



HAL
open science

Directive européenne "médicaments falsifiés" : enjeux et impact sur un atelier de conditionnement pharmaceutique

Bertrand Carité

► To cite this version:

Bertrand Carité. Directive européenne "médicaments falsifiés" : enjeux et impact sur un atelier de conditionnement pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01243226

HAL Id: dumas-01243226

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01243226v1>

Submitted on 14 Dec 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

N° 126

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 Novembre 2015

Par Bertrand CARITE

Né le 17 Octobre 1990, à Toulouse (31)

Directive Européenne « Médicaments falsifiés » :
Enjeux et Impact de la Directive sur un Atelier de
Conditionnement Pharmaceutique

Directrice de thèse :

Madame Pascale BASSINO

Jury :

Professeur Pierre TCHORELOFF

Président

Docteur Pascale BASSINO

Docteur Virginie BUSIGNIES

SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma
reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter
non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et
du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité
humaine.

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

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

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

REMERCIEMENTS

Cette thèse vient mettre un point final à ces 7 dernières années consacrées aux études de Pharmacie. Celle-ci achève également mon année d'apprentissage passée sur le site de Sanofi, à Compiègne, au sein du service Assurance Qualité Produits.

C'est pourquoi, ces remerciements sont l'occasion pour moi de remercier toutes les personnes que j'ai été amené à découvrir, rencontrer et connaître au cours de mes études, de mes stages et de mon apprentissage.

Aux membres de mon jury :

A ma Directrice de Thèse,

Pascale BASSINO, Responsable Assurance Qualité Produits (Sanofi),

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, de m'avoir consacré du temps et de m'avoir encadré tout au long de cette année d'apprentissage au sein de votre service.

Au Président de mon jury,

Le Professeur Pierre TCHORELOFF,

Merci d'avoir accepté de présider cette thèse ainsi que pour l'ensemble des enseignements que vous avez su m'apporter dans le cadre de votre master « Responsabilités et Management de la Qualité dans Les Industries de Santé ».

A Virginie BUSIGNIES, Maitre de Conférences,

Merci d'avoir accepté de rejoindre ce jury et également pour les conseils dispensés au cours de ce master.

A ma famille et à mes amis :

A mes parents, à mon frère, et à Elodie, merci de m'avoir supporté et, surtout, de m'avoir soutenu pendant toutes ces années.

A tous mes amis, Pharmaciens ou non, binôme ou non, merci pour tous ces moments mémorables ...

A l'ACEPB :

Merci aux membres du Bureau 2011-2012 et à mon équipe organisatrice du Gala 2013.

« Pour que Vive la Pharmacie, Vive l'ACEPB ! »

A Sanofi - Compiègne :

Merci à l'ensemble de l'équipe Assurance Qualité, notamment l'équipe AQP Packaging : César, Christophe, Guylaine, Laurent, Arnaud, Marielle et Sandra pour les connaissances qu'ils m'ont apportées pendant cette année d'apprentissage passée à Compiègne.

TABLE DES MATIERES

SERMENT DE GALIEN.....	2
REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES TABLEAUX & FIGURES	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	12
PREMIERE PARTIE : Médicaments Falsifiés en Europe et dans le monde.....	14
I. Médicaments Falsifiés : Définitions, Contexte et Chiffres-clés.....	15
1) Définitions.....	15
a. Définition du « médicament »	15
b. Définition de la « contrefaçon »	17
c. Définition du « médicament contrefait »	17
d. Nuances établies avec le « médicament falsifié »	18
2) Chiffres-clés et Ampleur du Phénomène.....	20
a. Chiffres-clés et répartition mondiale	20
b. Cas des pays émergents et en voie de développement: un état d'urgence sanitaire.....	23
c. Cas de l'Europe et des pays développés : une progression alarmante.....	24
d. Exemples de faux médicaments	27
II. Médicaments Falsifiés : Facteurs Favorisant leur Progression.....	29
1) Un trafic extrêmement lucratif.....	29
2) Globalisation des frontières.....	31
a. Mondialisation des échanges	31
b. Importations parallèles	31
3) Un manque de moyens, de formations et d'harmonisation législative.....	33
4) Difficultés d'accès aux produits de santé	34
5) Rôle croissant d'internet.....	35

III.	<i>Lutte contre la Contrefaçon des Médicaments : Enjeux et Prise de Conscience.....</i>	37
1)	<i>Risques pour la Santé Publique</i>	38
2)	<i>Conséquences sur l'Economie.....</i>	39
3)	<i>Exemple d'action récemment entreprise pour lutter contre ce trafic : l'opération « PANGEA VII »</i>	41
	<i>DEUXIEME PARTIE : La Directive Européenne « Médicaments Falsifiés ».....</i>	42
I.	<i>Directives Européennes : Généralités et Mode de Fonctionnement.....</i>	44
1)	<i>Définitions et Prérequis institutionnels.....</i>	44
a.	<i>Les Directives Européennes</i>	44
b.	<i>La Commission Européenne.....</i>	45
c.	<i>Le Parlement Européen</i>	46
d.	<i>Le Conseil de l'Union Européenne.....</i>	46
e.	<i>Le Conseil Européen.....</i>	47
2)	<i>Processus d'élaboration d'une directive européenne.....</i>	48
a.	<i>Procédure d'élaboration au niveau européen.....</i>	48
b.	<i>Transposition des réglementations européennes au niveau national.....</i>	50
3)	<i>Cas de de la Directive Européenne 2011/62/UE.....</i>	52
a.	<i>Historique de cette Directive (28).....</i>	52
b.	<i>Transposition de la Directive en France.....</i>	53
II.	<i>Contenu de la Directive Européenne 2011/62/UE : « Directive Médicaments Falsifiés »</i>	55
1)	<i>Première définition du « médicament falsifié »</i>	56
2)	<i>Renforcement du contrôle de la chaine de distribution</i>	58
3)	<i>Nouvelles exigences concernant les Matières Premières, Principes Actifs et Excipients.....</i>	60
4)	<i>Encadrement et harmonisation de la vente de médicaments sur internet</i>	62
5)	<i>Introduction des dispositifs de sécurité et de traçabilité.....</i>	64

TROISIEME PARTIE : Dispositifs de Sécurité et de Traçabilité du Médicament - Impact de la Directive sur un Atelier de Conditionnement Pharmaceutique	65
I. Systèmes d'Inviolabilité : « Tamper Evident »	67
1) Principe et Définition	67
2) Les différentes technologies d'inviolabilité	69
a. Pour le conditionnement primaire.....	69
b. Pour le conditionnement secondaire.....	71
II. Systèmes d'Authentification.....	73
1) Principe et Définition	73
2) Les différents dispositifs d'authentification.....	74
a. Les dispositifs visibles (ou « over »).....	74
b. Les dispositifs invisibles (ou « covert »).....	79
3) Vers une standardisation des dispositifs d'authentification ?.....	82
III. Systèmes de Traçabilité.....	83
1) Principe et Définition	83
2) Les différents dispositifs et supports de traçabilité	85
a. Les étiquettes avec numéro unique.....	85
b. La « Radio Frequency IDentification » (RFID).....	86
c. Le Datamatrix.....	86
3) La Sérialisation	88
a. Etat des lieux	88
b. Mode de fonctionnement.....	89
c. Difficultés de mise en place.....	90
4) L'Agrégation en perspective.....	91
IV. Installation et Suivi des Equipements.....	92
1) Initiation du projet.....	93
a. Expression des besoins et sélection du fournisseur	93
b. Qualification de Conception (QC)	93

2) Qualification de l'équipement	94
a. Définition	94
b. Prérequis facultatifs : la FAT et la SAT.....	94
c. Qualification d'Installation (QI).....	95
d. Qualification Opérationnelle (QO).....	95
e. Qualification des Performances (QP).....	96
3) Validation de l'environnement de l'équipement	97
4) Suivi de l'équipement opérationnel.....	98
a. Maintenances préventives et Vérifications périodiques.....	98
b. Modifications de l'équipement et Requalification.....	99
CONCLUSION	101
BIBLIOGRAPHIE.....	103

LISTE DES TABLEAUX & FIGURES

Tableau 1: Exemples d'accidents liés à des médicaments falsifiés

Tableau 2: Stratégie générale d'installation et de suivi d'un équipement

Figure 1: Pourcentage de médicaments falsifiés en fonction des pays

Figure 2 : Organisation de la contrefaçon au niveau mondial

Figure 3: Exemples de contrefaçons de médicaments

Figure 4: Rôles des institutions européennes dans l'élaboration des directives

Figure 5: Exemple de logo officiel garantissant la légalité du site vendant des médicaments en ligne

Figure 6: Exemple de blisters

Figure 7: Exemple de flacon munis d'un système d'opercule

Figure 8: Exemple de flacon munis d'une bague d'inviolabilité (avant / après ouverture)

Figure 9: Exemple d'étuis dont les pattes sont collées et munis de bandes prédécoupées arrachables (avant / après ouverture)

Figure 10: Exemple d'un sticker de protection et d'inviolabilité

Figure 11: Exemple d'hologramme d'authentification (Liban)

Figure 12: Exemple de motif guilloché

Figure 13: Exemple d'encre de type OVI (sous 2 angles différents)

Figure 14: Exemple d'encre de type « Coin Reactive Ink »

Figure 15: Exemples d'application pour des encres thermochromiques

Figure 16: Exemple de Cryptoglyph® imprimé (< 10 µm)

Figure 17: Exemples d'étiquettes Italie et Belge

Figure 18: Exemple de code Datamatrix standard

Figure 19: Schéma général du fonctionnement de la sérialisation

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (France)

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

FDA : Food and Drug Administration (USA)

FEVAD : Fédération E-commerce et Vente A Distance

GMP : Good Manufacturing Practices

IMPACT : International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce

INSEE : Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques

IRACM : Institut internationale de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments

JOCE : Journal Officiel des Communautés Européennes

LEEM : Les Entreprises du Médicament

MHRA : the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (UK)

OCDE : Organisation pour la Coopération et le Développement Economiques

OMD : Organisation Mondiale des Douanes

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification des Performances

UE : Union Européenne

UK : United Kingdom

UNIFAB : Union des Fabricants pour la protection internationale de la propriété intellectuelle

USA : United States of America

WHO : World Health Organization

INTRODUCTION

Aujourd'hui, la falsification des médicaments et, plus généralement, des produits de santé est en pleine expansion. Qu'elles soient économiques ou sanitaires, les conséquences associées à cette contrefaçon sont véritablement sans précédentes dans le monde.

Dès lors, ce phénomène semble provoquer une prise de conscience cruciale au sein des pouvoirs politiques. Toutefois, nous verrons que cette prise de conscience présente de nombreuses répercussions sur l'activité industrielle des laboratoires pharmaceutiques.

En outre, dès 2011, la Commission Européenne a emboité le pas à la FDA et aux Etats-Unis en adoptant une série de mesure visant à protéger ses différents pays membres. Ces mesures, formalisées à travers la directive européenne 2011/65/UE sur les « Médicaments Falsifiés », visent à accroître le rôle de l'ensemble des acteurs impliqués dans la chaîne de fabrication et de distribution de ces produits. In fine, le but recherché est donc de protéger le patient en renforçant le contrôle et le suivi du circuit du médicament.

Ces nouvelles exigences réglementaires imposées par l'Union Européenne doivent alors être transposées en droit national par les états européens ; celles-ci ont ensuite jusqu'à 2018 pour être mises en place par les industriels.

Cette thèse d'exercice présentera cette Directive « Médicaments Falsifiés » et évoquera notamment les enjeux qu'elle représente ainsi que son impact inédit sur les sites de production pharmaceutique européens, tout particulièrement sur les ateliers de conditionnement.

La première partie introduit le contexte mondial dans lequel la directive a été adoptée. Ce contexte reprend les définitions et les chiffres-clés liés à la falsification des médicaments dans le monde, son essor, ses conséquences et, bien évidemment, les enjeux qui en découlent.

La deuxième partie montre ensuite le fonctionnement général du système législatif européen. Cette dernière aborde également, de manière détaillée, la directive 2011/65/UE en question, et notamment ce que celle-ci prévoit.

Enfin, la dernière partie présentera l'impact de ces nouvelles exigences sur un atelier de conditionnement pharmaceutique comme la nécessité de s'équiper afin de pouvoir mettre en place les différents dispositifs de traçabilité et de sécurité du médicament.

PREMIERE PARTIE :
MEDICAMENTS FALSIFIES EN EUROPE
ET DANS LE MONDE

I. MEDICAMENTS FALSIFIES :

DEFINITIONS, CONTEXTE ET CHIFFRES-CLES

Les médicaments et les produits de santé ne sont pas des biens de consommation comme les autres et ne doivent pas être abordés de manière anodine. En outre, ce type de contrefaçon menace la vie de milliers de personnes à travers le monde, et ceci à leur insu dans la majorité des cas.

C'est pourquoi, dans un premier temps, il sera d'abord nécessaire de poser une définition claire et précise sur la notion de « médicaments falsifiés » ?

1) Définitions

Avant d'aborder les termes de falsification ou de contrefaçon, commençons par définir la notion même de médicament.

a. Définition du « médicament »

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) donne une définition précise du médicament. C'est un produit de consommation dont l'utilisation a pour objectif de traiter ou de prévenir une maladie, dans des conditions parfaitement définies.

Cette notion a ensuite été reprise dans une directive de l'Union Européenne, à destination de ses différents pays membres. Par conséquent, l'ensemble de ces pays ont pu adopter une définition commune, leur permettant ainsi de déterminer un cadre juridique clair associé à une réglementation stricte.

En France, cette notion est notamment reprise dans l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) (1). Celui-ci définit ainsi le médicament comme étant « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un*

diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Dans les faits, un médicament est composé de 2 éléments :

- Un Principe Actif (PA), substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme.
- Des Excipients, substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent la formulation ou l'utilisation du médicament mais qui ne présentent aucun effet curatif ou préventif.

De plus, il existe plusieurs catégories de médicaments, parmi lesquelles figurent notamment :

- Les spécialités pharmaceutiques, qui sont les médicaments fabriqués industriellement et exploités par les entreprises pharmaceutiques. Pour pouvoir être délivrées aux patients, elles doivent obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Une même spécialité peut, par ailleurs, avoir un nom de marque différent selon les pays. Une Dénomination Commune Internationale (DCI) permet également de désigner de manière unique la substance active qu'elles contiennent.
- Les préparations magistrales, hospitalières ou officinales, qui sont le plus souvent réalisées par une pharmacie pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients (officine de ville pour les préparations magistrales et officinales ou pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé pour les préparations magistrales et hospitalières).

Ces préparations et spécialités pharmaceutiques peuvent se présenter sous différentes formes pharmaceutiques, telles que des comprimés, des gélules, des solutions buvables, ou des solutions injectables, par exemple.

b. Définition de la « contrefaçon »

Selon l'INSEE (Institute Nationale de la Statistique et des Etudes Economiques), la contrefaçon se définit comme « *la reproduction, l'imitation ou l'utilisation totale ou partielle d'une marque, d'un dessin, d'un brevet, d'un logiciel ou d'un droit d'auteur, sans l'autorisation de son titulaire, en affirmant ou laissant présumer que la copie est authentique* ». (2)

Dans le cas des biens de consommation, la contrefaçon est une imitation frauduleuse qui inclut la notion de tromperie : le but du contrefacteur est de créer une confusion entre le produit original et l'imitation qu'il propose. Il cherche ainsi à s'approprier la notoriété et l'image d'une marque, d'un produit, d'une personne physique ou morale à son insu.

Avec les produits de santé, dont les médicaments font partis, le problème est plus complexe. En effet, la contrefaçon peut avoir des répercussions graves et irréversibles sur la santé des personnes exposées.

c. Définition du « médicament contrefait »

Un médicament contrefait est défini par l'OMS comme étant un « *médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou sa source véritable. Il peut s'agir d'une spécialité ou d'un produit générique et, parmi les produits contrefaits, il en est qui contiennent les bons ingrédients ou de mauvais ingrédients, ou bien encore pas de principe actif, et il en est d'autres où le principe actif est en quantité insuffisante ou dont le conditionnement a été falsifié* ». (3)

Ainsi, d'après cette définition, un médicament contrefait correspond donc à un médicament qui a été étiqueté frauduleusement, de manière délibérée, pour en dissimuler la nature et/ou la source. De ce fait, ce type de produits ne respecte pas la législation en vigueur en matière de droits à la propriété intellectuelle et industrielle, notamment sur les marques déposées et les brevets.

La contrefaçon concerne aussi bien les spécialités pharmaceutiques que les médicaments génériques. Celle-ci peut prendre des formes diverses et peut toucher le médicament lui-même, l'emballage primaire ou le conditionnement extérieur.

On distingue généralement trois types de contrefaçons :

- Les produits contenant le ou les bons principes actifs, mais de façon sous-dosée
- Les produits dans lesquels on ne trouve aucune trace de principe actif
- Les produits contenant des impuretés, d'autres produits que ceux annoncés, voire des substances toxiques qui peuvent parfois s'avérer dangereuses.

d. Nuances établies avec le « médicament falsifié »

La falsification correspond à l'action d'altérer volontairement une substance, ou tout autre élément, en vue de tromper son utilisateur.

La directive européenne 2011/62/UE (4) apporte, quant à elle, une définition du médicament falsifié, et le distingue clairement du médicament dit « contrefait », désignant plutôt un médicament non conforme à la législation de l'Union européenne en terme de propriété intellectuelle. La notion de médicament falsifié intègre alors une réelle problématique de santé publique et met vraiment l'accent sur les risques majeurs relatifs à l'utilisation de ce type de produit.

Il se distingue aussi du médicament licite qui pourrait présenter des défauts de qualité non intentionnels, imputables à des erreurs de fabrication ou de distribution.

Par conséquent, bien que les 2 termes puissent être utilisés, lorsque l'on parle de médicament, le terme de « falsification » sera préféré à celui de « contrefaçon ».

Le terme de « faux médicament » est également utilisé.

Par ailleurs, la directive s'attache à parler de médicament « falsifié » dans le cas où la présentation pharmaceutique comporterait de fausses informations, notamment au niveau :

- De son identité, comprenant son emballage, son étiquetage, sa dénomination, sa composition, ou son dosage ; et ceci sur l'ensemble de ses composants (y compris les excipients)
- De sa source, se rapportant aussi bien à son fabricant, son pays de fabrication, son pays d'origine ou au titulaire de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)
- Ou de son historique, intégrant des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés.

2) Chiffres-clés et Ampleur du Phénomène

a. Chiffres-clés et répartition mondiale

La falsification de médicaments n'est pas, en soi, un phénomène récent. Pourtant, depuis maintenant une décennie, l'ampleur du trafic a atteint un seuil d'alerte particulièrement inquiétant : cette prolifération de faux médicaments menace désormais la santé de centaines de milliers de patients répartis dans le monde.

Aujourd'hui, il s'avère donc indispensable d'identifier la falsification de médicaments comme étant l'une des priorités sanitaires majeures. Ceci est d'autant plus vrai puisque la contrefaçon de médicament peut actuellement toucher l'ensemble les classes thérapeutiques existantes, partout dans le monde.

Il est, par ailleurs, très difficile d'obtenir des données fiables sur ce phénomène compte-tenu du fait que seules les contrefaçons qui ont été découvertes (généralement par les douanes) sont prises en considération. Les experts affirment néanmoins que l'évolution mondiale semble extrêmement préoccupante.

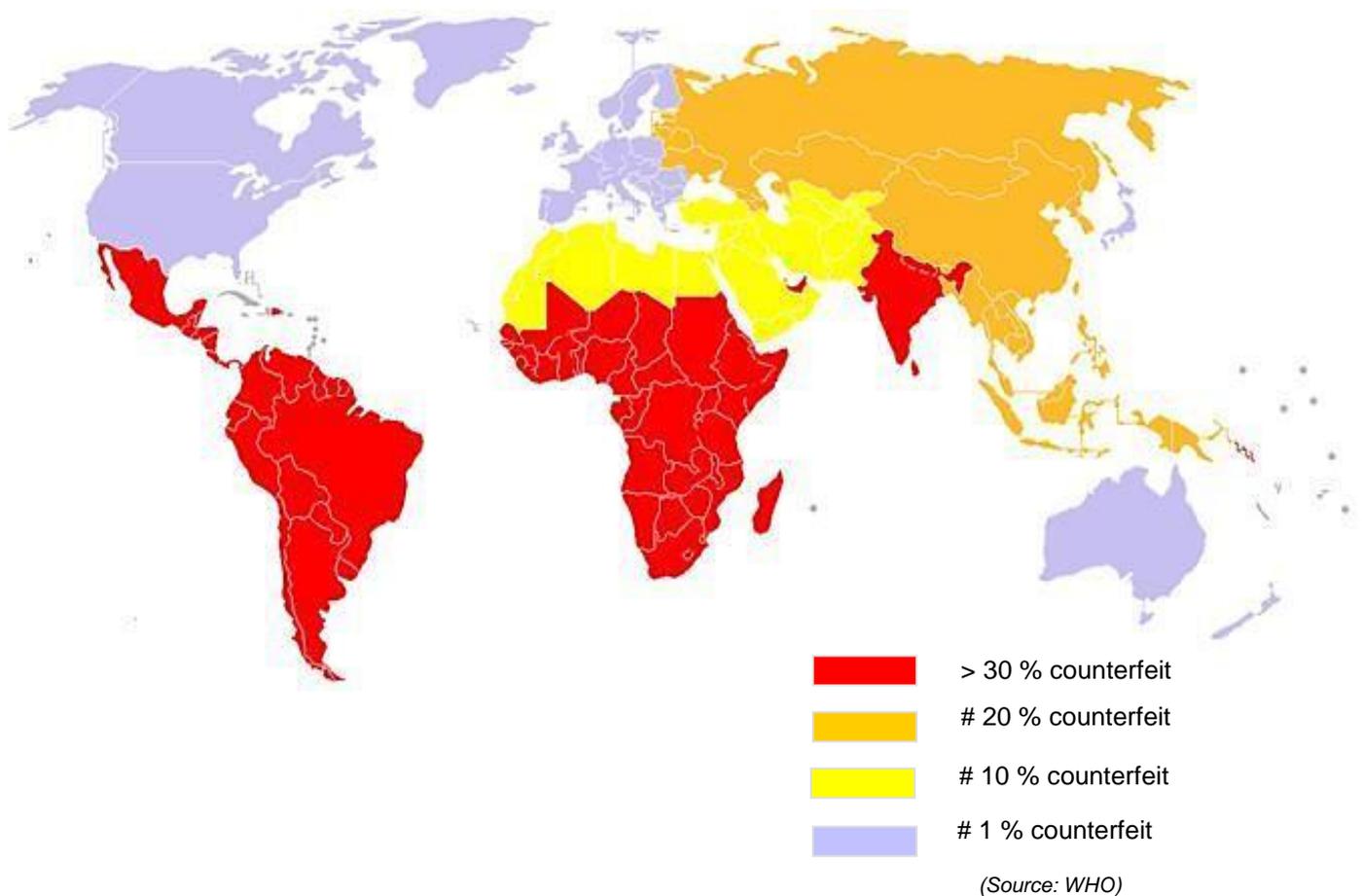


Figure 4: Pourcentage de médicaments falsifiés en fonction des pays

On estime aujourd’hui que plus d’un médicament sur 10 est touché par la contrefaçon, ce qui concerne donc environ 10 % du marché mondial. De plus, cette proportion peut même atteindre 70 % dans certains pays. 10 % du marché mondial correspondrait à un marché de plus de 45 milliards de dollars (soit 36,6 milliards d’euros). (3)

Parmi les premiers touchés, on retrouve principalement les pays en voie de développement (nombreux pays d’Afrique, d’Amérique du Sud ou d’Asie) mais également des pays émergents tels que le Brésil, la Russie, l’Inde ou encore la Chine.

Par ailleurs, en Europe, le pourcentage de médicaments falsifiés est proche des 1%. En revanche, on constate que les médicaments sont récemment devenus les produits contrefaits les plus retenus par les douanes européennes, détrônant même le trafic de cigarettes. (5)

D'autres chiffres sont particulièrement éloquentes. Ce marché a, par exemple, engendré des profits allant jusqu'à 75 milliards de dollars en 2010, dépensant ainsi l'ensemble des bénéfices issus du trafic de stupéfiants. (6)

Pour comparaison, avec 1000 dollars investis dans le trafic d'héroïne, un criminel peut engranger 20 000 dollars de profits alors que cette somme s'élève à 400 000 dollars avec le trafic de faux médicaments. (7)

Signe d'une récente prise de conscience, en 2013, 99 pays ont collaboré pour la première fois au cours de l'opération « Pangea VI », opération destinée à lutter contre les pharmacies illicites en ligne. Celle-ci a finalement abouti à la fermeture de pas moins de 13 700 sites internet et à la saisie record de plus de 10 millions de médicaments, d'une valeur totale de 36 millions de dollars. (7)

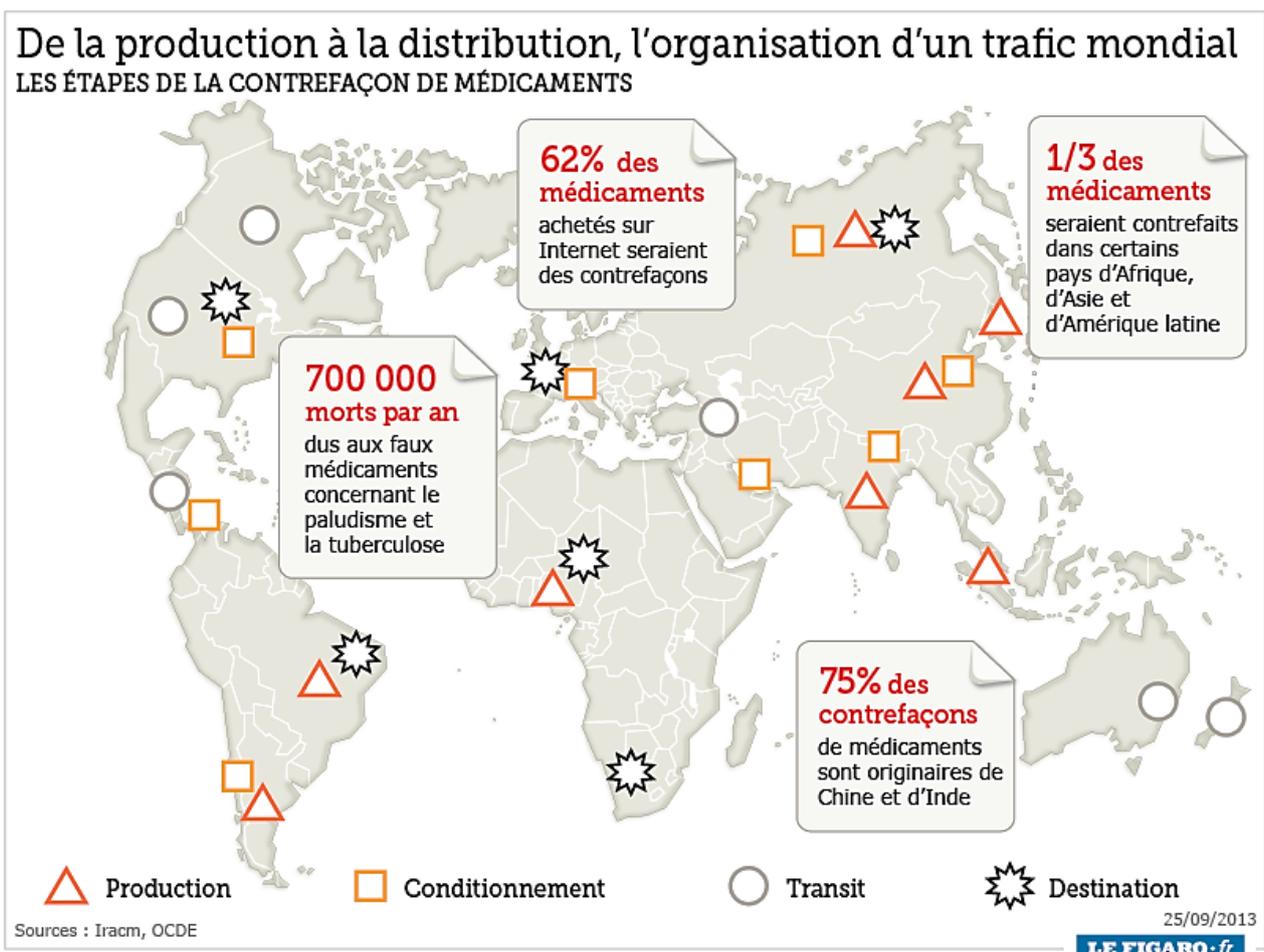


Figure 5: Organisation de la contrefaçon au niveau mondial

La représentation cartographique ci-dessus permet de montrer que l'organisation du trafic lié à la falsification de médicaments possède effectivement un impact international.

Toutes les régions du monde sont concernées par au moins une des étapes du processus de contrefaçon.

Parmi les différentes phases de cette organisation, on retrouve :

- la production, principalement dans des pays d'Amérique du Sud, d'Afrique de l'Ouest et d'Asie. C'est ainsi que 75 % de ces produits émaneraient de la Russie, de l'Inde et de la Chine.
- le conditionnement, dont une certaine partie a lieu directement au niveau des Etats-Unis ou de l'Europe
- les zones de transit
- les zones d'écoulement et de vente des produits

b. Cas des pays émergents et en voie de développement: un état d'urgence sanitaire

Les pays émergents ainsi que l'Afrique sont les pays les plus touchés par la falsification des médicaments. Cela représente véritablement un enjeu en matière de santé publique.

En effet, le trafic de faux médicaments s'attaque en priorité aux populations de ces pays, dont les systèmes de santé et les organismes de contrôle sont souvent défaillants.

Le marché des contrefaçons des produits de santé dans les pays émergents touche en priorité les médicaments dits « vitaux », c'est-à-dire ceux destinés à traiter des affections potentiellement mortelles telles que le paludisme, le sida ou la tuberculose. Ce marché s'étend également aux antibiotiques, analgésiques, antiparasitaires, et autres produits sanguins. Cette particularité fait donc peser une forte menace sanitaire sur les habitants de ces pays. En effet, souvent, les habitants pensent se soigner contre des maladies graves mais sont alors dupés par de faux médicaments. L'absence de principe actif dans la plupart des produits contrefaits induisent forcément un risque d'échec thérapeutique. De plus, les impuretés qu'ils peuvent contenir sont également susceptibles de conduire à de graves intoxications. En 2009, un sirop contre la toux contenant de l'antigivre a ainsi provoqué la mort de 84 enfants au Nigeria. (3)

D'après l'OMS, sur le million de décès annuels dus au paludisme, 200 000 pourraient être évités si les malades étaient soignés avec de vrais médicaments. Par exemple, 64% des médicaments antipaludéens étudiés au Vietnam ne contiennent pas de principe actif.

Enfin, on estime que 10 à 12% des médicaments vendus en Russie sont contrefaits, 30% en Indonésie, 35% au Liban, 60% pour le Kenya et allant jusqu'à 70% pour l'Angola. (3)

En premier lieu, on retrouve ces médicaments sur les étals de marché, mais également au niveau des pharmacies ou des hôpitaux. Ceci a donc des conséquences importantes sur la qualité de la prescription, de la dispensation et de la conservation des produits.

De plus, à grande échelle, la prolifération de faux médicaments au sein des pays émergents sape les fondements des différents systèmes de santé en contribuant à les discréditer aux yeux des populations locales. Le trafic de faux médicaments participe ainsi à freiner, encore plus, le développement de ces pays.

c. Cas de l'Europe et des pays développés : une progression alarmante

Ce fléau ne frappe pas uniquement les nations en voie de développement mais touche également les pays occidentaux, comme les pays européens ou les Etats-Unis. Longtemps protégé contre le trafic de faux médicaments, le marché des produits de santé dans ces pays est aujourd'hui exposé à la menace de la falsification. En effet, l'OMS estime que les médicaments contrefaits représentent 1% du marché des produits de santé. Le premier décès officiellement attribué à l'ingestion d'un médicament falsifié a, quant à lui, été enregistré en 2007.

En 2011, les douanes américaines ont, par exemple, saisi pour près de 17 millions de dollars de marchandises, soit une augmentation de 200% par rapport à l'année précédente. En 5 ans, la contrefaçon de médicaments a presque été multipliée par 10 (3).

Très exposés, les Etats-Unis pâtissent notamment de la très grande différence de prix existant entre leurs médicaments et ceux des pays frontaliers. Par ailleurs, les trafiquants exploitent les failles d'un système qui souffre de grandes disparités en termes de couverture sociale et de revenus. D'autant plus que ces carences incitent fortement les américains des

classes populaires à prendre le risque d'acheter des médicaments moins chers, au risque qu'ils soient contrefaits.

Ce phénomène est en train de devenir un sujet de préoccupation de premier plan pour les autorités américaines, et notamment pour la FDA (Food and Drug Administration).

D'autre part, en ce qui concerne l'Europe, un rapport de la Commission Européenne paru en 2012 montre que les médicaments contrefaits sont devenus les premiers produits saisis aux frontières de l'Union européenne (8).

En Europe, la lutte contre le trafic de médicaments repose surtout sur les systèmes de santé nationaux qui sécurisent la distribution et la commercialisation des médicaments. La situation reste donc très variable d'un pays à l'autre.

La Grande-Bretagne, par exemple, compte parmi les pays européens les plus touchés par la contrefaçon de médicaments. A l'inverse, des pays européens qui, comme la France, bénéficient d'un système de remboursement des frais de santé efficace ainsi que des circuits de distribution très réglementés, organisés et encadrés par des agences de santé sont globalement moins exposés que les autres. C'est pourquoi, dans l'Hexagone, aucun produit contrefait n'a encore été détecté en Pharmacie.

Pourtant, même dans les pays les mieux protégés, les importations parallèles (autorisées par la Communauté Européenne pour les répartiteurs et les grossistes), la libre circulation des médicaments et les possibilités d'achat sur internet contribuent à fragiliser le système et exposent alors les marchés nationaux à des risques croissants d'entrées de faux médicaments. En Europe, comme partout ailleurs dans le monde, la quantité de médicaments contrefaits est en importante augmentation.

Dans les pays développés, le marché de la falsification de médicaments touche de manière générale :

- Les spécialités dont le prix de vente est très élevé : une semaine de traitement pour certaines pathologies, telles que le sida, atteint parfois plusieurs milliers de dollars
- Les médicaments non remboursés (dans l'Union Européenne)
- Les médicaments dits « de confort », comme ceux luttant contre le dysfonctionnement érectile
- Les médicaments détournés de leur indication initiale : EPO, stéroïdes anabolisants...
- Les médicaments n'ayant pas reçu d'AMM dans un pays mais commercialisés dans d'autres.

d. Exemples de faux médicaments

Médicaments falsifiés / Indications	Pays / Année	Rapport
Avastin (traitement contre le cancer)	États-Unis, 2012	La contrefaçon a touché 19 cabinets médicaux aux États-Unis. Le produit ne contenait pas le principe actif. (9)
Viagra et Cialis (dysfonctionnements érectiles)	Royaume-Uni, 2012	Introduits en contrebande au Royaume-Uni. Contenaient des principes actifs non déclarés, pouvant présenter des risques sanitaires graves pour le consommateur. (10)
Truvada et Viread (VIH/sida)	Royaume-Uni, 2011	Saisis avant qu'ils ne parviennent aux malades. Produits authentiques détournés présentés dans un emballage falsifié. (10)
Zidolam-N (VIH/sida)	Kenya, 2011	Près de 3000 malades touchés par une falsification de leur traitement antirétroviral. (11)
Alli (perte de poids)	États-Unis, 2010	Introduit en contrebande aux États-Unis. Contenait des principes actifs non déclarés pouvant présenter des risques sanitaires graves pour le consommateur. (9)
Sirop contre la toux	Nigeria, 2009	84 enfants nigériens ont été tués par un sirop contre la toux contenant de l'anti-givre pour voiture. (12)
Médicament antidiabétique traditionnel (hypoglycémiant)	Chine, 2009	Contenait six fois la dose normale de glibenclamide. Deux personnes sont mortes, neuf ont été hospitalisées. (13)
Metakelfin (anti-paludéen)	République-Unie de Tanzanie, 2009	Découvert dans 40 pharmacies, le médicament ne contenait pas suffisamment de principe actif. (14)

Tableau 1: Exemples d'accidents liés à des médicaments falsifiés (3)

Ces différents exemples d'accidents montrent bien la menace que représente la falsification des médicaments. Plusieurs pays ont été concernés, qu'ils soient industrialisés ou en cours de développement.

Le médicament n'est pas un produit contrefait banal, comme pourrait l'être les produits de mode ou de luxe. En effet, ces exemples mettent bien en avant le risque majeur pour les populations exposées : ce phénomène apparaît alors comme étant l'un des enjeux mondiaux prioritaires en termes de santé publique et de sécurité sanitaire.

Par ailleurs, ces accidents sont d'autant plus difficiles à prévenir qu'aujourd'hui, les faux médicaments sont extrêmement ressemblant aux originaux. C'est pourquoi, seule une expertise poussée peut confirmer la fraude. La plupart des patients sont incapables de déterminer, d'un simple regard, s'ils ont affaire à un vrai médicament ou à sa contrefaçon. Les photos ci-dessous illustrent bien cette difficulté de reconnaissance :



Figure 6: Exemples de contrefaçons de médicaments (15) (16)

II. MEDICAMENTS FALSIFIES : FACTEURS FAVORISANT LEUR PROGRESSION

Activité frauduleuse en plein essor, le trafic de médicaments falsifiés bénéficie d'un ensemble de facteurs favorables. Ceux-ci seront détaillés dans les paragraphes qui suivent.

1) Un trafic extrêmement lucratif

Un médicament est très long et très coûteux à développer. Cette particularité explique, en partie, pourquoi le médicament bénéficie d'un droit de propriété industrielle spécifique, protégeant ses brevets sur de longues périodes.

Néanmoins, son apparence est relativement facile à reproduire, si l'on fait abstraction des multiples précautions sanitaires et contrôles visant à s'assurer de sa qualité finale. Ceci explique alors pourquoi les réseaux criminels et mafieux ont fait du médicament l'objet de prédilection de leurs activités de contrefaçon. En effet, produire un médicament falsifié est devenu extrêmement facile et rentable. Même lorsque les investissements de machines industrielles représentent des sommes relativement importantes, ces coûts restent accessibles au regard des gains envisageables pour des réseaux criminels ou mafieux.

Par exemple, d'après une étude analysant les nouvelles stratégies criminelles en lien avec le trafic de faux médicaments, pour un investissement initial de 1 000 dollars, la contrefaçon d'un médicament rapporterait entre 200 000 et 450 000 \$. Pour comparaison, avec 1 000 \$ investis, le trafic d'héroïne engendrerait 20 000 \$ de bénéfices et 43 000 \$ pour celui de cigarettes (17). La contrefaçon de médicaments serait donc de 10 à 25 fois plus rentable que le trafic de drogue.

De tels chiffres associés à la faiblesse des peines encourues permettent de comprendre pourquoi les trafiquants internationaux délaissent d'autres formes d'activités frauduleuses au profit de la contrefaçon de médicaments.

De plus, la plupart des pays ne disposent pas de lois assorties de peines suffisamment lourdes, nécessaires pour dissuader les contrefacteurs de médicaments. Pour beaucoup,

l'appareil législatif traite la contrefaçon de médicaments comme toute autre forme de contrefaçons, c'est-à-dire par le biais exclusif de la violation de la propriété industrielle. Les peines encourues pour la falsification de médicaments sont alors souvent équivalentes à celles auxquelles un délinquant s'exposerait pour la contrefaçon de T-shirts, par exemple. Ainsi, selon l'OMS, 30 % des pays disposent d'une réglementation faible ou inexistante pour faire face à la contrefaçon de médicaments. D'autres pays disposent, eux, de lois suffisantes et adaptées mais ne les appliquent pas correctement.

Par conséquent, les « petits criminels » et le crime organisé ont ainsi identifié la contrefaçon de médicaments comme un moyen de faire beaucoup d'argent avec des risques pénaux inférieurs à ceux encourus pour trafic de cocaïne, de crack ou d'héroïne.

Par ailleurs, les pays les plus exposés aux risques de corruption politique et bureaucratique sont souvent les pays dans lesquels les activités du crime organisé sont les plus florissantes. Malheureusement, ils correspondent également le plus souvent aux pays dans lesquels les personnels de santé ou les fonctionnaires chargés de réprimer le trafic sont sous-payés et donc sensibles à la corruption. De ce fait, dans la plupart de ces pays, l'exposition des populations au trafic de faux médicaments est donc extrêmement importante.

2) Globalisation des frontières

a. Mondialisation des échanges

La mondialisation des échanges s'étant généralisée, les quantités de marchandises en transit entre les pays ont alors été décuplées ces dernières années. Cependant, cette accélération des échanges internationaux s'est faite à un rythme bien supérieur à celui de l'augmentation des moyens mis en œuvre pour en contrôler les flux. C'est pourquoi, même dans les pays qui disposent d'un appareil législatif adéquat pour lutter contre le commerce illicite de faux médicaments, les possibilités de contrôles douaniers peuvent s'avérer extrêmement faibles. Bien évidemment, cette situation contribue à favoriser l'activité des trafiquants et à diminuer les risques qu'ils peuvent encourir.

A cela s'ajoute la multiplication d'envois de médicaments illicites ou contrefaits par voie postale, notamment des produits achetés via internet. Cette voie est extrêmement difficile à maîtriser et à contrôler par les services des douanes. Selon le rapport des douanes de l'UE de 2010, 69% des articles retenus dans le trafic postal étaient des médicaments falsifiés.

b. Importations parallèles

Par ailleurs, au nom de la libre circulation des marchandises, certains pays, comme les membres de l'Union Européenne, autorisent l'importation parallèle de médicaments.

Selon la Commission Européenne, « *l'importation parallèle d'un médicament consiste à importer puis distribuer le médicament d'un État membre dans un autre État membre, en dehors du réseau de distribution mis en place par le fabricant ou son distributeur agréé* ».

Conséquence, les grossistes intermédiaires peuvent effectuer des achats en marge des filières d'approvisionnement officielles (d'où le qualificatif de « parallèle »). Ainsi, l'intérêt principal réside dans le fait de pouvoir profiter des différences de prix qu'il existe entre les pays membres de l'Union Européenne. En effet, ceux-ci sont fixés librement par les gouvernements nationaux pour encadrer leurs dépenses de santé. Les distributeurs peuvent alors acheter des médicaments à bas prix dans un pays voisin afin de les revendre dans son pays d'origine.

A titre d'indication, au sein des pays de la Communauté européenne, le prix d'un même médicament peut varier de 20 à 50 % d'un pays à l'autre en fonction des politiques publiques de santé. De telles variations sont, bien évidemment, de nature à dynamiser la pratique de la commercialisation parallèle en direction des pays où les médicaments sont traditionnellement les plus chers. De plus, l'importateur n'a pas besoin de l'accord préalable du fabricant et est également autorisé à adapter ou à modifier le conditionnement du médicament, notamment pour des questions de langue.

Enfin, ce phénomène contribue aussi à augmenter le nombre d'intermédiaires d'acteurs (acheteurs, reconditionneurs, transporteurs, etc.), rompant ainsi avec le schéma traditionnel de distribution (fabricant du médicament / grossiste / officine). Cette multiplication des intermédiaires fragilise la sécurité de la chaîne de distribution.

Par conséquent, cette pratique d'importation parallèle n'est pas sans poser problème au regard de la lutte contre la contrefaçon de médicaments et accorde une opportunité supplémentaire aux contrefacteurs d'introduire et d'écouler leurs produits falsifiés à travers les circuits de commercialisation légaux. Ceux-ci pourront, par exemple, réutiliser des emballages originaux vides pour y insérer de faux médicaments

3) Un manque de moyens, de formations et d'harmonisation législative

Dotés d'énormes moyens financiers, les réseaux de trafiquants de faux médicaments ont accès à des moyens de production et de logistiques de plus en plus sophistiqués, ainsi qu'à des stratégies de contournement toujours plus élaborées. C'est pourquoi, les imitations des produits ayant atteint un tel niveau de perfectionnement, il est devenu extrêmement difficile de distinguer, d'une simple observation visuelle, le vrai médicament de celui falsifié. Face à ces dispositifs et à la complexité des produits contrefaits, les acteurs de terrain en mesure de lutter contre ce trafic (médecins, pharmaciens, douaniers, policiers, etc.) bénéficient rarement des moyens et des formations suffisants. Ceci s'explique, en partie, par le déficit en organismes de formation internationaux compétents, constituant alors un frein important dans l'efficacité des acteurs de terrain ainsi qu'à leurs actions de prévention et de répression.

Par ailleurs, sur le plan juridique ou répressif, la quasi-totalité de la lutte contre ce type de trafic repose sur les dispositifs législatifs nationaux et les autorités locales en charge de faire respecter ces lois. Par conséquent, l'efficacité des actions entreprises sur le terrain se heurte bien souvent au manque de reconnaissance universelle de la notion de falsification de médicaments et à l'absence de législation harmonisée au niveau mondial. En effet, comme dit dans les précédents paragraphes traitant de la rentabilité de ce trafic, dans certains pays, il n'y a pas de législation spécifique au médicament. En effet, les mêmes sanctions s'appliquent pour la contrefaçon de T-Shirts, de DVD, de sacs à main ou de produits de santé. Face à un trafic industrialisé et très organisé, ce vide juridique et organisationnel conduit souvent à l'impunité pour les contrefacteurs de médicaments.

4) Difficultés d'accès aux produits de santé

Le paiement des médicaments peut représenter une part importante des revenus d'une personne ou d'une famille, en particulier dans les pays en développement où, selon les estimations, un tiers de la population n'a pas un accès continu aux médicaments essentiels ou ne peuvent les acheter. Certains vont donc chercher à se procurer des médicaments à moindre coût, que l'on trouve souvent dans des points de vente non réglementés, où la probabilité de la présence de contrefaçons est plus forte.

Il arrive aussi que la population achète ses médicaments dans des points de vente non réglementés si, comme c'est souvent le cas dans les zones rurales des pays en développement, l'approvisionnement pharmaceutique dans les établissements de santé ordinaires n'est pas suffisant pour répondre à la demande.

La défaillance des systèmes de santé est également un des facteurs incitant le patient à prendre des risques inconsidérés. Ainsi, dans les pays développés comme dans les pays émergents, l'intensité du trafic de faux médicaments est le plus souvent inversement proportionnelle à la qualité de la couverture sociale ainsi qu'au niveau de remboursement des coûts liés aux produits de santé.

5) Rôle croissant d'internet

Ces 10 dernières années, le commerce sur Internet a véritablement changé de dimension. Par exemple, en France, le nombre de foyers connectés à Internet a été multiplié par 100 sur cette période et le e-commerce a explosé passant d'un chiffre d'affaires d'une centaine de milliers d'euros en 1996 à plus de 45 milliards d'euros en 2012 (18). Bien évidemment, la fraude a accompagné le mouvement. Selon une statistique de l'OMS, un patient a 90% de risque d'être « trompé » en achetant des médicaments sur internet, dont environ 50 % de risque de tomber sur un médicament falsifié (19). En Europe, la Grande-Bretagne, les Pays-Bas, l'Allemagne et dernièrement la France sont les seuls pays à avoir autorisé la vente réglementée de médicaments sur internet.

En outre, Internet présente toutes les qualités permettant de donner aux trafiquants de médicaments un moyen de diffusion de leur production à grande échelle. Il est d'abord très facile pour un individu de créer une pharmacie en ligne en dissimulant son identité réelle. De plus, cette activité frauduleuse peut maintenant être exercée depuis n'importe quel pays où la législation anti-contrefaçon est faible (Russie, Ukraine, ...). Grâce à l'essor d'internet et du fret postal, les trafiquants n'ont plus besoin d'entretenir des réseaux de distribution régionaux.

Même si certains produits falsifiés se retrouvent en circulation sur internet (notamment des médicaments contre le dysfonctionnement érectile, des produits dopants et amincissants), la France demeure relativement épargnée par ce mode de diffusion.

Parmi les facteurs préservant la France de ce phénomène, on retrouve :

- Le monopole pharmaceutique : par exemple, le médicament de prescription ne peut être distribué et dispensé aux patients qu'en pharmacie d'officine
- Le faible nombre de grossistes-répartiteurs
- Un système de remboursement des médicaments par la sécurité sociale, qui marginalise alors la falsification à des types de produits très spécifiques. S'approvisionner sur Internet reviendrait donc à devoir faire l'avance du prix du médicament et annulerait toute possibilité de remboursement.

Malheureusement, le système français n'est toutefois pas totalement hermétique. L'ouverture, en janvier 2013, du secteur officinal français à la vente en ligne a posé très vite la question de la fraude et de la contrefaçon. Cette autorisation récente donne aux pharmaciens français la possibilité de vendre en ligne des médicaments non soumis à prescription obligatoire.

En principe, la dispensation des médicaments en ligne n'est autorisée qu'aux pharmaciens établis en France et titulaires d'une pharmacie d'officine, aux gérants d'une pharmacie mutualiste ou d'une pharmacie de secours minière. De plus, toute pharmacie sur Internet doit être la réplique d'une pharmacie « physique ». Néanmoins, malgré le cadre strict établi par le ministère de la santé, l'Ordre des Pharmaciens a remarqué que les sites frauduleux se sont multipliés depuis le début de cette autorisation. (20) Cette prolifération a d'ailleurs montré que le risque de confusion était toujours possible. Le risque est également accru par le très grand nombre de spécialités délivrées sans ordonnance (4 000 médicaments non soumis à prescription sont désormais autorisés au commerce en ligne). (21)

Ainsi, malgré les précautions efficaces prises par certains pays pour prévenir les dérives et minimiser les risques pour la santé de leurs populations, l'omniprésence de produits de santé falsifiés sur internet demeure un sujet de préoccupation majeur au niveau planétaire. Ce risque est d'autant plus grand qu'aujourd'hui, les populations de tous les pays, y compris les plus développés, semblent sous-estimer le danger. Partout, le développement de la pratique de l'automédication pousse les patients à fréquenter régulièrement les sites en ligne pour s'informer sur leur santé ou y commander des médicaments.

III. LUTTE CONTRE LA CONTREFAÇON DES MÉDICAMENTS : ENJEUX ET PRISE DE CONSCIENCE

Nous avons vu précédemment l'étendu et l'impact du phénomène au niveau international. La falsification des produits de santé représente actuellement un danger majeur pour la santé publique et est, à ce titre, l'un des enjeux prioritaires de notre siècle en termes de sécurité sanitaire.

De plus, sur le plan économique, les faux médicaments participent activement à l'ensemble des préjudices économiques que peut engendrer ce type de trafic. Les produits falsifiés, quelle que soit leur nature, menacent de manière générale la croissance économique, l'innovation, et les investissements. A cela s'ajoute bien évidemment l'augmentation des dépenses budgétaires visant à contenir l'ampleur du phénomène.

D'ailleurs, ce problème concerne aussi bien les industries pharmaceutiques qui y sont exposées que les états et les gouvernements eux-mêmes.

Néanmoins, on assiste aujourd'hui à une prise de conscience globale de l'ampleur du phénomène. En effet, les pouvoirs publics commencent à s'intéresser vraiment au problème alors que les actions de lutte contre la contrefaçon de médicaments se multiplient. Parmi l'une des plus médiatisées, on citera la récente opération « PANGEA VII » coordonnée par Interpol et impliquant 113 pays (dont la France).

1) Risques pour la Santé Publique

Les gouvernements consacrent une part croissante de leurs revenus à la lutte contre les maladies infectieuses, la montée en puissance des maladies chroniques et les risques sanitaires liés à la pollution ou au réchauffement climatique. Néanmoins, la contrefaçon des médicaments, et plus généralement celle des produits de santé, constituent l'un des nouveaux risques sanitaires à prendre en compte, se propageant largement au niveau international. Tout défaut dans sa qualité peut effectivement entraîner la mort du patient. Ces types de produits peuvent alors être responsables de nombreux troubles de la santé, principalement dus à la présence de substances dangereuses dans leur composition ou à leur manque d'efficacité. Ensuite, outre les facteurs liés à leur composition, l'une des conséquences indirectes de la falsification est le risque de voir l'opinion publique et les patients perdre progressivement confiance dans les traitements médicamenteux, ainsi que dans les systèmes de distribution officiels.

Ces différents éléments menacent finalement la vie de plusieurs milliers d'individus à travers le monde. A grande échelle, les risques pour la santé publique sont alors considérables.

Dans les pays en voie de développement, ce marché touche principalement les médicaments dits « vitaux », destinés à traiter des affections potentiellement mortelles (sida, paludisme, etc.). Cette particularité fait peser une menace d'autant plus grande sur les citoyens des pays exposés. Les habitants pensent se soigner contre des maladies graves mais sont dupés par de faux médicaments. Cette fraude induit donc un risque majeur pour la santé de ces populations. En 2009, un sirop contre la toux contenant de l'antigivre a ainsi provoqué la mort de 84 enfants au Nigeria (3). Par ailleurs, d'après l'OMS, sur le million de décès annuels dus au paludisme, 200 000 pourraient être évités si les malades étaient soignés avec de vrais médicaments. L'un des autres risques est que ce danger provoque de la méfiance vis-à-vis des systèmes de santé officiels, ce qui n'améliore pas l'impact de ce phénomène.

Le risque lié à la santé publique concerne également les pays dits « développés ». Des produits falsifiés ont la possibilité de se retrouver dans le circuit officiel de distribution des médicaments. Cela ne s'est encore jamais produit en France, mais des pays membres de l'Union Européenne, comme l'Angleterre, affrontent régulièrement ce genre de situation.

Dans ces pays développés, ce phénomène est particulièrement amplifié par la montée fulgurante du e-commerce et des ventes par internet.

2) Conséquences sur l'Economie

Selon une étude de l'OCDE (22), la contrefaçon a des conséquences considérables sur l'activité économique globale, et notamment dans sa dimension la plus importante : l'innovation. En effet, la stabilité du secteur pharmaceutique repose essentiellement sur son activité de « Recherche et Développement », nécessitant la découverte permanente de nouvelles molécules. A partir de ces molécules, il sera ensuite possible de mettre au point des produits de santé innovants et plus efficaces que leurs prédécesseurs. Dans ce contexte, l'innovation est un facteur primordial pour la croissance économique du secteur et sa création d'emplois.

La contrefaçon, dans la mesure où elle ne respecte ni le droit de propriété (brevets), ni les exigences qualité, met en péril la dynamique même de la recherche. Non seulement le contrefacteur prive le détenteur de droits des revenus liés à son investissement, mais il accroît également la méfiance du public envers les médicaments.

Globalement, l'Union Européenne estime que la contrefaçon fait disparaître 100 000 emplois par an. En effet, la perte de chiffre d'affaires oblige alors les entreprises à réaliser des réductions de personnel ou empêche la création de nouveaux emplois. Les personnes travaillant sur des lignes de production de produits contrefaits sont généralement payées en-dessous des tarifs minimaux en vigueur dans le pays, privés des conditions de sécurité minimales au travail, d'une éventuelle couverture sociale et ne sont pas soumis aux respects des réglementations en termes de qualité.

De plus, un rapport de l'Union des fabricants (23) remis, en 2010, à la ministre de l'Économie, Christine Lagarde, rappelle que la contrefaçon a déjà coûté aux pays du G20 plus de 100 milliards de dollars par an (70 milliards de pertes de taxes, 20 milliards pour lutter contre les réseaux et 14,5 milliards en coûts liés aux décès attribués aux contrefaçons). Tous secteurs confondus, la perte directe de chiffre d'affaires pour les entreprises françaises liée à la contrefaçon a été évaluée à 6 milliards d'euros par an. (23)

Enfin, les bénéfices de la contrefaçon sont généralement réinvestis dans de nouvelles activités criminelles qui sapent l'ordre public.

Outre l'impact sur l'économie des pays, la falsification des médicaments touche également les industries pharmaceutiques. Celles-ci sont d'ailleurs les premières concernées par le problème. En effet, les laboratoires perdent non seulement des parts de marché (allant jusqu'à plusieurs milliards de dollars), mais leur réputation et leur image peuvent également être atteinte. Ceci aura forcément d'importantes répercussions pour l'entreprise, bien qu'il soit très difficile de l'estimer précisément.

D'autre part, il faut également prendre en considération l'ensemble des dépenses budgétaires liées à la lutte contre la contrefaçon. En effet, la contrefaçon appauvrit les Etats puisque les contrefacteurs ne paient pas de taxes, de charges sociales ou de douanes, mais elle oblige aussi les gouvernements à mobiliser des ressources croissantes pour renforcer les contrôles. Par exemple, la destruction des saisies a un coût généralement élevé pour les autorités, celles-ci devant s'assurer que certaines conditions sont bien respectées (pour la sécurité ou l'environnement). Par conséquent, les enveloppes budgétaires liées à la répression de cette activité criminelle entraînent des dépenses qui pénalisent des investissements économiques et sociaux, qui seraient plus productifs. Cette situation est évidemment plus marquée dans les pays en développement, pays malheureusement les plus exposés et où les économies auraient énormément besoin de soutien.

3) Exemple d'action récemment entreprise pour lutter contre ce trafic : l'opération « PANGEA VII »

Du 13 au 20 mai 2014, une opération de grande ampleur a eu lieu au niveau international : l'opération « Pangea VII », à laquelle ont participé l'Organisation Mondiale des Douanes (OMD) et certains laboratoires pharmaceutiques. Ce raid a été coordonné par Interpol et a été mené dans 113 pays, dont la France. Cette opération était principalement destinée à lutter contre la vente illicite de médicaments sur Internet, contre l'exercice illégal de la profession de pharmacien ainsi que la fabrication, la vente et la détention de médicaments falsifiés. D'autre part, l'un des buts recherchés par les autorités était d'envoyer un signal fort à destination des trafiquants et de l'opinion publique.

Ce raid a notamment permis la saisie de quantités considérables de médicaments falsifiés, parmi lesquelles (7) :

- La saisie de 594 000 médicaments falsifiés (en France, surtout à Roissy)
- La fermeture de 11 800 sites illégaux vendant des faux médicaments, dont 72 en France
- La saisie de 9 tonnes de plantes médicinales interdites et 700 000 gélules à base de plantes prohibées

En France, parmi les produits pharmaceutiques saisis, les agents des douanes ont découvert plus de 454 200 médicaments sans Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), 93 000 contrefaçons et 46 700 comprimés assimilés à des produits dopants. Les vingt-cinq directions régionales des douanes ont engagé d'importants moyens pour saisir les produits pharmaceutiques illégaux achetés sur Internet. Au cours de cette semaine, l'objectif commun poursuivi par les douanes et l'ANSM était de dissuader les criminels d'investir le territoire et le marché national. Cette action était nécessaire d'un point de vue santé publique (risques pour les patients) et stratégique en ce qui concerne l'économie (manque à gagner important). (24)

Cette opération illustre parfaitement la prise de conscience globale récemment initiée.

Celle-ci concerne les différents dangers et enjeux internationaux que représente la lutte contre la falsification des médicaments.

DEUXIEME PARTIE :
LA DIRECTIVE EUROPEENNE
« MEDICAMENTS FALSIFIES »

En juin 2011, l'Union Européenne a adopté la Directive 2011/62/UE (aussi appelée « Directive Médicaments Falsifiés ») relative à la prévention de l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale. Ce texte majeur introduit, à l'échelle européenne, de nouveaux principes visant à lutter contre la contrefaçon des médicaments.

Dans cette 2^{ème} partie, nous commencerons par poser les bases législatives et institutionnelles de l'Union Européenne afin d'en comprendre le mode de fonctionnement. On y verra notamment le rôle que les directives jouent dans l'interaction qu'il existe entre les appareils législatifs nationaux et européens.

Nous aborderons ensuite différents éléments qu'apporte et prévoit cette Directive, parmi lesquels :

- Une première définition du « médicament falsifié »
- Le renforcement du contrôle de la chaîne de distribution
- De nouvelles exigences concernant les matières premières et les excipients
- L'encadrement et l'harmonisation de la vente en ligne de médicaments
- L'introduction de nouveaux systèmes de traçabilité et de sécurité

A noter que la 3^{ème} grande partie de cette thèse traitera de manière plus détaillée les différents points qui concernent la production pharmaceutique, tout particulièrement celui traitant des nouveaux moyens de traçabilité et de sécurité du médicament.

I. DIRECTIVES EUROPEENNES : GENERALITES ET MODE DE FONCTIONNEMENT

1) Définitions et Prérequis institutionnels

a. Les Directives Européennes

Aussi appelées « directives communautaires », les directives européennes sont des actes juridiques du droit européen. Celles-ci sont adoptées soit par la Commission Européenne, soit par le Conseil Européen, et sont destinées à harmoniser les législations des différents Etats-membres de l'Union. C'est pourquoi, ces directives peuvent être à destination d'un seul, de plusieurs ou de l'ensemble de ces Etats. Ce sont, en fait, des « lois-cadres » qui définissent un objectif à atteindre ainsi que les délais dans lesquels cet objectif doit être réalisé. En revanche, elles leur laissent complètement le choix quant à la forme et les moyens nécessaires à l'obtention du résultat fixé.

Dans la majorité des cas, la prise d'une directive est due à l'approbation, par la Commission, d'un nouveau texte législatif ou au vote de nouvelles exigences réglementaires.

Par ailleurs, les états concernés par l'application d'une directive européenne doivent, par la suite, la transposer en droit interne. Cette transposition consiste à rédiger ou à modifier des textes déjà présents dans le droit national, mais également d'abroger les éventuels textes qui pourraient être en contradiction avec celle-ci. Il s'agit alors de permettre la bonne réalisation de l'objectif fixé par la directive.

De plus, les états-membres ont l'obligation d'informer la Commission Européenne des mesures prises pour atteindre l'objectif. En cas de non-transposition d'une directive, les états pourront faire l'objet d'une procédure de manquement et, par conséquent, être sanctionnés par la Cour de Justice Européenne.

Les directives sont ensuite publiées dans le Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE).

b. La Commission Européenne

La Commission Européenne est l'une des principales institutions de l'Union Européenne. En effet, c'est un organe indépendant des États doté de pouvoirs importants. Celle-ci est en charge de représenter et de défendre l'ensemble des intérêts de l'UE dans leur globalité.

Par conséquent, sa principale mission est de gérer et de mettre en œuvre les politiques communautaires. Pour se faire, la Commission propose de nouvelles législations au Parlement et au Conseil de l'UE, veille à l'application du droit européen et de ses directives (en collaboration avec la Cour de Justice), représente l'Union Européenne sur la scène internationale (via la négociation d'accords) et gère également le budget de l'UE en octroyant certains financements.

La Commission est établie à Bruxelles et au Luxembourg. Néanmoins, elle a des représentations dans chaque pays de l'Union ainsi que de nombreuses délégations dans les capitales internationales.

La Commission est composée de 28 commissaires : un par Etat membre de l'UE. Durant leur mandat, ceux-ci assument la responsabilité politique de la Commission. Le président charge généralement chaque commissaire d'un ou plusieurs domaines spécifiques comme, par exemple, les politiques régionales, le réchauffement climatique, le commerce ou encore la défense. Son président actuel est Jean-Claude Juncker.

La nomination de tous les commissaires, y compris celle du président, est soumise à l'approbation préalable du Parlement Européen.

Enfin, la Commission est responsable de ses activités devant le Parlement, seul habilité à la démettre de ses fonctions.

c. Le Parlement Européen

Le Parlement Européen est, quant à lui, l'institution représentant les peuples des Etats membres de l'UE. Il est actuellement composé de 751 députés européens, tous élus au suffrage universel direct.

Parmi ses domaines de compétences, on retrouve essentiellement :

- Des compétences législatives : il participe à l'adoption des actes juridiques aux côtés du Conseil de l'Union Européenne
- Des compétences au niveau du contrôle des institutions exécutives de l'UE : il dispose de moyens pour exercer un contrôle sur les activités des autres institutions, notamment sur la Commission, afin de garantir que celles-ci fonctionnent bien de manière démocratique
- Des compétences budgétaires : il participe, conjointement avec le Conseil de l'UE, à l'examen et à l'adoption du budget annuel de l'UE

d. Le Conseil de l'Union Européenne

Parfois appelé « Conseil des ministres », le Conseil de l'Union Européenne est l'organe institutionnel exécutif de l'UE. C'est l'instance où se réunissent les ministres des gouvernements de chaque pays membres. Les ministres sont alors répartis dans différents conseils, définis en fonction de leur domaine de compétence (justice, économie, affaires intérieures, défense, santé, ...).

Par conséquent, ce conseil partage le pouvoir législatif et budgétaire avec le Parlement Européen.

Parmi ses responsabilités, cette institution doit adopter la législation de l'UE (en travaillant avec le Parlement), coordonner les grandes orientations politiques (économie, affaires étrangères, ...), et participer à l'élaboration du budget annuel.

Par ailleurs, il a également un rôle important dans la coopération entre les tribunaux et les forces de police des différents pays.

e. Le Conseil Européen

Le Conseil Européen ne doit pas être confondu avec le Conseil de l'Union Européenne. En effet, ce conseil regroupe l'ensemble des chefs d'états ou de gouvernement des 28 Etats membres de l'UE. Ceux-ci définissent les orientations et les priorités politiques de l'Union.

Le Conseil Européen n'est pas une institution législative. C'est pourquoi, il ne prend pas part aux discussions sur les nouvelles législations de l'UE et n'a pas le pouvoir d'approuver d'éventuelles directives.

En revanche, les chefs d'états établissent un programme d'action pour l'UE et, à ce titre, adoptent différentes « conclusions » mettant en avant les sujets de préoccupation majeures et les mesures à prendre. Le Conseil Européen s'est, par exemple, intéressé de près au problème grandissant que pose la falsification des médicaments en Europe.

Depuis 2009 et l'entrée en vigueur du Traité de Lisbonne, la Commission Européenne n'est plus responsable devant le Conseil Européen mais devant le Parlement.

2) Processus d'élaboration d'une directive européenne

a. Procédure d'élaboration au niveau européen

Plus qu'une véritable élaboration, il s'agit très souvent de la simple révision d'une directive déjà existante. En effet, quel que soit le domaine (environnement, agriculture, sécurité, santé, ...), il existe quasiment toujours un texte précédent (principalement des directives) qui fait alors office de référence et à partir duquel la nouvelle réglementation va pouvoir être élaborée.

De plus, si certaines directives sont l'initiative de l'administration européenne, la plupart trouvent leur origine dans l'influence des groupes d'intérêt ou dans l'apparition d'évènements « déclencheurs » tels qu'un scandale, une crise ou tout simplement la prise de conscience des autorités. Ces mêmes évènements peuvent également être amenés à accélérer le processus d'élaboration d'une directive qui serait déjà en cours d'exécution.

Globalement, à partir des grandes orientations données par le Conseil Européen, la Commission Européenne propose des textes de lois : soit des directives, soit des règlements (obligatoires dans tous leurs éléments, et ce dès leur publication).

Ensuite, le Conseil de l'Union Européenne décide de l'adoption de ces lois en codécision avec le Parlement Européen.

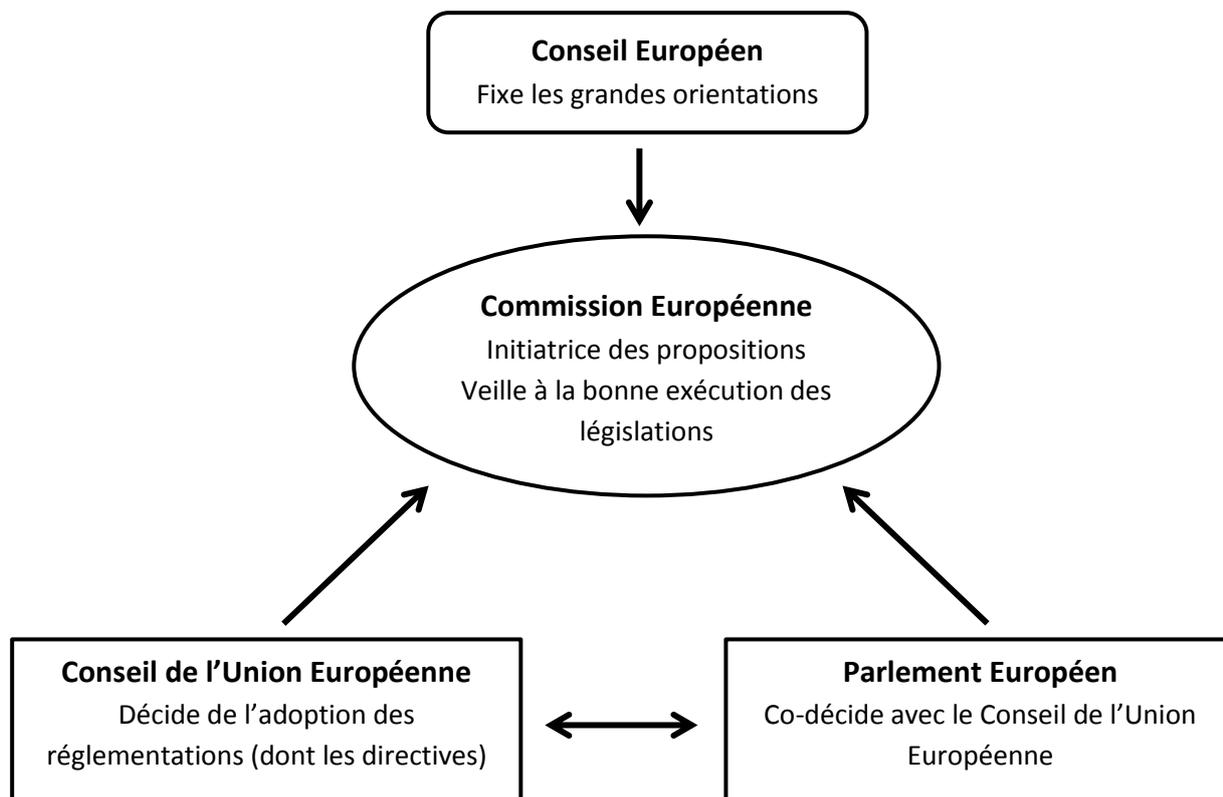


Figure 4: Rôles des institutions européennes dans l'élaboration des directives

Avant de soumettre une proposition d'acte législatif, la Commission procède à des entretiens préliminaires et à des discussions approfondies avec les représentants des gouvernements, de l'industrie, des syndicats et, le cas échéant, avec certains experts. Ces entretiens sont conduits sous la responsabilité d'un expert de la Commission.

A l'occasion de l'élaboration du document de travail, l'expert convie régulièrement les différents acteurs concernés par le thème abordé à des réunions auxquelles chacun exprime ses positions et son point de vue. Bien qu'extrêmement courante, cette procédure de consultation au niveau de la Commission n'est pas systématique. Pour l'industrie pharmaceutique, l'interlocuteur privilégié de la Commission est l'EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations).

Une fois le document de travail établi, l'expert de la Commission doit ensuite faire passer son texte devant le collège des 28 commissaires, avant qu'il soit publié au Journal Officiel.

A ce stade de proposition, l'essentiel du contenu de la directive est élaborée. Il devient alors plus difficile de faire passer des modifications de fond. Le Parlement et le Conseil de l'Union Européenne interviendront davantage pour discuter de points ou d'articles spécifiques et auront, de ce fait, plutôt tendance à proposer des amendements par exemple.

La qualité de la proposition de base de la Commission Européenne est donc fondamentale.

b. Transposition des réglementations européennes au niveau national

Comme dit précédemment, à la différence des règlements européens, les directives européennes ne sont pas directement applicables dans les Etats membres. En effet, elles doivent d'abord faire l'objet de mesures exécutives nationales dans chacun des pays concernés. Ce n'est qu'après, que celles-ci pourront être invoquées par les diverses administrations, les entreprises ou les citoyens. Ces mesures sont adoptées via l'intermédiaire de procédures visant à transposer la directive en droit interne. Ces procédures, dites « de transposition », demandent plusieurs mois : 18 mois en moyenne.⁽²⁵⁾

Généralement, chaque directive comprend un délai qui laisse le temps aux états de mettre en place des mesures législatives, réglementaires et administratives, afin qu'ils se conforment aux obligations du texte. La construction européenne reposant sur la confiance mutuelle des états membres, le respect de ce délai de transposition est donc primordial.

En France, les objectifs de délais fixés par l'Union européenne ne sont globalement pas tenus et le pays fait régulièrement l'objet de rappel à l'ordre.

Par ailleurs, il n'existe pas d'obligations européennes qui imposeraient aux ministères d'organiser, de manière systématique, des débats ou des groupes de travail. Ces consultations se font de manière informelle, chaque gouvernement est libre de solliciter ou non les différents acteurs nationaux susceptibles d'être concernés par l'application d'une directive.

De plus, on constate que le choix de la procédure est très dépendant de la personnalité de l'expert chargé de transposer la directive. Ce choix est également dépendant de la culture du service ou de la direction auxquels celui-ci est rattaché.

En règle générale, les directives européennes sont transposées en droit national par l'intermédiaire d'un décret ou d'un arrêté, s'inscrivant souvent dans le cadre d'une loi déjà préexistante. C'est pourquoi, la plupart du temps, il n'y a donc pas d'intervention directe des Parlements européens, ni de passage devant leurs élus nationaux.

3) Cas de de la Directive Européenne 2011/62/UE

a. Historique de cette Directive (28)

28 novembre 2001 : Publication de la Directive 2001/83/CE, qui institue un « *code communautaire relatif aux médicaments à usage humain* »

10 décembre 2008 : Proposition de la Directive sur les « médicaments falsifiés » par la Commission Européenne

15 février 2011 : Vote de la Directive par le Parlement Européen

27 mai 2011 : Adoption de la Directive par le Conseil Européen

8 juin 2011 : Signature de la Directive 2011/62/UE (en modification de la Directive 2001/83/CE) par le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne. Celle-ci institue « *un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés* »

1er juillet 2011 : Publication de la Directive au Journal Officiel de l'Union Européenne

20 juillet 2011 : Entrée en vigueur de la Directive 2011/62/UE

2 janvier 2013 : Fin du délai de transposition et application par les Etats membres des dispositions principales (législatives, réglementaires et administratives) nécessaires pour se conformer à la Directive

2 juillet 2013 : Mise en place des dispositions relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives

2013-2014 : Mise en place des dispositions Internet

24 juin 2014 : Adoption d'un logo commun pour les pharmacies en ligne ainsi que des exigences techniques pouvant garantir l'authenticité de ce dernier

1^{er} juillet 2015 : Mise à disposition du logo

2017-2018 : Mise en place des dispositifs de sécurité dans certains pays européens : dans ceux qui ont déjà des organisations et des équipements compatibles

2023 : Mise en place des dispositifs de sécurité dans les derniers pays européens : ceux n'étant pas préalablement dotés de systèmes compatibles, ayant alors nécessité des adaptations techniques et organisationnelles majeures

b. Transposition de la Directive en France

Le 8 Juin 2011, la directive 2011/62/UE du Parlement Européen et du Conseil de l'Union Européenne, aussi appelée « Directive Médicaments Falsifiés », a modifié la directive 2001/83/CE. (26)

Comme toutes les directives, celle-ci doit être transposée et son contenu appliqué par les Etats membres dans les 18 mois suivant son adoption. Toutefois, étant donné la présence de certains points nécessitant des adaptations techniques et organisationnelles majeures, les Etats membres disposent d'un délai supplémentaire pour pouvoir appliquer cette directive, allant jusqu'à 5 ou 6 ans.

En France, cette directive européenne a été transposée en droit français par différents textes législatifs et réglementaires entre décembre 2012 et février 2014. Parmi les principaux, on retrouve notamment l'ordonnance n° 2012-1427 du 19 Décembre 2012, complétée par le décret n° 2012-1562 du 31 Décembre 2012. A noter que cette transposition nationale a eu lieu seulement quelques jours avant l'expiration du délai officiel, initialement prévu au 2 Janvier 2013.

L'ordonnance est une mesure prise par le gouvernement dans des domaines qui relèvent normalement du pouvoir législatif. Le décret est, quant à lui, un acte réglementaire pris spécifiquement par le Président de la République ou son Premier Ministre.

Ces projets d'ordonnance et de décret correspondent, pour l'essentiel, à des modifications de la partie législative du Code de la Santé Publique (CSP). (27)

Ainsi, l'ordonnance comporte 24 articles, dont 22 modifient vraiment le droit substantiel du Code :

- Les articles 1 et 16 concernent les bonnes pratiques en matière d'inspections dans le domaine pharmaceutique
- Les articles 2, 4, 5, 6,7 et 13 intègrent les activités de vente et de courtage de médicament dans le CSP
- L'article 3 définit les notions de « médicament falsifié » et de « matière première pharmaceutique falsifiée »
- L'article 8 concerne les pharmacies d'officine et le commerce en ligne

- L'article 9 demande l'enregistrement des matières premières à usage pharmaceutique pour toutes les activités de fabrication, d'importation ou de distribution
- Les articles 10 à 12 concernent la qualité de fabrication et de distribution des matières premières, substances actives et excipients
- L'article 14 traite de l'information des associations agréées dans le domaine de la lutte contre les médicaments falsifiés
- L'article 15 établit un système d'information et de contrôle des médicaments falsifiés
- L'article 17 introduit de nouvelles responsabilités pénales
- Pour finir, les articles 18 à 22 sont plutôt des dispositions permettant de rester en cohérence avec le code de la consommation et des dispositions, uniquement spécifiques pour Wallis et Futuna, pour la Nouvelle Calédonie et pour la Polynésie Française.

Cette ordonnance est accompagnée d'un décret, qui modifie, quant à lui, la partie réglementaire du CSP.

Le décret comporte 7 articles, dont 5 modifient le droit substantiel :

- L'article 1 concerne la bonne fabrication et l'étiquetage des substances actives, ainsi que des dispositifs de sécurité
- L'article 2 impose certaines obligations aux fabricants et aux distributeurs de médicaments, notamment en matière de vérification et de contrôle des produits. Cet article concerne également l'activité de courtage de médicaments.
- L'article 3 concerne les pharmacies d'officine et le commerce en ligne
- L'article 4 demande l'enregistrement des médicaments pour toutes les activités de fabrication, d'importation ou de distribution, ainsi que des règles relatives à l'importation de substances actives
- Enfin, l'article 5 traite plutôt des inspections

Ces 2 textes visent donc à introduire en droit français différentes dispositions ayant pour objectif principal le renforcement des mesures de contrôle et de sécurité de la chaîne d'approvisionnement des produits pharmaceutiques.

II. CONTENU DE LA DIRECTIVE EUROPEENNE 2011/62/UE : « DIRECTIVE MEDICAMENTS FALSIFIES »

Adoptée le 8 Juin 2011 et publiée au JO de l'UE le 1^{er} Juillet 2011, la Directive 2011/62/UE vise à sécuriser la chaîne d'approvisionnement légale du médicament. C'est pourquoi, celle-ci évoque principalement les problématiques de santé publique liées aux médicaments falsifiés, et non à celles propres à la violation de la propriété intellectuelle inhérente à la contrefaçon de produits.

Cette directive arrive au moment où ce problème atteint un niveau alarmant au sein de l'Union Européenne. Aujourd'hui, les médicaments falsifiés peuvent parvenir jusqu'aux patients via les réseaux de distribution illégaux mais aussi, de plus en plus, lors de leur introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale. Ce phénomène représente alors un risque sanitaire majeur pour l'ensemble des citoyens européens.

Dès lors, la Directive 2011/62/UE vise à instaurer, en modification de la Directive 2011/83/CE, « *un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés* ». Celle-ci renforce alors les instruments de lutte contre les médicaments falsifiés, en sécurisant notamment la globalité du circuit de distribution.

La Directive « Médicaments Falsifiés » s'articule autour de plusieurs axes majeurs, parmi lesquels :

- La création de la notion de « médicament falsifié », avec la formalisation d'une 1^{ère} définition
- Le renforcement du contrôle de la chaîne de distribution (fabrication, importation et distribution)
- L'adoption de nouvelles exigences concernant les matières premières et les excipients, notamment au niveau de leurs différents enregistrements

- L'encadrement et l'harmonisation de la vente de médicaments en ligne
- L'intégration de la notion de « courtage » de médicaments, via la création d'un régime de contrôle spécifique pour cette activité
- L'introduction des dispositifs de sécurité et de traçabilité, qui feront l'objet d'une 3^{ème} partie.

1) Première définition du « médicament falsifié »

Nouveauté dans le domaine, la Directive 2011/62/UE apporte une première définition pour le « médicament falsifié » en Europe. Celle-ci fait clairement la différence entre ce type de médicament et le médicament dit « contrefait ». En effet, ce dernier désigne un produit qui serait non conforme à la législation établie par l'Union Européenne en ce qui concerne les droits de propriété intellectuelle et industrielle (marques et brevets déposés principalement).

Cette nouvelle notion de médicament falsifié se focalise donc sur les risques et les dangers relatifs à la santé publique que représentent ces faux médicaments.

De façon plus concrète, cette Directive parle de médicament « falsifié » lorsqu'il y a présence d'informations falsifiées sur la présentation pharmaceutique du produit. Ces fausses données peuvent concerner :

- L'identité des produits, comprenant leur emballage, leur étiquetage, leur dénomination, ainsi que la composition et le dosage de l'ensemble de leurs composants, y compris les excipients.
- La source, que ce soit celle concernant son fabricant, son pays de fabrication, son pays d'origine ou le titulaire de son AMM
- L'historique, comprenant l'ensemble des enregistrements et des documents relatifs à la traçabilité du produit et aux circuits de distribution utilisés.

Par ailleurs, la formalisation d'une définition commune à l'ensemble des états membres de l'UE est nécessaire. En effet, celle-ci est préalable à la mise en place de sanctions adéquates et suffisantes permettant de lutter efficacement contre le trafic et la diffusion de ces

médicaments dans l'Union Européenne. Les activités criminelles liées à la falsification de médicaments sont maintenant reconnues comme telles et peuvent, dès lors, faire l'objet de sanctions juridiques, financières et pénales adaptées. Ces sanctions sont bien évidemment plus élevées que celles auxquelles s'exposent les individus contrefaisants des produits tels que les vêtements ou les objets de mode.

Par exemple, en France, la loi prévoit désormais 5 ans d'emprisonnement et 375 000 euros d'amende pour les personnes ayant un lien avec la fabrication, le courtage, la distribution, la publicité, la vente, l'importation ou l'exportation de matières premières ou de médicaments falsifiés. Ces sanctions peuvent aller jusqu'à 7 ans d'emprisonnement et 750 000 euros d'amende si la matière première ou le médicament est dangereux pour la santé de l'Homme ou lorsque ces délits sont commis par des professionnels de santé, en bande organisée ou diffusés via l'utilisation d'un réseau de télécommunication.

2) Renforcement du contrôle de la chaîne de distribution

Aussi, la Directive prévoit un meilleur contrôle de l'ensemble de la chaîne de distribution et pose, dans ce sens, de nouvelles exigences. Celles-ci ciblent, non seulement, les fabricants, les importateurs, les distributeurs et les grossistes mais également un nouvel acteur : les « courtiers ». Cette activité de courtage intervient notamment lors de la vente ou de l'achat de médicaments. Les courtiers participent alors aux transactions sans pour autant entrer en contact physique avec ces derniers. Les personnes exerçant cette activité devront désormais s'enregistrer auprès des autorités compétentes.

Par conséquent, les différents distributeurs, que ce soient les grossistes ou les courtiers, doivent, entre autres :

- Posséder une autorisation spéciale de distribution en gros
- Vérifier que leurs propres fournisseurs sont titulaires de cette même autorisation
- Vérifier que leurs fournisseurs répondent bien aux Bonnes Pratiques de Distribution ou, le cas échéant, aux exigences fixées dans le cas d'une activité de courtage
- Vérifier que les médicaments fournis sont couverts par une AMM
- Notifier au titulaire d'une AMM ainsi qu'à l'autorité compétente concernée leur intention d'importer un médicament dans l'un des Etats membres
- Contrôler et informer les autorités en cas de suspicion de médicament falsifié
- Disposer d'un plan d'action opérationnel permettant de rappeler d'éventuels médicaments falsifiés

Par ailleurs, la Directive 2011/62/UE rappelle également qu'une liste des grossistes respectant la législation applicable de l'UE doit être publiée dans une banque de données européenne. Cette liste est établie une fois que des inspections (réalisées par les autorités des Etats membres) ont pu valider ces grossistes.

D'autre part, des dispositions en lien avec les inspections ont été prises, de manière à renforcer le contrôle de tous les acteurs impliqués dans la fabrication et la distribution de médicaments et de leurs composants. Des dispositions spécifiques s'appliquent aux

différents types d'acteurs. Néanmoins, celles-ci ne doivent pas empêcher les autorités nationales de réaliser des inspections supplémentaires lorsqu'ils les estiment nécessaires.

Les autorités compétentes, quant à elles, doivent notamment :

- Enregistrer l'ensemble des informations concernant les autorisations accordées aux établissements exerçant l'activité de grossiste ou de courtier
- Contrôler et inspecter les fournisseurs afin de leur délivrer des certificats de Bonnes Pratiques de Distribution
- Prendre toutes les mesures nécessaires pouvant empêcher la mise en circulation de médicaments falsifiés dans le circuit officiel

Au niveau des importations parallèles, la directive a intégré différentes dispositions dans le but d'encadrer ce phénomène. En outre, un contrôle plus strict des activités de reconditionnement des médicaments est prévu. Ainsi, les titulaires d'une autorisation de fabrication qui reconditionnent les médicaments sont responsabilisés vis à vis de leur activité. A ce titre, ils doivent désormais s'assurer de l'authenticité et de l'intégrité du produit, mais aussi y déposer un dispositif de sécurité au moins équivalent à celui d'origine.

En parallèle de ces nouvelles dispositions viennent toujours s'ajouter les conditions de reconditionnement des médicaments importés, telles qu'elles ont déjà été établies par les différents arrêts de la Cour de Justice de l'Union Européenne. Parmi celles-ci, on retrouve le fait que le reconditionnement ne doit pas affecté défavorablement, l'état d'origine du produit, le nom du fabricant et de l'auteur du reconditionnement doivent être clairement indiqués sur le nouvel emballage, la réputation de la marque ou de son propriétaire ne doit pas être impactée de manière négative par la nouvelle présentation et enfin, l'importateur parallèle doit impérativement informer, par écrit, le propriétaire de la marque et lui fournir un échantillon du produit reconditionné.

3) Nouvelles exigences concernant les Matières Premières, Principes Actifs et Excipients

Par ailleurs, un contrôle renforcé est également prévu en amont de la chaîne de fabrication des médicaments. C'est pourquoi, la Directive prévoit aussi la mise en place de nouvelles exigences concernant les matières premières, les substances actives et les excipients. En outre, celles-ci ont été introduites de façon à renforcer le contrôle de la qualité de l'approvisionnement, de la fabrication et de la distribution de ces produits.

De plus, ces nouvelles dispositions s'appliqueront non seulement aux pays membres de l'Union Européenne mais concerneront également les différents opérateurs (fabricants et distributeurs de matières premières) situés en dehors de l'UE.

Ces mesures mettent particulièrement l'accent sur l'authenticité et la qualité de ce type de produit.

La Directive développe donc plusieurs points concrets, de manière à clarifier les exigences attendues.

Dans un premier temps, les différentes exigences de vérifications qu'ont actuellement les fabricants de médicaments par rapport à leurs matières premières ont été renforcées. Ces derniers doivent dorénavant vérifier que leurs fabricants, leurs importateurs ou leurs distributeurs européens de substances actives sont bien enregistrés auprès de l'autorité compétente de l'état membre dans lequel ils sont établis.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication doivent être appliquées à la fabrication des substances actives dans l'Union Européenne. Pour les pays tiers qui exporteraient à destination du marché européen, des contrôles au moins équivalents aux standards européens doivent être appliqués. Les fabricants de médicaments doivent alors s'assurer, en réalisant des audits, que les substances qu'ils utilisent ont bien été fabriquées et/ou distribuées en respectant ces Bonnes Pratiques et ces exigences. Ils doivent aussi veiller à ce que les excipients soient adaptés à l'utilisation pharmaceutique.

Enfin, la Directive « Médicaments falsifiés » évoque la mise en place de contrôles réguliers et la réalisation d'inspections, pouvant être tous les deux inopinés. De ce fait, une fois enregistrés, les différents acteurs concernés par la commercialisation de substances actives seront ensuite soumis, sur la base d'une analyse de risque, à ces contrôles et ces inspections. Suite à ceux-ci, des « Certificats de Bonnes Pratiques pour les substances actives » pourront alors être délivrés.

4) Encadrement et harmonisation de la vente de médicaments sur internet

La Directive 2011/62/UE comprend de nombreux articles visant à remédier à la situation de fragilité que connaît l'Union Européenne face à la montée considérable du nombre de médicaments falsifiés vendus sur internet. Ce phénomène est particulièrement préoccupant puisque qu'il représente un risque majeur pour la santé publique des états-membres.

A ce titre, cette Directive pose alors un certain nombre de conditions minimales que devront satisfaire les pharmacies en ligne avant de recevoir leur autorisation de vente de médicaments sur internet. Les médicaments concernés par ce type de vente correspondent uniquement à ceux qui ne sont pas soumis à prescription médicale.

Ainsi, pour exercer une activité de vente à distance, une pharmacie doit posséder une autorisation ou une habilitation particulière lui permettant de délivrer, via internet, des médicaments au public. Au préalable, cette pharmacie en ligne devra communiquer aux autorités compétentes les différentes informations relatives à son statut, à savoir l'adresse du site internet mais également le titulaire, le nom et l'adresse de l'officine physique à partir de laquelle les médicaments sont commercialisés.

Par ailleurs, au niveau du site internet en lui-même, le titulaire doit obligatoirement mettre en place un lien renvoyant vers la page officielle de l'agence sanitaire compétente de l'Etat membre ainsi que leurs coordonnées. De plus, le site de la pharmacie en ligne doit comporter un logo officiel, imposé par la Commission Européenne et commun à l'ensemble des pays membres de l'UE. En effet, ce logo permet notamment d'identifier les sites légaux de vente en ligne de médicaments. Il doit alors être positionné sur la page d'accueil des sites et comprend 3 éléments spécifiques :

- Un pictogramme, composé d'une croix blanche avec 4 lignes vertes
- Le drapeau du pays européen dans lequel l'activité de la pharmacie est implantée
- Une indication, traduit dans la langue officielle du pays, précisant qu'il est possible de cliquer sur ce logo pour vérifier la légalité du site



Figure 5: Exemple de logo officiel garantissant la légalité du site vendant des médicaments en ligne

En cliquant sur ce logo, le patient sera alors redirigé vers le site internet de l'autorité nationale compétente. Il pourra ensuite consulter la liste des pharmacies autorisées à vendre des médicaments à distance et, en cliquant sur la pharmacie qu'il souhaite, pourra être automatiquement redirigé vers la page officielle. Ceci lui permet ainsi d'avoir la certitude de commander sur un site légal et sûr.

Ce logo est entré en vigueur en juin 2014, les Etats membres ont alors un an pour le mettre en place. En France, par exemple, celui-ci a été mis à disposition en Juillet 2015.

Bien évidemment, chaque état s'engage à tenir à jour une liste officielle des personnes et des pharmacies en ligne agréées ainsi qu'à fournir aux patients les informations nécessaires pour les sensibiliser sur les risques liés à la falsification des médicaments et la vente sur internet. Les listes établies par les états sont ensuite centralisées par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

Quoiqu'il en soit, cette activité de vente en ligne de médicaments doit se faire en totale conformité avec, d'une part, la législation nationale du pays où la personne physique ou morale est établie et, d'autre part, avec la législation de l'état membre de destination.

Par ailleurs, l'Union Européenne encourage la coopération internationale pour créer des politiques et des stratégies communes en matière de vente à distance, de manière à lutter efficacement contre la contrefaçon des médicaments sur internet.

Pour accompagner sa Directive, la Commission Européenne prévoit également la mise en place d'une communication au niveau européen afin d'informer les internautes sur la

menace des faux médicaments, sur les sites de vente illégaux, ou sur la signification du logo officiel.

5) Introduction des dispositifs de sécurité et de traçabilité

Ce paragraphe n'abordera ces dispositifs que de manière générale. Les différents types de dispositifs feront l'objet d'une troisième partie, qui les présentera plus en détails.

Ainsi, la Directive 2011/62/UE prévoit un meilleur contrôle de l'authentification et de l'identification des médicaments soumis à prescription. Pour se faire, elle introduit l'obligation d'apposer des « dispositifs de sécurité » sur l'ensemble des médicaments soumis à prescription, à l'exception de quelques rares produits. Ces dispositifs ont pour but de vérifier l'authenticité des boîtes de médicaments, en s'assurant notamment que le conditionnement secondaire n'a pas fait l'objet d'une effraction quelconque.

Des concertations ont eu lieu afin de permettre une certaine harmonisation des dispositifs de sécurité à destination des emballages extérieurs. Par conséquent, l'EFPIA a alors recommandé l'utilisation d'un code bidimensionnel « Datamatrix » pour assurer la bonne traçabilité des produits.

De plus, une base de données européenne doit être créée pour pouvoir rassembler toutes les informations relatives aux dispositifs d'identification au sein de l'UE. Ces données permettront alors de détecter la présence d'un éventuel médicament falsifié en signalant, par exemple, la lecture d'un code unique en doublon.

Au niveau des importations parallèles, la Directive exige qu'un dispositif de sécurité d'un niveau au moins équivalent à celui d'origine soit apposé à la suite de n'importe quelles opérations de déconditionnement ou de reconditionnement de l'emballage secondaire. Ces actes pourront également être contrôlés par les autorités compétentes.

**TROISIEME PARTIE :
DISPOSITIFS DE SECURITE ET DE
TRAÇABILITE DU MEDICAMENT**

-

**IMPACT DE LA DIRECTIVE SUR
UN ATELIER DE CONDITIONNEMENT
PHARMACEUTIQUE**

Quel que soit le domaine, la lutte contre la contrefaçon fait, bien souvent, intervenir un ensemble de notions et d'idées qui peuvent être sujet à confusion. En effet, chacune de ces idées correspondent à des besoins bien spécifiques. Néanmoins, celles-ci sont généralement complémentaires, et il est alors nécessaire de les combiner pour s'assurer d'une sécurisation efficace du produit et de sa chaîne d'approvisionnement.

Outre la conservation du produit, qu'il soit primaire ou secondaire, les différents conditionnements des médicaments est en passe de devenir le support privilégié pour garantir l'intégrité du médicament et, in fine, prétendre à la sécurité du patient.

Ainsi, la Directive Européenne « Médicaments Falsifiés » distingue 3 notions bien précises, auxquelles répondent 3 types de dispositifs de sécurité et de traçabilité des produits.

Cette troisième partie abordera donc :

- Les systèmes d'inviolabilité, dit de « tamper Evident », permettant de mettre en évidence, de manière visuelle, les tentatives d'effraction et d'ouverture des médicaments
- Les systèmes d'authentification, assurant à l'utilisateur la bonne authenticité du produit
- Les systèmes de traçabilité, avec notamment l'obligation récente de mettre en place la sérialisation en Europe et en France (officialisée par la Directive et sa transposition en droit national)

A travers la description de ces dispositifs, il est facile de comprendre l'intérêt que représente leur utilisation et leur combinaison pour les patients. D'ailleurs, avec l'essor que voit la falsification des médicaments dans le monde, ceci reste d'autant plus d'actualité.

I. SYSTEMES D'INVIOABILITE : « TAMPER EVIDENT »

1) Principe et Définition

Les systèmes d'inviolabilité, également appelés « Tamper Evident », s'apparentent clairement à des témoins d'effraction. En effet, l'inviolabilité d'un conditionnement correspond à l'ensemble des dispositifs ou des procédés qui rendent toute tentative d'ouverture facilement détectable par l'utilisateur ou par n'importe quel autre acteur de la chaîne de distribution. Bien évidemment, il est extrêmement important pour le patient de savoir si le produit qu'il a en sa possession n'a pas été modifié ou substitué depuis qu'il a quitté le fabricant, ce qui lui garantit alors l'intégrité de son contenu.

Historiquement, ce sont les boîtes de nourriture pour bébé qui ont été parmi les premiers produits dotés de systèmes d'inviolabilité. Plusieurs cas très médiatisés ont vu certains fabricants être extorqués par des personnes prétendant avoir ajouté des poisons à des boîtes qu'ils auraient ensuite placés dans les rayons de supermarchés. La quantité des stocks détruits (puisqu'il était alors impossible de dire si un produit donné avait été altéré) ainsi que la menace de la peur du grand public ont rapidement mis en avant l'intérêt que représentaient les témoins d'effraction. (29)

Les utilisateurs finaux et les patients doivent néanmoins être éduqués et correctement informés afin de rester vigilant par rapport aux modes de fonctionnement et aux signes d'altération de ces systèmes.

Par ailleurs, il est généralement nécessaire de réaliser plusieurs études préalables pour pouvoir adapter le mode d'inviolabilité au produit, afin de l'optimiser. C'est pourquoi, au cours de celles-ci, il faudra, par exemple, identifier toutes les méthodes possibles permettant d'accéder au contenu de l'emballage, s'assurer que le témoin d'effraction est assez visible pour le patient ou encore l'améliorer afin qu'il soit difficilement copiable ou remplaçable.

Aujourd'hui, dans le cadre de la lutte contre la contrefaçon de médicaments, il existe désormais de nombreux dispositifs différents. De ce fait, certains seront applicables aux seuls conditionnements primaires alors que d'autres concerneront plutôt les conditionnements secondaires.

En revanche, bien que la généralisation du « Tamper Evident » à grande échelle ne soit pas très coûteuse, celle-ci est rendue difficile en Europe par la présence d'autorisations d'importations parallèles. En effet, une loi autorise les grossistes à reconditionner des médicaments et à adapter l'emballage de ceux-ci en fonction du nouveau marché auquel ils sont destinés. Ce type d'activité rend alors les dispositifs d'inviolabilité inefficaces.

Néanmoins, comme déjà évoqué dans la 2ème partie, la Directive 2011/62/UE « Médicaments Falsifiés » compte, en parallèle, régler ce problème en encadrant plus strictement ces activités de reconditionnement et en prévoyant d'en renforcer leur contrôle par les autorités compétentes.

2) Les différentes technologies d'inviolabilité

a. Pour le conditionnement primaire

Pour commencer, il est important de souligner que la grande majorité des systèmes d'inviolabilité présentés ci-dessous auront également un rôle primordial dans la protection et la bonne conservation du produit.

- **Les Blisters**

Parmi les plus connus et probablement le plus utilisé, on retrouve le blister. Ce terme désigne une plaquette thermoformée destinée à protéger les médicaments qu'elle contient. On retrouve principalement des formes galéniques sèches telles que les comprimés ou les gélules.

Les blisters sont composés de 2 parties :

- Un emballage thermoformé, qui est constitué d'aluminium ou, plus fréquemment, de PVC (Polychlorure de vinyle). On obtient alors des alvéoles dans lesquelles seront logés les médicaments
- Une pellicule d'aluminium (généralement pré-imprimée) qui vient ensuite recouvrir, par thermoscellage, les médicaments précédemment logés dans les alvéoles

Pour prendre ses médicaments, le patient devra exercer une pression pour pouvoir les libérer individuellement de leur emballage. Une fois la pellicule d'aluminium déchirée, il est impossible de la reconstituer correctement. De ce fait, l'utilisateur pourra facilement détecter une alvéole déjà ouverte.

Ce système permet de garantir au patient la parfaite intégrité du contenu du blister : aucune substitution ne pourra avoir lieu sans qu'il ne puisse s'en apercevoir.



Figure 6: Exemple de blisters (32)

- **Les Flacons**

En ce qui concerne les flacons, il existe plusieurs systèmes permettant d'en assurer l'inviolabilité.

Parmi ceux-ci, on a les systèmes d'opercule. Les opercules correspondent à des pastilles protectrices apposées sur le goulot du flacon, qui font alors office de témoin d'effraction. Elles peuvent être formées de plastique ou de matériaux complexes tels que l'aluminium. Une fois que cet opercule est percé ou enlevé, il sera, là aussi, impossible de le repositionner correctement.

Ils peuvent être posés selon plusieurs méthodes :

- Par pliage de l'aluminium autour du col du flacon
- Par collage, voire soudure, du film sur le contenant
- Par scellage de l'opercule : celui-ci va être exposé à un champ magnétique qui va ensuite induire son échauffement, sans entrer en contact avec l'opercule. La chaleur va, par conséquent, provoquer le scellage du flacon



Figure 7: Exemple de flacon muni d'un système d'opercule (32)

On retrouve également les bouchons équipés de bagues d'inviolabilité. Lors de la pose de ce bouchon, la bague se posera automatiquement sur la base du filetage du flacon. Ensuite, à la première ouverture, la bague d'inviolabilité sera brisée, le contenu du flacon ne sera alors plus garanti et le patient en aura conscience. De plus, l'un des avantages est de pouvoir utiliser normalement le bouchon après la première utilisation.



Figure 8: Exemple de flacon muni d'une bague d'inviolabilité (avant / après ouverture) (32)

- **Les Sachets**

Les sachets sont obtenus en emprisonnant une quantité définie de poudre entre 2 pellicules d'aluminium soudées entre elles à leurs périphéries. De ce fait, le patient pourra aisément détecter un sachet qui serait déjà ouvert.

b. Pour le conditionnement secondaire

- **« Pattes collées » et Bande arrachable**

Le principe de ce mode d'inviolabilité est d'associer 2 systèmes différents. Dans un premier temps, il est nécessaire d'utiliser des étuis spécifiques, possédant une ouverture munie d'une bande arrachable (bande prédécoupée dans le carton). Ensuite, à la fin du conditionnement, une étape supplémentaire viendra coller l'ensemble des pattes des étuis. Par conséquent, pour pouvoir les ouvrir, il faudra obligatoirement arracher cette bande décrite précédemment.

Le même mode de fonctionnement est également appliqué avec n'importe quel autre type d'étuis pré-découpés.

Ce système sera donc relativement visuel pour l'utilisateur et empêchera l'introduction d'éventuels médicaments falsifiés dans l'étui.



Figure 9: Exemple d'étuis dont les pattes sont collées et munis de bandes prédécoupées arrachables (avant / après ouverture) (32)

- **Étiquettes ou Stickers d'inviolabilité**

Ils existent plusieurs types d'autocollants « anti-effraction ». Néanmoins, tous fonctionnent de la même manière. Grâce à l'adhésif sécable qui les constitue, le patient ou n'importe quel acteur de la chaîne de distribution pourra facilement se rendre compte qu'une tierce personne a tenté de forcer l'ouverture du produit. Bien évidemment, ces étiquettes de sûreté devront être placées de façon à ce qu'elles soient coupées en deux lors de l'ouverture de l'étui.



Figure 10: Exemple d'un sticker de protection et d'inviolabilité (32)

II. SYSTEMES D'AUTHENTIFICATION

1) Principe et Définition

Le recours à l'utilisation de technologies d'authentification pour lutter contre la falsification des médicaments a été recommandé, dès février 2006, par l'OMS. Aujourd'hui, la qualité des médicaments falsifiés est devenue telle, que seul un examen approfondi permet de déceler la contrefaçon. De ce fait, la plupart des patients et des acteurs du circuit de distribution (grossistes, pharmaciens d'officine, ...) sont parfaitement incapables de différencier, seuls et avec certitude, la copie de l'original.

Les technologies d'authentification leur permettent alors de vérifier, de manière fiable, l'authenticité des produits qu'ils achètent. Ils ont ainsi la garantie que le médicament qu'ils ont devant eux est bien ce qu'il prétend être.

L'efficacité d'un dispositif d'authentification est donc principalement liée à sa capacité à ne pas être falsifié. Pour se faire, la technologie permettant le procédé d'authentification se doit d'être extrêmement difficile à imiter. De plus, le marqueur d'authentification doit être parfaitement compréhensible par l'utilisateur et ne doit pas prêter à confusion en cas de tentative de copie.

Parmi tous les systèmes d'authentification existants, ce sont ceux qui sont intégrés au produit lui-même pendant sa fabrication qui sont les plus efficaces. D'autres systèmes sont, quant à eux, directement placés sur l'étui du médicament. Dans ce cas précis, ils devront impérativement être couplés à un dispositif d'inviolabilité afin d'éviter la substitution du contenu de l'emballage.

Par ailleurs, il existe 2 familles de systèmes d'authentification :

- Les technologies visibles (dites « over »), détectables par les patients eux-mêmes ou par les acteurs intervenant tout au long de la chaîne d'approvisionnement
- Les technologies invisibles (dites « covert »), uniquement détectables par des personnes possédant la technique adéquate (fabricant, douanier, ...)

2) Les différents dispositifs d'authentification

Bien qu'il n'y ait pas de classification officielle établie, on peut, comme dit précédemment, répartir ces dispositifs en 2 familles liées à leurs types de technologie. En effet, il existe des dispositifs d'authentification « visibles » et d'autres « invisibles » : chacun présentant des avantages et des inconvénients. De ce fait, la stratégie de lutte contre la contrefaçon doit être cohérente et utiliser, de manière complémentaire, ces 2 familles de dispositifs.

a. Les dispositifs visibles (ou « over »)

Ces types de dispositif permettent à l'ensemble des acteurs de la chaîne de distribution, que ce soit les pharmaciens d'officine, les grossistes, les hôpitaux, mais également aux patients eux-mêmes de contrôler l'authenticité du médicament. Ceci est alors rendu possible par la présence d'indicateurs visibles, détectables et identifiables par les personnes concernées.

Ces dispositifs sont généralement positionnés sur l'emballage et le conditionnement secondaire du produit. Ceux-ci sont essentiellement utilisés pour les produits présentant un haut risque de falsification, notamment en fonction de leur prix ou de leur pays de distribution par exemple.

Ces technologies ont plusieurs avantages significatifs :

- Toutes les personnes intervenant dans la production et la distribution du produit peuvent aisément vérifier son authenticité
- La vérification du marqueur d'authentification ne nécessite aucune formation spécifique, ni aucun matériel particulier. N'importe qui peut donc effectuer le contrôle et s'assurer de l'authenticité du produit
- Elles ont pour effet de dissuader les éventuels contrefacteurs
- Elles participent à la sensibilisation du patient sur les risques de falsification des médicaments

Néanmoins, leur utilisation présente également plusieurs inconvénients, à savoir que :

- Il est obligatoire que le dispositif d'authentification soit couplé à un dispositif d'inviolabilité afin d'en garantir l'intégrité du contenu
- Le marqueur d'authentification doit être à usage unique
- La technologie employée doit être d'une assez grande fiabilité et que celle-ci soit absolument inaccessible au grand public. Ceci est d'autant plus vrai qu'à l'heure actuelle, les contrefacteurs disposent d'importants moyens financiers, et peuvent, dès lors, se fournir en matériel de haute technologie. C'est pourquoi, il est essentiel que les fabricants gardent un avantage concurrentiel technologique face aux contrefaçons, en améliorant ou en changeant régulièrement leurs technologies
- Il est très facile pour le trafiquant d'identifier le dispositif à contourner
- Pour être efficace, les personnes concernées doivent absolument faire la démarche de vérification du marqueur
- En cas de falsification avérée, le risque est d'induire un faux sentiment de sécurité chez le patient

Nous verrons ci-dessous différents dispositifs d'authentification visuels couramment rencontrés au niveau des industries pharmaceutiques.

- **Les Hologrammes de sécurité**

Un hologramme de sécurité correspond à un dispositif présentant un élément imprimé en 3 dimensions, dont l'aspect se modifie suivant l'angle d'observation. Celui-ci ne peut donc pas être photocopié, scanné ni photographié. De ce fait, de par la complexité de sa technologie, l'hologramme de sécurité ne pourra pas être reproduit frauduleusement et est, par conséquent, extrêmement difficile à falsifier correctement.

Ils peuvent être directement intégrés au conditionnement par le fournisseur (sur les étuis par exemple) ou être apposés par le fabricant ultérieurement. De plus, sa vérification est relativement simple et ne nécessite pas d'expertise particulière.

Ce type de dispositif est très largement utilisé pour garantir l'authenticité des étuis de médicaments, mais aussi des billets de spectacle, des passeports, des cartes de crédit ou des billets de banque.

Par ailleurs, en cas de tentative d'arrachage, certains hologrammes laissent une trace complètement indélébile sur l'étui, faisant apparaître le mot « VOID » (« VIDE » en anglais).



Figure 11: Exemple d'hologramme d'authentification (Liban) (32)

- **Les Guilloches de sécurité (ou « Graphismes de sécurité »)**

Les guilloches correspondent à des motifs fins et complexes, constitués d'éléments entrelacés et faisant apparaître des formes géométriques plus ou moins colorées. Ces éléments sont souvent associés à des effets supplémentaires lors de l'impression. Ces motifs uniques sont généralement obtenus en utilisant des logiciels informatiques adaptés.

En outre, la reproduction identique de ces guilloches étant strictement impossible sans le matériel adéquat, celles-ci permettent alors de garantir, dans une certaine mesure, l'authenticité du dispositif et du produit.

Cette technologie peut également être utilisée et apposée de différentes manières. Par exemple, on peut la retrouver en tant que fond d'impression, sur une zone pré-écrite ou discrètement sur une partie bien précise.



Figure 12: Exemple de motif guilloché

- **Les Encres spéciales de sécurité**

Les encres sont, elles aussi, considérées comme étant des procédés anti-contrefaçon à part entière. De plus, il existe de nombreux types d'encres différentes, disposant chacune de leurs spécificités : les encres UV, les encres Infrarouges, ou encore les encres OVI. Il est d'ailleurs possible de combiner ces encres pour accroître l'efficacité du système et rendre la contrefaçon plus difficile.

Les encres UV sont colorées mais restent indétectables à l'œil nu puisqu'il est impossible de les différencier des autres encres standards. Pour se faire, il faudra utiliser un appareil produisant des rayonnements UV (aux alentours de 350 nm). Ainsi, une fois exposées à ces rayonnements, ces encres deviennent alors complètement fluorescentes.

Néanmoins, cette technologie nécessite obligatoirement l'utilisation d'un tel équipement pour être efficace. Par conséquent, un patient seul ne pourra pas vérifier la conformité du médicament. De plus, bien qu'il soit impossible de reproduire les effets de ces encres, les trafiquants n'ont généralement pas de mal à se procurer ce type d'encre.

Il existe aussi des encres Infrarouges qui fonctionnent sensiblement de la même manière que les encres UV. La différence réside dans le fait qu'elles ne sont détectables qu'à une longueur d'onde différente.

En revanche, celles-ci sont globalement moins répandues que les encres UV.

Les encres OVI (pour « Optical Variable Ink ») sont, quant à elles, des encres présentant des éléments optiques variables. Cela signifie qu'elles ont la particularité de changer de couleur en fonction de l'angle d'observation, de leur inclinaison ou de l'éclairage. Cette technologie est assez coûteuse mais permet des changements d'image, de couleur ou de contraste. Malheureusement, cette méthode peut être contournée par les contrefacteurs en utilisant des encres ou des peintures émaillées.



Figure 13: Exemple d'encre de type OVI (sous 2 angles différents)

D'autres encres ne réagissent qu'au contact de pièces en métal, principalement composée de cuivre. Ce type d'encre est appelé « Coin Reactive Ink ». Le pigment de cette encre est quasiment invisible et ne révélera une couleur grise que lorsque l'utilisateur le frotera à l'aide de cette pièce (ou de n'importe quel objet similaire). Ce réactif offre alors un moyen simple pour réaliser le contrôle. Généralement un texte ou un logo apparaît lors du « grattage », attestant ainsi de la bonne authenticité du médicament.



Figure 14: Exemple d'encre de type « Coin Reactive Ink » (33)

Enfin, un dernier type d'encre existe : ce sont les encres thermochromiques. Ces encres ont l'avantage de changer de couleur en fonction de la température. Généralement, le changement se fait d'une couleur foncée vers l'invisible lorsque la température augmente. La plupart des encres thermochromiques sont complètement réversibles, c'est-à-dire que l'encre revient à sa couleur d'origine une fois que la température a diminué.

Néanmoins, certaines encres irréversibles sont également disponibles. En revanche, on aura plutôt tendance à les utiliser pour tracer les excursions de températures, au cours des transports par exemple.



Figure 15: Exemples d'application pour des encres thermochromiques (34)

b. Les dispositifs invisibles (ou « covert »)

Dans le cas des dispositifs invisibles, l'authentification peut se faire grâce à la présence d'un marqueur spécifique qui n'est pas visualisable par les patients. En effet, seuls certains acteurs bien identifiés sont capables de détecter ces marqueurs. En principe, il s'agit généralement des fabricants eux-mêmes, des pharmaciens ou des douaniers par exemple. Néanmoins, ces personnes doivent obligatoirement disposer de formations et de moyens techniques adaptés pour pouvoir vérifier l'authenticité, voire l'identité, du médicament. De tels marqueurs peuvent être placés à l'intérieur même du produit ou au niveau de son emballage.

Ce genre de technologies possède différents avantages :

- Ces dispositifs sont généralement fiables, plutôt simples et relativement peu coûteux à mettre en place
- Elles offrent l'opportunité aux titulaires de l'AMM et aux fabricants de déceler avec certitude les médicaments falsifiés
- Il est impossible que le trafiquant puisse détecter la présence du dispositif d'authentification

Par ailleurs, leur utilisation présente aussi divers inconvénients, tels que :

- Pour vérifier l'authenticité du produit, les méthodes applicables aux dispositifs invisibles sont globalement plus contraignantes à réaliser que le simple contrôle visuel d'un dispositif
- Le patient n'est plus du tout sensibilisé sur les risques potentiels que présente la falsification des médicaments
- Enfin, l'efficacité de ces technologies est particulièrement liée à l'incapacité des contrefacteurs à détecter la présence du marqueur ou d'identifier sa nature. De ce fait, il sera nécessaire de préserver l'ensemble des informations sensibles : leur « fuite » mettrait alors en danger l'efficacité du système anti-contrefaçon.

Nous allons voir, ci-après, différents types de dispositifs d'authentification invisibles fréquemment utilisés par les industries pharmaceutiques.

- **Les Traceurs chimiques**

Les traceurs chimiques peuvent être directement intégrés au produit lui-même ou, plus souvent, au niveau des constituants de son conditionnement. Ceux-ci n'impliquent aucune modification visible ou technique des médicaments et garantissent alors une authentification discrète tout au long de leur vie.

Ces marqueurs, pouvant être issus des nanotechnologies, sont complètement invisibles à l'œil nu. De plus, ils permettent d'attribuer à chaque produit marqué une signature chimique ou un code optique unique. Véritable ADN du produit, ces traceurs ne pourront être identifiés qu'en utilisant des lecteurs adaptés.

Ces marqueurs sont intégrés de 2 manières différentes, au cours de la production : soit directement incorporés dans la masse du composant, soit positionnés en surface d'un emballage.

Des solutions contenant des marqueurs prêts à l'emploi peuvent, par exemple, être mélangées à l'un des composants du produit. Les traceurs chimiques sont alors intégrés pendant le cycle de fabrication, et cela sans modifier le processus global. Puisque cette intégration est réalisée de manière homogène et invisible, le produit est ainsi marqué durablement. Ce système d'authentification est également applicable pendant la fabrication de l'emballage (sur les étuis, les étiquettes de sécurité, ...) destiné à conditionner le médicament, quel que soit la matière (pâte à papier, peinture, matières plastiques, ...). Le fait de travailler sur le conditionnement extérieur permet de plus facilement contrôler son identité à travers la chaîne de distribution.

Par ailleurs, il est aussi possible d'utiliser des solutions qui sont mélangées à diverses encres de marquages, adaptées à tous les types de surface. De telles solutions permettront d'authentifier les produits grâce aux traceurs présents dans l'encre. De ce fait, cette méthode utilise le mode d'impression « jet d'encre » comme vecteur afin de fixer ces marqueurs. Cette technique est d'autant plus pertinente que le mode « jet d'encre » est couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique lors de l'impression d'une référence,

d'un data matrix, d'un logo ou d'un code à barres par exemple. En incorporant des marqueurs à cette encre, un code unique et spécifiquement identifiable par un lecteur dédié est intégré pendant l'étape d'impression. C'est ceci qui permettra l'authentification ultérieure du produit. De plus, cette technologie peut être couplée à n'importe quelles encres spéciales vues précédemment (encres UV, IR, ...).

- **Les Cryptoglyphs®**

Parmi les innovations récentes, une société suisse a développé une technologie unique. Celle-ci ne demande pas d'ajouter d'éléments d'authentification supplémentaires et permet d'imprimer des marques invisibles sur l'ensemble des conditionnements primaires ou secondaires. Ces marques ne peuvent être effacées ou modifiées puisqu'elles sont invisibles et présentes sur la totalité de l'emballage. (30)

Cette méthode singulière fonctionne en imprimant de nombreux micro-points sur les emballages. Ces micro-points sont ensuite confondus avec les imperfections du support et sont alors indétectables à l'œil nu. L'ensemble des points imprimés permettent de former une signature unique et absolument inviolable. Il est également possible d'y faire figurer des informations sur le produit telles que sa date de production ou son marché de destination. Cette spécificité liée au camouflage des points imprimés n'est pas encore très répandue parmi les industries pharmaceutiques mais reste une solution fiable, efficace, peu coûteuse et facile à mettre en œuvre.

La détection se fait, n'importe où, à l'aide d'un simple ordinateur équipé d'un logiciel capable de détecter et d'analyser des signaux ultra-redondants et possédant un faible rapport signal/bruit de fond.

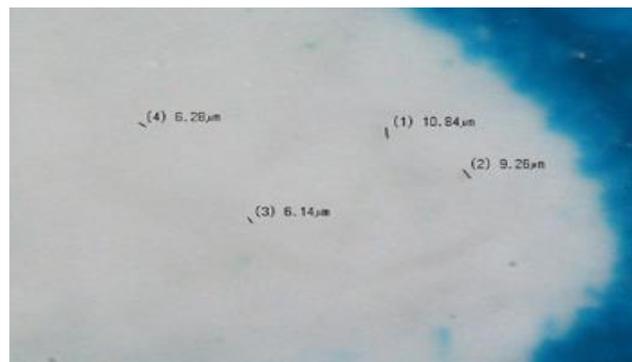


Figure 16: Exemple de Cryptoglyph® imprimé (< 10 µm) (31)

3) Vers une standardisation des dispositifs d'authentification ?

Actuellement, chaque industriel dispose d'une large variété de dispositifs d'authentification pour sécuriser ses médicaments, qu'ils soient visibles ou invisibles. Leur choix sera ainsi déterminé en fonction de critères techniques et budgétaires spécifiques comme son efficacité, son coût d'installation, sa facilité d'utilisation ou l'impact économique de la contrefaçon sur le produit considéré.

Par conséquent, il est donc évident qu'aucun système d'authentification n'est capable de s'imposer de manière universelle. Toutes les approches tiennent compte des caractéristiques propres au médicament, à sa zone de production ou à sa zone de commercialisation.

Par ailleurs, la Commission Européenne a particulièrement mis en avant la diversification de ces technologies comme étant un argument en faveur de l'efficacité globale du système. C'est pourquoi, il a été démontré que le fait de standardiser à grandes échelles les types de dispositifs utilisés risquerait de faciliter le travail des trafiquants. En outre, un grand nombre de technologies différentes diminue sensiblement le risque de falsification des médicaments. De plus, l'efficacité de ces dispositifs est très fortement dépendante de l'avancée technologique que les fabricants arrivent à garder sur les contrefacteurs, notamment en changeant et en améliorant régulièrement leurs procédés.

L'absence de standardisation reste donc un atout majeur pour lutter contre la falsification des médicaments.

III. SYSTEMES DE TRAÇABILITE

1) Principe et Définition

La traçabilité des produits de santé est absolument primordiale. En effet, celle-ci permet, non seulement, de lutter contre la contrefaçon mais permet également de résoudre des problématiques liées à la sécurité sanitaire, en pouvant notamment remonter, de manière progressive et fiable, jusqu'à la source du problème (suite à une anomalie constatée chez le patient par exemple). Les autorités et les fabricants doivent alors être capables de retrouver un produit tout au long de sa vie, que ce soit au niveau de sa localisation physique, ou que ce soit au niveau de l'historique de son parcours.

En plus de cela, une traçabilité fiable des médicaments permettra aussi d'améliorer progressivement certains aspects non négligeables. En outre, celle-ci pourra permettre de lutter efficacement contre la fraude au remboursement (notamment en France et dans les pays où une Assurance Maladie est bien développée), de détecter automatiquement un éventuel produit périmé, ainsi que de réduire les risques d'erreur liés au dosage et à la dispensation.

Dans les faits, les dispositifs de traçabilité efficaces nécessitent la combinaison de plusieurs éléments, tels que des systèmes d'identification, de collecte et d'enregistrement des informations. Par ailleurs, pour être réellement efficient, l'ensemble de ces données devra être facilement et rapidement accessible en cas de demande.

L'identification est une notion correspondante à la différenciation d'un produit par rapport aux autres, présents dans un même lot. En pratique, cette fonction peut être remplie par un code à barres ou un numéro unique. La mise en place d'un système d'identification est donc une étape nécessaire avant de pouvoir tracer un médicament. De plus, l'identification ne garantit en aucune façon l'authenticité d'un produit : cette garantie nécessite

obligatoirement un dispositif complet d'authentification. Par exemple, il serait facile de photocopier un code à barres ou dupliquer un numéro déjà existant.

Dans le cas de la lutte contre la falsification des produits de santé, le principe de la traçabilité dépend du contrôle systématique du dispositif contenant les données. La comparaison de celles-ci avec les informations enregistrées dans une base de donnée centralisée et sécurisée permet de s'assurer de la conformité finale du produit. En outre, toute information erronée ou, le cas échéant, toute absence de marquage permettra d'émettre des doutes pertinents et, de ce fait, mettre en avant la présence d'un médicament falsifié.

2) Les différents dispositifs et supports de traçabilité

a. Les étiquettes avec numéro unique

Certains pays membres de l'Union Européenne ont déjà mis en place leur propre système de traçabilité. Trois états sont ainsi concernés : la Grèce, la Belgique et l'Italie.

Ces pays s'appuient sur des dispositifs anti-contrefaçons de traçabilité faisant intervenir des étiquettes numérotées de manière individuelle et unique. Les autorités de ces pays fournissent directement aux fabricants des séries d'étiquettes numérotées. Généralement, ces étiquettes comprennent le code d'identification des produits auxquelles elles sont destinées, un numéro chronologique ainsi que, le plus souvent, un numéro aléatoire pour rendre plus difficile la falsification.



Figure 17: Exemples d'étiquettes Italie (à gauche) et Belge (à droite)

En outre, les fabricants doivent conditionner les médicaments en disposant, sur chaque emballage secondaire, les étiquettes fournies et en s'assurant que la totalité des produits conditionnés possède bien une étiquette. Les fabricants doivent ensuite communiquer aux autorités concernées les données relatives à ces étiquettes, comme le nombre d'étiquettes disposées sur les produits, celles qui ont été détruites, celles qui n'ont pas été utilisées, et allant parfois jusqu'à une réconciliation complète. De cette façon, en analysant ces informations, les autorités pourront tracer les médicaments destinés à leur marché et ainsi lutter efficacement contre la contrefaçon.

Une telle organisation est précurseur en ce qui concerne le suivi des produits de santé et la lutte contre la falsification des médicaments.

b. La « Radio Frequency IDentification » (RFID)

La technologie et le principe de l'identification par radiofréquence permet d'identifier un produit donné et d'enregistrer certaines informations le concernant. Le mode de fonctionnement consiste à placer, sur le médicament ou sur son emballage, un élément (telle qu'une étiquette par exemple) qui permettent d'émettre des ondes radio. Ces ondes peuvent ensuite transmettre l'information qu'elles contiennent à un lecteur capable de les interpréter.

L'un des principaux avantages est qu'il est possible de lire ces étiquettes à travers les différentes couches de matériaux, comme les cartons, les emballages plastiques ou la peinture.

Néanmoins, bien que cette technologie de RFID aurait pu être utilisée dans la lutte contre les contrefaçons, celle-ci n'a finalement pas été retenue par l'OMS et les laboratoires pharmaceutiques. En effet, l'Identification par Radio Fréquence possède certains inconvénients tels que l'interaction des ondes avec les métaux et les liquides qui perturbent la lecture, le coût élevé de ce type d'étiquettes (environ 30 centimes d'euros / unité) ainsi que le manque d'harmonisation des standards. Cependant, ce procédé peut parfois présenter un intérêt ponctuel par rapport au marquage logistique de certaines caisses ou de certaines palettes, mais en aucun cas dans un but d'identification et de traçabilité des médicaments.

c. Le Datamatrix

Le code Datamatrix est une technologie utilisant un code-barres bidimensionnelle (2D) à haute densité. Ce code est constitué d'une matrice composée de points ou de carrés juxtaposés, permettant alors de coder et de contenir une quantité importante d'informations sur une surface relativement réduite (1cm² en moyenne). Parmi ces données, on retrouve régulièrement les mentions variables comme les codes produits, les numéros de lot, les dates de fabrication et/ou de péremption et, le cas échéant, les numéros de série. Ce n'est donc pas un système d'authentification.

En outre, ce système de codification présente l'avantage d'être, à la fois, complètement robuste et très satisfaisant au niveau de son coût (environ 0,20 centimes d'euros / unité).

L'utilisation de ce type de codification pour tracer les produits de santé qui ont une AMM est déjà obligatoire dans certains pays. De plus, avec la Directive Européenne 2011/62/UE, d'ici 2016, l'ensemble des pays membres de l'UE seront contraints d'adopter ce type de dispositif (à l'exception de la Grèce, de l'Italie et de la Belgique qui n'y seront obligés qu'en 2023, au plus tard).

Par ailleurs, l'OMS s'est positionnée favorablement par rapport à l'utilisation du code Datamatrix en tant que dispositif de traçabilité des médicaments. Néanmoins, sa mise en place a d'importantes répercussions sur l'ensemble de la chaîne de distribution. En effet, l'utilisation du code Datamatrix impacte fortement les industries puisque celles-ci doivent investir pour équiper leurs lignes de conditionnement (impression du code, vérification de sa présence et de son contenu, ...) et créer des bases de données centralisées regroupant l'ensemble des numéros de série présents sur les étuis.



Figure 18: Exemple de code Datamatrix standard

Le code Datamatrix a donc l'avantage de permettre la réalisation de rappel de lots efficaces en cas de besoin, de sécuriser la distribution jusqu'au patient, lutter contre la falsification des médicaments et, de manière plus générale, suivre l'ensemble du flux de ces produits.

De plus, il permet également de marquer individuellement chaque emballage secondaire, prérequis nécessaire à la bonne traçabilité des médicaments.

En revanche, ce dispositif présente un inconvénient notable : il est impossible pour l'utilisateur de lire ce code à distance. Le lecteur devra impérativement être proche du produit concerné.

3) La Sériation

a. Etat des lieux

Aujourd'hui, la majorité des pays européens (hormis la Belgique, l'Italie et la Grèce vus précédemment) ont des systèmes de traçabilité des médicaments qui ne tiennent compte que de la notion de lots. Généralement, un code barre comprenant notamment le code produit est lu au niveau de la pharmacie. Néanmoins, cette lecture n'est pas forcément systématique et reste extrêmement variable en fonction des pays. Les numéros de lots et les différentes autres mentions variables (date de péremption / date de fabrication) sont, quant à eux, clairement marqués sur les emballages primaires et secondaires (le plus souvent par embossage, par impression en jet d'encre ou par impression laser).

Par ailleurs, l'utilisation d'un dispositif de traçabilité harmonisé au sein de l'Union Européenne, reposant sur un mode de codification standardisé, a été jugé nécessaire. Ainsi, le code-barres en 2 dimensions de type Datamatrix a finalement été adopté par la Commission Européenne comme étant le support de traçabilité officiel, en étroite concertation avec les experts mandatés et l'EFPIA. Celui-ci est facile à lire, robuste et permet d'intégrer un nombre important d'informations.

Demain, avec la mise en place de la sériation prévue par la Directive « Médicaments Falsifiés », la traçabilité des médicaments devrait se faire à l'unité près, c'est-à-dire à l'échelle même de la boîte.

b. Mode de fonctionnement

Pour pouvoir réaliser ce type de suivi, un numéro de série (alphanumérique) unique et aléatoire est attribué à chaque étui, lors de la production : c'est le principe de la sérialisation. De plus, les éléments primordiaux comme le code produit, le numéro de lot ou comme la date de péremption sont également intégrés au dispositif. Ce type de codification permettra donc de faire figurer toutes ces données sur chaque produit, et de les lire systématiquement. Celles-ci seront, en parallèle, enregistrées au niveau d'une base de données centralisée.

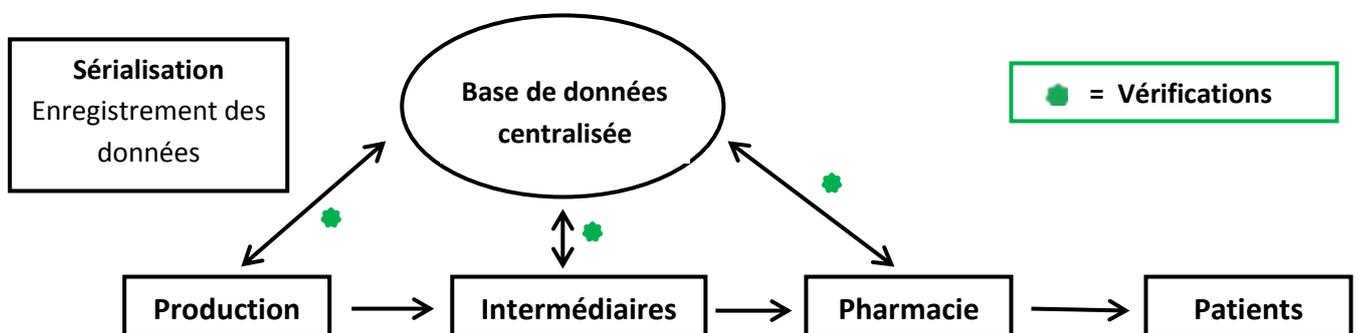


Figure 19: Schématisation du fonctionnement de la sérialisation

L'arrivée de la traçabilité à l'unité près présente les mêmes avantages que n'importe quel autre système de traçabilité classique mais se fait de manière plus précise et plus fiable. Elle permet notamment d'améliorer significativement les processus de rappel de lot, de diminuer les erreurs de dispensation liées au dosage ou à la péremption du produit, de lutter contre les fraudes et, bien évidemment, de lutter aussi contre la contrefaçon et la falsification des médicaments.

En outre, un moyen de contrôle des numéros de série devra être installé dans chaque point de distribution, et ceci dans tous les états-membres. A chaque dispensation de médicament, le logiciel de lecture se demandera automatiquement si cette boîte ne fait pas l'objet d'un rappel de lot ou si celle-ci n'est pas déjà périmée. En cas d'information erronée ou d'absence d'information, la mise en évidence d'une éventuelle contrefaçon sera d'autant plus aisée. Quel que soit le marché sur lequel il sera distribué, chaque produit aura son propre numéro d'identification, ce qui permettra de suivre précisément son parcours.

c. Difficultés de mise en place

L'exigence de mise en place de la sérialisation a posé de nombreuses difficultés d'adaptation, notamment pour les industries pharmaceutiques et les façonniers qui conditionnent les médicaments. En effet, l'obligation de déployer progressivement ce dispositif d'ici 2018 présente de nombreux enjeux, principalement au niveau économique.

C'est pourquoi, l'une des difficultés rencontrées est de mettre en place ce projet sur chaque ligne de conditionnement, sans paralyser la production pour les marchés concernés. Que ce soit pour installer les équipements, pour les qualifier ou pour y former le personnel, ce projet nécessite d'arrêter plusieurs fois les lignes. Si, à cela, on rajoute le coût d'achat de ces équipements à proprement parlé, la sérialisation dévient vite un investissement extrêmement important pour l'entreprise et contribue à augmenter ses coûts de production. De plus, le manque d'harmonisation au niveau européen fait que tous les pays ne sont complètement égaux face à cette nouvelle exigence. En revanche, certains pays qui possédaient déjà leur propre dispositif de traçabilité bénéficient d'un délai supplémentaire, allant jusqu'à 2023 contre 2018 pour les autres. Ceci complexifie d'autant plus la standardisation et la mise en place de la sérialisation en Europe.

4) L'Agrégation en perspective

Les acteurs européens du secteur pharmaceutique partagent un avis commun : le processus de sérialisation n'est qu'une étape préliminaire avant la mise en place de l'agrégation, d'autant plus que la FDA a d'ores et déjà fait savoir qu'elle se penchait sérieusement sur la question. L'agrégation est l'évolution finale d'un système de traçabilité puisqu'il sera alors possible de suivre et de contrôler l'ensemble de la chaîne de distribution. En effet, le dispositif d'agrégation permet d'identifier unitairement chaque caisse et, à terme, chaque palette. Celui-ci fonctionne de la même manière que la sérialisation mais appliquée au niveau des caisses et des palettes : tout comme les étuis, ces dernières disposeront d'un numéro unique et connu. De ce fait, le fabricant saura, avec certitude, quels étuis sont disposés dans quelles caisses et sur quelles palettes.

Finalement, les autorités et les industriels seront alors capables d'assurer une traçabilité complète des médicaments sur le marché.

Parmi les difficultés rencontrées, une de celles majeures correspond à la reconstitution fiable des palettes agrégées en cas de dysfonctionnement. En effet, si un étui anomal est détecté par le module d'agrégation lors de l'encaissage, la difficulté sera de cibler cet étui pour l'évincer de la caisse et faire comprendre au système que l'étui en question n'y est plus présent. A l'heure actuelle, la seule solution envisageable est de réaliser cette opération manuellement. Ceci n'est alors pas sans conséquences d'un point de vue qualité (risque d'erreurs humaines) et économique (baisse du rendement synthétique).

Par ailleurs, à l'instar de la sérialisation, la mise en place future de l'agrégation sera une nouvelle source d'investissements pour les laboratoires pharmaceutiques. C'est pourquoi, de plus en plus d'entreprises commencent à anticiper cette exigence, en abordant dès à présent la question. Certaines commencent même par installer des lignes-pilotes sur leurs sites de production.

IV. INSTALLATION ET SUIVI DES EQUIPEMENTS

Ces nouvelles exigences, définies par la directive européenne « Médicaments Falsifiés », ont toutes un point commun : elles nécessitent l'adaptation des équipements déjà existant ou l'installation et la mise en fonctionnement de nouveaux, de façon à pouvoir satisfaire la réglementation. De plus, les industriels ne disposent généralement pas encore des différentes technologies nécessaires.

Parmi ces aménagements, on retrouve par exemple :

- l'acquisition d'un nouveau module de sérialisation doté d'un logiciel permettant de communiquer avec une base de données centrale
- l'adaptation du système de collage des étuis (voire la mise en place d'un nouveau), ou encore l'installation d'équipement permettant de poser des bagues d'inviolabilité sur les flacons
- l'ajout d'une étape à la fin du conditionnement, pour déposer des hologrammes d'authentification sur les étuis

Cependant, toutes ces installations sont réalisées dans un cadre bien spécifique et sont, dès lors, soumis à la réglementation régissant l'industrie pharmaceutique. En effet, ce secteur doit impérativement respecter de nombreuses exigences, notamment celles énoncées dans les BPF. C'est pourquoi, ces projets d'installation doivent être entièrement maîtrisés, et ceci depuis leur conception jusqu'à leur utilisation finale.

De ce fait, ce quatrième chapitre présentera les différentes étapes susceptibles d'être rencontrées au cours de n'importe quel projet d'installation ou de modification d'équipements dans un contexte BPF. Une attention particulière sera également portée sur les notions de qualification et de validation.

1) Initiation du projet

a. Expression des besoins et sélection du fournisseur

Lors de l'initiation du projet, l'idéal est de commencer par désigner un chef de projet auquel on associe une équipe projet. Cette équipe doit rassembler les représentants de chaque partie prenante au projet : utilisateurs finaux, Qualité, Maintenance, Informatique, etc. Le responsable sera, quant à lui, chargé d'organiser des réunions régulières ainsi de planifier et d'orchestrer le déroulement des opérations.

Une fois l'équipe formée, il est primordial de bien exprimer les besoins nécessaires à ce projet. Pour se faire, il est nécessaire de les définir de façon claire, exhaustive et précise, en prenant en compte l'ensemble des points de vue. Un cahier des charges formalisant tout cela est alors rédigé. Celui-ci est composé de différentes parties standardisées (parties techniques, législatives, administratives, ...).

Ce cahier des charges servira ensuite de document de référence pour lancer un appel d'offre. Cet appel d'offre a pour but de sélectionner et de choisir le fournisseur ou le prestataire correspondant aux besoins précédemment exprimés. Cette sélection se base notamment sur des critères techniques, économiques et qualité définis à l'avance dans le cahier des charges. Une fois accepté, le prestataire s'engage à respecter l'ensemble des éléments mentionnés dans ce cahier.

b. Qualification de Conception (QC)

La Qualification de Conception correspond à la justification documentée des différents choix techniques et réglementaires exprimés dans le cahier des charges. C'est, en fait, l'étape initiale de la qualification. A travers l'étude de la documentation associée, elle vise à s'assurer que tous les besoins sont bien pris en compte dès l'initiation du projet, que ceux-ci sont correctement mis en œuvre tout au long du développement et que l'équipement considéré convient parfaitement aux usages auxquels il est destiné. Cette qualification permet de détecter d'éventuelles anomalies afin de les corriger le plus tôt possible. Ceci permet alors d'éviter les dérives budgétaires et réglementaires ainsi que de prévenir la perte de temps par rapport au planning fixé.

2) Qualification de l'équipement

a. Définition

Une fois installé selon les exigences définies par le cahier des charges, l'équipement doit ensuite être qualifié par l'industriel. C'est une étape obligatoire, décrite en détail dans la ligne directrice 15 des BPF « Qualification et Validation ».

De manière générale, la qualification d'un équipement correspond à l'établissement d'une preuve documentée, pour une utilisation spécifique et selon des critères d'acceptation définis à l'avance, afin de s'assurer que celui-ci fonctionne de façon reproductible, fiable et conformément à ses intentions conceptuelles. La qualification doit être impérativement réalisée par des personnes formées avant de pouvoir déclarer l'équipement comme étant qualifié, opérationnel et sous contrôle.

Par ailleurs, toutes les activités de qualification doivent être planifiées. Les éléments clés du programme de qualification doivent être clairement définis et documentés dans un Plan Directeur de Qualification ou tout autre document équivalent. (35)

b. Prérequis facultatifs : la FAT et la SAT

La FAT (pour « Factory Acceptance Test ») et la SAT (pour « Site Acceptance Test ») sont 2 étapes préliminaires à la qualification même. Néanmoins, bien qu'elles aient de plus en plus souvent lieu, celles-ci ne sont pas encore obligatoires d'un point de vue réglementaire et restent donc facultatives.

La FAT correspond à une première série de tests qui sont entièrement réalisés chez le fournisseur en présence du client. La SAT, quant à elle, correspond à des tests effectués par le fournisseur directement sur le site de production. Ces 2 étapes permettent ainsi d'écarter un appareil défectueux dès sa fabrication, de s'assurer que l'équipement fournis fonctionne correctement et, par conséquent, servent de base documentée à sa réception et à son acceptation finale par le client.

c. Qualification d'Installation (QI)

La qualification d'installation a pour objectif de vérifier l'adéquation entre l'équipement et les différents documents techniques afin de s'assurer que cet équipement, tel qu'il a été installé, est bien conforme aux spécifications initiales et aux recommandations du fabricant. C'est donc une vérification statique de l'installation.

Par conséquent, cette étape permet de compiler et d'étudier l'ensemble des documents fournis par le prestataire (plans, fiches techniques des composants, certificats d'étalonnage des organes de mesure, notices d'entretien et de maintenance, rapport d'implantation sur site, ...). Lors de celle-ci, on va également garantir la bonne connexion de l'équipement aux autres systèmes et vérifier que les raccordements nécessaires ont correctement été réalisés (eau, électricité, mécanique, ...). De plus, on va généralement en profiter pour identifier et numérotter les différents composants de l'équipement ou du système.

d. Qualification Opérationnelle (QO)

La qualification opérationnelle a pour objectif de vérifier que l'équipement, tel qu'il a été installé, fonctionne comme prévu sur toute la gamme d'exploitation (35), c'est-à-dire qu'il fonctionne conformément aux spécifications de l'utilisateur déterminées pendant la phase de conception. Pour se faire, des tests dynamiques à vide sont effectués.

Parmi ces tests, on retrouve essentiellement :

- Des tests fonctionnels en situation nominale. Au cours de ceux-ci, on testera le comportement de l'appareil lorsqu'il est mis sous tension / hors tension ou encore le déroulement des automatismes normaux
- Des vérifications mécaniques, électriques ou pneumatiques selon les cas avec, par exemple, des essais de vibration, de tenue des matériaux en action mécanique, ...
- Des vérifications de l'instrumentation : étalonnage des capteurs et des sondes, contrôle des systèmes d'enregistrement, ...
- Des tests de stress et de sécurité : simulation d'une panne électrique, vérification des alarmes et des systèmes de verrouillage, ...
- Des tests de fonctionnement en mode dégradé, c'est-à-dire à la reprise en mode manuel d'équipements en défaut électronique

Par ailleurs, dès la qualification opérationnelle, il est nécessaire d'anticiper l'étape suivante qui est composée de tests en situation réelle. C'est pourquoi, les représentants des services concernés commencent par rédiger les nouvelles procédures et modes opératoires ou par modifier ceux déjà existants. En effet, avant de débiter ces tests, il faut que les utilisateurs et le personnel soient suffisamment formés pour pouvoir prendre en main le fonctionnement de l'équipement et l'utiliser correctement. Ces procédures serviront alors de base à cette formation.

e. Qualification des Performances (QP)

La qualification des performances a pour objectif de vérifier que l'équipement, toujours tel qu'il est installé, fonctionne de manière efficace et reproductible ainsi de s'assurer que les opérations qu'il accomplit sont bien conformes à ce qui est attendu, en accord avec les critères d'acceptation prédéterminés. Ainsi, cette étape fait intervenir des tests dynamiques mais en présence de charge, contrairement à la qualification opérationnelle.

Ces tests fonctionnels visent, entre autres, à contrôler qu'il n'y a pas de dérive dans le temps ; des études de tendance sont ainsi mener sur l'installation en activité. Les tests effectués dépendent essentiellement du type d'équipement considéré (tests de cadencement machine, tests sur le déroulement des recettes ou des cycles, tests d'étanchéité, ...).

Quoiqu'il en soit, pour n'importe quelle phase de la qualification, l'enregistrement des données brutes reste indispensable. Ces données doivent être conservées et analysées au sein de bilans réalisés entre chaque étape. Des rapports (intermédiaires puis finaux) reprennent les tests effectués ainsi que les conclusions associées. Ceux-ci doivent ensuite être conservés par l'industriel. Ces données serviront à apporter aux autorités compétentes la preuve documentée que l'équipement est parfaitement maîtrisé, en vue de produire des médicaments conformes aux spécifications établies.

3) Validation de l'environnement de l'équipement

La notion de validation équivaut à celle de qualification mais concernera uniquement l'environnement de l'équipement ou du système considéré. En outre, il existe 4 types de validation :

- La validation d'un procédé,
- La validation d'une méthode analytique,
- La validation d'une méthode de nettoyage,
- La validation d'un système informatisé.

Ces différentes validations dépendront bien évidemment du type et de la fonction de l'équipement qui est installé. Par exemple, les équipements susceptibles d'entrer en contact direct avec le produit (comme ceux nécessaires au mélange et à l'intégration de traceurs chimiques au cours de la fabrication) seront concernés par les validations de nettoyage et de la méthode analytique associée. En effet, ces 2 types de validations touchent essentiellement les problématiques liées aux contaminations croisées et à celles liées aux contaminations microbiologiques.

En revanche, un équipement qui intervient au niveau des conditionnements secondaires ou tertiaires (tel qu'un module de sérialisation) sera surtout impacté par la validation de ses systèmes informatisés. Ce type de validation est détaillé dans une ligne directrice spécifique des BPF : la L.D. 11 « Systèmes Informatisés » qui est essentielle compte-tenu de l'omniprésence et de la criticité de ces systèmes.

Par ailleurs, comme pour la qualification, l'ensemble des activités de validation doivent être planifiées. Les éléments clés du programme de validation doivent ainsi être clairement définis et documentés dans un Plan Directeur de Validation ou dans tout autre document équivalent. (35)

Là aussi, l'enregistrement des données brutes reste primordial. Ces données doivent être conservées et compilées dans des rapports de validation, où figurent les conclusions des tests.

4) Suivi de l'équipement opérationnel

Une fois qualifiée et validée, l'installation devient alors opérationnelle. Néanmoins, des maintenances préventives et des vérifications périodiques doivent avoir régulièrement lieu. De plus, des modifications de l'équipement peuvent également être réalisées pour diverses raisons (adaptation à un nouvel appareil, gain de productivité, mise en place d'une CAPA, ...). Ces dernières doivent être évaluées et maîtrisées.

a. Maintenances préventives et Vérifications périodiques

Les maintenances préventives correspondent à des opérations effectuées à intervalles prédéterminés et qui ont pour but de diminuer la probabilité de défaillances survenant sur les installations en fonctionnement. Celles-ci permettent notamment d'augmenter la durée de vie des machines, d'augmenter leur fiabilité, de réduire les temps d'arrêts et les interventions coûteuses pour, finalement, améliorer la productivité globale.

Les vérifications périodiques sont également indispensables. Après mise en service de l'équipement, ces vérifications permettent de s'assurer, de manière régulière, que les performances de celui-ci demeurent toujours dans les limites de conformité fixées. Pour se faire, des séries de tests sont réalisés. Ainsi, une vérification périodique comprend la reconduite partielle ou totale de certains tests dynamiques (à vide ou en charge), c'est-à-dire aux étapes de QI et de QP. Parmi ces tests, on retrouve, par exemple, la vérification des instruments de mesure, des sécurités, de certaines fonctions nominales et de certains automatismes.

De plus, des bilans de synthèse des données brutes sont ensuite réalisés et archivés. La fréquence de ces vérifications périodiques est déterminée en fonction de la criticité du procédé ou des produits concernés.

b. Modifications de l'équipement et Requalification

Un équipement donné peut être amené à être modifié suite à un problème rencontré, à un transfert critique (déménagement de l'installation) ou à une demande volontaire de la part des utilisateurs. Il est alors nécessaire d'encadrer ces changements afin d'en mesurer l'impact sur le fonctionnement normal de l'appareil. C'est pourquoi, ceux-ci sont généralement suivis par l'intermédiaire d'un « change control ».

Ces « change control » permettent de centraliser et d'évaluer les différents éléments en lien avec la modification apportée : le type d'équipement, la raison du changement, les travaux à réaliser, leur délais, l'impact qualité, ...

Par conséquent, une modification effectuée sur un équipement qui a, au préalable, été qualifié entrainera obligatoirement une requalification de celui-ci. Cette requalification correspond à la reconduite (partielle ou totale selon la criticité) de toutes les phases de la qualification initiale, c'est-à-dire, à la fois, des tests réalisés en statique (ceux de la QI) et en dynamique (ceux de la QO et de la QP).

Les bilans de synthèse comprenant les résultats de ces tests doivent, comme précédemment, être joints aux « change control » et archivés pour conservation.

Par ailleurs, dans certains cas, il est également possible qu'il y ait besoin de revalider certaines méthodes ou systèmes associés. Cette revalidation doit se dérouler de la même manière que lorsque l'on effectue une validation initiale.

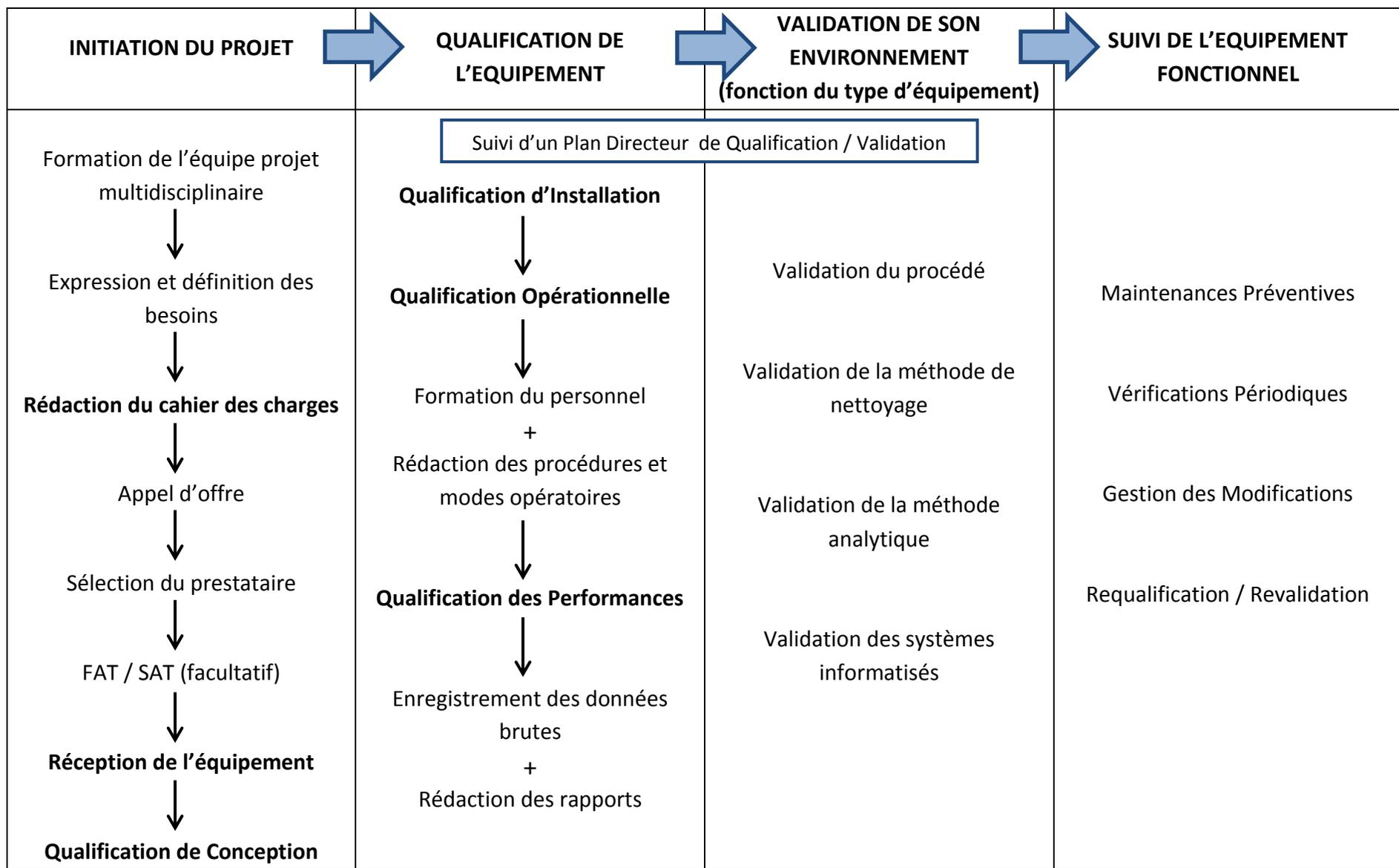


Tableau 2: Stratégie générale d'installation et de suivi d'un équipement

CONCLUSION

La contrefaçon et la falsification des produits de santé apparaissent donc comme l'une des principales préoccupations de la dernière décennie. Ceci est d'autant plus inquiétant que la progression de ce fléau au niveau mondial reste spectaculaire ; toutes les zones géographiques (Europe, Amérique, Asie ou Afrique) étant concernées. De surcroît, cette tendance a bien été confirmée par les dernières statistiques établies et publiées par l'OMS et les différents services douaniers.

Ainsi, en Europe, les enjeux économiques et sanitaires que présente la protection des populations s'imposent alors comme l'une des politiques prioritaires de l'Union. C'est pourquoi, à travers l'adoption de sa directive traitant des médicaments falsifiés, la Commission Européenne espère bien lutter efficacement contre ce phénomène en sécurisant et en encadrant l'ensemble du circuit emprunté par les produits de santé, depuis leur fabrication jusqu'à leur distribution et leur dispensation.

Ces mesures comprennent, entre autres, la définition d'un statut juridique clair pour les médicaments falsifiés, le renforcement du contrôle de la chaîne de distribution et de l'approvisionnement en matières premières, ou encore l'encadrement et l'harmonisation de la vente sur internet. Par ailleurs, cette directive introduit également des notions et des exigences réglementaires bien spécifiques, notamment en matière de conditionnement. En effet, celle-ci prévoit la mise en place de dispositifs de sécurité et de traçabilité inédits pour les industries pharmaceutiques. De tels systèmes ont pour but d'assurer l'authentification, l'inviolabilité et/ou la traçabilité du produit afin de sécuriser son utilisation.

Dès 2018, les mesures prévues par cette directive devront être appliquées par l'ensemble des laboratoires concernés. En effet, initialement adoptée le 8 Juin 2011 par le Parlement et le Conseil de l'UE, ce texte européen définit les objectifs à atteindre mais également leurs délais d'exécution.

Finalement, cette directive 2011/65/UE, première en Europe, témoigne d'une réelle prise de conscience de la part des autorités compétentes. Ces dernières réalisent aujourd'hui le risque qu'encourent l'ensemble des populations confrontées à cette contrefaçon, dépassant les simples frontières européennes.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) **Code de la Santé Publique**, version consolidée au 3 Avril 2015 [En ligne]
<http://legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>
- (2) **INSEE**, Définition de la « contrefaçon » [Site internet]
<http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/contrefacon.htm>
- (3) **OMS**, contrefaçon de médicaments [Site internet]
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/fr/>
- (4) **Journal officiel de l'Union Européenne**, Directive européenne 2011/62/UE du 8 Juin 2011 [En ligne]
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_fr.pdf
- (5) **Pharmaceutical Security Institute**, “2011 situation report”
- (6) **IRACM**, Enjeux de la lutte contre les faux médicaments [Site internet]
<http://www.iracm.com/enjeux/>
- (7) **Interpol**, Opérations « Pangea » [Site internet]
<http://www.interpol.int/fr/Crime-areas/Pharmaceutical-crime/Operations/Operation-Pangea>
- (8) *Report on EU customs enforcement of intellectual property rights. Results at the EU border, 2011*
- (9) **Food and Drug Administration**, United States of America [Site internet]
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm291960.htm>
- (10) **The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency**, United Kingdom [Site internet] <http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/>
- (11) **Pharmacy Board**, Kenya [Site internet]
http://pharmacyboardkenya.org/?id=32&searched=zydolam&advsearch=oneword&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1
- (12) **IRACM**, « Opération Vice Grips 2 », Communiqué de presse, 20 Juillet 2012
- (13) **State Food and Drug Administration**, People's Republic of China
- (14) **Tanzania Food and Drugs Authority**, United Republic of Tanzania

- (15) **SafeMedicines**, “Counterfeit Drugs - The Illicit Public Health Threat” [Site internet]
<http://www.safemedicines.org/learn.html>
- (16) **FDA**, “FDA Initiative to Combat Counterfeit Drugs” [Site internet]
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm180899.htm>
- (17) *Rapport d'étude de l'IRACM, “Contrefaçon de médicaments et Organisations criminelles”, Septembre 2013 [En ligne]*
http://www.iracm.com/wp-content/uploads/2013/09/A-Rapport-Etude_IRACM_Contrefacon-de-Medicaments-et-Organisations-Criminelles_FR_FINAL-copie-2.pdf
- (18) **Rapport FEVAD**, « Vente à distance et e-commerce » [En ligne]
[http://www.fevad.com/uploads/files/Publications/Chiffres_Cles_2013\(1\).pdf](http://www.fevad.com/uploads/files/Publications/Chiffres_Cles_2013(1).pdf)
- (19) **Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé**, « La menace croissante des contrefaçons de médicaments », vol. 88, n°4, Avril 2010 [En ligne]
<http://www.who.int/bulletin/volumes/88/4/10-020410/fr/index.htm>
- (20) **Ordre National des Pharmaciens** [Site internet]
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-patient/Vente-de-medicaments-sur-Internet-en-France>
- (21) **Avis de l'Autorité de Concurrence**, 10 Avril 2013 [En ligne]
<http://www.autoritedelaconcurrence.fr/pdf/avis/13a12.pdf>
- (22) **OCDE**, Etude "The economic impact of counterfeiting and piracy", 2007
- (23) **UNIFAB**, Etude sur l' « impact de la contrefaçon vu par les entreprises en France » remis à Christine Lagarde, Ministre de l'Economie, en avril 2010 [En ligne]
<http://www.unifab.com/images/Avril2010rapport.pdf>
- (24) **ANSM**, Communiqué de presse, 22 Mai 2014 [En ligne]
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/OPERATION-PANGEA-VII-Lutte-contre-les-reseaux-de-vente-illicite-de-medicaments-sur-internet-Communique>
- (25) **Assemblée Nationale**, Transposition des directives européennes [Site internet]
<http://www.assemblee-nationale.fr/europe/fiches-actualite/transposition.asp>
- (26) **Directive Européenne 2011/62/UE**, « Directive Médicaments Falsifiés » [En ligne]
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_fr.pdf
- (27) **Avis de l'Autorité de la Concurrence** n°12-A-23 du 13 Décembre 2012 relatif à un projet d'ordonnance et un projet de décret transposant la directive n°2011/62/UE [En ligne]
<http://www.autoritedelaconcurrence.fr/pdf/avis/12a23.pdf>

- (28) **IRACM**, Historique de la Directive 2011/62/UE [Site internet]
<http://www.iracm.com/observatoire-thematique/la-directive-europeenne-medicaments-falsifies/>
- (29) **IRACM**, Les outils technologiques de sécurité du médicament [Site internet]
<http://www.iracm.com/observatoire-thematique/outils-technologiques/>
- (30) **Technologie Cryptoglyph®** [Site internet]
<http://www.alpvision.com/cryptoqlyph-covert-marking.html>
- (31) Photo : Exemple de Cryptoglyph® imprimé [Site internet]
<http://www.packaging-gateway.com/contractors/product-management-protection/alp-vision/alp-vision1.html>
- (32) Photos prises sur le site de production de SANOFI - Compiègne (2015)
- (33) **IRACM**, Photo d'encre de type « Coin Reactive Ink » [Site internet]
<http://www.iracm.com/en/coin-reactive-ink/>
- (34) **IRACM**, Photo d'encre thermochromique [Site internet]
<http://www.iracm.com/en/thermochromic-inks/>
- (35) **Ligne Directrice n° 15 « Qualification et Validation »**, Bonnes Pratiques de Fabrication, Bulletin Officiel n° 2014/1 bis

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année 2015

Nom : CARITE

Prénom : Bertrand

Titre de la thèse : Directive Européenne « Médicaments falsifiés » : Enjeux et Impact de la Directive sur un Atelier de Conditionnement Pharmaceutique

Mots-clés : Médicaments falsifiés - Directive européenne - Inviolabilité - Traçabilité - Authentification - Industrie pharmaceutique

Résumé :

Aujourd'hui, la falsification des médicaments et, plus généralement, des produits de santé est en pleine expansion. Qu'elles soient économiques ou sanitaires, les conséquences associées à cette contrefaçon sont véritablement sans précédentes dans le monde.

Dès lors, ce phénomène semble provoquer une prise de conscience cruciale au sein des pouvoirs politiques. Toutefois, nous verrons que cette prise de conscience présente de nombreuses répercussions sur l'activité industrielle des laboratoires pharmaceutiques.

En outre, dès 2011, la Commission Européenne a emboité le pas à la FDA et aux Etats-Unis en adoptant une série de mesure visant à protéger ses différents pays membres. Ces mesures, formalisées à travers la directive européenne 2011/65/UE sur les « Médicaments Falsifiés », visent à accroître le rôle de l'ensemble des acteurs impliqués dans la chaîne de fabrication et de distribution de ces produits. In fine, le but recherché est donc de protéger le patient en renforçant le contrôle et le suivi du circuit du médicament.

Cette thèse présentera cette Directive « Médicaments Falsifiés » et évoquera notamment les enjeux qu'elle représente ainsi que son impact inédit sur les sites de production pharmaceutique européens, et tout particulièrement sur les ateliers de conditionnement.

Président du jury :

Professeur Pierre Tchoreloff (*Université de Bordeaux*)

Membres du jury :

Mme Pascale Bassino (*SANOFI*)

Mme Virginie Busignies (*Université de Bordeaux*)