

Les médicaments de contrefaçons et sous-standards : un danger de mort

- exceptionnel dans les pays industrialisés**
- commun dans les pays en développement**

Par Jacques PINEL

AVANT-PROPOS

Jacques Pinel est une figure historique de l'association Médecins Sans Frontières.

Pharmacien avec quelques années d'expérience de coopération en Afrique et en Asie, il avait rejoint MSF en 1979 dans un camp de réfugiés en Thaïlande, alors que l'association, encore toute jeune, tentait de faire face aux besoins médicaux de dizaines de milliers de réfugiés cambodgiens.

Commençant par organiser la pharmacie du camp, Jacques s'occupa très rapidement de toute l'intendance nécessaire pour que l'équipe médicale puisse se concentrer sur les soins, inventant alors et développant ensuite ce qui deviendra la logistique MSF (médicale et non médicale).

Il ne cessa dès lors jamais de réfléchir, de partager ses nouvelles idées, de lancer de nouveaux projets, de créer des réseaux, de rassembler des partenaires potentiels, de transmettre son expérience avec, toujours, l'objectif d'améliorer l'aide apportée aux populations dans le besoin.

En août 2015, Jacques disparaissait, la tête encore pleine de projets pour MSF et ses partenaires.

Depuis les années quatre-vingt dix, Jacques se consacrait plus particulièrement aux problèmes concernant les médicaments : les problèmes d'accès aux médicaments nécessaires pour combattre le SIDA, le paludisme et la tuberculose et les problèmes de qualité des médicaments sur le marché international.

Il fut ainsi à l'origine de la Campagne d'Accès aux Médicaments Essentiels de MSF qui vit le jour en 1999 et l'initiateur d'une série de projets visant à aider les organisations humanitaires et les agences internationales à assurer la qualité de leurs approvisionnements.

Mais tout au long de sa carrière, il a vu évoluer et se complexifier le marché mondial du médicament, avec des risques croissants, pour les populations des pays en développement.

Extrêmement concerné par les dangers que font courir les médicaments contrefaits et les médicaments de mauvaise qualité pour ces populations et accordant toujours une très grande importance à la pédagogie, Jacques travaillait depuis quelques années à un document de vulgarisation sur ces questions.

En août 2015, quand la maladie l'emporta, il laissait son document inachevé.

De proches collaborateurs et compagnons de Jacques (Jean-Michel Caudron, Cécile Macé, Corinne Pouget, Raffaella Ravinetto, Brigitte Renchon, Jean Rigal, Benedetta Schiavetti et Daniel Vandenberg) se sont depuis regroupés pour finaliser ce document dans l'esprit de Jacques afin de le rendre disponible au plus grand nombre. C'est le résultat de cette démarche qui est présenté ici.

Le premier chapitre du document explique quelques notions fondamentales pour comprendre le sujet du médicament, de sa qualité et de son environnement légal et réglementaire.

Le deuxième chapitre explique comment un médicament peut être de mauvaise qualité et la distinction à faire entre les contrefaçons (ou médicaments falsifiés ou encore « faux médicaments ») et les médicaments « sous-standards ».

Le troisième chapitre explique comment les bouleversements de l'organisation politique du monde et l'évolution du marché international ont affecté la qualité des médicaments à disposition dans le monde.

Enfin, le dernier chapitre explique à quel niveau des mesures doivent être prises pour améliorer la situation dans les pays les plus démunis et le rôle essentiel joué par l'OMS avec son programme de préqualification.

Jacques était un fervent supporter de ce projet de préqualification de l'OMS.

Il avait eu l'espoir que la responsabilité du programme de préqualification, au départ ciblée sur les antirétroviraux, les antituberculeux et les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine recommandées pour le traitement du paludisme, soit élargie à l'ensemble des médicaments inclus dans la Liste Modèle de médicaments essentiels de l'OMS, mais il était bien conscient que cette évolution serait compliquée et ne serait certainement pas pour le court terme.

Dans l'attente de cette évolution, une solution consistait pour lui à améliorer l'accès à une information objective et vérifiée sur les producteurs et les produits génériques en particulier et à mutualiser les ressources et moyens autant que possible (entre ONG et organisations internationales, entre pays...).

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS	2
SOMMAIRE	4
LISTE DES ABRÉVIATIONS	5
1 QU'EST-CE QU'UN « VRAI » MÉDICAMENT ?	6
1.1 MÉDICAMENT ORIGINAL.....	6
1.2 MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE.....	7
1.3 DÉNOMINATIONS DES MÉDICAMENTS.....	8
2 COMMENT UN MÉDICAMENT PEUT-IL ÊTRE DE MAUVAISE QUALITÉ ?	9
2.1 CONTREFAÇONS OU MÉDICAMENTS FALSIFIÉS OU « FAUX MÉDICAMENTS »	9
2.2 « SOUS-STANDARDS » OU « MÉDICAMENTS DE QUALITÉ INFÉRIEURE »	11
3 LES ÉVOLUTIONS DE LA CONJONCTURE INTERNATIONALE ET SES EFFETS SUR LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS	14
3.1 UN BOULEVERSEMENT DE L'ORGANISATION POLITIQUE DU MONDE QUI A DES CONSÉQUENCES SUR LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS	14
3.1.1 <i>Une qualité « préservée » dans un monde protectionniste et colonisé</i>	14
3.1.2 <i>Une remise en cause de la qualité dans un contexte mondialisé</i>	14
3.2 CONSÉQUENCES SUR LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS	15
3.2.1 <i>Les effets de la mondialisation sur le marché des médicaments</i>	15
3.2.2 <i>Une réglementation à deux vitesses d'un marché devenu complexe</i>	16
3.2.3 <i>Dans les pays industrialisés, la mauvaise qualité est exceptionnelle</i>	17
3.2.4 <i>Dans de nombreux pays en développement, la présence de produits de mauvaise qualité est courante et concurrence les médicaments de bonne qualité</i>	18
4 QUELLES SONT LES MESURES QUI POURRAIENT CHANGER LA SITUATION DANS LES PAYS LES PLUS DÉMUNIS ?	20
4.1 CONTREFAÇON ET SOUS-STANDARDS : DEUX PROBLÈMES À NE PAS AMALGAMER.....	20
4.1.1 <i>La présence de contrefaçons est l'œuvre d'organisations criminelles à grande ou à petite échelle : c'est donc à la police de lutter contre la contrefaçon</i>	20
4.1.2 <i>La présence de sous-standards est liée au mode de fonctionnement des Autorités Nationales de Réglementation : c'est donc à ces autorités de lutter contre les sous-standards</i>	20
4.2 RÔLE DES AUTORITÉS DE RÉGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE.....	21
4.2.1 <i>Rôle des autorités pharmaceutiques des pays exportateurs vis-à-vis des sous-standards</i>	21
4.2.2 <i>Rôle des autorités pharmaceutiques des pays importateurs vis-à-vis des sous-standards</i>	22
4.3 RÔLE DE L'OMS VIS-À-VIS DES SOUS-STANDARDS	23
NOTES COMPLÉMENTAIRES AU TEXTE	24
GLOSSAIRE	30

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMA	African Medicines Agency
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANR	Autorité Nationale de Réglementation
ASEAN	Association of South East Asian Nations
BPD	Bonnes Pratiques de Distribution
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
DCI	Dénomination Commune Internationale
DEG	Diéthylène-glycol
EAC	East African Community
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GCC	Gulf Cooperation Council
ICH	International Conference for Harmonisation
MSF	Médecins Sans Frontières
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non Gouvernementale
OOAS	Organisation Ouest Africaine de Santé
PED	Pays en Développement
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme
R&D	Recherche et Développement
SADC	South African Development Community
SIDA	Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
SSFFC	Substandard / Spurious / Falsely-labelled / Falsified / Counterfeit (Medical Products)
UEMOA	Union Économique et Monétaire Ouest Africaine
USFDA	United States (of America) Food and Drug Administration
ZAZIBONA	Zambia – Zimbabwe – Botswana – Namibia

1 QU'EST-CE QU'UN « VRAI » MÉDICAMENT ?

En raison de leurs conséquences sur la santé des populations, tant au niveau individuel que collectif, les médicaments sont soumis à une réglementation stricte et spécifique dans presque tous les pays. Un laboratoire pharmaceutique qui souhaite commercialiser un médicament dans un pays doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'Autorité Nationale de Réglementation (ANR). Pour cela, le laboratoire doit fournir à l'ANR *un ensemble d'informations* portant sur :

- *l'efficacité* du médicament : ses effets bénéfiques qui permettent de guérir, de soulager ou de protéger.
- sa *sécurité* (ou *innocuité*) : les effets indésirables qui accompagnent très généralement les effets bénéfiques.
- sa *qualité pharmaceutique* : assurance que le médicament fabriqué à l'échelle industrielle est équivalent aux produits « pour étude » qui ont permis d'en déterminer l'efficacité et la sécurité.

Un médicament est un ensemble constitué :

- d'une **substance active** (parfois plusieurs) associée avec des substances inactives (excipients) pour obtenir une forme utilisable par un patient (comprimé, gélule, ampoule, etc.), présentée dans un emballage protecteur ;
- des **informations** écrites jointes à l'emballage, sur les conditions d'utilisation (indications, doses, nombre de prises, durée du traitement, effets indésirables, conditions de conservation, numéro de lot, date de péremption, etc.) ;
- d'une **Autorisation de Mise sur le Marché** (donc d'utilisation) délivrée au laboratoire par l'Autorité Nationale de Réglementation du pays où il est utilisé (propre à chaque pays).

Les informations à fournir pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché doivent être plus ou moins complètes selon qu'il s'agit d'un **médicament original** (nouveau médicament) ou d'un **médicament générique** (copie d'un médicament original).

1.1 MÉDICAMENT ORIGINAL

Un médicament original,ⁱ également désigné comme médicament « de référence », « innovant » ou « princeps », est un médicament dont la substance active (ou un nouveau dosage ou une nouvelle présentation) n'a pas encore été utilisée comme médicament à usage humain pour l'indication donnée. Les informations que le laboratoire doit fournir à l'Autorité Nationale de Réglementation sont obtenues grâce à des études spécifiques réalisées avec cette substance :

- des *études précliniques* sur des cellules et sur des animaux, puis
- des *études cliniques* sur des groupes de personnes saines (phase I), puis sur des groupes de plus en plus importants de personnes souffrant de la pathologie que le nouveau médicament est destiné à soigner (phases II et III).

Ces études permettent de connaître l'effet de la substance active chez l'homme au niveau de :

- **son efficacité** : indication(s), dose(s), nombre de prises, durée du traitement, etc. ;
- **sa sécurité (ou innocuité)** : effets indésirables, toxicité, etc.

D'autres études vont définir la façon de produire industriellement des médicaments identiques aux produits qui ont servi aux études d'efficacité et de sécurité. Ainsi :

- **la qualité pharmaceutique du médicament industriel (produit fini)ⁱⁱ** : en effet, une substance active n'est pas utilisable telle quelle (sous forme pure, en poudre ou en cristaux) car elle doit souvent être absorbée en très petites quantités (de l'ordre de quelques mg). Elle doit être rendue utilisable par les patients, sous forme de médicament (produit fini : comprimés, gélules, ampoules, etc.), ce qui nécessite une préparation avec le plus souvent l'adjonction de substances inactives (les excipients) dans lesquelles la substance active sera dispersée ou solubilisée afin d'obtenir de manière reproductible (c'est-à-dire fabrication après fabrication, lot après lot) un médicament stable pendant une durée donnée et dans des conditions de conservation définies. Ce processus de fabrication est complexe et requiert un environnement technique et des compétences de haut niveau.

L'Autorité Nationale de Réglementation vérifie et évalue les informations présentées par le laboratoire, ce qui lui permet d'établir un **rapport entre les bénéfices** (traitement ou prévention d'une maladie, amélioration d'un état pathologique, etc.), **et les risques** (effets indésirables, etc.), et d'évaluer les conditions d'utilisation (indications appropriées, correspondant aux études cliniques) ainsi que la **qualité de fabrication**.

En fonction des résultats de cette évaluation,ⁱⁱⁱ l'Autorité Nationale de Réglementation pourra, ou non, délivrer une **autorisation de commercialisation et d'utilisation** appelée *Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)*, valable uniquement dans le pays^{iv} de l'autorité qui l'a délivrée et pour une durée définie (en général 3 à 5 ans), au-delà de laquelle l'autorisation sera sujette à réévaluation.

1.2 MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE

Un médicament générique^v est une reproduction d'un médicament original par un autre laboratoire pharmaceutique.

Les études précliniques et cliniques liées à l'efficacité et à la sécurité sont inutiles si une AMM a déjà été attribuée au médicament original par une Autorité Nationale de

Réglementation rigoureuse^{vi}. Cependant, le dossier d'AMM du générique doit contenir les preuves qu'il est équivalent au médicament original, et donc qu'il se comporte effectivement comme l'original chez l'homme.

L'évaluation du dossier concernera alors uniquement la **qualité pharmaceutique**, qui devra avoir les mêmes spécifications que l'original (p.ex. : même substance active, même dosage, etc.). En termes d'efficacité/innocuité, il n'est plus nécessaire de produire les études cliniques exigées pour le médicament original : si le fabricant du générique peut prouver que l'efficacité/innocuité de son produit est équivalente au médicament original, alors l'équivalence thérapeutique est démontrée et **original et générique sont interchangeables**.^{vii}

L'évaluation d'un générique par une Autorité Nationale de Réglementation est beaucoup moins complexe que l'évaluation d'un nouveau médicament. L'évaluation de la preuve de l'interchangeabilité reste toutefois une activité très technique.

Attention : chaque générique est spécifique et le laboratoire fabricant doit donner les preuves de la qualité de SON produit.

1.3 DÉNOMINATIONS DES MÉDICAMENTS

Toutes les substances actives entrant dans la composition des médicaments ont un nom international délivré par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : c'est leur *dénomination commune internationale (DCI)*, connu également sous le terme de « nom générique ».^{viii}

DCI et dosage sont obligatoirement inscrits sur l'emballage de tout médicament, qu'il soit original ou générique.

Un *médicament original* est généralement commercialisé avec un nom commercial (on parle aussi de « nom de fantaisie » ou « nom de marque »)^{ix} choisi par le laboratoire pharmaceutique. Ce nom commercial est inscrit sur l'emballage d'une façon généralement plus visible que la DCI car le laboratoire propriétaire, pour des raisons commerciales évidentes, cherchera une reconnaissance privilégiée de son produit.

Un *médicament générique* est le plus souvent commercialisé sous sa DCI, mais la majorité des pays autorisent l'adjonction d'un nouveau nom commercial.^x Comme dans le cas des laboratoires propriétaires du produit original, c'est le choix du laboratoire génériqueur, obéissant aux mêmes objectifs commerciaux.

2 COMMENT UN MÉDICAMENT PEUT-IL ÊTRE DE MAUVAISE QUALITÉ ?^{xi}

Comme tout produit manufacturé et distribué à échelle industrielle, un médicament peut être de mauvaise qualité pour de nombreuses raisons. Pour simplifier un sujet complexe, l'OMS distingue deux catégories selon la cause des défauts. On peut synthétiser ces catégories comme suit :

- *Les contrefaçons ou falsifications, quand des « défauts » sont dus à des fraudes (actes délibérés) pendant la fabrication et/ou la distribution.*
- *Les médicaments de qualité inférieure ou sous-standards, quand des défauts sont apparus involontairement ou par négligence pendant la fabrication et/ou la distribution.*

2.1 CONTREFAÇONS OU MÉDICAMENTS FALSIFIÉS OU « FAUX MÉDICAMENTS »

Les **médicaments contrefaits** (« contrefaçons ») ou « médicaments falsifiés » ou « faux médicaments » sont fabriqués avec une **intention de tromper** (les distributeurs, les autorités, les prescripteurs, les patients, etc.) **dans le but de gagner de l'argent**. Ils se retrouvent aussi bien dans les circuits formels qu'informels/illicites.

Le lien entre « contrefaçon » et « mauvaise qualité » n'est pas systématique (une contrefaçon pourrait potentiellement contenir le bon principe actif, au bon dosage, etc.), mais il se vérifie le plus souvent. Un médicament contrefait peut donc ne pas contenir le bon dosage de principe actif mais il peut aussi contenir d'autres substances actives moins chères, des substances inefficaces ou nocives. Il y a autant d'exemples de falsifications que de falsificateurs. De plus, **la contrefaçon se place toujours en dehors du contrôle des Autorités Nationales de Réglementation**.

Les falsificateurs fabriquent des produits qui vont ressembler le mieux possible aux vrais médicaments sans se préoccuper des conséquences pour la santé des patients qui vont consommer leurs produits. Les falsifications sont fabriquées et distribuées illégalement sans l'accord des autorités sanitaires du pays. L'origine réelle d'un médicament falsifié n'est pas celle qui est indiquée sur son emballage (le nom du fabricant et/ou de la marque sont usurpés ou inventés).

Un médicament falsifié ne devrait pas être appelé *médicament*, quelle que soit sa qualité de fabrication (c'est-à-dire même si sa qualité pharmaceutique est correcte) car il lui manque une spécificité indispensable : la traçabilité et la transparence. Il est en effet impossible d'identifier toute la chaîne entre le fabricant et le patient.

Quelques exemples réels, parmi des milliers d'autres, illustrent le problème de la contrefaçon :

1) Faux comprimés antipaludéens d'artésunate en Asie du Sud-Est :

Référ. : P Newton et al. Manslaughter by fake artesunate in Asia – Will Africa be next ? PLoS Med 2006 ; 3:6

Au début des années 2000, la présence de comprimés d'artésunate falsifiés portant indûment le nom du laboratoire officiel chinois Guilin est signalée dans cette région (Myanmar, Cambodge, Laos, Vietnam et Thaïlande). En réaction, le laboratoire Guilin a alors apposé sur ses produits un hologramme difficilement reproductible. Dans le même temps, les structures de santé de la région se sont procuré des tests colorimétriques permettant d'identifier de façon simple la présence d'artésunate dans les comprimés.

En 2008, dans la même région, des échantillons ont été prélevés dans les 4 circuits de vente des médicaments (structures publiques de santé, organismes d'aide internationale, pharmacies autorisées et marché illicite). Le résultat a été dramatique car, quel que soit le circuit, près de la moitié des échantillons recueillis étaient des falsifications avérées portant des reproductions de l'hologramme Guilin et certaines copies contenaient des quantités d'artésunate bien inférieures au dosage indiqué mais en quantité suffisante pour donner une réaction positive aux tests colorimétriques !

Des analyses chimiques poussées ont détecté dans certains échantillons des quantités variables de substances diverses, inactives ou actives (chloramphénicol, chloroquine, érythromycine, métronidazole, noramidopyrine, poudres minérales, etc.), et même du safrol, produit chimique toxique utilisé lors de la fabrication de l'Ecstasy. L'étude microscopique des poussières présentes sur les comprimés (pollens notamment) a conduit la police chinoise à un fabricant clandestin qui a été démantelé. Il serait naïf de croire que cette opération de police a mis un terme définitif aux activités des nombreux falsificateurs dans cette région et ailleurs dans le monde, comme d'ailleurs démontré par des études plus récentes (<http://www.wwarn.org/aqsurveyor/index.html#0>; Gaurvika ML et al, Poor-quality antimalarial drugs in South East Asia and Sub-Saharan Africa, Lancet Inf Dis 2012 ; 12: 488-96).

2) Faux vaccins contre la méningite au Niger :

Référ. interne MSF

En 1995, pendant une épidémie de méningite, des équipes de Médecins sans frontières (MSF) ont constaté que la poudre des flacons se dissolvait anormalement avec le solvant. Les vaccins provenaient du stock national au niveau duquel les différents arrivages de vaccins fournis par l'aide internationale étaient centralisés.

Les équipes se sont alors procuré des vaccins d'un lot différent pour continuer la vaccination. Des échantillons suspects ont été envoyés chez le fabricant indiqué (Pasteur Vaccins) qui a conclu qu'il s'agissait d'une falsification et qu'ils étaient totalement inactifs.

Ce type de problème survient régulièrement, ainsi que le montrent de multiples alertes publiées par l'OMS. On peut citer, entre autres, une alerte en février 2016 concernant une

falsification des vaccins contre la fièvre jaune circulant en Asie du Sud-Est (http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert2_2016_Fev_Falsified_AMARIL_yellow-fever-vaccine_searo_fr.pdf?ua=1), ou encore une alerte relative à une falsification des vaccins contre la méningite circulant au Niger, datant de mai 2015 (http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/VF_MenomuneAlertFRversion.pdf?ua=1).

3) Anti-cancéreux vendus en ligne en Chine :

Référ. : http://www.chinadaily.com.cn/china/2014-05/09/content_17494803.htm (page 7)

Référ. Rapport publié par l'IFPMA : <http://www.ifpma.org/uploads/media/UCL-Matrix Insight-Falsified Medicines and the Global Publics Health.pdf>

En 2014, l'administration chinoise met en garde sa population et les autorités pharmaceutiques étrangères au sujet de la production et la commercialisation en Chine via Internet d'anti-cancéreux falsifiés. Ces contrefaçons trompent les malades chinois et étrangers qui ont des difficultés à se procurer des anti-cancéreux que ce soit pour des raisons de prix (Chine ...) ou de rupture de stock (Allemagne, pays déstabilisés par la guerre au Moyen-Orient, etc.).

2.2 « SOUS-STANDARDS » OU « MÉDICAMENTS DE QUALITÉ INFÉRIEURE »

Le fabricant d'un médicament sous-standard est bien celui qui est indiqué sur les emballages et les documents, mais des *défaillances* ont entraîné des **défauts**^{xii} au cours de l'étape de fabrication (*malfaçons*) et/ou de distribution (*dégradations*). Les défauts peuvent être la conséquence d'erreurs, de négligence et/ou d'insuffisances au niveau des équipements, des locaux, du savoir-faire etc. Un sous-standard est fabriqué et distribué dans les circuits légaux.

Ce terme de « **qualité inférieure** » ou « **sous-standard** » évoque généralement un « *léger sous-dosage, finalement sans grandes conséquences pour les malades* ». La réalité peut être bien différente car les médicaments sous-standards sont aussi bien :

- **des médicaments surdosés et/ou sous-dosés** : par exemple, quand la pesée n'a pas été faite correctement ou quand les mélanges entre la substance active et les excipients sont hétérogènes ou encore quand la répartition du mélange en gélules ou comprimés n'est pas homogène, régulière ou reproductible.
- **des médicaments instables** : par exemple, quand des substances actives sont dégradées dans des comprimés en raison d'un emballage défectueux qui les protège mal contre l'humidité.
- **des médicaments non biodisponibles** : par exemple, quand la substance active n'est pas libérée dans le tractus digestif en raison d'une compression excessive des comprimés, qui en limite le délitement.

- **des médicaments contaminés** : par exemple, quand des substances hautement actives comme des hormones^{xiii} sont manipulées dans la même usine que des médicaments utilisés à doses beaucoup plus élevées (ex : comprimés de paracétamol contaminés par de la poudre d'hormone en suspension dans l'air ou polluant les machines).
- **des médicaments injectables non stériles** : par exemple, quand le temps et/ou la température nécessaires à la stérilisation ne sont pas bien respectés.
- **des erreurs d'étiquetage** : par exemple, quand une substance active a été mal étiquetée ou qu'il y a eu par inadvertance une interversion d'étiquettes au moment de la production, ou quand les informations mentionnées sur l'étiquette et/ou la notice sont erronées ou incomplètes.
- **des médicaments dégradés, devenus inefficaces** : par exemple, quand des vaccins n'ont pas été maintenus au froid pendant le transport ou le stockage.

Cette liste, non exhaustive, décrit des problèmes effectivement rencontrés dans certains pays, surtout ceux à faibles revenus et avec des Autorités Nationales de Réglementation ayant de faibles capacités.

Le risque d'être exposé à des médicaments sous-standards est plus important lorsque les Autorités Nationales de Réglementation (dans les pays qui fabriquent ou qui importent) sont des institutions fragiles avec de faibles capacités techniques. Elles ont alors rarement la possibilité d'appliquer la réglementation, d'effectuer des contrôles et des inspections et de prendre réellement des sanctions.

Quelques exemples réels, parmi des milliers d'autres, illustrent le problème des sous-standards :

1) Sirops toxiques en Haïti :

Référ. : Scalzo AJ. The 1996 Haitian epidemic. J Toxicol 1996 ; 34(5) : 513-6

En 1996, 85 enfants sont morts après avoir été hospitalisés pour blocage rénal. Une enquête a montré qu'ils avaient tous absorbé un sirop antitussif. Les sirops (antitussifs ou antalgiques) contiennent souvent un excipient liquide à saveur sucrée (le glycérol), mais il arrive qu'un produit industriel d'utilisation courante et chimiquement voisin (ces deux produits étant souvent fabriqués dans les mêmes usines), le diéthylène-glycol (DEG), le remplace ou le contamine. Contrairement au glycérol, le DEG absorbé dans l'organisme est très toxique, notamment pour les reins, entraînant la mort ou de graves séquelles (dialyse à vie ou une greffe de rein). Il est évident que ces drames ne profitent pas aux fabricants qui sont aussi des victimes de cette confusion en étant qualifiés de criminels.

Une erreur de fabrication comparable au cas des sirops à Haïti s'était produite aux USA en 1937 causant la mort de 107 personnes (Référ. : Ballentine V. Taste of raspberries, taste of death. The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident. FDA Consumer Magazine June 1981). Depuis

cet accident, une réglementation a été mise en place aux USA et dans tous les pays industrialisés pour encadrer la fabrication et la commercialisation des médicaments et une telle erreur ne s'est jamais reproduite dans ces pays. En revanche, des intoxications mortelles de ce type se répètent toujours dans les pays en développement : 1969 (Afrique du Sud), 1986 (Inde), 1992 (Nigéria et Bangladesh), 1995 (Haïti), 1998 (Inde), 2006 (Panama), 2008 (Nigeria), 2009 (Bangladesh). Cet inventaire est certainement incomplet car il ne prend en compte que les cas bien documentés.

2) Perfusions non stériles au Soudan :

Référ. interne MSF

En 2004, une équipe médicale travaillant auprès de populations déplacées du Darfour a reçu des solutés pour perfusion d'une agence d'aide des Nations Unies. Certains flacons présentaient des moisissures flottant dans la solution. Un rappel de lots a été organisé, mais après six mois, sur un total de 15.000 flacons entrés dans le pays, seuls 2.200 ont pu être identifiés et écartés. Il est probable que les flacons restants aient été utilisés, comme il arrive fréquemment dans une telle situation, en écartant simplement ceux qui étaient visiblement non stériles !

Comme c'est souvent le cas, aucune étude n'a documenté ni publié les conséquences de l'injection de ces solutions non stériles chez des malades.

3) Mélange involontaire de substances actives au Pakistan :

Référ. : Arie S. Contaminated drugs are held responsible for 120 deaths in Pakistan. BMJ 2012; 344: e951

En 2012 à Lahore au Pakistan, 107 personnes sont décédées après avoir pris des comprimés d'isosorbide pour traiter leur insuffisance cardiaque. En réalité les médicaments contenaient, en plus de l'isosorbide, de la pyriméthamine (antipaludéen) à dose suffisante pour bloquer la production de leucocytes par la moelle osseuse, entraînant la mort de 107 personnes et des effets indésirables graves identifiés chez 450 autres.

Cette contamination d'une matière active par une autre matière active est accidentelle, le fabricant pakistanais n'ayant évidemment aucun avantage à commercialiser un sous-standard avec un tel défaut de fabrication et de telles conséquences.

3 LES ÉVOLUTIONS DE LA CONJONCTURE INTERNATIONALE ET SES EFFETS SUR LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS

3.1 UN BOULEVERSEMENT DE L'ORGANISATION POLITIQUE DU MONDE QUI A DES CONSÉQUENCES SUR LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS

3.1.1 Une qualité « préservée » dans un monde protectionniste et colonisé

Jusqu'au milieu du siècle dernier, le monde était principalement partagé en une dizaine de grandes entités politiques et économiques : les « *empires* » français, britannique belge, portugais, espagnol, soviétique, chinois ... Chaque empire comptait souvent plusieurs centaines de millions d'habitants et intégrait un pays industrialisé colonisateur et, sous sa domination, un ensemble de zones géographiques et de peuples pourvoyeurs des matières premières.

- ***Au niveau des échanges***, chaque empire disposait d'une certaine autonomie économique : les *échanges étaient très majoritairement internes*. Les échanges commerciaux externes, entre empires, étaient assez limités et passaient généralement par des circuits très connus et bien contrôlés.
- ***Au niveau de l'administration***, de nombreux services publics étaient centralisés dans la métropole (*défense, justice, police, éducation, santé, etc.*). Ce système d'organisation centralisée permettait des économies d'échelle et une certaine homogénéité de fonctionnement sur l'ensemble du territoire de l'empire. Si la colonisation a eu bien des conséquences négatives pour les peuples colonisés, certaines ont été positives, notamment dans le domaine des médicaments. Des médicaments ont été inventés pour des maladies des régions tropicales de l'empire (paludisme, maladie du sommeil, etc.) et, en termes de qualité, les médicaments utilisés dans un hôpital à Dakar étaient les mêmes qu'à Paris, et ceux utilisés à Nairobi les mêmes qu'à Londres.

3.1.2 Une remise en cause de la qualité dans un contexte mondialisé

Le système colonial a peu à peu éclaté et, dans les années 1960-70, la plupart des empires avaient disparu, remplacés par de nombreux pays, majoritairement issus des indépendances. Le monde, auparavant partagé principalement en 10 entités politiques très fortes, se retrouve partagé en près de 200 pays aujourd'hui, avec, mathématiquement, beaucoup moins d'habitants en moyenne par pays (même si dans le même temps la population mondiale a plus que doublé). En conséquence :

Au niveau des échanges, chaque pays aujourd'hui entretient des relations commerciales avec l'ensemble des autres pays, tissant un réseau complexe sur toute la planète, réseau bien représenté par le schéma organisationnel et fonctionnel d'Internet. Ainsi, en ce qui concerne

les médicaments, chaque pays entretient des relations commerciales avec des dizaines d'autres pays, mais doit assurer d'une façon autonome la qualité de ce qu'il importe à partir de sources qui peuvent être lointaines et très variées.

Au niveau de l'administration, chaque pays devenu indépendant a dû assurer seul et avec des ressources humaines et financières beaucoup plus limitées, les services qui étaient mutualisés ou assurés par la métropole (éducation, législation, défense, santé, contrôle des frontières et ... production et réglementation pharmaceutique), ce qui a eu des répercussions majeures sur le marché des médicaments.

Les anciens pays colonisateurs, conscients de leur faiblesse liée à la décolonisation, ont développé des coopérations et des unions politiques et économiques pour compenser leur diminution de taille. Pour les médicaments, on a donc vu émerger dans le cadre de l'Union Européenne par exemple, une agence des médicaments (EMA)^{xiv} chargée de l'attribution des Autorisations de Mise sur le Marché pour 28 pays et 500 millions d'habitants !

À l'inverse, les initiatives de mutualisation du travail et des ressources des pays issus des indépendances (par ex. : ASEAN, UEMOA, OOAS, SADC, EAC, ZAZIBONA, Projet de mise en place d'une « *African Medicine Agency* »)^{xv}, qui tendent à développer des projets d'harmonisation des réglementations, sont encore trop récentes pour être effectives, même si elles sont en discussion depuis de nombreuses années.

3.2 CONSÉQUENCES SUR LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS

3.2.1 Les effets de la mondialisation sur le marché des médicaments

Concurrence et course au prix le plus bas

La libéralisation des échanges a entraîné une concentration des productions dans des pays émergents à bas coût de main d'œuvre (aujourd'hui essentiellement l'Inde et la Chine). Les productions de masse destinées au marché global ont provoqué, entre autres, une chute vertigineuse des prix, accentuée par la concurrence. Mais la pression pour produire toujours moins cher aboutit forcément, à un moment donné, à des problèmes de qualité.

Multiplication des acteurs intermédiaires à une échelle internationale, rendant les contrôles plus difficiles en raison de l'éloignement des sources de production

L'éloignement entre les zones de production (Asie essentiellement) et les autres zones d'utilisation (Amérique, Europe, Afrique, etc.), avec souvent une multitude d'intermédiaires, une réglementation peu contraignante sur le marché d'import/export et la pression pour des prix toujours plus bas, entretient un système pervers qui contribue à alimenter le marché avec des produits de mauvaise qualité.

Les anciens pays colonisateurs, comme l'ensemble des pays riches, sont suffisamment équipés pour faire le tri grâce notamment aux consommateurs qui ont acquis un certain poids dans la régulation de la vie de la société. Par ailleurs, dans ces pays, la structure qui met un produit sur un marché national est effectivement responsable devant la loi des conséquences de la qualité de ce produit sur la population.

Les pays devenus indépendants dans la phase de post-colonisation n'ont généralement pas pris en compte l'impossibilité de reproduire ou de conserver le mode d'administration qui avait été mis en place dans chaque empire. Leur population et leurs ressources ne le permettaient pas.

Des pratiques de production de doubles/multiples standards

La focalisation sur les prix pousse un certain nombre de producteurs à fabriquer le même médicament selon deux voire plusieurs standards de qualité, en fonction des marchés auxquels il est destiné, en d'autres mots en fonction du niveau d'exigence des Autorités Nationales de Réglementation des pays destinataires. Un standard élevé sera produit pour commercialisation dans les pays à autorités de réglementation strictes, exigeant le standard de qualité le plus élevé et qui permet de couvrir les coûts liés à ce standard élevé. Des standards moins élevés seront produits pour commercialisation dans les pays dont les exigences sont moins élevées (et/ou manquant de moyens pour le vérifier).^{xvi}

3.2.2 Une réglementation à deux vitesses d'un marché devenu complexe

La réglementation qui encadre spécifiquement les médicaments devrait permettre d'éviter les conséquences négatives de la « fin des empires » et de la mondialisation et d'assurer la qualité de tous les médicaments, depuis l'étape de fabrication (y compris celle des substances actives), où qu'elle se fasse, jusqu'à la dispensation au patient.

Les médicaments, en tant que produits manufacturés, industrialisés, commercialisés et consommés par tous, constituent un énorme marché, à l'échelle internationale et nationale. Comme tout marché de ce type, une chaîne de nombreux intervenants est nécessaire entre les étapes de *fabrication* (*matières actives* par l'industrie chimique ; *matières inactives et matériaux de conditionnement* par d'autres fabricants ; *produits finis* par les laboratoires pharmaceutiques) et les étapes de *distribution* (grossistes importateurs, distributeurs, pharmacies, etc.) jusqu'au patient. Les substances actives et les produits finis circulent d'un pays à l'autre en import/export car dans ce domaine, comme dans beaucoup d'autres aujourd'hui, presque aucun pays ne réalise toutes les étapes sur son sol national.

Le marché international est caractérisé par des pays producteurs/exportateurs de substances actives (Chine et Inde essentiellement) et de produits finis (Inde, Chine, Corée, Philippines, Russie, etc.). Ces pays fabriquent pour leur propre marché intérieur mais exportent aussi dans des pays qui peuvent être très éloignés (Afrique, Europe, Amérique, etc.).

Des circuits souvent complexes entre ces acteurs rendent la traçabilité difficile et de ce fait, les responsabilités ne sont pas toujours identifiables. La « zone internationale » (entre pays exportateur et pays importateur) échappe par définition aux réglementations nationales.

Sur les marchés nationaux les médicaments qui peuvent être utilisés, c'est-à-dire qui disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché nationale, ne sont officiellement disponibles qu'auprès des structures légalement autorisées :

- les grossistes pharmaceutiques (centrales d'achat, agents des laboratoires, répartiteurs, etc.), qui achètent des médicaments *produits localement* et/ou *importés* en gros pour les revendre aux pharmacies.
- les pharmacies^{xvii} (officines privées ou pharmacies des hôpitaux, des dispensaires, des maternités), qui sont chargées de la distribution individuelle au patient (dispensation).

La réalité est cependant tout autre car dans tous les pays, des circuits illégaux coexistent avec le circuit légal.

MAIS :

- ***Dans les pays industrialisés, les circuits illégaux sont rares et globalement circonscrits au développement de la vente illicite par Internet.***
- ***Dans les pays en développement, de nombreux circuits illégaux se sont établis en parallèle au circuit légal, jusqu'à devenir le principal circuit/canal de distribution.***
- ***Entre ces deux extrêmes, toutes les situations existent.***

3.2.3 Dans les pays industrialisés, la mauvaise qualité est exceptionnelle

Le marché du médicament est très réglementé et surveillé. Les réglementations, les inspections, les contrôles et les sanctions limitent énormément la présence de médicaments de mauvaise qualité. L'ensemble sous-standards et contrefaçons est estimé à moins de 1% (mais ces chiffres ne seront jamais rien d'autre qu'une estimation).

Les circuits illégaux sont extrêmement limités en raison des systèmes d'assurance maladie ou de protection sociale et surtout de la structuration de ces pays (douane, justice, santé, police, etc.). Les infractions sont sévèrement sanctionnées.

Des contrefaçons circulent pourtant mais surtout dans les circuits illégaux à destination de petits réseaux fragmentés (sportifs, bodybuilders, communautés d'immigrés important des médicaments de leur pays, etc.). Il s'agit de médicaments impossibles à obtenir sans prescription (médicaments dits de confort : somnifères, antidépresseurs, stimulants sexuels, etc.), ou des médicaments dont l'usage est détourné (morphiniques, hormones anabolisantes, etc.), ou encore des médicaments non disponibles dans le pays considéré.

L'entrée des produits falsifiés se développe de plus en plus avec le commerce sur Internet, difficilement contrôlable par les autorités. Ils sont exceptionnellement retrouvés dans *les circuits légaux* de distribution.^{xviii}

Des sous-standards peuvent circuler occasionnellement dans le circuit légal mais les systèmes d'alerte, de traçabilité et de contrôle en limitent la fréquence et les conséquences^{xix}.

3.2.4 Dans de nombreux pays en développement, la présence de produits de mauvaise qualité est courante et concurrence les médicaments de bonne qualité

Il est impossible de donner des chiffres représentant la réalité de la présence de produits de mauvaise qualité dans les pays en développement : circuits légaux et illégaux coexistent au grand jour. Cette situation résulte en grande partie de la faiblesse des institutions des pays concernés (douanes, justice, cadre légal, éducation, information, etc.), de l'absence de systèmes de protection sociale mis en place face à la maladie (mutuelles, sécurité sociale, assurance santé/maladie, etc.), et de rapports commerciaux déséquilibrés entre les producteurs asiatiques et les consommateurs des pays en développement.

Les circuits légaux et illégaux coexistent et le circuit illégal est tellement banalisé qu'il prend souvent le nom anodin de *circuit « informel »*. Toutes sortes de médicaments, de toutes origines et de toute dangerosité sont en vente sur les marchés et par des colporteurs qui se rendent de village en village. Les deux circuits sont loin d'être étanches et, dans certains pays, le circuit légal (grossistes, pharmacies) n'offre guère plus de garanties que le circuit illégal.

Les contrefaçons circulent principalement, mais pas exclusivement, au sein des marchés illégaux. Ce sont surtout des copies qui imitent les produits des grands laboratoires internationaux ou des produits génériques. Ces falsifications concernent tous les types de médicaments. Elles ne se limitent pas aux médicaments de confort mais concernent aussi les médicaments vitaux, pour des maladies aiguës ou chroniques, tels que les antipaludéens, les vaccins ou les anti-cancéreux.

Les sous-standards sont légion dans les pays pauvres, faiblement réglementés et donc très démunis dans le cadre de relations commerciales internationales. Beaucoup de médicaments à très bas prix y sont importés. Ils ont souvent été fabriqués spécifiquement pour les pays en développement qui n'ont souvent pas les ressources suffisantes pour évaluer ces médicaments et pour garantir que l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée soit un gage de qualité. N'ayant généralement pas d'AMM dans les pays à réglementation stricte, ils n'ont jamais bénéficié d'une évaluation rigoureuse.

Les sous-standards touchent aussi bien les circuits illégaux que les marchés légaux, tant dans le secteur public que dans le secteur privé.

Dans le secteur public (où la « mise sur le marché » se fait via les centrales nationales d'achat), la pression imposée par les acheteurs, notamment à travers le système d'appels d'offres, néglige souvent la partie qualitative pour privilégier les prix bas avant tout. Cette focalisation sur les prix, conjuguée à l'évolution des circuits de production et de commercialisation des médicaments dans le monde, a contribué à rendre le marché international du médicament de plus en plus risqué, en particulier pour les pays importateurs les plus démunis, en raison de la présence constante de médicaments sous-standards liée à cette concurrence excessive qui, au final, bénéficie aux firmes les moins sérieuses mais les plus habiles à comprendre le fonctionnement de ce système.

Dans le secteur privé, la cause de la présence de médicaments sous-standards (qu'ils soient importés par les grossistes ou produits localement) réside aussi, partiellement, dans une course aux prix bas et dans les faibles ressources des autorités de réglementation.

4 QUELLES SONT LES MESURES QUI POURRAIENT CHANGER LA SITUATION DANS LES PAYS LES PLUS DÉMUNIS ?

4.1 CONTREFAÇON ET SOUS-STANDARDS : DEUX PROBLÈMES À NE PAS AMALGAMER

Il est classique d'évaluer la qualité des médicaments dans un pays en se plaçant logiquement du point de vue du malade. Pourtant, c'est en amont qu'il faut regarder, car les causes de la mauvaise qualité déterminent les actions qu'il faut mener.

4.1.1 La présence de contrefaçons est l'œuvre d'organisations criminelles à grande ou à petite échelle^{xx} : c'est donc à la police de lutter contre la contrefaçon

Les solutions ne sont pas à rechercher du côté des autorités de santé ou de l'industrie pharmaceutique^{xxi} de la même façon que les banques ne traitent pas elles-mêmes le problème des faux monnayeurs, ni l'industrie chimique le problème de la drogue. C'est principalement aux services responsables de la sécurité et de la justice d'agir contre ce fléau, au niveau national (police, douane, etc.) et au niveau international (Interpol, Europol, Organisation mondiale des douanes) car très souvent les circuits criminels dépassent les frontières nationales.

Jusqu'à présent, seules l'OMS et quelques agences réglementaires telles que l'EMA ou la USFDA, ainsi que la Convention Medicrime, participent aux enquêtes/investigations qui demeurent sous la responsabilité des polices nationales ou internationales. L'industrie pharmaceutique, pénalisée économiquement par les contrefaçons, coopère également aux enquêtes de police et essaie de mettre en œuvre des systèmes qui tendent à décourager la contrefaçon.

4.1.2 La présence de sous-standards est liée au mode de fonctionnement des Autorités Nationales de Réglementation : c'est donc à ces autorités de lutter contre les sous-standards

La réglementation qui encadre spécifiquement les médicaments devrait permettre d'éviter les sous-standards et d'assurer la qualité. Ce n'est le plus souvent malheureusement pas le cas et cette situation résulte en grande partie de la faiblesse des institutions des pays concernés (cadre légal, autorités de réglementation, douanes, justice, éducation, information, etc.)^{xxii}, de la corruption et de l'absence de systèmes de protection sociale face à la maladie.

4.2 RÔLE DES AUTORITÉS DE RÉGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE

4.2.1 Rôle des autorités pharmaceutiques des pays exportateurs vis-à-vis des sous-standards

Dans la plupart des pays producteurs, de nombreux médicaments ne sont ni enregistrés, ni commercialisés pour le marché domestique. On dit de ces médicaments qu'ils sont produits « exclusivement pour l'export » (« *for export only* »).

La nuance est importante et elle peut se traduire par des différences dans l'Assurance de la Qualité des médicaments selon leur destination car les Autorités Nationales de Réglementation du pays producteur n'appliquent en effet pas aux médicaments « pour l'export » le même niveau d'exigence et de contrôle que celui utilisé pour les produits qui seront commercialisés sur leur propre marché. Cette différence existe aussi bien dans les pays producteurs de médicaments multisources (Inde et Chine notamment) que dans les pays à réglementation stricte (Europe, États-Unis, Canada, etc.).

Une règle tacite est d'application : l'Autorité de Réglementation considère qu'elle a la responsabilité d'assurer la qualité des médicaments destinés à SA population. Dès le moment où un médicament est exporté, c'est la responsabilité de l'Autorité de Réglementation du pays importateur de vérifier que la qualité du médicament importé est conforme à ses propres standards.

Une logique très pragmatique sous-tend cette pratique quasi généralisée : l'évaluation et le contrôle des médicaments sont des activités extrêmement coûteuses et consommatrices de ressources humaines de haut niveau. Les Autorités de Réglementation dédient un maximum de ces moyens à ce qu'ils considèrent être leur mandat : la protection de la santé publique dans leur pays.

Malheureusement les conséquences de cette pratique peuvent être néfastes pour les patients des pays les plus pauvres. L'OMS estime qu'en région africaine, 90% des Autorités Nationales de Réglementation n'ont pas la capacité de contrôler efficacement leur marché et en particulier la qualité des produits importés.^{xxiii}

Quand les médicaments sont importés depuis des pays « à réglementation stricte », un malentendu peut exister : le pays receveur (les autorités, le personnel médical, les patients) a souvent l'impression que la qualité de ces produits est en quelque sorte garantie par son origine, ce qui, dans la logique expliquée ci-avant, n'est pas nécessairement le cas.

Cet état de fait et ses conséquences dans les pays en développement sont connus de longue date. La pratique est tellement courante que le Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP) de l'OMS la prend en compte : l'Autorité qui délivre le CPP doit indiquer si le médicament est effectivement commercialisé dans le pays d'origine ou bien s'il est uniquement destiné à l'exportation.

Plusieurs articles ont été publiés sur le sujet et la société civile, dans les pays en développement comme dans les pays producteurs, a questionné les pouvoirs politiques sur cette « qualité à deux standards ».

L'Union Européenne a réagi au niveau de la législation pharmaceutique. La Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain^{xxiv} impose aux producteurs opérant dans l'UE de fabriquer TOUS leurs médicaments, tant ceux destinés au marché domestique que ceux destinés à l'export, dans un environnement conforme aux standards de production (BPF) européens, qui sont parmi les plus stricts au monde. Toutes les usines pharmaceutiques européennes sont inspectées avec le même niveau d'exigence par les autorités.

C'est incontestablement une avancée mais ce n'est pas suffisant : en effet, pour les médicaments destinés à l'export, les fabricants et distributeurs opérants ne doivent pas démontrer la qualité pharmaceutique des produits et ceux-ci ne doivent pas non plus être autorisés à la mise sur le marché dans l'un quelconque des pays membres de l'EU. Il est possible de préparer des repas de mauvaise qualité dans une cuisine moderne ; il est de même tout à fait possible de fabriquer des médicaments sous-standards dans une usine conforme aux BPF européennes. La qualité des matières actives, la formulation des médicaments exportés, les contrôles en cours et en fin de production, les preuves de stabilité, d'efficacité et d'innocuité sont autant de paramètres cruciaux qui sont contrôlés de façon stricte pour les médicaments domestiques et qui ne le sont pas pour les médicaments exportés.

Il est important que chacun reste conscient de ces disparités et des risques potentiels pour les patients les plus vulnérables et il est essentiel que les Autorités Nationales de Réglementation « strictes » renforcent davantage les contrôles sur les médicaments produits pour l'exportation.

4.2.2 Rôle des autorités pharmaceutiques des pays importateurs vis-à-vis des sous-standards

La diminution de la circulation des sous-standards, très présents dans les pays en développement, est théoriquement à la portée des autorités des pays importateurs. Mais, en pratique, seulement une minorité des pays membres de l'OMS (moins de 10% en Afrique selon l'OMS elle-même) ont la capacité de contrôler d'une façon « stricte » leur marché.

Assurer la qualité des médicaments est une activité coûteuse (finances, ressources humaines). Même certains pays les plus riches^{xxv} considèrent que l'assurance de la qualité des médicaments dépasse leur seule capacité ou est trop coûteuse. De plus en plus de pays mettent ainsi en place des collaborations supranationales (EMA, GCC, ICH, PIC/S, etc.)^{xxvi} avec harmonisation des normes et exigences techniques, reconnaissances mutuelles du travail réalisé par les États ou organisations membres, centralisation et partage de l'information (base de données et autres moyens). Peu ont vu le jour en Afrique même si ce sujet est en discussion depuis de nombreuses années.^{xxvii}

4.3 RÔLE DE L'OMS VIS-À-VIS DES SOUS-STANDARDS

L'OMS a mis en place en 2001 un programme de préqualification des médicaments (http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/advocacy/Advocacy_booklet_2012.pdf) afin d'évaluer des dossiers de médicaments récents (génériques mais aussi originaux) pour le traitement des trois maladies définies comme prioritaires (infection par le VIH, tuberculose et paludisme).

Ce programme s'est vite révélé indispensable^{xxviii} tant aux organismes d'aide internationale (agences des Nations Unies, ONG médicales, Fonds Mondial, etc.) qu'aux pays démunis eux-mêmes (centrales nationales d'approvisionnement, autorités pharmaceutiques, etc.) qui peuvent utiliser les résultats de ce programme pour sélectionner les produits à approvisionner et pour accélérer leurs procédures d'attribution des Autorisations de Mise sur le Marché.

Ce programme, qui inclut une vérification puis une évaluation systématique des informations contenues dans les dossiers et des audits sur site des conditions de fabrication de la substance active, du produit fini et des études de bioéquivalence, a pour objectif d'apporter une sécurité comparable à celle qui prévaut dans les pays strictement réglementés.

Le SIDA, la tuberculose et le paludisme ne sont évidemment pas les seules pathologies concernées par la qualité des médicaments et si le programme de préqualification de l'OMS s'est progressivement étendu aux produits de la santé de la reproduction et à certains produits pour la santé de la mère et de l'enfant, pour les hépatites infectieuses B et C et pour les maladies tropicales négligées, il devrait idéalement concerner l'ensemble des médicaments essentiels de la liste OMS.

Mais, si la plupart des produits concernés par le programme de préqualification actuel sont fabriqués par un nombre relativement restreint de producteurs, les autres médicaments d'usage courant en pays en développement (antibiotiques et autres anti-infectieux, antipyrétiques anti-inflammatoires, et toutes les catégories de médicaments essentiels, etc.), sont généralement fabriqués par un nombre très important de producteurs. L'extension du programme de préqualification de l'OMS demanderait des moyens nettement plus importants et poserait probablement des problèmes d'organisation et de financement majeurs.^{xxix}

NOTES COMPLÉMENTAIRES AU TEXTE

ⁱ Un médicament original est généralement d'utilisation récente (moins d'une quinzaine d'années). C'est le plus souvent un laboratoire pharmaceutique international qui réalise les études de recherche et de développement (R&D) permettant d'obtenir une première AMM dans un pays où l'évaluation est bien réglementée et appliquée (États-Unis, Union Européenne, Japon, Australie, etc.). Ces pays donnent, par ailleurs, sous la forme d'un brevet, un monopole d'exploitation commerciale, destiné à apporter un retour financier sur les investissements de R&D. Le brevet sera déposé dans un maximum de pays dans lesquels le laboratoire a l'intention de commercialiser son médicament (en priorité les pays qui constituent un marché important et appliquent le monopole d'exploitation donnée par le brevet). La durée des brevets, variable selon les pays, est généralement de 20 ans (en pratique une quinzaine d'années effectives en raison des délais de commercialisation).

Si un laboratoire revendique une nouvelle indication pour un médicament qui a déjà une AMM, il doit fournir les études cliniques correspondant à cette nouvelle indication. Si c'est accepté, l'AMM intégrera cette nouvelle utilisation (doses, durée du traitement, etc.).

ⁱⁱ Ces informations sur la qualité pharmaceutique décrivent tous les stades de fabrication et de contrôle : formulation (quantité de substance active, liste et quantité d'excipients inactifs pour un comprimé, une ampoule, etc.), contrôle de l'identité et de la pureté de la substance active, contrôle de la quantité de substance active dans le produit fini, conditionnement, études de stabilité du produit fini, conditions de conservation, etc.

La qualité pharmaceutique doit assurer que les produits fabriqués à grande échelle pour la vente sont constamment identiques aux produits qui ont été utilisés pour les études cliniques.

ⁱⁱⁱ Nous limitons ici les étapes de l'évaluation d'un médicament aux trois critères d'efficacité, de sécurité et de qualité pharmaceutique. Il peut cependant y avoir d'autres critères, non pharmaceutiques, qui entreront en ligne de compte également dans cette évaluation, notamment des critères d'ordre pharmacoéconomique (*par exemple : le produit proposé apporte-t-il un avantage économique par rapport au marché existant, soit pour le principe actif considéré soit au sein d'un groupe pharmacologique ou thérapeutique déterminé ?*).

^{iv} Une AMM est parfois valable dans un groupe de pays qui ont mis en place des procédures de reconnaissance mutuelle ou d'attribution centralisée comme c'est le cas par exemple entre les pays de l'Union Européenne.

Dans certains pays, l'AMM s'appelle « *enregistrement* », « *visa* » ou « *licence* ». Le terme *licence* prête à confusion car il peut être synonyme d'AMM, mais il peut être aussi utilisé dans le sens plus général d'*autorisation* (autorisation donnée par un propriétaire pour utiliser son nom, sa marque, son invention, son savoir-faire, mais aussi autorisation donnée par un gouvernement, par exemple, pour une activité d'import, de fabrication, etc.).

^v Le terme de *médicament générique* s'applique très généralement à la reproduction légale d'un médicament original qui n'est plus protégé par un brevet. Les notions de *brevet* et de *générique* varient d'un pays à l'autre. En raison de différentes définitions liées au terme *générique*, l'OMS utilise préférentiellement le terme de *médicament multisources* (plusieurs fabricants pour la même teneur en substance active).

La notion de *médicament générique* est parfois confondue avec celle de *médicament essentiel*. Elles ont pu être confondues quand l'OMS, dans les années 1970, a proposé aux pays en développement une liste des quelques centaines de *médicaments essentiels* pouvant prendre en charge 90% de leurs pathologies. Dans cette liste, adoptée par de nombreux pays en développement, la plupart des médicaments étaient à cette époque relativement anciens et donc leur efficacité et leur sécurité bien

connues. De plus, les questions liées aux brevets ne les concernaient plus. Ces médicaments ont pu être fabriqués librement par de nombreux laboratoires pharmaceutiques dans des différents pays et la demande croissante a fait baisser les prix. Les deux appellations de *médicament essentiel* et de *médicament générique* sont cependant totalement distinctes : l'une (*médicament générique*) concerne la notion *innovateur-copie* et peut être associée à la *propriété intellectuelle*. L'autre (*médicament essentiel*) la *santé publique*. Autrement dit, *le générique d'un médicament original non essentiel reste un médicament non essentiel !*

^{vi} Les Autorités Nationales de Réglementation ont des capacités d'exécution de leur rôle qui diffèrent et qui dépendent le plus souvent des conditions de développement de chaque pays : le système de réglementation pharmaceutique peut être incomplet dans certains contextes, voire totalement absent dans d'autres, laissant ainsi des espaces pour la circulation sur le marché national de médicaments de qualité non ou mal assurée. L'OMS estime que la majorité des ANR des pays les plus pauvres n'ont pas la capacité de contrôler leur marché. L'OMS définit les Autorités de Réglementation « rigoureuses » comme celles qui appliquent des standards de qualité rigoureux et similaires à ceux recommandés dans ses directives techniques quant à la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit et aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (*références : (i) WHO Technical Report Series No.961, 2011. Guide on submission of documentation for prequalification of innovator finished pharmaceutical products approved by stringent regulatory authorities ; (ii) WHO Technical Report Series No.986, 2014. Annex 5 - Guideline on submission of documentation for prequalification of finished pharmaceutical products approved by stringent regulatory authorities*). Dans sa définition, l'OMS circonscrit les Autorités de Réglementation « rigoureuses » comme celles qui sont membres de l'ICH (Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain : <http://www.ich.org>) : pour être membre de l'ICH, une Autorité de Réglementation doit en effet démontrer avoir mis en œuvre les standards harmonisés de l'ICH sur (i) les BPF, (ii) la stabilité des médicaments et (iii) le Document Technique Commun (CTD) qui résume les informations sur la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un produit pour l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Une AMM délivrée par une Autorité Réglementaire Rigoureuse constitue donc une garantie raisonnable que le produit est sans danger, efficace et de bonne qualité. Plusieurs agences internationales d'aide au développement (le Fonds Mondial par exemple) ont adopté cette référence et imposent la priorité dans la sélection des sources d'approvisionnement aux produits pharmaceutiques enregistrés (AMM) auprès d'une Autorité de Réglementation « rigoureuse », définie comme membre de l'ICH.

^{vii} Certaines autorités pharmaceutiques ne demandent pas la preuve de l'interchangeabilité du générique avec le produit original. Elles se limitent à l'identité chimique de la substance active et au dosage, ce qui ne garantit pourtant pas l'équivalence thérapeutique avec l'original. C'est une des raisons qui font qu'un même générique peut obtenir une AMM dans un pays et pas dans un autre.

^{viii} La Revue Prescrire de janvier 2016, dans un article sur les dénominations communes internationales (DCI), donne les définitions et explications suivantes :

La DCI correspond au(x) principe(s) actif(s) d'un médicament : c'est donc une désignation scientifique. Par exemple : le « paracétamol », la « morphine » sont des DCI. Une DCI peut se décliner sous plusieurs noms commerciaux.

Les DCI sont regroupées par familles pour marquer la similarité des mécanismes d'action, des effets indésirables et des contre-indications, et portent un signe de reconnaissance de cette appartenance dans leur appellation. Par exemple : la terminaison « -zépam » caractérisera les tranquillisants de la catégorie des benzodiazépines ; le suffixe « -térol » indiquera que le médicament est un dilatateur des bronches par action stimulante des récepteurs bêta-2 adrénergiques ; etc.

Il ne faut pas confondre DCI et médicament générique : même s'il comporte souvent le nom de la molécule dans son nom, un générique est une déclinaison commerciale parmi d'autres du médicament.

L'objectif des DCI est d'informer et de renseigner sur un mécanisme d'action du médicament ou son groupe pharmacothérapeutique. Très loin de la logique commerciale des noms de marque.

Les noms commerciaux sont parfois faciles à mémoriser car ils répondent d'abord à un objectif de vente, de promotion, de captation d'un marché. L'objectif est tout autre avec la DCI : il est d'informer, de renseigner sur un mécanisme d'action du médicament ou sur son groupe pharmacothérapeutique. C'est une aide pour communiquer, pour reconnaître le rôle d'un traitement dans certains effets, pour éviter des doublons.

La DCI est le vrai nom du médicament (au sens de substance médicamenteuse). Les avantages à penser, parler, prescrire en DCI plutôt qu'en nom commercial sont multiples. La DCI apporte des informations sur la famille thérapeutique ou le mode d'action des médicaments, et donc sur leurs effets indésirables et leurs interactions. La DCI permet aussi, en toute indépendance, de se concentrer sur ce qui compte pour choisir un médicament : d'abord le choix de la substance, puis de la dose et de la forme pharmaceutique.

^{ix} Pour diverses raisons, le nom commercial choisi par un laboratoire n'est pas toujours le même selon les pays où le médicament est commercialisé. Cela est d'ailleurs parfois à l'origine de confusions graves : un même nom commercial (ou deux noms qui se ressemblent fortement) peut potentiellement, dans deux pays différents, être attribué à deux médicaments totalement différents, avec les risques de confusions et donc de danger pour la santé que cela peut comporter.

^x Un pays attribue souvent une AMM à plusieurs génériques d'un même original (plusieurs sources venant de laboratoires différents) pour favoriser la concurrence, avec l'original mais aussi entre ses génériques. Un *médicament générique* peut être commercialisé en DCI ou avec un nouveau nom commercial selon la réglementation de chaque pays. Par ailleurs, des taxes sont perçues à l'enregistrement de chaque AMM, ce qui incite certaines autorités pharmaceutiques à attribuer une AMM à de trop nombreux génériques du même original. Cette double dénomination d'un médicament (DCI et nom commercial) entraîne des confusions au niveau des patients, des gestionnaires et même des prescripteurs qui vont parfois les considérer comme deux médicaments différents. Quand en plus, un pays autorise les génériques à porter un nouveau nom commercial, les confusions sont encore plus fréquentes. L'étiquetage uniquement en DCI des médicaments facilite grandement la gestion et limite les erreurs de prescription et d'utilisation mais seuls de rares pays imposent cette règle.

^{xi} Tous ces termes : *médicaments de mauvaise qualité, mauvais médicaments, faux médicaments, falsification, contrefaçon...* n'ont pas de définitions universelles. Ainsi, ils peuvent désigner selon le pays – et souvent selon chacun – :

- des médicaments détériorés (des comprimés qui ont changé de couleur par exemple) ;
- des médicaments inefficaces ;
- des médicaments qui causent des effets indésirables inattendus, ou de toxicité ;
- des médicaments dont la composition est inconnue.

Dans ce document, on considère synonymes les termes de *faux médicaments, falsification, contrefaçon* et *médicaments contrefaits*.

La notion même de qualité pour un produit manufacturé est souvent source de confusion : en parlant de *la qualité d'une voiture* (qualité de freinage, de tenue de route, de confort, etc.) il faut préciser si cette qualité s'applique à toutes les voitures d'un même modèle (dépendant des spécifications du modèle) ou à une voiture particulière (état du freinage par l'usure par exemple, ou même d'un défaut occasionnel sur la chaîne de fabrication). Ainsi le Médiateur[®], ou le Vioxx[®] qualifié de mauvais

médicament ne sont pas des médicaments de mauvaise qualité pharmaceutique mais des médicaments dont le bénéfice risque a été mal évalué (risques sous-estimés).

^{xii} Certains exemples de médicaments sous-standards démontrent le caractère involontaire des défauts, notamment quand ils pénalisent financièrement le fabricant (certains échantillons analysés montrent un dosage par erreur beaucoup plus élevé que ce qui est annoncé sur l'étiquette !). Certains défauts sont visibles à l'observation, d'autres sont invisibles et ils ne se révéleront qu'en les recherchant (c'est le cas pour toute fabrication : un outil, un aliment, une construction, etc.). Certains fabricants ou revendeurs peuvent profiter des insuffisances des services pharmaceutiques dans les pays où ils fabriquent et surtout, où ils vendent leurs produits, pour fournir délibérément des médicaments qui n'ont pas toutes les caractéristiques annoncées ou attendues par un acheteur qui n'aura pas les moyens de vérifier ce qu'il reçoit (p. ex., utilisation de substance active moins pure et donc moins chère, emballage protecteur de piètre qualité, etc.). Ces médicaments ne rentrent pas dans la définition OMS des falsifications (le fabricant indiqué est bien celui qui a légalement fabriqué le produit), mais ce type de sous-standard intègre un certain niveau de malhonnêteté, de tromperie. Il s'agit donc d'une catégorie intermédiaire entre falsification et sous-standard.

^{xiii} Une hormone comme la thyroxine est active à des doses 100.000 fois plus faibles que pour du paracétamol. (Dose unitaire usuelle pour la thyroxine : 5 microgrammes, pour le paracétamol : 500 mg)

^{xiv} EMA (European Medicine Agency : <http://www.ema.europa.eu/ema/>).

^{xv} ASEAN (Association of Southeast Asian Nations : www.asean.org) ; UEMEOA (Union Economique et Monétaire Ouest Africaine : www.uemoa.int) ; OOAS (Organisation Ouest Africaine de la Santé : www.wahooas.org) ; SADC (Southern African Development Community : www.sadc.int) ; EAC (East-African Community : www.eac.int) ; ZAZIBONA (Collaboration between national medicines regulatory authorities in Botswana, Namibia, Zambia and Zimbabwe : <http://www.mcaz.co.zw/index.php/latest-news/16-zazibona-collaborative-medicines-registration-process>).

^{xvi} Attention au fait que les standards qualitatifs « inférieurs » ne sont pas nécessairement des sous-standards. La qualité d'un médicament est liée à un *facteur de risque* en termes de santé publique. Tout dépend du niveau d'exigence que l'on définit (et que donc l'on appliquera dans le processus d'évaluation de la qualité), donc du facteur de risque correspondant. On peut parfaitement accepter un niveau de risque calculé sans pour autant mettre en danger la santé des patients qui consommeront le médicament concerné. La difficulté est bien sûr de définir un bon équilibre entre ce niveau de risque assumé et l'avantage que l'on pourra en tirer au plan économique (par une baisse du coût du produit).

^{xvii} Dans certains pays, des médicaments dangereux sont légalement en vente libre chez des commerçants. Les médicaments qui comportent le plus de risques pour les patients ne peuvent être délivrés que s'ils sont prescrits par un professionnel de santé (médecin, sage-femme, etc.).

^{xviii} Il arrive exceptionnellement que des produits falsifiés infiltrent les circuits légaux. Ce sont des produits chers, généralement sous brevet. Leur qualité pharmaceutique peut être tout à fait comparable à l'original pour passer inaperçu le plus longtemps possible.

^{xix} Dans les pays industrialisés, des erreurs en cours de fabrication peuvent aussi survenir, mais elles sont beaucoup plus rares que dans les pays en développement pour plusieurs raisons : en cas de négligences ou de fautes professionnelles, les pénalités encourues par leur auteur sont très dissuasives et les systèmes de contrôle, d'inspection et de réaction en cas de problème limitent les erreurs et les conséquences de ces erreurs (traçabilité, alertes par les autorités, rappel de lots, etc.).

^{xx} Il arrive même qu'une petite « entreprise » familiale ou individuelle ait une activité artisanale de contrefaçon en remplissant des gélules vides avec de la farine par exemple et emballées dans des boîtes vides de vrai médicament.

^{xxi} Les industries pharmaceutiques sont avant tout des entreprises commerciales guidées par le profit. Les firmes qui ont acquis une réputation internationale (multinationales, grands génériqueurs européens, américains ou asiatiques) sont très soucieux de leur image et consacrent des moyens importants à protéger leurs produits : si leurs médicaments sont copiés sur leur apparence mais pas sur leurs effets, nuls ou nocifs, leur image est atteinte.

^{xxii} L'OMS a publié une évaluation de la capacité des Autorités Nationales de Réglementation dans 26 pays africains : http://www.who.int/healthsystems/Assessment26African_countries.pdf?ua=1

^{xxiii} WHO/AFRO/EDP/04.5, Availability of Drug Regulatory and Quality Assurance Elements in Member States of the WHO African Region, 2004, Brazzaville.

^{xxiv} Journal Officiel de l'Union Européenne. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Le texte est disponible sur le site http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83/2001_83_ec_fr.pdf. Les articles importants du point de vue de la prévention des doubles standards sont les articles 40 (*par lequel les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la fabrication des médicaments sur leur territoire soit soumise à la possession d'une autorisation, laquelle est requise même si le médicament est fabriqué en vue de l'exportation*) et 46 (*par lequel le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu de respecter les principes et lignes directrices des BPF des médicaments et d'utiliser seulement des substances actives fabriquées conformément aux BPF des substances actives et distribuées conformément aux BPD des substances actives*).

^{xxv} Les pays riches mais peu peuplés (Singapour, États du Golfe, etc.) se reposent sur des agences qui font référence pour reconnaître (ou non) des AMM déjà attribuées sans faire un travail d'évaluation qui n'aurait pas de sens à l'échelle de leur population. De nombreux pays en développement, notamment en Afrique, n'ont ni la population ni les moyens d'assurer seuls la qualité de leurs médicaments. Des regroupements régionaux sont indispensables. Les nouveaux projets d'harmonisation des réglementations vont en ce sens.

^{xxvi} EMA (European Medicine Agency : <http://www.ema.europa.eu/ema/>) ; GCC (Gulf Cooperation Council : <https://www.gcc-sg.org/eng/>) ; ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use : <http://www.ich.org/home.html>) ; PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme : <http://www.picscheme.org>).

^{xxvii} Il y a par ailleurs souvent des questions et des débats relatifs à la responsabilité des pays producteurs sur la qualité des produits qui sont exportés (à destination de pays en développement). Les mesures mises en place par les pays exportateurs ne peuvent cependant pas remplacer la responsabilité régalienne de l'Autorité Nationale de Réglementation du pays importateur. En effet, c'est en définitive cette autorité-là qui délivrera l'AMM et doit donc, sur le plan légal, évaluer sa qualité.

Dans la manière d'appréhender la problématique de la qualité du médicament, il est important de distinguer le contexte de la législation (qui guide ce qui doit/peut être fait) des considérations éthiques (qui ne sont pas inscrites dans la loi et qui donc resteront en marge des décisions pouvant être prises par une autorité de réglementation pharmaceutique pour l'octroi ou non d'une AMM par exemple). Une autorité de réglementation ne peut que s'en tenir à la lettre de la loi d'application dans son propre pays, elle n'a pas vocation ni mandat de jouer au gendarme pour ce qui concerne un

pays tiers. Autrement dit, au plan légal, l'Autorité Nationale de Réglementation du pays exportateur ne peut que s'en tenir à la lettre de la loi d'application dans son pays et ne peut remplacer le rôle que doit jouer l'Autorité Nationale de Réglementation dans le pays importateur.

^{xxviii} L'OMS a publié une étude qui démontre l'intérêt du programme de préqualification pour les pays en développement. Dans six pays d'Afrique sub-saharienne : 60 % des échantillons de différents produits antipaludéens en provenance de sources non préqualifiées étaient sous-standards alors que ce chiffre tombait à 4% pour les échantillons concernant des sources préqualifiées.

Référ. : Survey of the quality of selected antimalarial medicines circulating in six countries of sub-Saharan Africa. WHO (Quality Assurance and Safety of Medicines, Department of Essential Medicines and Pharmaceutical Policies), January 2011.

Même type d'étude pour les médicaments antituberculeux : WHO. Survey of the quality of anti-tuberculosis medicines circulating in selected newly independent states of the former Soviet Union. WHO (Quality Assurance and Safety of Medicines, Department of Essential Medicines and Pharmaceutical Policies. WHO Regional Office for Europe), November 2011.

Enfin, une nouvelle étude avec le même objectif a récemment été faite, portant sur la qualité des produits pour la santé de la mère et de l'enfant :

http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/WHO_DI_29-3_Medicines.pdf?ua=1

^{xxix} Il ne semblerait en effet pas réaliste d'envisager un programme pour tous les médicaments essentiels, les fonds nécessaires ne pouvant être disponibles pour cela. Il serait par contre plus réaliste de renforcer et d'accélérer les processus d'harmonisation des réglementations. Dans cette optique, le programme de préqualification de l'OMS appuie aussi le renforcement des capacités dans les pays en développement en organisant des formations et en prenant en postes rotationnels des collègues de ces pays au sein du programme à Genève.

GLOSSAIRE DES TERMES PHARMACEUTIQUES

Le glossaire fournit au lecteur une interprétation des termes techniques les plus communs, afin de permettre une meilleure compréhension des sujets pharmaceutiques traités dans le document.

Pour chaque terme, le glossaire fournit :

1. La définition en français, extraite des directives techniques de l'OMS (en version française) ou du dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie française (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>).
2. La référence au document, avec le lien internet.
3. Une définition « vulgarisée » et quelques commentaires permettant de comprendre la portée concrète du terme.

Le glossaire inclut seulement les termes qui ne sont pas largement commentés dans le document.

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
<p>Assurance Qualité (AQ) Contrôle Qualité (CQ) <i>(Quality Assurance, QA, Quality Control, QC)</i></p>	<p>L'assurance de la qualité est un concept de vaste portée couvrant tous les domaines qui, séparément ou collectivement, influencent la qualité d'un produit. C'est l'ensemble des opérations conduites dans le but d'assurer que les produits pharmaceutiques sont de la qualité requise pour leur utilisation prévue.</p> <p>Le contrôle de la qualité englobe l'échantillonnage, les spécifications et les tests. Il inclut aussi la documentation et les procédures d'acceptation/rejet par l'agence d'approvisionnement, qui garantissent que les tests nécessaires et pertinents sont réellement effectués et que l'utilisation, la vente ou la fourniture des produits finis ne sont pas autorisées avant que leur qualité ait été jugée satisfaisante.</p>	<p>OMS. Système modèle d'assurance de la qualité pour agences d'approvisionnement (MQAS). Annexe 3. Technical Report Series No. 986, 2014. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annexe3-F.pdf</p>	<p>L'assurance de la qualité est l'ensemble des procédures écrites qui décrivent comment une organisation s'assure que son activité (sa production de médicament par exemple) est conforme à ce qu'elle déclare.</p> <p>Le contrôle de la qualité consiste à vérifier, (par analyse au laboratoire physico-chimique/microbiologique), que la qualité des produits fabriqués (et des matériaux utilisés pour leur fabrication) est réellement conforme aux spécifications attendues.</p> <p><u>Attention</u> : Le contrôle de la qualité est une des étapes de l'assurance de la qualité et ne peut, à lui seul, s'y substituer.</p>

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
<p>Autorité Nationale de Réglementation du Médicament (ANR) (<i>National Medicine Regulatory Authority, NMRA</i>)</p>	<p>Organisme national qui administre, conformément à la législation pharmaceutique nationale, tout le spectre des activités de réglementation des médicaments, y compris, au minimum, toutes les fonctions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ autoriser la mise sur le marché de produits nouveaux et de dérivés des produits existants ; ■ contrôler la qualité par des tests en laboratoire ; ■ surveiller les réactions indésirables aux médicaments ; ■ fournir des informations sur les médicaments et encourager leur utilisation rationnelle ; ■ inspecter l'activité des fabricants, grossistes et réseaux de distribution au regard des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de distribution (BPD) et les autoriser à exercer ; ■ prendre des mesures pour assurer l'application de la réglementation ; ■ surveiller l'utilisation des médicaments. 	<p>OMS. Système modèle d'assurance de la qualité pour agences d'approvisionnement (MQAS). Annexe 3. Technical Report Series No. 986, 2014. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annexe3-F.pdf</p>	<p>Dans un pays, l'ANR est le service public responsable des activités réglementaires en rapport avec les produits pharmaceutiques, en particulier veiller à l'application de la réglementation (par les inspections au niveau de la production et de la distribution) et délivrer des Autorisations de Mise sur le Marché des produits (AMM).</p> <p>Cette responsabilité est exercée de plus en plus souvent par une agence technique, indépendante du Ministère de la Santé, selon les recommandations de l'OMS.</p> <p>Dans certains pays, ça reste un département du Ministère de la Santé (Direction de la Pharmacie et du Médicament, DPM).</p>

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
<p>Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (<i>Marketing Authorisation, MA, Marketing License, ML</i>)</p>	<p>Document officiel émis par l'autorité de réglementation du médicament (ANR), destiné à autoriser la commercialisation ou la distribution d'un produit après évaluation de sa sécurité, de son efficacité et de sa qualité. Sur ce document doivent figurer entre autres : le nom du produit, la forme galénique, la formule (avec les excipients) donnant les quantités par dose unitaire (en se servant des dénominations communes internationales ou des noms génériques dans le pays lorsqu'ils existent), la durée de vie, les conditions de stockage et les caractéristiques du conditionnement. Cette autorisation comporte également des informations agréées destinées aux professionnels de la santé et au public, la catégorie de vente, le nom et l'adresse du détenteur de l'autorisation et la durée de validité de celle-ci.</p> <p>Lorsque l'autorisation de mise sur le marché d'un produit a été donnée, celui-ci est inscrit sur une liste de produits autorisés -le registre- et il est souvent dit « homologué ». On appelle aussi parfois « licence » l'autorisation de mise sur le marché.</p>	<p>OMS. Autorisation de mise sur le marche des médicaments à usage humain notamment d'origine Multisources (génériques)-Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique- 'Blue book' Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13- 2008. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf</p> <p>OMS. Système modèle d'assurance de la qualité pour agences d'approvisionnement (MQAS). Annexe 3. Technical Report Series No. 986, 2014. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annexe3-F.pdf</p>	<p>Une AMM (appelée aussi, selon les pays, <i>visa, enregistrement ou licence</i>) est nécessairement émise par les autorités pour permettre la circulation, la commercialisation et l'usage d'un médicament sur le territoire national.</p> <p>Une AMM n'est valable que pour un pays donné (ou pour un groupe de pays, comme par exemple l'UE, qui ont signé des accords pour centraliser les AMM). Il n'y a donc pas d'AMM mondiale.</p> <p>L'AMM est accompagnée des informations destinées d'une part aux professionnels de la santé sous forme du résumé des caractéristiques du produit (RCP), et d'autre part, au public sous forme de la notice qui accompagne le médicament.</p> <p>Dans les pays les moins structurés, de nombreux médicaments circulent sans AMM.</p>

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
Biodisponibilité <i>(Bioavailability)</i>	Quantité et vitesse selon lesquelles une substance active est absorbée, à partir d'une forme pharmaceutique et devient disponible au(x) site(s) d'action envisagé(s). Les sites étant peu accessibles et parfois inconnus, l'effet étant le plus souvent systémique, la biodisponibilité est habituellement définie comme la quantité et la vitesse selon lesquelles la substance active atteint la circulation générale ou, plus rarement, selon lesquelles elle est excrétée dans l'urine.	Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil	La biodisponibilité correspond à l'aptitude d'une forme pharmaceutique d'un médicament à libérer sa substance active dans l'organisme du patient. Elle est représentée par une courbe qui indique la quantité de principe actif libérée et présente dans la circulation générale ou excrétée dans les urines en fonction du temps.
Bioéquivalence <i>(Bioequivalence)</i>	Deux médicaments sont bioéquivalents s'ils sont équivalents du point de vue pharmaceutique et si leur biodisponibilité (vitesse et taux de libération), après administration de la même dose molaire, est suffisamment voisine pour que l'on puisse s'attendre à des effets essentiellement identiques.	OMS. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine Multisources (génériques)-Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique- 'Blue book' Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13- 2008. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf	Des médicaments sont dits bioéquivalents s'ils sont équivalents du point de vue pharmaceutique et si leurs courbes des concentrations de substance active mesurées dans le sang sont suffisamment voisines pour que l'on puisse s'attendre aux mêmes effets cliniques (même efficacité et même sécurité). La bioéquivalence doit être démontrée car deux médicaments contenant la même substance active, à la même dose, ne sont pas nécessairement bioéquivalents, même s'ils présentent la même forme pharmaceutique : des différences dans la matière active (différence de forme chimique (sels, esters), ...), dans la formule (composants non actifs utilisés...) et la fabrication (procédés, équipements...) peuvent entraîner des profils de libération (pharmacocinétique) différents dans l'organisme. <i>Voir aussi « Équivalence thérapeutique » et « Équivalence pharmaceutique »</i>

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
<p>Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) <i>(Good Manufacturing Practices, GMP)</i></p>	<p>Partie de l'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont toujours produits et contrôlés dans le respect des normes de qualité appropriées à leur destination et conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché.</p>	<p>OMS. Système modèle d'assurance de la qualité pour agences d'approvisionnement (MQAS). Annexe 3. Technical Report Series No. 986, 2014. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annexe3-F.pdf</p>	<p>Ensemble de règles et de recommandations concernant la préparation, l'importation et la distribution des médicaments et des produits pharmaceutiques. Elles doivent être appliquées par les fabricants pour s'assurer que les médicaments obtenus sont de qualité constante, reproductible, adaptée à leur emploi. Les BPF contribuent à assurer la conformité des médicaments aux normes en vigueur et à leur autorisation de mise sur le marché (AMM).</p>
<p>Brevet (Patent)</p>	<p>Titre de propriété industrielle délivré par le gouvernement à l'auteur d'une invention pour lui en assurer la protection et le droit exclusif d'exploitation pendant un temps donné.</p>	<p>Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil</p>	<p>Titre de propriété délivré pour protéger une invention. Le brevet donne à son titulaire un monopole pour exploiter commercialement son invention pendant une période donnée. La durée minimale de cette période est de 20 ans mais, en pratique, l'exploitation en situation de monopole est généralement d'une quinzaine d'années en raison des délais de développement entre la prise de brevet et l'obtention de l'AMM. Il n'y a pas de brevet mondial mais l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) met en place des procédures qui vont dans ce sens. Quand un brevet est valide dans un pays, des génériques du médicament breveté ne peuvent être commercialisés qu'après l'expiration du brevet. Un pays peut cependant outrepasser cette règle, notamment pour des raisons de santé publique (<i>voir plus loin : Licence obligatoire</i>).</p>

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
<p>Combinaison à dose fixe (CDF) (Fixed dose combination, FDC)</p>	<p>A combination of two or more active pharmaceutical ingredients in a fixed ratio of doses. This term is used generically to mean a particular combination of active pharmaceutical ingredients irrespective of the formulation or brand. It may be administered as single-entity products given concurrently or as a finished pharmaceutical product (FPP).</p>	<p>WHO. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Annex 7. Technical Report Series, No. 937, 2006.</p> <p>http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/trs937/who_trs_937_annex7_eng.pdf</p>	<p>« Combinaison de deux ou plusieurs substances actives avec un dosage dans un rapport fixe. Terme générique utilisé pour désigner une combinaison particulière de substances actives indépendamment de la formulation ou de la marque. Les combinaisons à dose fixe peuvent être administrées sous forme de produits « mono-entité » donnés simultanément ou en tant qu'un seul médicament (produit pharmaceutique fini). »</p> <p>Les CDF sont utilisées pour favoriser l'observance et limiter l'apparition des résistances. C'est le cas notamment des antipaludiques à base de dérivés d'artémisinine, des antirétroviraux, des antituberculeux...</p>
<p>Conditionnement (Packaging)</p>	<p>Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, qu'un produit en vrac doit subir pour devenir un produit fini. Remarque : le remplissage stérile ne fait normalement pas partie du conditionnement, le produit en vrac étant alors réparti dans des récipients primaires qui ne sont pas le conditionnement final du produit.</p>	<p>OMS. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine Multisources (génériques)- Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique- 'Blue book' Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13- 2008.</p> <p>http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf</p>	<p>Par extension de la définition : terme générique utilisé pour désigner les articles de conditionnement.</p> <p>Les matériaux de conditionnement d'un médicament doivent permettre de conserver ses qualités pendant le transport, le stockage et la distribution.</p> <p>On distingue le conditionnement primaire, en contact direct avec le médicament (blister des comprimés, poche plastique de la perfusion...) et le conditionnement secondaire (boîte en carton) qui protège le conditionnement primaire et n'est pas en contact direct avec le médicament. Les matériaux utilisés pour le conditionnement primaire doivent protéger mais ne doivent pas réagir avec le médicament.</p> <p>Les conditionnements servent aussi de support d'information (dosage, conditions de stockage, dates de péremption...).</p>

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
Date de fabrication <i>(Manufacturing date)</i>	Date fixée pour chaque lot, correspondant à la date d'achèvement de la fabrication. Elle est normalement exprimée par un mois et une année. On peut prendre comme date de fabrication la date de l'analyse ayant conduit à la mise en circulation du lot, à condition que la période entre le début de la production et la mise en circulation du produit ne dépasse pas un vingtième de la durée de conservation.	OMS. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine Multisources (génériques)- Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique- 'Blue book' Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13- 2008. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf	L'impression de la date de fabrication sur les conditionnements n'est pas toujours imposée par la réglementation nationale, bien que l'OMS le recommande. Cette date DOIT aussi se trouver sur les Certificats d'analyse.
Date de péremption (ou Date limite d'utilisation) <i>(Expiry date)</i>	La date limite d'utilisation figurant sur le récipient d'un médicament est la date jusqu'à laquelle (inclusivement) le produit est supposé rester conforme aux spécifications s'il est convenablement stocké. Elle est obtenue pour chaque lot d'après la durée de conservation, à partir de la date de fabrication.	OMS. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine Multisources (génériques)- Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique- 'Blue book' Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13- 2008. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf	Cette date doit être exprimée clairement par un mois et une année et imprimée sur les conditionnements primaires et secondaires, ainsi que les conditions de stockage (qui correspondent à la durée de conservation du produit, issue des résultats des études de stabilité. <i>Voir plus loin : Durée de conservation</i>).

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
<p>Durée de conservation (ou Durée de validité) (ou Durée de vie) (<i>Shelf life</i>)</p>	<p>Durée pendant laquelle un médicament (<i>ou une substance active</i>) est supposé, s'il est convenablement stocké, rester conforme aux spécifications ; elle est déterminée par des études de stabilité sur un certain nombre de lots. La durée de conservation est utilisée pour déterminer la date limite d'utilisation de chaque lot.</p>	<p>OMS. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine Multisources (génériques)- Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique- 'Blue book' Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13- 2008. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf</p>	<p>Pendant sa durée de vie, un médicament doit conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques. Cette durée est déterminée par des études de stabilité, réalisées lors du développement du médicament et répétées sur un certain nombre de lots dans le conditionnement de vente. Les conditions des études sont définies en fonction des conditions climatiques sous lesquelles seront stockés et utilisés les médicaments. L'OMS définit quatre grandes zones climatiques : climat tempéré (I), subtropical (II), chaud et sec (III), chaud et humide (IV).</p> <p>Cette durée de vie et la date de péremption qui en découle ne sont pertinentes que si, au cours de son parcours réel, un produit n'est pas exposé à des conditions plus agressives que celles préconisées pour son stockage (cas notamment des vaccins qui ont subi une rupture de chaîne de froid pendant leur conservation).</p>
<p>Dénomination Commune Internationale (DCI) (<i>International Non Proprietary Name, INN</i>)</p>	<p>Les dénominations communes internationales (DCI) identifient les substances pharmaceutiques ou les principes actifs pharmaceutiques.</p>	<p>OMS Programmes et projets (page web). Médicaments essentiels et produits sanitaires. Les dénominations communes internationales (DCI). http://www.who.int/medicines/services/inn/innquidance/fr/</p>	<p>Chaque DCI est une appellation unique reconnue au niveau mondial et qui relève du domaine public. L'OMS est responsable de l'attribution des DCI pour les substances pharmaceutiques.</p> <p>L'objectif des DCI est d'informer et de renseigner sur un mécanisme d'action du médicament ou son groupe pharmacothérapeutique. Les DCI aident dans la gestion et dans la prescription des médicaments car elles indiquent la famille thérapeutique du médicament, ce qui est l'information plus importante pour les soignants, et évitent les confusions produites par les noms commerciaux lors du stockage et distribution.</p>

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
<p>Dosage (ou Teneur) du médicament (<i>Strength</i>)</p>	<p>La teneur en principe actif exprimée en quantité par unité de prise ou par unité de volume ou de poids en fonction de la présentation.</p>	<p>OMS. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine Multisources (génériques)- Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique- 'Blue book' Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13- 2008. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf</p>	<p>Cette quantité est, selon les produits, exprimée en masse (µg, mg, mmol...), en unité (UI...), en concentration (formes liquides ou pâteuses : mg/ml, mg/g, %...).</p>
<p>Effet indésirable (ou Réaction indésirable) (<i>Adverse drug reaction</i>)</p>	<p>Réaction nocive et non recherchée à un médicament, survenant aux doses normalement utilisées chez l'homme à des fins prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques, ou pour modifier une fonction physiologique.</p>	<p>OMS. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine Multisources (génériques)- Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique- 'Blue book' Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13- 2008. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf</p>	<p>Un effet indésirable peut être bénin et simplement gênant (sécheresse de la bouche, fièvre, frissons, ...) mais il peut être grave et mettre en danger la vie d'un patient ou conduire à une invalidité (réaction anaphylactique...).</p> <p>Si des effets indésirables ont été identifiés au cours du développement d'un médicament (effets attendus), certains effets ne sont toutefois connus qu'après la mise sur le marché, lors d'une utilisation sur un nombre de patients beaucoup plus important que dans le cadre des études cliniques (effets inattendus). Un médicament nouveau présente donc plus d'inconnues qu'un médicament utilisé depuis de nombreuses années.</p> <p>Les effets indésirables des médicaments peuvent être une cause de mortalité importante (selon les pays, elle se situe entre le 4^{ème} et le 6^{ème} rang des causes de mortalité) et le pourcentage des hospitalisations dues à ces effets oscille entre 10 et 20 %.</p>

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
<p>Équivalence pharmaceutique (<i>Pharmaceutical equivalence</i>)</p>	<p>Des médicaments sont pharmaceutiquement équivalents s'ils contiennent la même quantité du ou des même(s) principe(s) actif(s) sous la même forme galénique, s'ils satisfont à des normes identiques ou comparables et s'ils sont destinés à être administrés par la même voie.</p> <p>Toutefois, l'équivalence pharmaceutique n'implique pas nécessairement l'équivalence thérapeutique car des différences dans les excipients et/ou dans le procédé de fabrication peuvent entraîner des différences de comportement du produit.</p>	<p>OMS. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine Multisources (génériques)- Manuel a l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique- 'Blue book' Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13- 2008.</p> <p>http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf</p>	<p><i>Voir plus loin : Équivalence thérapeutique.</i></p>
<p>Équivalence thérapeutique (<i>Therapeutic equivalence</i>)</p>	<p>Deux médicaments sont thérapeutiquement équivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents et si les résultats d'études appropriées (études de bioéquivalence, études pharmacodynamiques, cliniques ou in vitro) montrent qu'après administration de la même dose molaire, leurs effets, tant en ce qui concerne l'efficacité que la sécurité, seront essentiellement les mêmes.</p>	<p>OMS. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine Multisources (génériques)- Manuel a l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique- 'Blue book' Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13- 2008.</p> <p>http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf</p>	<p>L'équivalence thérapeutique entre deux médicaments se démontre généralement <i>in vivo</i> (par des études de bioéquivalence ou études cliniques) et dans certains cas par des études <i>in vitro</i> (profils de dissolution comparés).</p> <p>Dans une étude de bioéquivalence, on administre la même dose du médicament à tester et du médicament de référence à un certain nombre de sujets sains et on compare les profils des concentrations de substance active mesurées dans le sang ou les effets cliniques.</p> <p>Ces études de bioéquivalence sont réalisées pour prouver qu'un médicament générique, équivalent pharmaceutique, est un équivalent thérapeutique avec le médicament princeps et donc interchangeable avec celui-ci.</p> <p><i>Voir aussi Bioéquivalence et Biodisponibilité.</i></p>

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
Fabricant pharmaceutique <i>(Pharmaceutical manufacturer)</i>	A company that carries out operations such as production, packaging, repackaging, labelling and relabelling of pharmaceuticals.	WHO. WHO Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. Annex3. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18679en/s18679en.pdf	« <i>Le fabricant se charge de tout ou partie des étapes nécessaires à la fabrication du médicament : achat des produits entrant dans la production, production elle-même, packaging et étiquetage, contrôle de la qualité, libération du produit fini, stockage, expédition. »</i> Le fabricant qui libère chaque lot pour sa mise sur le marché est légalement responsable de la conformité du lot avec le dossier d'AMM. Quelques dizaines de fabricants pharmaceutiques internationaux sont très connus mais il existe dans le monde des dizaines de milliers de fabricants, spécialisés notamment dans la production de génériques.
Forme pharmaceutique (ou forme galénique) <i>(Pharmaceutical form, galenic form, dosage form)</i>	Forme sous laquelle se présente une préparation pharmaceutique (comprimés, gélules, solution, suppositoires, etc.).	OMS. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine Multisources (génériques)- Manuel a l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique- 'Blue book' Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13- 2008. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf	Une forme pharmaceutique est la préparation sous laquelle sont réunis les éléments constitutifs d'un médicament, pour permettre une mise à disposition de la substance active à l'organisme du patient. Elle peut être solide (comprimé, capsule, poudre), liquide (solution, sirop, suspension), pâteuse (pommade, crème), gazeuse ou sous forme d'aérosol (inhalation). La forme pharmaceutique est un élément essentiel de l'acceptabilité par le patient (observance), de l'efficacité, du bon usage et de la sécurité d'emploi du médicament (ajustement possible de la dose).

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
Importation parallèle <i>(Parallel import)</i>	Importation, sans l'autorisation du titulaire d'un droit de propriété intellectuelle, d'un produit protégé, commercialisé à l'étranger par le titulaire du brevet lui-même ou par une personne dûment autorisée.	Carlos Correa. Intégration de considérations de santé publique dans la législation en matière de brevets des pays en développement. South Centre, 2001. http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2961f/h2961f.pdf	Par <i>importation parallèle</i> , on entend l'importation et la revente dans un pays, sans l'autorisation du titulaire du brevet, d'un produit légalement commercialisé dans un autre pays. Cette procédure commerciale permet théoriquement de faire baisser les prix mais peut brouiller les responsabilités en termes d'assurance qualité. Ce type d'importation est légal si le médicament a bien une AMM dans le pays importateur.
Interactions médicamenteuses <i>(Drug interaction)</i>	On parle d'interaction médicamenteuse lorsque l'administration simultanée de deux médicaments, ou plus, conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d'au moins un de ces médicaments.	Petit manuel de Pharmacovigilance et pharmacologie clinique. Prescrire, 2011. http://www.prescrire.org/fr/101/324/47316/0/PositionDetails.aspx	Une interaction médicamenteuse survient quand deux ou plusieurs médicaments, prescrits en même temps ou à intervalles rapprochés, réagissent entre eux. Cette réaction peut provoquer soit une augmentation, soit une diminution de l'action d'une ou de plusieurs des substances incriminées, mais elle peut aussi la modifier, voire faire apparaître de nouveaux effets thérapeutiques ou adverses. Les interactions médicamenteuses peuvent être bénéfiques et recherchées dans un but de synergie additive ou potentialisatrice (par exemple lévodopa et inhibiteurs de la dopa-décarboxylase périphérique ; pénicilline et inhibiteur des bêta-lactamases) ou, au contraire, constituer des incompatibilités, non désirées (par exemple, utiliser en même temps un médicament pour provoquer le sommeil -un sédatif- et un produit antiallergique - un antihistaminique- peut ralentir la vigilance et les réactions et rendre dangereuse la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines.

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
Licence volontaire <i>(Voluntary license)</i>	Autorisation donnée par le titulaire du droit (le donneur de licence) à un tiers (le preneur de licence) pour exercer des activités que seul le donneur de licence peut normalement exercer.	Carlos Correa. Intégration de considérations de santé publique dans la législation en matière de brevets des pays en développement. South Centre, 2001. http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2961f/h2961f.pdf	Le détenteur d'un brevet pharmaceutique peut, à sa discrétion, octroyer à d'autres parties des licences exclusives ou non-exclusives pour fabriquer, importer et/ou distribuer le produit pharmaceutique dont il détient le brevet. Les accords sur les licences volontaires peuvent permettre un important endiguement des coûts. À la discrétion du détenteur du brevet, ces accords sont en général établis pour des raisons stratégiques (p.ex. entrée sur le marché) plutôt que comme des actions pour rendre le produit plus abordable financièrement et peuvent même ne pas entraîner de réduction de prix du tout.
Licence obligatoire <i>(Compulsory license)</i>	Autorisation donnée par une autorité judiciaire ou administrative à un tiers d'utiliser une invention brevetée sans l'autorisation du titulaire du brevet pour divers motifs d'intérêt général (par exemple, absence d'exploitation, considérations de santé publique, pratiques anti-concurrentielles, cas d'urgence, considérations de défense nationale).	Carlos Correa. Intégration de considérations de santé publique dans la législation en matière de brevets des pays en développement. South Centre, 2001 http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2961f/h2961f.pdf	Le système des licences obligatoires permet à un gouvernement, pour des raisons de santé publique, d'accorder une licence à une entreprise, à un organisme gouvernemental ou à toute autre partie, pour exploiter un brevet, même sans l'autorisation du titulaire des droits. Ceci permet à un pays d'importer, ou de fabriquer localement, un produit qui n'a pas la licence dans le pays. En termes de santé publique, ces licences peuvent constituer un instrument important pour promouvoir la concurrence et rendre les médicaments plus abordables. Certains prérequis doivent être satisfaits avant qu'une licence obligatoire puisse être octroyée : par exemple, une licence volontaire doit être demandée au titulaire du brevet au préalable et celui-ci doit recevoir une rémunération pour l'exploitation de l'invention. L'OMS a recommandé le recours aux licences obligatoires en cas d'abus des droits de brevets ou en cas d'urgence nationale pour assurer que les prix des médicaments correspondent au pouvoir d'achat de la population locale.

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
<p>Lot (Batch)</p>	<p>Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un médicament fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. En cas de fabrication continue, le lot doit correspondre à une fraction définie de la production, caractérisée par son homogénéité escomptée. Parfois, il peut être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot final homogène.</p>	<p>OMS. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine Multisources (génériques)- Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique- 'Blue book' Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13- 2008. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf</p>	<p>Dans la production pharmaceutique, chaque lot produit doit être <i>libéré</i> par une personne autorisée chez le producteur. Cette libération certifie que le lot a été fabriqué et contrôlé selon les prérequis repris dans le dossier d'AMM.</p> <p>Un lot est identifié par un code unique (numéro de lot), repris sur l'étiquette du produit fini ainsi que sur tous les documents associés à sa production et garantissant sa traçabilité (dossier de lot, certificat d'analyse du lot, etc.).</p>

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
<p>Médicament générique, Médicament interchangeable, Médicament multisources <i>(Generic drug, Generic medicine, Multisource medicine)</i></p>	<p><u>Médicament générique</u> Le terme « médicament générique » peut avoir des significations sensiblement différentes selon le contexte. <i>C'est pourquoi l'OMS préfère l'utiliser le moins possible et le remplacer par le terme «médicament multisources» (voir définition ci-dessous).</i></p> <p>Les médicaments génériques peuvent être commercialisés, soit sous la dénomination commune internationale (DCI), soit sous un nouveau nom de marque (spécialité). Les formes galéniques sous lesquelles ils se présentent et/ou le dosage peuvent être différents de ceux du médicament d'origine (médicament innovant).</p> <p>Le terme « médicament générique » désigne un médicament généralement destiné à être interchangeable avec le médicament innovant, fabriqué le plus souvent sans licence du fabricant de ce dernier, et commercialisé après l'expiration du brevet ou des autres droits d'exclusivité.</p> <p><u>Médicament interchangeable</u> Un médicament est dit interchangeable lorsqu'il est thérapeutiquement équivalent à un médicament de comparaison.</p> <p><u>Médicament multisources</u> Les médicaments multisources sont des médicaments équivalents du point de vue pharmaceutique, mais pas nécessairement du point de vue thérapeutique. Les médicaments multisources qui sont thérapeutiquement équivalents sont interchangeables.</p>	<p>OMS. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine Multisources (génériques)- Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique- 'Blue book' Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13- 2008.</p> <p>http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf</p>	<p>C'est la copie d'un médicament original (appelé aussi médicament innovant, médicament de référence, médicament princeps). La définition de médicament générique varie selon les pays ; ce sont toujours des produits pharmaceutiquement équivalents (même quantité du ou des même(s) principe(s) actif(s) sous la même forme galénique, mais pas nécessairement mêmes excipients – voir définition <i>Équivalent pharmaceutique</i>), mais pas systématiquement thérapeutiquement équivalents.</p> <p>Pour qu'un médicament soit interchangeable, et donc dit « générique », sa bioéquivalence avec le médicament de référence doit avoir été prouvée. Dans de nombreux pays industrialisés, la bioéquivalence entre un médicament générique et le médicament innovateur doit avoir été démontrée avant la mise sur le marché du générique. Mais ce n'est pas le cas dans tous les pays. Pour cette raison, l'OMS parle plutôt de médicament « multisources ».</p>

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
Médicament innovant <i>(Innovator medicine)</i>	<p>En général, le médicament innovant est celui qui a bénéficié de la première AMM (normalement un médicament breveté) sur la base de la documentation présentée pour établir son efficacité, sa sécurité et sa qualité (conformément aux normes en vigueur à l'époque). Dans le cas des médicaments commercialisés depuis de nombreuses années, il n'est pas toujours possible d'identifier un produit innovant.</p>	<p>OMS. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine Multisources (génériques)- Manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique- 'Blue book' Série Réglementation Pharmaceutique, No. 13- 2008.</p> <p>http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf</p>	

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
<p>Médicaments sous contrôle international (<i>Internationally controlled drugs</i>)</p>	<p>Médicaments qui contiennent des substances sous contrôle ; ces substances figurent sur les listes de conventions internationales en matière de contrôle des drogues :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Convention sur les substances psychotropes (1971), liste verte. 2. Convention unique sur les stupéfiants (1969), liste jaune. 	<p>OMS. Assurer l'équilibre dans les politiques nationales relatives aux substances sous contrôle. Orientation pour la disponibilité et l'accessibilité des médicaments sous contrôle. 2011. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18050fr/s18050fr.pdf</p>	<p>Les médicaments placés sous contrôle international regroupent les stupéfiants (morphiniques...) et les psychotropes (benzodiazépines...) dont la production, le commerce et la circulation internationale (export/import) sont supervisés par une agence des Nations Unies : l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS).</p> <p>Les substances placées sous contrôle international sont regroupées, selon leur DCI, dans deux listes : la « liste jaune » pour les stupéfiants et la « liste verte » pour les psychotropes. Ces listes sont régulièrement mises à jour par l'OICS. Le contrôle de ces médicaments a pour but d'éviter leur usage abusif et le trafic de drogues.</p> <p>Les contraintes réglementaires liées à ces médicaments (autorisations d'importation et exportation, déclarations, ...) perturbent souvent leur approvisionnement et bien que ces médicaments soient essentiels, ils font souvent défaut. L'OICS et l'OMS apportent cependant leur aide pour faciliter la mise à disposition et la gestion de ces médicaments dans les pays.</p> <p>Lien aux Conventions portant sur les listes de substances placées sous contrôle international : https://www.unodc.org/unodc/en/commissions/CND/convention_s.html</p>

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
<p>Mésusage (<i>Misuse</i>)</p>	<p>Prescription non conforme aux normes de traitement - par exemple, prescription fantaisiste, surprescription, prescription incorrecte, prescriptions multiples, sous-prescription.</p> <p>Dans le cadre des directives sur les substances placées sous contrôle, le terme mésusage est défini comme l'usage non médical et non scientifique de substances sous contrôle régies par les traités internationaux en matière de contrôle des drogues ou par la loi nationale.</p>	<p>OMS. Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques - Guide pratique (2004). http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6173f/</p> <p>WHO. Assurer l'équilibre dans les politiques nationales relatives aux substances sous contrôle Orientation pour la disponibilité et l'accessibilité des médicaments sous contrôle. 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44555/1/9789242564174_fr_e.pdf</p>	<p>Terme utilisé pour décrire parfois l'usage inapproprié d'un médicament dans la chaîne de soins et parfois l'abus ou l'usage détourné d'un médicament par les utilisateurs, à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles.</p> <p>L'usage détourné est essentiellement pratiqué avec des substances psychoactives et peut conduire à des abus et à une pharmacodépendance chez les utilisateurs.</p>
<p>Pharmacopée (<i>Pharmacopoeia</i>)</p>	<p>À l'origine, art de préparer des médicaments puis ouvrage recensant les médicaments en usage à une époque donnée, souvent dénommé Codex ; actuellement, registre officiel, révisé périodiquement par une commission scientifique, publié dans un pays ou un ensemble de pays, et dont les normes s'imposent aux activités pharmaceutiques.</p> <p>Les pharmacopées sont constituées, notamment, de monographies relatives aux matières premières ou aux préparations entrant dans la fabrication des médicaments. Ce sont des ensembles de spécifications qui définissent les caractéristiques qualitatives et quantitatives de ces substances ou préparations en vue d'assurer une qualité optimale compatible avec les exigences de santé publique.</p>	<p>Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil</p>	<p>Ouvrage officiel dans un pays qui répertorie les matières premières (substances actives et inactives) et parfois les produits finis (forme donnée d'un médicament), décrit leurs caractéristiques ainsi que les méthodes et les standards qui permettent de contrôler leur qualité.</p> <p>Chaque pays n'a pas les moyens d'établir et de mettre à jour une pharmacopée nationale. Les pharmacopées de certains pays (Grande Bretagne, États-Unis, France, Japon, Chine, Inde...) ou de groupes de pays (Union Européenne) servent de références admises au niveau international.</p> <p>Depuis 1951, dans le but d'harmoniser les standards de qualité des médicaments, l'OMS publie la Pharmacopée Internationale (Ph.Int.), adaptée à l'environnement des pays en développement (PED).</p>

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
Produit pharmaceutique <i>(Pharmaceutical product)</i>	Tout médicament à usage humain ou administré à des animaux dont la chair ou les produits sont utilisés dans l'alimentation humaine, présenté sous sa forme pharmaceutique définitive ou comme matière première en vue de la fabrication d'une préparation pharmaceutique, et soumis aux dispositions de la législation pharmaceutique du pays exportateur et du pays importateur.	OMS. Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques - Recueil de directives et autres documents - Volume 1. 1998. http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h1814f/h1814f.pdf	Dans l'acception courante : Terme qui englobe l'ensemble des produits concernés par la réglementation pharmaceutique (les médicaments, les vaccins, les dispositifs médicaux, les tests diagnostiques, etc.).

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
<p>Pharmacovigilance (<i>Pharmacovigilance</i>)</p>	<p>La pharmacovigilance est la science se rapportant à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables des médicaments ou de tout autre problème lié aux médicaments.</p>	<p>OMS. Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments - Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, No. 09 octobre 2004.</p> <p>http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6165f/</p>	<p>La pharmacovigilance est un système de recueil d'informations portant sur la détection, la compréhension, et l'évaluation des effets indésirables ou de tout autre problème lié à l'usage des médicaments. La mise en place de ce système en Europe et aux USA a suivi le drame des effets indésirables graves liés à l'utilisation de la thalidomide en 1961.</p> <p>Les études cliniques effectuées avant la commercialisation d'un médicament pour en évaluer l'efficacité thérapeutique et l'acceptabilité sont réalisées sur un nombre forcément limité de personnes. Après la commercialisation, le médicament est utilisé par un nombre beaucoup plus important et divers de malades qui peuvent aussi utiliser en même temps d'autres médicaments : ces éléments permettent, en les documentant, de mieux connaître les effets indésirables, notamment quand ils sont peu fréquents.</p> <p>Cette surveillance (pharmacovigilance) repose essentiellement sur la notification spontanée des cas par les médecins, pharmaciens et patients. C'est le plus souvent l'Autorité Nationale de Réglementation pharmaceutique qui se charge de la pharmacovigilance au niveau national.</p> <p>Dans les PED, la pharmacovigilance, quand elle existe, se focalise surtout sur le suivi des médicaments stratégiques et récents (antirétroviraux, antipaludéens, etc.) ou sur les mésusages (pour réduire les dépenses inutiles). Dans ces pays, l'évaluation de la qualité des médicaments devrait aussi être intégrée à la notion de pharmacovigilance. Il est en effet indispensable de déterminer au préalable si les effets indésirables rapportés sont bien liés au médicament considéré ou imputables à l'utilisation de sous-standards ou à des médicaments falsifiés.</p>

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
Rapport bénéfice risque <i>(Benefit risk ratio)</i>	Rapport des avantages aux risques résultant de l'emploi d'un médicament; c'est un moyen d'exprimer une opinion sur le rôle d'un médicament dans la pratique médicale. Il est établi à la lumière des données concernant l'efficacité et l'innocuité de ce médicament, compte tenu des possibilités de mésusage, de la gravité et du pronostic de la maladie, etc. Cette notion peut être appliquée à un médicament unique, ou bien lorsqu'on se propose de comparer plusieurs médicaments utilisés pour traiter la même affection.	OMS. L'utilisation des médicaments essentiels - Neuvième rapport du Comité OMS d'experts (comprenant la Liste modèle révisée des médicaments essentiels). 2000. http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js5510f/	Rapport entre l'intérêt thérapeutique d'un médicament et ses effets indésirables dans le cadre d'une utilisation conforme à l'AMM. Une AMM n'est délivrée que si les effets bénéfiques sont jugés supérieurs aux effets nocifs. Après la mise sur le marché, avec le recul et l'utilisation sur un nombre de patients beaucoup plus important que pendant les essais cliniques, le rapport bénéfice risque peut s'inverser et entraîner le retrait de l'AMM. À noter qu'en fonction de leur contexte et de leur mode d'évaluation des risques, deux pays peuvent faire une évaluation sensiblement différente du rapport bénéfice risque d'un même médicament.
Substance active (ou Principe actif) <i>(Active Pharmaceutical Ingredient, API)</i>	La fraction d'un médicament qui possède des propriétés thérapeutiques.	OMS. Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques - Guide pratique (2004). http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6173f/	Substance naturelle, de synthèse ou biologique qui donne son activité au médicament. Un médicament est constitué de substance(s) active(s) et d'une série de substances inactives (excipients : eau, lactose, amidon...) nécessaires à sa préparation sous une forme utilisable par un patient ou un animal (comprimé, gélule, ampoule injectable...).
Substance inactive (ou Excipient) <i>(Inactive Pharmaceutical Ingredient)</i>	Substance inerte utilisée pour donner à une préparation pharmaceutique une forme ou une consistance appropriée.	OMS. Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques - Guide pratique (2004). http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6173f/	Dans un médicament, la quantité d'excipients est souvent beaucoup plus importante que la quantité de substance(s) active(s). Un défaut de qualité de l'un des excipients peut donc, malgré le caractère « inactif » de la substance, avoir des conséquences importantes, et dans certains cas potentiellement mortelles (exemple de l'intoxication au diéthylène-glycol polluant la glycérine utilisée fréquemment comme excipient dans la fabrication de sirops).

Terme	Définition	Document de référence	Définition vulgarisée et commentaire
<p>Traçabilité (Traceability)</p>	<p>Ensemble de moyens permettant d'être informé sur un produit, depuis son origine jusqu'à la fin de sa vie.</p> <p>Ensemble de moyens techniques permettant de suivre, à la trace, une matière première, un article de conditionnement, un produit semi-ouvré ou terminé, un produit sanguin à l'aide d'un ensemble de moyens techniques, tout au long de la chaîne de production et de distribution.</p>	<p>Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie.</p> <p>http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil</p>	<p>Identification de chaque maillon (personne, firme...) de la chaîne du médicament, de la fabrication à la consommation.</p> <p>En cas de problème de qualité, il est ainsi possible de remonter jusqu'au maillon défaillant (rupture de chaîne de froid dans la filière d'approvisionnement ou de distribution par exemple).</p> <p>La traçabilité est volontairement brouillée en cas de falsification.</p> <p>En effet, plus il y a de maillons dans la chaîne, plus il devient compliqué d'identifier les responsabilités à chaque étape.</p> <p>L'identification se fait à travers des informations telles que le numéro de lot et la date de péremption.</p> <p>La mise en place d'un système de traçabilité fait partie des bonnes pratiques de fabrication et de distribution.</p> <p>L'informatique, la présence de codes barres ou de « datamatrix » simplifient la faisabilité de la traçabilité.</p> <p>La traçabilité n'est pas spécifique de la pharmacie.</p>