.asp?sitetype=laien&news_id=5320 (consulté 04.07.08).
12. Santé Canada 2008. www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_fpa-ape_2008/index-fra.php (consulté 10.07.2008).
13. FDA. 18.06.2008. www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm#qa (consulté 04. 07.08).
14. AFSSAPS, 10.06.2008. <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/hpbm/sommaire-hpbm.htm> (consulté 04.07.08).
15. Swissmedic, 29.04.2008. www.swissmedic.ch/fr/fach/overall.asp?theme=0.00081.00002&theme_id=477&news_id=5302&page=3 (consulté 04.07.08).
16. EMEA. 05.06.2008. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/heparin/27772208_en.pdf (consulté 04.07.2008).
17. Kishimoto. *N Engl J Med* 2008;358(23):2457.
18. Sanofi-Aventis. Communication, 22.04.2008.
19. OFSP, 08.10.2008. www.bag.admin.ch/themen/lebensmittel/04861/05395/index.html?lang=fr (consulté 08.10.2008).

La rédaction remercie M^{me} R. Ing-Lorenzini de sa contribution à ce numéro.

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules

Rédacteur responsable: Dr J. DESMEULES – E-mail: Jules.Desmeules@hcuge.ch

Comité de rédaction: Prof J. BIOLLAZ, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Prof P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr T. BUCCLIN, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr J. CORNUZ, Division d'évaluation et de coordination des soins, CHUV, Lausanne. Prof P. DAYER, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr J. DESMEULES, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof J. DIEZI, Institut de pharmacologie et toxicologie, Lausanne. Prof J.P. GUIGNARD, Service de pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr C. LUTHY, Clinique de médecine interne de réhabilitation, Genève. Dr M. NENDAZ, Clinique de médecine I, HUG, Genève. Dr P. SCHULZ, Unité de psychopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr N. VOGT, Unité de gérontopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Secrétariat de rédaction: Mme F. Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital cantonal, 1211 Genève 14, Suisse. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022 382 99 40 - Email: florence.morel@hcuge.ch.

Administration et abonnements: Editions Médecine et Hygiène, Case postale 475, 1225 Chêne-Bourg, Suisse.

Tél. 022 702 93 11 - Fax 022 702 93 55 - Email: abonnements@medhyg.ch

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse: institutionnel CHF 56.-, € 37.-; individuel CHF 49.-, € 32.- étranger CHF 89.-, € 58.- (étudiants et assistants: CHF 26.-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2008 – Genève