



HAL
open science

La lutte contre les médicaments falsifiés dans le circuit d'approvisionnement légal du médicament en France en 2019 : contexte et enjeux

Alyssa Selmi

► To cite this version:

Alyssa Selmi. La lutte contre les médicaments falsifiés dans le circuit d'approvisionnement légal du médicament en France en 2019 : contexte et enjeux. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02407837

HAL Id: dumas-02407837

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02407837v1>

Submitted on 12 Dec 2019

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2019

LA LUTTE CONTRE LES MEDICAMENTS FALSIFIES DANS LE CIRCUIT
D'APPROVISIONNEMENT LEGAL DU MEDICAMENT EN FRANCE EN 2019 :
CONTEXTE ET ENJEUX

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Alyssa SELMI

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 05/12/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Aziz BAKRI

Membres :

Mme Isabelle RIEU (directrice de thèse)

Mme Sophie VIARD

Mme Béatrice BELLET

M. Etienne BRUDIEU

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Liste des enseignants-chercheurs



yen de la Faculté : M. le Pr. Michel SEVE

Vice-doyen et Directrice des Etudes :

Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2019 - 2020

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU -PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

Dédicaces

Ce travail est dédié,

A ma mère

Aucun mot ne peut exprimer le respect, la reconnaissance et l'admiration
que j'ai pour toi !

J'ai conscience de tous les sacrifices que tu as fait pour moi !
Sans toi, je n'aurais jamais pu faire tout cela, merci pour tout maman !

A la mémoire de mon père, paix à son âme

J'espère que tu es fier de tout ce que j'accomplis

Remerciements

Cette thèse est l'aboutissement de 6 années d'études effectuées au sein de la faculté de Médecine et Pharmacie de l'Université Grenoble Alpes, faculté dans laquelle j'ai pris plaisir à évoluer. Je tiens donc à remercier un bon nombre de personnes sans lesquelles la réalisation de ce travail n'aurait pas été possible.

Tout d'abord, j'exprime toute ma reconnaissance à ma tutrice de thèse, Madame Isabelle Rieu. Je la remercie de m'avoir accompagnée et soutenue pendant toute la réalisation de cette thèse.

Je remercie le président du jury, Monsieur Aziz Bakri de m'avoir fait l'honneur de présider la soutenance de cette thèse.

Je remercie les membres du jury Madame Béatrice Bellet, Madame Sophie Viard et Monsieur Brudieu d'avoir accepté sans hésitation de faire partie du jury de thèse.

Je tiens à remercier l'ensemble des personnes qui m'ont accueilli durant les stages universitaires et mes collègues. Toutes ces expériences professionnelles ont été enrichissantes et m'ont permis à chaque fois d'en ressortir grandie.

J'exprime ma profonde gratitude à l'ensemble de l'équipe de la pharmacie de la Plaine pour tout ce qu'ils ont pu m'apporter pendant ces 2 années et pour leur précieux soutien.

Un grand merci à Madame Herbreteau qui m'a toujours encouragé durant toutes ces années d'études.

Par ailleurs, mes remerciements vont également au corps enseignant et aux intervenants de l'Université Grenoble Alpes pour les nombreuses connaissances transmises durant mes études.

Enfin, je termine en remerciant ma famille et mes amis qui m'ont soutenu durant mes études.

Table des matières

Liste des enseignants-chercheurs.....	2
Dédicaces.....	5
Remerciements	6
Table des matières	7
Liste des figures.....	8
Liste des tableaux	10
Liste des abréviations	11
Introduction	14
1. Le médicament falsifié dans le circuit d’approvisionnement légal : contexte	15
1.1 Définition du médicament	15
1.2 Le circuit du médicament en France.....	16
1.3 Le médicament falsifié et son circuit.....	22
1.4 Le contexte	27
1.5 Les causes de la falsification de médicaments	34
1.6 Les conséquences	42
2. Les moyens de lutte contre les médicaments falsifiés dans le circuit d’approvisionnement légal du médicament en 2019	45
2.1 Les acteurs de la lutte contre le médicament falsifié.....	45
2.2 L’approche multi-niveau.....	54
2.3 La réglementation	56
3. Les enjeux de la sérialisation et la mise en place en France.....	79
3.1 Les enjeux de la sérialisation pour la France.....	79
3.2 La mise en place de la sérialisation en France.....	80
3.3 Application chez les différents acteurs français au 9 février 2019.....	86
4. Exemple de mise en place chez un acteur autorisé et habilité à délivrer des médicaments : les PUI des CHU de France	90
Matériels et méthodes	92
Résultats	94
Discussion.....	112
Conclusion.....	122
Bibliographie	124
Annexes	134
Résumé	141

Liste des figures

Figure 1 : Le circuit du médicament en France	16
Figure 2 : Le parcours du médicament en phase de R&D	17
Figure 3 : Insertion de médicaments falsifiés dans le circuit d’approvisionnement légal du médicament	24
Figure 4 : Carte des flux de la contrefaçon dans le monde	27
Figure 5 : Répartition de médicaments contrefaits à travers le monde	28
Figure 6 : Principales classes de médicaments concernées par la falsification en 2018	29
Figure 7 : Nombre d’incidents répertoriés dans le monde entre 2013 et 2018	30
Figure 8 : Comparaison entre le conditionnement d’un médicament authentique et un conditionnement falsifié	40
Figure 9 : Comparaison entre un comprimé authentique et un comprimé falsifié	40
Figure 10 : Pyramide de l’approche multi-niveau	55
Figure 11 : Logo commun présent sur les sites internet autorisés à vendre des médicaments	66
Figure 12 : Représentation schématique du système de répertoires national et européen	82
Figure 13 : Processus général de la sérialisation	83
Figure 14 : Schématisation d’un conditionnement secondaire sérialisé et ayant le dispositif d’invulnérabilité	84
Figure 15 : Représentation graphique des réponses à l’intitulé « depuis combien de temps préparez-vous la mise en place de la sérialisation ? »	94
Figure 16 : Représentation graphique des réponses à l’intitulé « comment avez-vous communiqué sur la sérialisation ? »	95
Figure 17 : Représentation graphique des réponses à l’intitulé « la sérialisation était-elle en place au 9 février 2019 ? »	96
Figure 18 : Représentation graphique des réponses à l’intitulé « quelles adaptations techniques et organisationnelles ont été mises en place ? »	97
Figure 19 : Représentation graphique des réponses à l’intitulé « quelle a été l’adaptation la plus facile/difficile à mettre en place ? »	99
Figure 20 : Représentation graphique des réponses à l’intitulé « estimez-vous avoir été bien accompagné pour la mise en place de la sérialisation au sein de votre établissement ? »	101
Figure 21 : Représentation graphique des réponses à l’intitulé « avez-vous les ressources pour mettre en place ou améliorer le dispositif dans les 6 mois à venir ? »	102
Figure 22 : Représentation graphique des réponses à l’intitulé « à quel moment effectuez-vous la désactivation de l’identifiant unique ? »	103
Figure 23 : Représentation graphique des réponses à l’intitulé « si votre établissement est composé de plusieurs sites géographiques, où effectuez-vous la désactivation de l’identifiant unique ? »	104
Figure 24 : Représentation graphique des réponses à l’intitulé « qui réalise la désactivation de l’identifiant unique et la vérification du dispositif anti-effraction ? »	105
Figure 25 : Représentation graphique des réponses à l’intitulé « combien de temps consacrez-vous à la désactivation de l’identifiant unique et à la vérification du dispositif anti-effraction ? »	106
Figure 26 : Représentation graphique des réponses à l’intitulé « avez-vous rencontré des problèmes avec la base de données ? »	107
Figure 27 : Représentation graphique des réponses à l’intitulé « comment gérez-vous les incidents ? »	108
Figure 28 : Représentation graphique des réponses à l’intitulé « depuis la mise en place de la sérialisation, avez-vous intercepté des médicaments falsifiés ? »	109

Figure 29 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « à titre personnel pensez-vous que la sérialisation permettra de lutter efficacement contre la falsification de médicaments ? ».....110

Liste des tableaux

Tableau I : Historique et mise en œuvre de la directive 2011/62/UE.....	59
Tableau II : Médicaments soumis à prescription ne devant pas être dotés des dispositifs de sécurité (annexe I).....	69

Liste des abréviations

ACIM : *Action Against Counterfeit and Illicit Medicines*

AIP : Autorisation d'Importation Parallèle

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ANSP : Agence Nationale de Santé Publique

ARS : Agence Régionale de Santé

ATC : Anatomique Thérapeutique Chimique

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CCD : *Charge-coupled device*

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CE : Commission européenne

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIP : Code Identifiant Produit

CLAPS : Club des Acheteurs en Produits de Santé

CNAC : Comité National Anti-Contrefaçon

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

CCPCJ : Commission pour la Prévention du Crime et la Justice Pénale

CSRП : Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique

CTD : *Common Technical Document*

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

DRESS : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

EDQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé

EFPIA : *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*

EHCI : Indice Européen des Consommateurs de soins de Santé

EMA : *European Medicines Agency*

EMVO : *European Medicines Verification Organisation*

EMVS : *European Medicines Verification System*
EUIPO : Office de l'Union européenne pour la Propriété Intellectuelle
FiMVO : *Finnish Medicines Verification Organisation*
FSPF : Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France
GEMME : Générique Même Médicament
GHS : Groupe Homogène de Séjours
GSMS : *Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and falsified medical products*
HAS : Haute Autorité de Santé
IDE : Infirmier Diplômé d'Etat
IFPMA : *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations*
IMPACT : *International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce*
IPPC : *Integrated Pollution Prevention and Control*
IRACM : Institut de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments
LEEM : Les Entreprises du Médicament
LEMI : Laboratoire des Médicaments d'Importation Parallèle
MHRA : *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*
NABP : *National Association of Boards of Pharmacy*
NMVO : *National Medicines Verification Organization*
NMVS : *National Medicines Verification System*
OBP : *OnBoarding Partners*
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OCLAESP : Office Central de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé
OMCL : *Official Medicines Control Laboratory*
OMD : Organisation Mondiale des Douanes
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONG : Organisation Non Gouvernementale
ONU DC : Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime
PA : Principe Actif
PFIPC : *Permanent Forum on International Pharmaceutical Crime*
PSI : *Pharmaceutical Security Institute*
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
R&D : Recherche et Développement
RFID : *Radio Frequency IDentification*
SDIS : Service Départemental d'Incendie et de Secours

SNDJ : Service National de la Douane Judiciaire
SNPGH : Syndicat National des Pharmaciens Gérants Hospitaliers
SNPHPU : Syndicat National des Pharmaciens Praticiens Hospitaliers et
Praticiens Hospitaliers Universitaires
SSA : Service de Santé des Armées
UDI : *Unique Device Identification*
UE : Union européenne
USPO : Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine

Introduction

Le médicament répond à une définition précise et son circuit d'approvisionnement est hautement contrôlé. (1) Paradoxalement, le médicament se place en première position des produits contrefaits saisis en 2011 en Europe et le marché des faux médicaments est estimé à 200 milliards de dollars à l'échelle mondiale, selon le *World Economic Forum*. (2 ; 3) Face au constat d'une « augmentation alarmante du nombre de médicaments falsifiés » au sein de l'Union européenne, la directive 2011/62/UE relative aux « médicaments falsifiés » et l'acte délégué (UE) 2016/161 ont été adoptés. Ces règles européennes sont entrées en vigueur le 9 février 2019.

En se focalisant sur le cas de la France, les objectifs de ce travail sont de :

- Identifier les mesures apportées par ces textes en matière de lutte contre les médicaments falsifiés dans le circuit d'approvisionnement légal
- S'intéresser à la mise en application concrète de ces textes, en prenant l'exemple des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de France

La première partie de ce document présentera le circuit du médicament et le contexte de la falsification. La deuxième partie décrira les apports des deux textes réglementaires cités précédemment. La troisième partie abordera la mise en place du règlement délégué en France et les enjeux. Enfin, la dernière partie de ce document traitera de la mise en place de la réglementation au sein des PUI des CHU de France.

1. Le médicament falsifié dans le circuit d’approvisionnement légal :

contexte

1.1 Définition du médicament

Le médicament fait l’objet d’une définition précise dans la directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cette définition est donc commune à l’ensemble des pays de l’Union européenne. (4) En France, la définition du médicament est inscrite à l’article L.5111-1 du Code de la santé publique. Ainsi, on entend par médicament « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l’égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l’homme ou chez l’animal ou pouvant leur être administrée, en vue d’établir un diagnostic médical, de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (5) Le médicament est composé d’un (ou plusieurs) principe actif et d’excipients. Le principe actif est le composant responsable de l’effet thérapeutique. Les excipients quant à eux sont dépourvus d’effets thérapeutiques. (4)

Les spécialités pharmaceutiques sont définies à l’article L5111-2 du Code de la santé publique. On entend par spécialité pharmaceutique « tout médicament

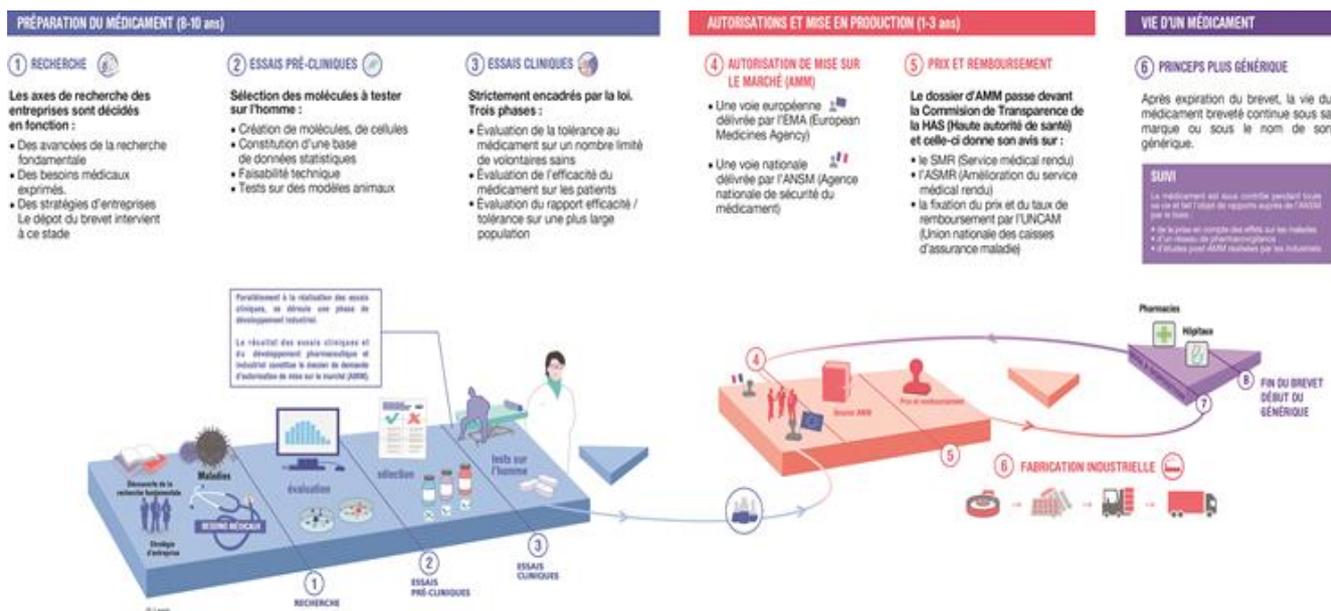
préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale. » (6)

Le médicament générique a quant à lui sa définition inscrite à l'article L5121-1 du Code de la santé publique. Il est défini comme « une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. » (7)

Il est important de préciser ces définitions pour bien faire la distinction avec les médicaments falsifiés qui seront abordés par la suite.

1.2 Le circuit du médicament en France

Le circuit du médicament suit un processus bien défini et répond à une réglementation précise.



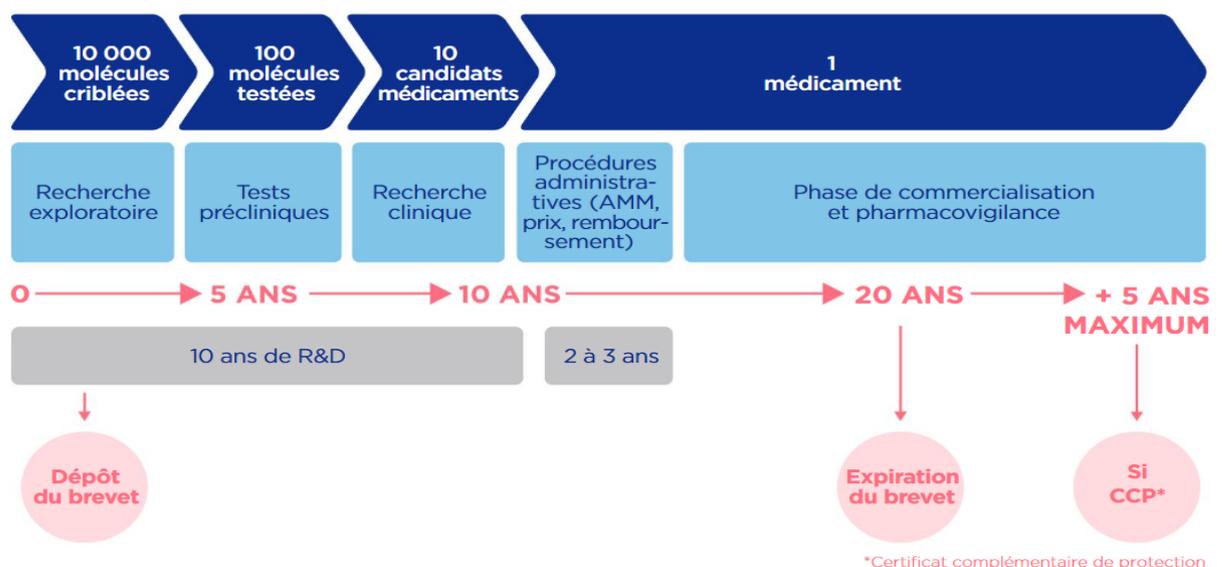
D'après le LEEM (8)

Figure 1 : Le circuit du médicament en France

Le circuit du médicament peut être divisé en trois grandes catégories : la recherche et développement (R&D), l'étape d'autorisations et de fabrication du médicament et enfin la vie du médicament sur le marché.

- Recherche et développement

La première phase de recherche et développement consiste à trouver la « bonne molécule » c'est-à-dire une molécule ayant l'effet thérapeutique attendu et le minimum d'effets indésirables. Une fois la phase de recherche effectuée, la molécule fait l'objet de tests chez l'animal ; c'est la partie non clinique. Si les résultats des études non cliniques sont concluants, les molécules sont testées chez l'homme ; c'est la partie clinique. Cette première phase est notamment encadrée par les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et dure 8 à 10 ans environ.



D'après Le LEEM (9)

Figure 2 : Le parcours du médicament en phase de R&D

La figure 2 illustre également le parcours du médicament. Elle présente l'avantage de montrer le nombre de molécules testées en phase de R&D (partie gauche du schéma). Ainsi, 100 molécules feront l'objet d'études en phase préclinique sur 10 000 initialement. Parmi ces composés, seuls 10 deviendront des candidats-médicaments et feront l'objet d'expérimentations chez l'homme, dans le cadre des études cliniques. Finalement, une seule molécule deviendra un médicament.

Le développement d'un médicament est un processus long. En effet, une dizaine d'années sont nécessaires au développement d'un seul médicament. (9) Le coût pour développer un médicament est estimé à presque un milliard d'euros d'après une étude menée en 2012 et publiée dans « *The R&D cost of a new medicine* » (9) L'innovation de l'industriel est protégée par un titre de propriété intellectuelle. Ce titre est le brevet. Il assure à son titulaire, une exclusivité de commercialisation pendant une durée prédéfinie. Cette dernière peut être étendue de 5 ans grâce au Certificat Complémentaire de Protection, encore appelé CCP. Ceci porte la durée totale du brevet d'un médicament à 20 ans à partir du jour où la demande est effectuée. (10) Après une dizaine d'années de commercialisation, le brevet arrive à échéance c'est-à-dire que « l'invention tombe dans le domaine public. » Par conséquent, après une autorisation préalable de l'autorité compétente, d'autres laboratoires pourront fabriquer et commercialiser le médicament. C'est ainsi que le médicament générique fait son apparition. (10) Ce dernier fait également l'objet d'une définition précise qui a été énoncée dans la partie *1.1 Définition du médicament*.

- Autorisations et mise en production

Pour fabriquer un médicament à l'échelle industrielle et le commercialiser, l'entreprise pharmaceutique doit déposer au préalable un dossier de mise sur le marché ou dossier d'AMM. Ce dossier est composé de 5 modules. Le module 1 rassemble des données administratives. Le module 2 est un résumé des modules 3, 4 et 5. Le module 3 est un module qualité dans lequel nous retrouvons notamment le procédé de fabrication. Le module 4 est consacré à la partie non clinique. Enfin, le module 5 rassemble les données cliniques. (11) Ce dossier fait l'objet d'une évaluation par l'autorité compétente. Il s'agit de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) pour les médicaments à usage humain en France et de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour l'Europe. L'octroi de l'AMM repose sur 3 critères :

- La qualité
- La sécurité
- L'efficacité (12)

Ce n'est qu'après octroi de l'AMM qu'il est possible de fabriquer et commercialiser le médicament pendant une durée déterminée. En effet, l'AMM est valable 5 ans et renouvelable. En revanche, elle peut être modifiée ou retirée à tout moment si le titulaire ou l'exploitant ne fabrique pas conformément aux exigences de l'AMM, s'il ne respecte pas les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou à la suite d'une évaluation de données de pharmacovigilance. (13)

Après octroi de l'AMM, l'entreprise pharmaceutique peut fixer librement le prix et commercialiser le médicament ou alors effectuer une demande auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour que le médicament soit éligible au remboursement par la Sécurité sociale. (14) Ce point ne sera pas détaillé dans ce document.

Une fois les médicaments fabriqués, ils sont distribués par des grossistes-répartiteurs. L'exercice de cette activité est encadré par les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) qui s'appliquent aux fabricants, aux exploitants, aux importateurs, aux dépositaires, aux grossistes-répartiteurs et à tous les établissements pharmaceutiques ayant des activités de distribution en gros. (15) Les lignes directrices des BPDG sont instaurées par la directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001, instituant un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. L'objectif est d'établir un cadre, pour gérer les opérations de distribution en gros des médicaments. En France, l'ANSM est l'autorité en charge de veiller à la bonne application de cette réglementation. (15)

Le médicament est ensuite dispensé aux patients en pharmacie. La dispensation est également encadrée par une réglementation précise. L'arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours

minières définit le cadre de cette activité. Les bonnes pratiques de dispensation s'appliquent aussi pour la dispensation par voie électronique. (16 ; 17) En effet, il est possible d'acheter des médicaments par voie électronique depuis 2013 en France. (18) Les sites de vente en ligne de médicaments doivent remplir un certain nombre de conditions qui seront détaillées dans la suite du document.

- Vie du médicament

Après avoir été dispensé aux patients, le médicament continue de faire l'objet d'une surveillance par l'ANSM. Elle suit le marché et gère la survenue d'effets indésirables mais aussi les tensions d'approvisionnement, les arrêts de commercialisation et les ruptures de stock. Par exemple, lorsqu'une rupture de stock survient, l'Agence est en charge de trouver une alternative à l'étranger et d'assurer l'importation des médicaments sur le territoire. L'importation et l'exportation des médicaments font également l'objet d'un cadre strict établi par l'ANSM. (19)

Donc la fabrication et la commercialisation d'un médicament ne peuvent se faire sans un accord préalable de l'autorité compétente. Tout au long de son cycle de vie, le médicament est encadré par les Bonnes Pratiques. Toutes ces dispositions visent à protéger les patients. Malgré toutes ces mesures, il s'avère que des médicaments falsifiés sont saisis dans le monde par les douanes. Dans la suite de ce document, nous allons nous intéresser à ce fléau afin de comprendre pourquoi

et comment un produit si réglementé peut être falsifié et emprunter le circuit d'approvisionnement légal du médicament.

1.3 Le médicament falsifié et son circuit

Avant de s'intéresser à la falsification de médicaments, il est nécessaire de définir le médicament falsifié. Le Parlement Européen et le Conseil définissent pour la première fois la notion de médicament falsifié, dans la directive européenne 2011/62/UE du 16 mai 2011. Il s'agit d'une modification de la directive 2001/83/CE instituant un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

La directive européenne 2011/62/UE définit le médicament falsifié comme « un médicament comportant une fausse présentation de :

- son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants
- sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché
- son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés.

La présente définition n'inclut pas les défauts de qualité non intentionnels et s'entend sans préjudice des violations des droits de propriété intellectuelle. » (20)

Avant l'adoption de cette définition, les termes de « faux médicament » et de « médicament contrefait » ont été employés. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini le médicament contrefait comme « 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. » (21) Par la suite, cette définition a été élargie au produit de santé par l'*International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce* (IMPACT).

La convention MEDICRIME a été adoptée le 8 décembre 2010. Elle définit le terme de « médicament contrefait » comme « un produit qui est présenté d'une manière trompeuse, par exemple au niveau de son étiquette ou de son emballage, avec des indications mensongères et frauduleuses quant à son identité, et/ou sa source. » (22)

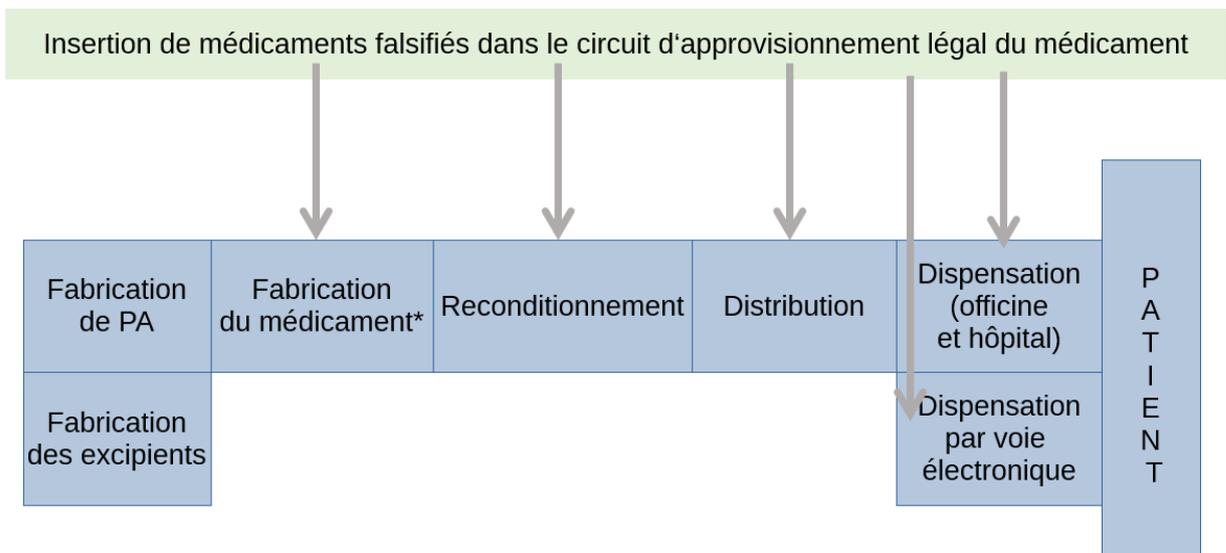
Les auteurs font la distinction entre le médicament contrefait et le médicament falsifié. En effet, la contrefaçon met l'accent sur l'atteinte à la propriété intellectuelle alors que la falsification met en avant l'atteinte à la santé publique.

(2)

Le médicament falsifié peut parvenir aux patients via trois principaux réseaux, selon l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) (23 ; 24). Parmi eux :

- Le circuit d'approvisionnement légal
- Les plateformes virtuelles
- Le marché « noir »

Les flux de médicaments falsifiés dans le circuit d'approvisionnement légal sont présentés sur la figure ci-dessous.



**par des fabricants certifiés et autorisés*

Schéma adapté de l'EFPIA (25)

Figure 3 : Insertion de médicaments falsifiés dans le circuit d'approvisionnement légal du médicament

L'insertion de médicaments falsifiés dans le circuit d'approvisionnement légal reste plus difficile en raison des contrôles existants. (24) Toutefois, l'insertion de médicaments falsifiés par ce biais-là reste possible comme en témoignent ces

exemples. En Allemagne, 600 000 boîtes d'oméprazole falsifiées ont été détectées dans le circuit d'approvisionnement légal du médicament entre 2008 et 2013, comme cela a été rapporté dans le magazine d'actualité Allemand relatif au marché de la pharmacie « *Apotheke adhoc* » (26) Au Royaume-Uni, des médicaments falsifiés ont également été interceptés dans le circuit d'approvisionnement légal. Entre 2004 et 2007, 9 cas de médicaments contrefaits ont été détectés dans les locaux des pharmacies et 5 chez les grossistes selon le *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA). (27)

L'organisation mise en place par les contrefacteurs s'apparente à une « organisation criminelle » comme le rapporte l'Institut International de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments (IRACM) dans un rapport d'étude publié en 2013. (28) Les falsificateurs s'appuient sur les « faiblesses » du circuit d'approvisionnement légal pour insérer des faux médicaments. En ce sens, ils sont capables de :

- Maitriser les réseaux de distribution
- Créer des faux certificats de conformité de qualité pour insérer les médicaments falsifiés dans le circuit d'approvisionnement légal
- Créer des conditionnements secondaires très similaires aux conditionnements authentiques
- Fractionner les étapes de fabrication et de conditionnement afin de rendre la traçabilité plus difficile

- Faire transiter les médicaments falsifiés par de multiples pays. L'objectif est de traverser des pays peu concernés par la contrefaçon. Les falsificateurs espèrent que les douaniers prêteront attention au pays de provenance et non à l'origine des produits. (28)

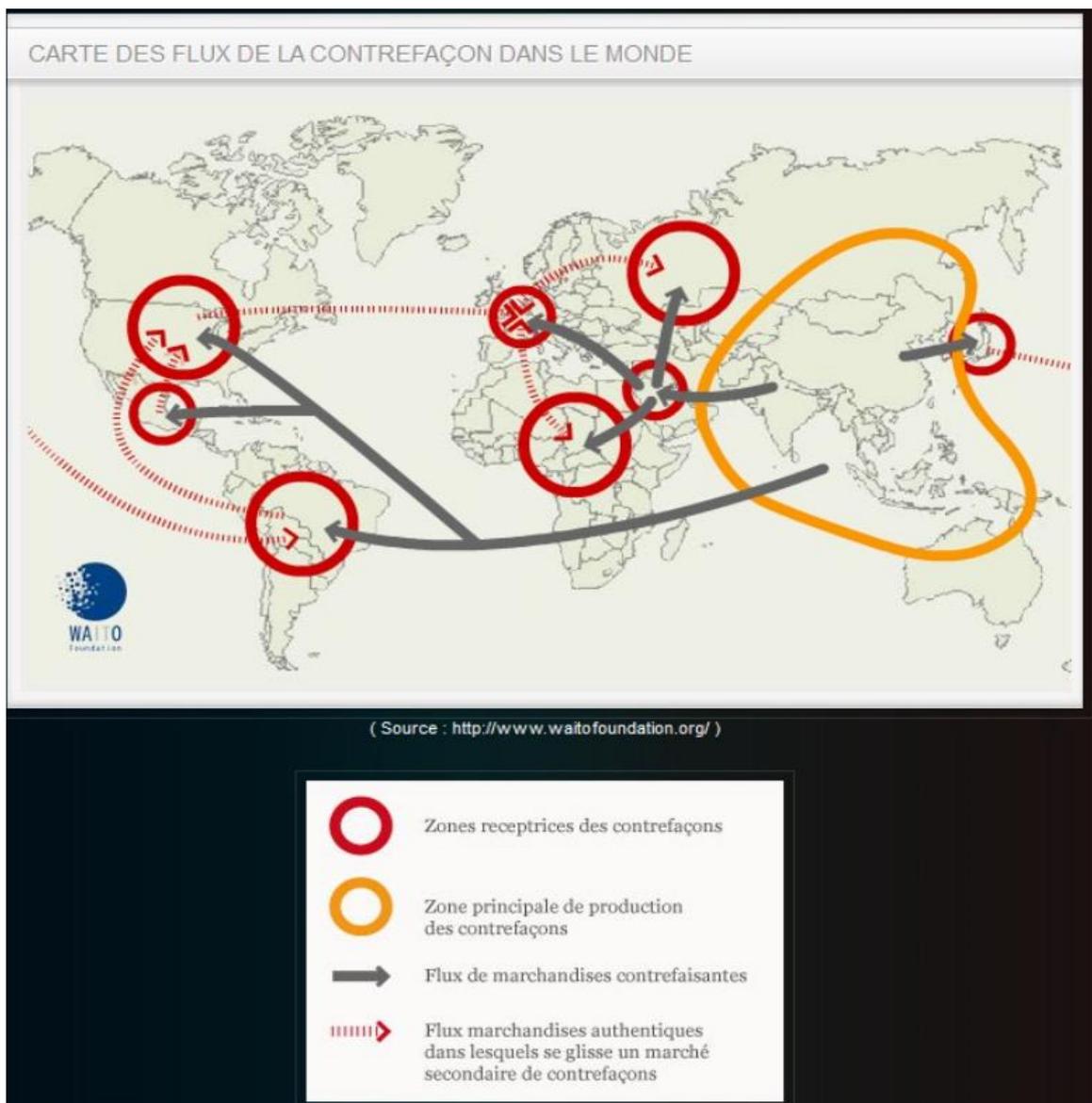
Les plateformes virtuelles ont permis d'étendre la distribution de médicaments falsifiés à travers le monde. Les falsificateurs profitent de l'anonymat d'internet pour distribuer plus amplement les médicaments falsifiés. (24 ; 27)

Enfin, les médicaments falsifiés sont également distribués par le biais du « marché noir ». Cette distribution se fait indépendamment du circuit d'approvisionnement légal. De plus, L'IRACM fait état de la « criminalité en col blanc » liée au milieu industriel. Ainsi, les contrefacteurs peuvent partir d'un milieu légal pour mettre en place un réseau illégal dans les médicaments. (28)

Quel que soit le réseau de distribution emprunté, le terme « trafic de médicaments » est couramment employé dans la littérature pour désigner cette activité. Ce terme sera également utilisé dans la suite du document afin de faire référence au caractère illégal de cette activité. Les termes « falsificateur » et « contrefacteur » sont également employés pour désigner les personnes qui jouent un rôle dans la falsification de médicaments.

Donc après avoir défini le médicament falsifié et présenté son introduction dans le circuit d’approvisionnement légal, le contexte de la falsification va être abordé, dans le but de bien prendre conscience de l’ampleur de ce phénomène.

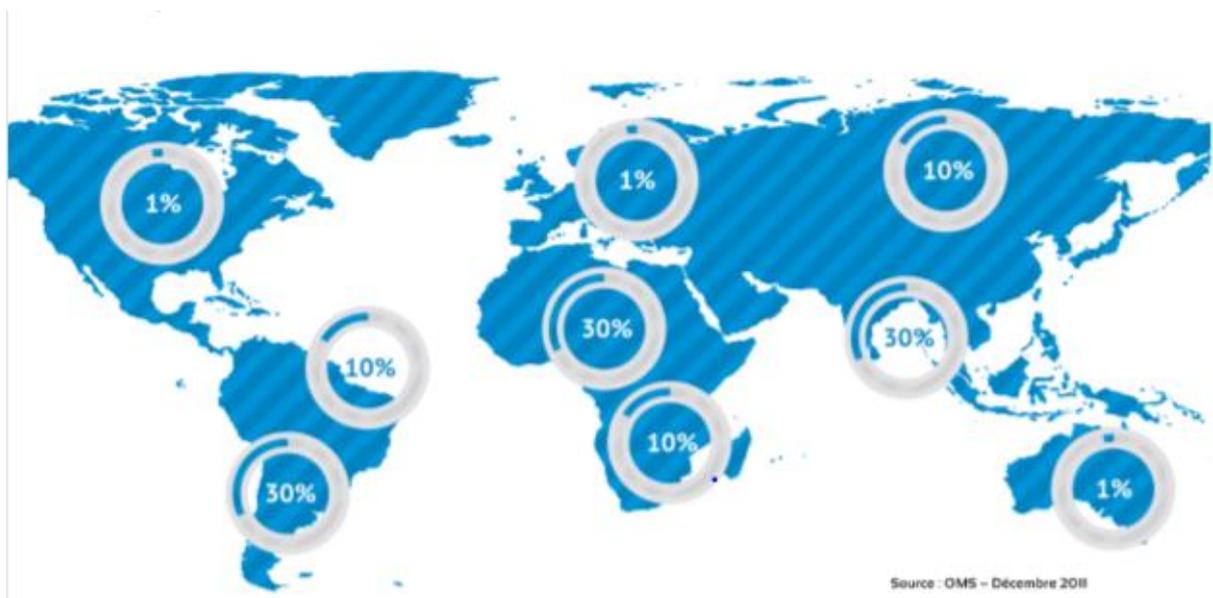
1.4 Le contexte



D’après waitofoundation (29)

Figure 4 : Carte des flux de la contrefaçon dans le monde

La production de médicaments falsifiés émane de Chine, d'Inde et dans une moindre mesure de Russie et du Brésil. Ce sont les principales zones de production de médicaments falsifiés. (30) Ainsi, selon l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC), deux tiers des médicaments falsifiés sont fabriqués en Chine. Parmi eux, 60% sont consommés dans le pays et 40% sont redistribués à travers le monde. (31) Une fois fabriqués, les médicaments transitent vers Singapour pour le conditionnement puis traversent de multiples pays, avant d'être redistribués à travers le monde, comme cela est représenté sur la carte ci-dessus.

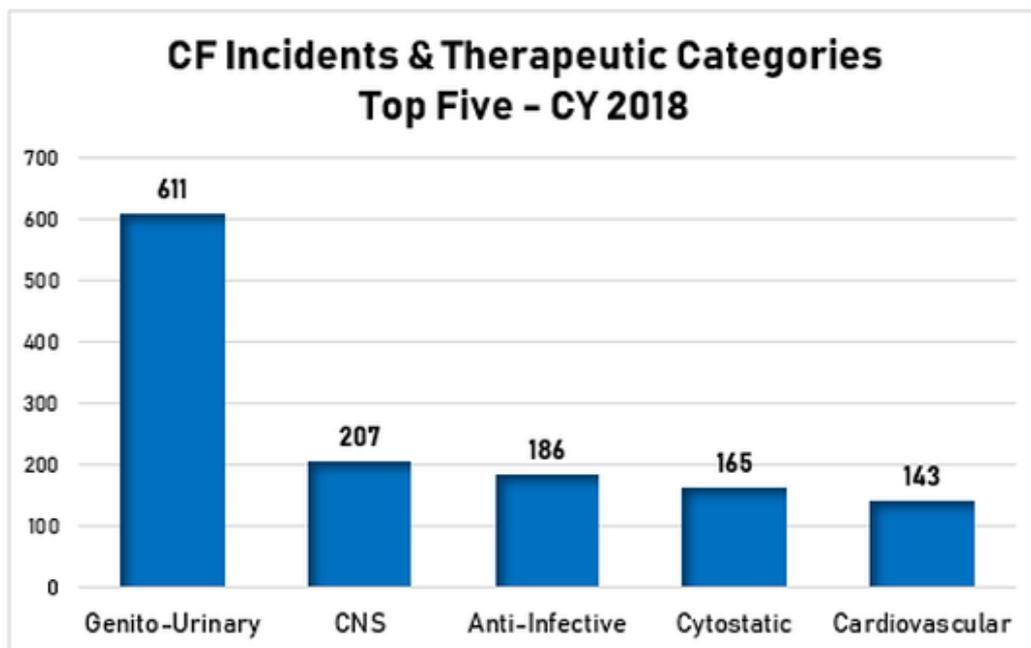


D'après l'OMS (32)

Figure 5 : Répartition de médicaments contrefaits dans le monde

Comme le montre la figure 5, la répartition des médicaments contrefaits est variable d'une région à l'autre. La proportion de médicaments falsifiés atteint 30 % dans certaines régions comme l'Amérique Latine, l'Asie du sud-est et l'Afrique

Subsaharienne. Ce taux s'élève à 10% dans les régions émergentes et 1% dans les pays industrialisés. (32) L'OMS estime qu'un médicament sur dix circulant dans les pays de faibles revenus ou de revenus intermédiaires est un médicament de qualité inférieure ou falsifié. (33) Cette proportion atteint même sept sur dix dans certains pays d'Afrique. (34 ; 35)



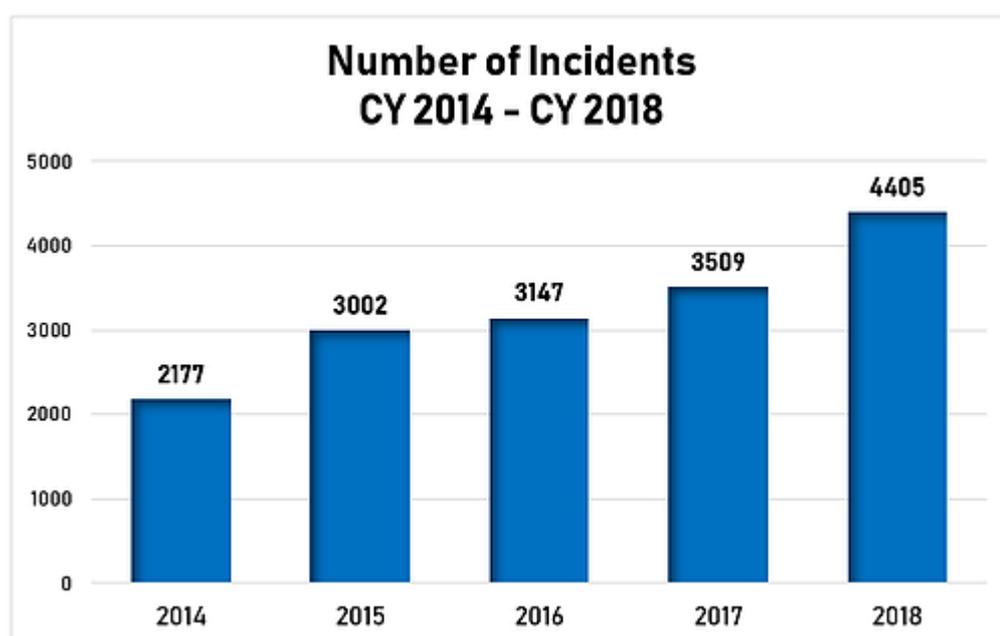
D'après Pharmaceutical Security Institute (36)

Figure 6 : Principales classes de médicaments concernées par la falsification en 2018

En 2011, le *Pharmaceutical Security Institute* (PSI) a recensé 523 classes de médicaments concernées par la falsification. Le graphique représente les cinq classes de médicaments les plus falsifiées en 2018. Ces cinq classes sont les médicaments urologiques, les médicaments du système nerveux central, les anti-infectieux, les anticancéreux et les médicaments cardiovasculaires. (36) La classe concernée par la falsification est différente d'un pays à l'autre. Par exemple, en

Afrique ce sont surtout les médicaments « vitaux » c'est-à-dire destinés à traiter des maladies potentiellement mortelles (paludisme, sida, tuberculose, ...) qui sont concernés par la falsification.

De plus, il est important de souligner que la falsification ne se limite pas aux médicaments. Les produits de santé tels que les seringues ou les stéthoscopes sont également falsifiés. (2)



D'après Pharmaceutical Security Institute (37)

Figure 7 : Nombre d'incidents répertoriés dans le monde entre 2013 et 2018

Le PSI emploie le terme « incident » pour désigner « un évènement distinct survenu par la découverte de médicaments faux ou falsifiés, détournés ou volés » comme le rapportent des inspecteurs de santé publique, des douaniers ou le grand public. (38)

Le nombre d'incidents recensés ne cesse de croître d'année en année. Ainsi 4 405 incidents ont été répertoriés en 2018 contre 2 177 en 2014. (37)

La falsification de médicaments est un fléau difficile à chiffrer car seules les saisies des douanes permettent de réaliser une estimation. (2) Entre 2005 et 2013, le nombre de médicaments falsifiés interceptés par les douanes de l'Union européenne a été multiplié par six. En 2013, 3,69 millions de médicaments ont été interceptés, comme le rapporte l'Ordre des Pharmaciens. (39) Comme cela a été évoqué dans la partie *1.3 Le médicament falsifié et son circuit*, des cas de médicaments falsifiés ont été détectés dans le circuit d'approvisionnement légal du médicament au sein de l'Union européenne.

Cependant, nous ne retrouvons pas des cas de médicaments falsifiés dans le circuit d'approvisionnement légal, en France, décrits dans la littérature. En 2013, Madame Adenot (ancienne présidente du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens) affirmait que « contrairement à d'autres pays européens voisins de la France, aucun cas de contrefaçon n'a été constaté dans le circuit légal du médicament. » (40)

Le LEEM évoque plusieurs facteurs pour expliquer ce fait :

- Le monopole pharmaceutique tel qu'il est défini dans le Code de la santé publique. En France, la vente de médicaments est réservée aux pharmaciens qui en contrepartie s'engagent à respecter un certain nombre de règles. (2)

A noter que ce monopole pharmaceutique est remis en question depuis ces dernières années. En 2019, l'autorité de la concurrence a publié un rapport dans lequel elle propose d'étendre la vente de médicaments sans ordonnance à la grande distribution et aux parapharmacies. Dans ce même rapport, l'autorité préconise d'assouplir les modalités de vente de médicaments en ligne. (41)

- Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) qui encadrent la distribution de médicaments à usage humain (2)
- Le système de soins. Durant les années 2000, le système de soins Français était reconnu comme le « meilleur système de soins au monde. » Le dispositif de la Sécurité sociale protège les individus des risques sociaux. Il permet l'accès aux médicaments pour le plus grand nombre et dispense de l'avance des frais grâce au tiers payant. Si le patient est amené à utiliser un moyen non autorisé, il devra payer directement le médicament sans avoir la possibilité d'être remboursé. (2)

Ce dernier argument n'est plus tout à fait d'actualité car la France a depuis perdu sa place de numéro un, au profit de la Suisse, dans le classement qui repose sur l'indice européen des consommateurs de soins de santé (indice EHCI) (42)

En revanche, des cas de médicaments falsifiés circulant par voie électronique ont été décrits dans la littérature en France. L'opération internationale « PANGEA X » coordonnée par Interpol qui a eu lieu en septembre 2017 dans 123 pays illustre notre propos. Ce dispositif vise à lutter contre la falsification des médicaments

distribués par voie électronique. Il a permis la saisie de 25 millions de médicaments falsifiés et la fermeture de 3 584 sites internet illégaux dans le monde. En France, cette opération a permis d'intercepter 433 000 produits de santé illicites, 1,4 tonne de produits de santé en vrac et notamment l'identification de 185 sites internet illégaux. (43)

Toutefois, les classes de médicaments falsifiés qui circulent par voie électronique sont différentes de celles retrouvées en Afrique. Ce sont principalement les médicaments de « confort » qui sont la cible de ce trafic. Parmi eux, nous pouvons citer :

- Les médicaments traitant la dysfonction érectile
- Les stéroïdes, les hormones et les produits dopants pour les sportifs
- Les produits amincissants (2)

De plus, il faut noter que la France peut être un lieu de transition pour l'acheminement de médicaments falsifiés, comme le montre la saisie au Havre en février 2014. Ainsi, la douane française a intercepté 2,4 millions de médicaments contrefaits répartis dans 601 cartons identifiés comme étant du « thé » en provenance de Chine et à destination de la Belgique. Les douaniers ont découvert des sachets et des comprimés falsifiés (absence de principe actif, mauvais dosage, ...) dans ces cartons. (2)

1.5 Les causes de la falsification de médicaments

La falsification de médicaments est présente à travers le monde et le trafic de faux médicaments ne cesse de s'intensifier. L'IRACM évoque un certain nombre de facteurs pour expliquer ce fléau. Ils sont présentés dans la suite du document.

- **La falsification est un marché lucratif**

Le développement d'un médicament est un processus long et coûteux. Paradoxalement, la fabrication d'un médicament contrefait est « aisée, peu onéreuse et rapide », selon *the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations* (IFPMA). En ce sens, la falsification d'un médicament phare engendre 500 000 euros de bénéfices pour l'investissement d'un montant de 1 000 euros selon les chiffres de l'IFPMA. (44) Ainsi, le marché des faux médicaments est extrêmement lucratif par rapport à d'autres marchés parallèles. Par exemple, il serait dix à vingt-cinq fois plus rentable que le trafic de drogue, comme le rapporte l'IRACM. (45) Par ailleurs, en développant des médicaments à moindre coût, ils peuvent être revendus à des prix plus attractifs que les industriels. Ceci peut alors tenter les patients de s'approvisionner en médicaments *via* ce circuit. (27)

- **Un manque de réglementation et des sanctions pénales insuffisantes**

L'OMS estime que 30% des pays ont peu ou pas de réglementation pour lutter contre la falsification de médicaments. De plus, la réglementation est mal appliquée dans 20% des pays qui en ont une, toujours selon l'OMS. (27) Outre la

réglementation insuffisante, les sanctions, lorsqu'elles existent, ne sont pas assez dissuasives. Ainsi, bien que le médicament fasse l'objet d'une réglementation stricte, la falsification de médicaments reste peu punie par la loi par rapport à d'autres trafics. (46) Par exemple, nous pouvons comparer les peines encourues par les falsificateurs de médicaments en France d'une part et celles encourues par les trafiquants de drogue d'autre part. En France, le trafic de drogue est passible de 10 ans de prison et d'une amende de 7 500 000 euros, pour la peine maximale alors que le trafic de faux médicaments est passible de 7 ans de prison et d'une amende de 750 000 euros. (46)

Donc le manque de réglementation, la mauvaise application de cette dernière et des peines pas assez dissuasives sont des facteurs favorables à la falsification de médicaments.

- L'absence d'harmonisation au niveau international sur la lutte contre le médicament falsifié

Bien que les médicaments falsifiés traversent les frontières, la lutte repose essentiellement sur des réglementations nationales. Les auteurs de *Why and How to make an international crime of medicine counterfeiting* affirment que « sans un accord international pour traiter la contrefaçon des médicaments comme un crime grave, la coopération judiciaire et policière entre les pays ne peut pas être pris pour acquis. » comme le rapporte l'IRACM. (27 ; 47) De plus, lorsque des consensus existent, il est difficile de les mettre en pratique sur le terrain car la falsification de

médicaments ne bénéficie pas d'une reconnaissance universelle comme en dispose le terrorisme, par exemple. (27)

- L'accès aux médicaments

La couverture sociale est parfois insuffisante voire inexistante dans certains pays. En ce sens, dans les pays en développement un tiers de la population n'a pas accès en continu aux médicaments essentiels ou n'a pas les moyens d'en acheter. Les malades se tournent alors vers des alternatives moins coûteuses, ce qui profite au marché des faux médicaments. (27)

Cependant, il faut noter que cette problématique est à l'heure actuelle prise en compte par certains laboratoires qui mettent en œuvre des politiques d'accès aux médicaments essentiels pour les populations nécessiteuses. (27)

- La mondialisation

La mondialisation a multiplié le volume de marchandises échanger à travers le monde. Cependant, les contrôles inhérents à ces échanges n'ont pas toujours suivi le rythme.

Ainsi, les falsificateurs profitent des faibles contrôles douaniers pour distribuer les faux médicaments. De plus, une multitude de médicaments illicites achetés *via* les circuits électroniques non autorisés sont envoyés par fret postal et restent difficilement détectables. Les falsificateurs profitent des contrôles insuffisants. (27)

- La voie électronique

Internet a pris de l'ampleur ces quinze dernières années et son anonymat a contribué à propager plus facilement les médicaments falsifiés à travers le monde. Ainsi, le *National Association of Boards of Pharmacy* (NABP) a estimé que 96% des pharmacies en ligne sont illégales. (27) En 2011, l'Alliance Européenne pour l'accès à des médicaments sûrs, a montré que 62% des médicaments achetés *via* les circuits électroniques sont des médicaments falsifiés. (27)

- La complexité de la chaîne d'approvisionnement

La complexité des circuits d'approvisionnement offre la possibilité aux falsificateurs d'introduire les médicaments falsifiés de différentes manières, comme nous l'avons vu précédemment. Ainsi, plus le circuit est complexe et plus la probabilité de faire entrer des faux médicaments augmente. Ceci est d'autant plus vrai pour les pays en voie de développement qui ont des circuits plus longs et moins sécurisés que les pays développés. De plus, les auteurs rapportent que ces cas sont plus souvent répertoriés en bout de chaîne du circuit. Une des raisons avancées, la réglementation plus stricte pour la fabrication que pour la distribution. (27)

- L'importation parallèle

L'importation parallèle est définie par la Commission européenne comme « l'importation puis la distribution du 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. » (48 ; 49) Cette pratique est rendue légale par le principe de libre circulation des marchandises entre les États membres. Ainsi, les grossistes importateurs peuvent acheter des médicaments en dehors du circuit d'approvisionnement classique sans l'accord du fabricant.

Les grossistes importateurs ont recours à l'importation parallèle pour des raisons financières. En effet, cette pratique permet aux grossistes d'acheter un médicament dans le pays le moins cher et de le revendre à un prix plus élevé. Ceci apporte un réel bénéfice car le prix d'un médicament varie de 20 à 50% au sein de l'Union européenne d'après l'IRACM. D'un point de vue réglementaire, le grossiste importateur doit suivre la procédure pour les importations parallèles dite « simplifiée ». L'accord se fait sur la base d'une Autorisation d'Importation Parallèle (AIP) délivrée par l'autorité nationale compétente. Le médicament a déjà reçu une AMM, c'est pourquoi la procédure est dite « simplifiée ».

Cependant, au vu du contexte, l'importation parallèle pose deux grands problèmes selon l'IRACM. Premièrement, elle augmente les intermédiaires dans le circuit du médicament classique et le nombre d'acteurs. Ainsi, la complexité de ce circuit rend les contrôles plus difficiles à mettre en place.

Deuxièmement, l'importation parallèle pose un problème vis-à-vis de l'étape de reconditionnement. En effet, le médicament est reconditionné en vue d'adapter le conditionnement au pays dans lequel sera consommé le médicament. Ainsi, cette étape offre la possibilité aux falsificateurs de remplacer un médicament

authentique par un médicament falsifié. De plus, cette étape n'est pas compatible avec les dispositifs de sécurité existants, comme le dispositif antieffraction et porte atteinte au système de traçabilité car les numéros de lots sont changés lors de cette étape. (27, 48)

- Le manque de communication auprès de la population

Les patients sont les premières victimes de ce trafic. Souvent, ils ne se doutent pas que des faux médicaments circulent par voie électronique. Le manque d'informations claires et objectives, sur le sujet, est un facteur favorable à l'expansion de ce trafic. (27)

- Le manque de moyens et de formations pour les acteurs de terrain face au perfectionnement des méthodes de fabrication des médicaments falsifiés

Le réseau de la contrefaçon de médicaments s'est perfectionné au cours de ces dernières années. Les médicaments falsifiés sont en apparence semblables aux médicaments authentiques. Ainsi, pour le consommateur, il devient difficile de distinguer un faux médicament d'un « vrai » médicament sur simple examen visuel. De plus, les acteurs de terrain (pharmaciens, médecins, douaniers, ...) n'ont pas toujours les moyens adéquats pour le vérifier. (27)

Les figures ci-dessous illustrent la difficulté à distinguer un produit authentique et un produit falsifié.



D'après reflexiondz (50)

Figure 8 : Comparaison entre le conditionnement d'un médicament authentique et un conditionnement falsifié



Authentique

Falsifié

D'après in-pharmaTechnologist (51)

Figure 9 : Comparaison entre un comprimé authentique et un comprimé falsifié

- La corruption

La corruption, présente dans certains pays, compromet la bonne application de la réglementation, lorsqu'elle existe. C'est un facteur favorable à la progression des médicaments falsifiés dans les pays concernés. Ainsi, dans les pays où la

corruption est présente, la population a plus de risques d'être confrontée à un médicament falsifié. (27)

- Le manque de traçabilité et d'authentification

Le circuit du médicament est complexe. Assurer la traçabilité, l'identification, l'authentification et l'inviolabilité des médicaments sont des éléments indispensables pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Pour ce faire de nombreux outils ont été développés comme : le code Data matrix, la radio-identification RFID, mPedigree, Minilab, Truscan... Ces dispositifs se révèlent efficaces au niveau local lorsqu'ils sont mis en place. Cependant, ils ne sont pas encore généralisés au niveau international pour des raisons financières, techniques ou encore politiques. Ces désaccords empêchent de lutter efficacement contre la falsification de médicaments. (27)

- Absence de médicaments disponibles

Face à l'accroissement de la demande, les laboratoires sont parfois dans l'incapacité d'y répondre. Par exemple, l'ANSM estime que 1 200 médicaments seront concernés par des ruptures de stock ou des tensions d'approvisionnement en France en 2019. (52)

En conséquence, lorsque les médicaments sont en rupture de stock, les patients peuvent être amenés à se tourner vers d'autres alternatives. Ceci est donc profitable au marché des médicaments falsifiés. (2 ; 27)

Donc les causes de la falsification sont multiples. Le manque de réglementation ne permet pas d'agir efficacement contre ce fléau. De plus, l'accès aux médicaments dans les pays émergents et le manque d'informations transmises aux patients sur le sujet sont des arguments favorables à l'essor du marché des faux médicaments. La falsification de médicaments a également de multiples conséquences.

1.6 Les conséquences

Tout d'abord, les conséquences de la falsification de médicaments sont d'ordre sanitaires. Les médicaments falsifiés exposent le patient à de multiples risques pour sa santé. En effet, ces médicaments ne sont pas fabriqués et contrôlés selon les normes en vigueur. Ainsi, les médicaments falsifiés peuvent :

- Être dépourvu de principe actif. Cela est responsable d'échec thérapeutique. Le patient pense être traité alors que la maladie continue d'évoluer.
- Contenir un principe actif sous dosé. Outre la perte de chance, cela favorise le développement de pharmaco-résistances pour certaines classes de médicaments comme les antibiotiques, les antipaludiques ou les antirétroviraux.
- Contenir un principe actif surdosé. Cela peut conduire au décès du patient.

(2)

L'IRACM rapporte que les médicaments falsifiés contre le paludisme et la tuberculose causent, à eux seuls, la mort de 700 000 personnes chaque année. (53)

Les données relatives au nombre de décès liés aux médicaments falsifiés sont assez variables d'une source à une autre.

D'après le *World Economic Forum*, la falsification de médicaments génère 200 milliards d'euros de chiffre d'affaires par an. (3) Ceci a des répercussions économiques pour les laboratoires pharmaceutiques. Par exemple, la falsification de médicaments entraîne une perte de chiffre d'affaires total de 7 à 20% pour l'industrie pharmaceutique au niveau mondial, toujours selon le *World Economic Forum*. (54) Au niveau européen, ce trafic fait perdre 10,2 milliards d'euros par an au secteur de la pharmacie, selon le rapport de l'Office de l'Union Européenne pour la Propriété Intellectuelle (EUIPO) en date de 2016. (54) Le manque à gagner pour les industriels Français, quant à lui, est estimé à 1,02 milliard d'euros par an. (54) Cet impact représente une menace pour l'innovation. Ce manque à gagner a aussi des répercussions sur les emplois (suppressions de postes, licenciements, ...). Ainsi, toujours selon le rapport de l'EUIPO, la falsification de médicaments serait responsable de la suppression de 3 000 à 4 000 emplois chaque année dans l'industrie pharmaceutique en France. (54) Outre les répercussions économiques, la falsification de médicaments affecte aussi l'image des industriels et des pharmaciens. Les patients perdent confiance dans les produits de santé et le système de soins.

Enfin, des conséquences environnementales sont associées à la falsification de médicaments. (2) En effet, les industriels respectent des exigences pour préserver l'environnement (directive *Integrated Pollution Prevention and Control* ou IPPC, norme ISO 14 001 Management environnementale, ...). Ceci n'est pas le cas dans le cadre de la production de médicaments falsifiés. A cela s'ajoute les déchets liés à la destruction des produits contrefaits saisis par les douanes. (2)

Donc le médicament et son circuit d'approvisionnement font l'objet d'un cadre strict. Cependant, des médicaments falsifiés circulent *via* les circuits électroniques non autorisés en France. Au sein de l'Union européenne, des cas de médicaments falsifiés circulant *via* la chaîne d'approvisionnement légale du médicament ont été rapportés. La falsification de médicaments est un véritable fléau aux causes et aux conséquences multiples. Une des causes évoquées, le manque de réglementation. En ce sens, l'Union européenne a adopté la nouvelle directive 2011/62/UE, relative aux « médicaments falsifiés ». Nous allons détailler les apports de ce texte et du règlement délégué (UE) 2016/161 associé, dans la suite du document.

2. Les moyens de lutte contre les médicaments falsifiés dans le circuit d'approvisionnement légal du médicament en 2019

La lutte contre les médicaments falsifiés se traduit par des accords nationaux et des accords internationaux. Au sein de l'Union européenne, la réglementation s'est renforcée avec l'adoption de la directive 2011/62/UE. L'objectif de cette deuxième partie est de présenter les apports de cette directive pour ensuite évaluer l'impact de cette réglementation sur le terrain en France. Avant d'exposer les apports, il est nécessaire de présenter les acteurs qui œuvrent pour ce combat.

2.1 Les acteurs de la lutte contre le médicament falsifié

Les acteurs français qui œuvrent pour la lutte contre les médicaments falsifiés sont :

- L'ANSM

Le premier acteur Français est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Cet acteur a été mentionné dans la partie relative au circuit du médicament. En effet, c'est l'autorité compétente pour les médicaments et les produits de santé en France. Son rôle s'inscrit également dans un cadre Européen.

Ces deux missions consistent à :

- Assurer la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après la mise sur le marché
- Offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients

Sa compétence porte sur les médicaments, les produits biologiques, les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques, les tatouages et d'autres produits de santé tels que les biocides. Elle évalue les médicaments et les produits biologiques selon trois critères : la qualité, la sécurité et l'efficacité.

Une fois sur le marché, elle surveille en permanence les effets indésirables des produits de santé.

Par ailleurs, elle inspecte les établissements pharmaceutiques et contrôle la libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang. (55)

Outre les missions citées précédemment, l'ANSM participe à la lutte contre les médicaments falsifiés. En effet, elle surveille et communique pour prévenir de l'utilisation des produits falsifiés. Elle est dotée de deux directions pour assurer cette mission. D'une part, la direction de l'inspection dont le périmètre d'action porte sur tous les produits de santé. Elle est en charge d'investiguer tous les signaux reçus concernant les produits falsifiés et de mettre en œuvre les actions nécessaires. De plus, elle travaille en réseau avec les autorités judiciaires, policières ou douanières que ce soit en France ou à l'international. (56)

D'autre part, la direction des contrôles dont le périmètre d'action porte également sur tous les produits de santé. Elle est chargée de développer des méthodes permettant de détecter les produits de santé falsifiés. Le développement se fait en collaboration avec les laboratoires du Conseil de l'Europe (OMCL). (56 ; 57)

L'ANSM est également amenée à coopérer avec d'autres administrations nationales qui luttent contre les médicaments falsifiés comme le Service National de la Douane Judiciaire (SNDJ) ou la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). Enfin, elle collabore avec des acteurs internationaux comme Interpol. (56 ; 58)

- La fondation Chirac

La fondation Chirac a été créée par l'ancien président de la République Jacques Chirac à la fin de son mandat. Cette fondation témoigne de la volonté de l'ancien président de « servir autrement ». Elle est reconnue d'utilité publique par un décret publié au Journal officiel depuis mars 2008. Contrairement aux Organisations Non Gouvernementales (ONG) que la fondation souhaite soutenir dans ses projets, elle mise sur des plaidoyers et l'élaboration de programmes fédérateurs. Parmi les actions de la fondation, nous pouvons citer la mobilisation lors de l'appel international de Cotonou et les campagnes internationales de sensibilisation comme « Le médicament de la rue tue » ou « *Fight the Fakes* » (59 ; 60)

- L'Ordre des pharmaciens

L'Ordre des pharmaciens est un acteur français qui joue un rôle dans la lutte contre le médicament falsifié. Outre ses missions qui sont celles de s'assurer de la compétence des pharmaciens, de garantir l'indépendance de la profession et de veiller à ce que les pharmaciens respectent leurs devoirs, l'Ordre participe à la

promotion de la santé publique et à la qualité des soins. (61) En ce sens, et selon l'article R 5125-74 du Code de la santé publique, il est en charge d'informer sur les risques liés aux médicaments qui circulent de façon illégale par voie électronique. (62)

- Les entreprises du médicament (LEEM)

Le LEEM est une organisation professionnelle des entreprises du médicament qui opère en France. Elle en rassemble plus de 260 qui représentent près de 98 % du chiffre d'affaires total de médicaments en France. Le LEEM représente et promeut l'attractivité des industriels du médicament en France. (63) Il intervient dans la lutte contre les médicaments falsifiés à travers plusieurs instances officielles comme l'Union des fabricants ou le Comité National Anti-Contrefaçon (CNAC). De plus, un groupe de travail spécifique au LEEM suit l'évolution des réflexions qui sont apportées pour la lutte contre la falsification de médicaments. (64)

A noter que certains laboratoires se sont dotés d'un système de lutte. C'est le cas de Sanofi qui a créé un laboratoire central d'analyse des contrefaçons, en 2008. Ce laboratoire a trois missions :

- Détecter si un produit reçu est un faux médicament
- Développer des méthodes d'analyse pour permettre aux autres pays de détecter les faux médicaments
- Constituer une base de données des faux médicaments telle une « carte d'identité » des contrefaçons. (65)

- L'Office Central de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique (OCLAESP)

L'OCLAESP est un service de police judiciaire créé par le décret n°2004-612 du 24 juin 2004. Sa compétence est nationale. La mission de l'OCLAESP consiste à lutter contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique. Pour cela, elle comporte une division investigation qui s'articule autour de ces deux domaines. Ainsi, elle est en charge d'enquêter sur les déviances médicales ou paramédicales. Parmi elles, nous retrouvons celles liées au trafic des produits de santé. (66) En ce sens, l'OCLAESP a participé à l'opération internationale « PANGEA VIII ». Cette opération a pour finalité la lutte contre les réseaux de vente illicite de médicaments et de produits de santé qui circulent par voie électronique. Elle est coordonnée par les autorités internationales dont l'Organisation Mondiale des Douanes (OMD), Interpol et le *Permanent Forum on International Pharmaceutical Crime* (PFIPC). (67) L'OCLAESP a également contribué à un événement pour sensibiliser les pharmaciens au trafic de faux médicaments en novembre 2018. (68)

La lutte contre les médicaments falsifiés s'inscrit dans un contexte international.

Les acteurs européens et internationaux sont :

- L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'OMS est une institution internationale du système des Nations unies spécialisée dans la santé. Elle a été créée par la convention de l'OMS en 1948 pour « agir en

tant qu'autorité directrice et coordonnatrice, dans le domaine de la santé. » Elle est composée de 192 États membres qui se réunissent une fois par an à Genève pour définir la politique de l'organisation. (69)

L'OMS est garante du principe de couverture de santé universelle dans le monde. De plus, ses missions portent sur l'éducation, l'alimentation, l'environnement et l'activité physique. C'est un acteur incontournable dans la lutte contre les médicaments falsifiés comme le montre la mise en place du système mondial de surveillance des médicaments falsifiés et de qualité inférieure. (33) De plus, le groupe IMPACT a été créé lors de la conférence internationale de l'OMS en 2006 dans le but de faire face à la menace croissante des médicaments contrefaits. Cela renforce sa position en tant qu'acteur majeur dans la lutte contre la falsification de médicaments. Toutefois, il faut noter que ce groupe a fait l'objet de nombreuses critiques en raison de possibles conflits d'intérêts au sein même du groupe. C'est pourquoi, l'OMS n'a pas renouvelé son mandat en 2011. (70)

- Interpol

Le deuxième acteur mondial est Interpol ou « Organisation internationale de police criminelle. » Il s'agit d'une organisation intergouvernementale qui permet de relier les polices de 194 pays. A l'aide de base de données, les pays peuvent échanger des informations sur les infractions et les criminels. Elle intervient dans des affaires terroristes, criminelles et dans la cybercriminalité. (71)

Interpol est un acteur majeur dans la lutte contre les faux médicaments. Ceci se traduit notamment par la création du programme INTERPOL sur la criminalité pharmaceutique. Il s'agit d'un accord conclu avec 29 sociétés pharmaceutiques du monde entier en 2013. Le but de ce programme est de prévenir la criminalité pharmaceutique par le démantèlement des réseaux de criminalité ou par la sensibilisation du public sur les dangers liés aux faux médicaments, entre autres. En ce sens, Interpol a mené des opérations destinées à intercepter des faux médicaments vendus par voie électronique. L'opération « PANGEA X » est la plus grande opération menée par Interpol. Elle s'est déroulée du 12 au 19 septembre 2017 et a permis d'intercepter 25 millions de médicaments illicites et des contrefaçons dans le monde entier. (72)

- L'Organisation Mondiale des Douanes (OMD)

Le troisième acteur mondial est l'OMD. Il s'agit d'un organisme intergouvernemental indépendant créé en 1952. Il contribue à l'amélioration des 183 administrations douanières. Son périmètre d'action porte sur 98 % du commerce mondial. (73)

L'OMD lutte contre les faux médicaments par des opérations menées conjointement avec l'IRACM (acteur présenté dans le paragraphe suivant). Lors de la quatrième opération réalisée dans le cadre de l'opération *Action against Counterfeit and Illicit Medicines* (ACIM) 113 millions de produits

pharmaceutiques illicites et potentiellement dangereux ont été saisis en Afrique. Les médicaments interceptés étaient des médicaments de première nécessité comme des antipaludéens, des anti-inflammatoires et des antibiotiques dans la majorité des cas.

Il est important de préciser que la douane agit aussi au niveau local. (74)

- L'Institut de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments (IRACM)

L'IRACM a été créé en 2010 pour lutter contre les médicaments falsifiés. Les actions menées par l'institut se font au moyen de la formation, l'information et la prévention. L'IRACM est un centre d'excellence dont les missions sont de :

- Conseiller et assister les États afin de constituer une force de proposition auprès des pouvoirs
- Regrouper les connaissances sur les bonnes pratiques et les savoir-faire en matière de lutte contre la contrefaçon de médicaments
- Former les acteurs engagés dans la lutte contre le trafic de faux médicaments. Il s'agit de former des médecins, des pharmaciens, des douaniers, des policiers, ...
- Informer et sensibiliser sur les risques liés à la contrefaçon de médicaments et aux produits de santé.

La campagne de sensibilisation visant à alerter les patients sur la progression de la contrefaçon de médicaments, après la saisie au Havre en France métropolitaine et aux DOM-TOM, en est une illustration.

Par ailleurs, il faut noter que l'IRACM agit en collaboration avec Interpol et l'OMD par exemple. (75)

- L'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC)

L'ONUDC est un organisme des Nations unies spécialisé dans la lutte contre les drogues illicites, la criminalité internationale et le terrorisme, créé en 1997. Dans le cadre de la lutte contre les médicaments falsifiés, l'ONUDC a adopté la résolution 20/6 de la Commission pour la Prévention du Crime et la Justice Pénale (CCPCJ). Cette résolution s'intitule la « lutte contre les médicaments frauduleux, en particulier leur trafic. » Ce rapport vise notamment à renforcer la coopération entre les acteurs internationaux qui luttent contre les médicaments falsifiés. En 2019, l'ONUDC a publié un guide intitulé « bonnes pratiques législatives pour lutter contre la criminalité liée aux produits médicaux falsifiés » dans le but d'aider les pays à renforcer la législation et à protéger davantage la santé publique. Il faut noter que ce guide a un intérêt de santé publique et n'a pas vocation à traiter ce qui relève de la propriété intellectuelle. (76)

- La Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé (EDQM)

L'EDQM a été créée en 1996. Sa mission est de protéger la santé publique. Pour cela, elle développe et contrôle la mise en œuvre des normes qualité qui garantissent la sécurité des médicaments.

L'EDQM contribue à l'accès à des médicaments et des soins de santé de qualité ainsi que la protection de la santé humaine et animale. Elle collabore avec les organisations nationales, européennes et internationales afin de lutter contre la contrefaçon de produits médicaux. Nous pouvons également citer son rôle dans la convention MEDICRIME. (77)

2.2. L'approche multi-niveau

La lutte contre les médicaments falsifiés s'opère aussi par le biais de dispositifs technologiques. L'approche dite « multi-niveau » repose sur la combinaison de plusieurs technologies anti-contrefaçon. En effet, l'utilisation d'une seule technologie s'avère insuffisante et peut facilement être contournée par les falsificateurs.

Cette approche est illustrée sur la figure ci-après. (78)

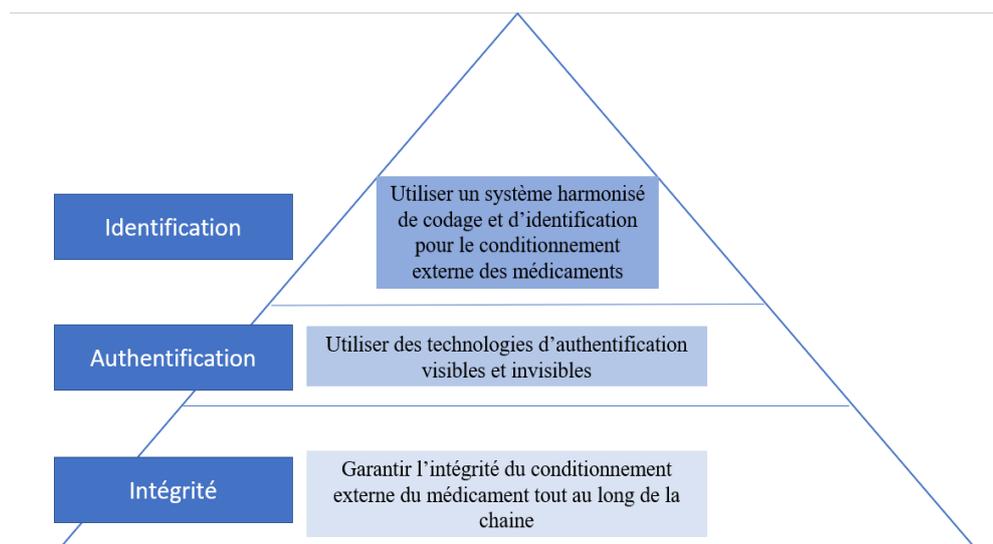


Schéma adapté de l'EFPIA (78)

Figure 10 : Pyramide de l'approche multi-niveau

Le niveau de protection apporté par les dispositifs est croissant du bas vers le haut de la pyramide. Le premier niveau « intégrité » vise à révéler toute tentative d'ouverture qui aurait pu avoir pour substituer le contenu initial par un autre contenu. Les étuis avec cartons prédécoupés ou encore les étuis avec cartons munis d'un système de crochets sont des exemples de dispositifs antieffraction.

Les technologies « d'authentification » permettent d'apporter la preuve que le produit est bien celui qu'il prétend être. Les dispositifs d'authentification sont classés en deux catégories. Les technologies dites « visibles » ou « ouvertes » (*over*) et les technologies dites « invisibles » ou « cachées » (*covert*). Les hologrammes ou les éléments d'optiques variables sont des exemples de technologies visibles. Les encres spéciales, les marquages numériques et les marqueurs physiques sont des exemples de technologies invisibles.

Enfin, les technologies « d'identification » permettent de différencier un produit au sein d'un lot. Ceci peut se faire à l'aide de codes Datamatrix ou de la *Radio Frequency Identification* (RFID). (79 ; 80)

Des illustrations de ces technologies se trouvent à l'annexe 1.

2.3 La réglementation

2.3.1 Préambule

Avant d'exposer les apports de la directive relative aux « médicaments falsifiés », il est indispensable de présenter la convention MEDICRIME. En effet, il s'agit du premier instrument juridique contraignant dans le domaine du droit pénal qui criminalise la contrefaçon mais également la fabrication et la distribution de produits médicaux, mis sur le marché sans autorisation ou en violation des normes de sécurité. Cette convention, de portée internationale, est également appelée « Convention du Conseil de l'Europe sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique. » Ce texte vise donc à lutter contre la criminalité relative à la contrefaçon de produits médicaux et aux infractions similaires qui menacent la santé publique. La convention a été adoptée le 2 décembre 2010 par les quarante-sept États membres du Conseil de l'Europe. (81 ; 82)

Les objectifs de cette convention sont de :

- Protéger la santé des patients vis-à-vis des dangers de la falsification

- Renforcer les sanctions pénales

Ce traité couvre tous les produits médicaux à savoir les médicaments à usage humain et vétérinaire, les dispositifs médicaux et leurs accessoires ainsi que les substances actives, les excipients, et les matériaux. Ainsi, selon la convention :

- La fabrication de produits médicaux falsifiés
- La fourniture et le trafic de produits médicaux falsifiés
- La fabrication de faux médicaments et la falsification de documents
- La fabrication ou la fourniture non autorisée de médicaments et la commercialisation de dispositifs médicaux ne répondant pas aux exigences de conformité sont considérées comme des infractions pénales (83)

De plus, elle promeut la coopération nationale et internationale pour lutter efficacement contre la contrefaçon des produits médicaux. Enfin, elle prévoit un cadre pour protéger les droits et les intérêts des victimes tout au long de l'enquête et des procédures pénales.

A ce jour, 16 pays ont ratifié la convention. La France a pour sa part ratifié la convention le 21 septembre 2016. (84)

2.3.2 La directive 2011/62/UE

Les institutions de l'Union européenne ont adopté la directive 2011/62/UE en mai 2011. Il s'agit plus précisément de la directive 2011/62/UE du Parlement Européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant 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. (85 ; 86)

Une directive est un acte législatif. Elle fixe les objectifs et laisse les Etats membres choisir les moyens employés pour les atteindre. Ainsi, les pays adoptent un acte législatif afin que la directive soit transposée en droit national (87)

La directive 2011/62/UE a été publiée au Journal officiel de l'Union européenne le 1^{er} juillet 2011. Elle a été élaborée pour donner suite au constat « d'une augmentation alarmante du nombre de médicaments falsifiés du point de vue de leur identité, de leur historique ou de leur source » et pour faire face à la menace que représente l'introduction de médicaments falsifiés dans le circuit d'approvisionnement légal pour la santé. (20 ; 85 ; 86)

L'historique relatif à la mise en œuvre de la directive est présenté dans le tableau ci-après.

Tableau I : Historique et mise en œuvre de la directive 2011/62/UE (85)

Date	Actions
28 novembre 2001	Publication de la directive 2001/83/CE. Elle instaure un « Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. »
10 décembre 2008	Proposition de la directive sur « les médicaments falsifiés » par la Commission européenne dans le cadre du « Paquet Pharmaceutique Européen ¹ »
15 février 2011	Vote de la directive par le Parlement européen
27 mai 2011	La directive est adoptée par le Conseil européen
8 juin 2011	La directive 2011/62/UE (en modification de la directive 2001/83/CE) instaure « 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. » Elle est signée par le Parlement européen et le Conseil à Strasbourg
1 ^{er} juillet 2011	La directive 2011/62/UE est publiée au Journal officiel de l'Union Européenne
20 juillet 2011	La directive 2011/62/UE entre en vigueur
18 novembre 2011	La Commission européenne propose un document de réflexion soumis à consultation publique intitulé « Acte délégué sur les modalités d'un identifiant unique pour les produits médicaux à usage humain et leur vérification »
7 décembre 2011	La Commission européenne propose un document de réflexion soumis à consultation publique intitulé « Mise en œuvre de la loi sur les exigences d'évaluation du cadre réglementaire applicable à la fabrication de substances actives des médicaments pour usage humain »
20 janvier 2012	La Commission européenne propose un document de réflexion soumis à consultation publique intitulé « Acte

¹ Le paquet pharmaceutique a été mis en place par la Commission en 2008. Il propose une nouvelle stratégie pour le secteur pharmaceutique dans le but de garantir des médicaments sûrs, innovants et accessibles. Ce paquet comporte trois axes : l'information au public, la pharmacovigilance et la lutte contre le médicament falsifié. (88 ; 89)

	délégué sur les principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication des substances actives des médicaments à usage humain »
2 janvier 2013	Fin du délai de transposition et application par les États membres des dispositions principales (législatives, réglementaires et administratives) nécessaires pour être en conformité avec la directive
2 juillet 2013	Mise en œuvre des dispositions relatives aux principes et aux lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication des substances actives
2013-2014	Mise en œuvre des dispositions « internet » Cela doit être fait dans un délai maximum d'un an après la date de publication des actes d'exécutions
24 juin 2014	Adoption du règlement d'exécution (UE) N°699/2014 de la commission du 24 juin 2014 au titre de la directive sur « les médicaments falsifiés » déterminant le <i>design</i> du logo commun pour les pharmacies en ligne et les exigences techniques qui garantissent l'authenticité de ce dernier
1 ^{er} juillet 2015	Mise à disposition du logo commun pour les pharmacies en ligne
2017	Mise en place des dispositifs de sécurité dans les pays ayant l'organisation et les équipements adéquats
2023	Mise en place des dispositifs de sécurité dans les pays restants Les Etats membres ont un délai de cinq ou six ans maximums après la date de publication des actes délégués

La directive 2011/62/UE a été transposée en droit français par l'ordonnance n°2012/1427 du 19 décembre 2012, le décret n°2012/1562 du 31 décembre 2012 et le décret n°2018-291 du 20 avril 2018.

Le règlement délégué européen (UE) 2016/161 apporte des précisions sur les modalités des dispositifs de sécurité devant figurer sur le conditionnement des

médicaments. Il a été publié le 9 février 2016. Les exigences de ce règlement doivent être mises en place 3 ans après la date de publication de l'acte délégué, soit le 9 février 2019. Contrairement à la directive, il est directement applicable et ne fait pas l'objet d'une transposition.

Les différentes mesures apportées par la directive 2011/62/UE sont présentées ci-dessous.

2.3.2.1. La définition du médicament falsifié

Premièrement, la directive européenne 2011/62/UE apporte une définition du médicament falsifié. Cette définition a été énoncée dans la première partie de ce document mais il est nécessaire de la préciser à nouveau pour insister sur son importance. Ainsi, il est défini comme un « médicament comportant une fausse présentation de :

- son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de sa dénomination ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants
- sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché
- son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés.

La présente définition n'inclut pas les défauts de qualité non intentionnels et s'entend sans préjudice des violations des droits de propriété intellectuelle. » (20)

2.3.2.2. La mise en place de dispositifs de sécurité sur le conditionnement des médicaments

Deuxièmement, la directive prévoit la mise en place de dispositifs de sécurité sur le conditionnement secondaire des médicaments. Ils permettent de vérifier l'authenticité et d'identifier chaque boîte de médicaments. Les dispositifs d'inviolabilité permettent de s'assurer que le conditionnement n'a pas fait l'objet d'une effraction. Ces vérifications s'appliquent à tous les médicaments soumis à prescription sauf exception. Les médicaments non soumis à prescription ne sont pas concernés par les dispositifs de sécurité. Cependant, ils peuvent y être apposés, après avoir identifié un risque de falsification pour ce médicament. (20 ; 85)

De plus, la directive prévoit le renforcement du contrôle par les autorités compétentes des étapes de déconditionnement et de reconditionnement. Les importateurs parallèles devront être titulaires d'une autorisation d'importation. Ils s'assureront de l'authenticité du produit et devront apposer un dispositif de sécurité au moins équivalent à celui d'origine. (85)

Les dispositifs de sécurité devant figurer sur le conditionnement des médicaments seront plus amplement détaillés dans la partie 2.3.3. *Le règlement délégué (UE) 2016/161.*

2.3.2.3 Le renforcement du contrôle de la chaîne de distribution

Les médicaments falsifiés empruntent le circuit d'approvisionnement légal du médicament et peuvent notamment être introduits lors de la distribution. Face à ces menaces, la directive prévoit de renforcer le contrôle de la chaîne de distribution à travers plusieurs mesures.

Premièrement, la directive cible tous les acteurs de la chaîne de distribution du médicament afin d'en garantir sa fiabilité. Ainsi, un nouvel acteur y est intégré, le courtier. Le courtage de médicaments est défini dans le Code de la santé publique à l'article L. 5124-19 « On entend par activité de courtage de médicaments, toute activité liée à la vente ou à l'achat de médicaments qui ne comprend pas de manipulation physique et qui consiste à négocier, indépendamment ou au nom d'une personne physique ou morale. » (90 ; 91) La directive mentionne que les personnes exerçant des activités de courtage doivent être enregistrées. En effet, « seules les personnes enregistrées auprès de l'autorité compétente de l'État membre [...] peuvent exercer des activités de courtage de médicaments. » (20)

Le courtier doit satisfaire les exigences de cette directive et c'est au titulaire de l'autorisation de distribution en gros de le vérifier. (20)

Deuxièmement, de nouvelles exigences sont insaturées pour les distributeurs (y compris les courtiers), ils doivent :

- Détenir une autorisation de distribution en gros
- Notifier l'intention d'importer un médicament au titulaire de l'AMM et à l'Etat membre dans lequel sera importé le médicament

- S'assurer que les fournisseurs disposent d'une autorisation de distribution en gros
- Vérifier les dispositifs de sécurité sur les médicaments qu'ils reçoivent et informer l'autorité compétente lorsqu'ils identifient ou soupçonnent un médicament comme étant falsifié
- Disposer d'un système afin de rappeler les médicaments falsifiés (20 ; 85)

Troisièmement, les autorités compétentes sont en charge de :

- Enregistrer les informations qui se rapportent à l'autorisation d'exercer pour les grossistes et les courtiers.
- Inspecter et contrôler les fournisseurs en vue de leur délivrer le certificat de Bonnes Pratiques de Distribution.
- Mettre en œuvre des actions pour empêcher la circulation de médicaments falsifiés (20 ; 85)

2.3.2.4. Les substances actives et les excipients

La directive prévoit de renforcer le contrôle des substances actives et des excipients afin de garantir leur authenticité et leur qualité. (85)

Tout d'abord, le titulaire de l'autorisation de fabrication doit s'assurer que l'importateur de substances actives est enregistré auprès de l'autorité compétente. (20)

Puis, le titulaire de l'autorisation de fabrication de médicaments doit s'assurer que le fabricant et le distributeur de la substance active ont respecté les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD). La bonne application des bonnes pratiques est vérifiée au moyen d'audits par le titulaire de l'autorisation de fabriquer le médicament. (20)

La directive relative aux « médicaments falsifiés » prévoit d'instaurer des contrôles réguliers et des inspections durant lesquels des certificats « de bonnes pratiques pour les substances actives » seront délivrés. (85)

Enfin, les BPF mises en œuvre lors de la fabrication de substances actives s'appliquent au sein de l'UE, mais aussi dans les pays tiers qui exportent vers l'UE. (85)

2.3.2.5. La vente à distance au public

La directive relative aux « médicaments falsifiés » fixe des exigences auxquelles les pharmacies en ligne doivent répondre, dans le but de faire face à la vente illégale de médicaments par voie électronique.

Tout d'abord, la personne proposant la vente de médicaments à distance doit être autorisée ou habilitée à délivrer des médicaments au public conformément à la réglementation nationale de l'État membre dans lequel la personne est établie. (20 ; 85)

De plus, elle doit fournir un certain nombre d'informations comme le nom et l'adresse du lieu d'activité, la date de début de l'activité de vente à distance de

médicaments, l'adresse du site internet et la classification des médicaments vendus à distance à cet État membre. Par ailleurs, la directive précise que ces informations doivent être mises à jour si nécessaire.

Le site internet proposant la vente de médicaments à distance doit contenir les informations suivantes :

- Les coordonnées de l'autorité compétente
- Un lien hypertexte qui renvoie vers le site de l'Etat membre dans lequel est établi le site internet
- Un logo commun à l'ensemble de l'Union européenne (figure ci-après)



D'après la Commission européenne (92)

Figure 11 : Logo commun présent sur les sites internet autorisés à vendre des médicaments

Le logo doit être clairement affiché sur le site internet proposant la vente à distance de médicaments. Il permet aussi d'identifier l'Etat membre dans lequel est établie la personne proposant la vente à distance. Il répond à des exigences « techniques, électroniques et cryptographiques » qui permettent de vérifier son authenticité. (92)

Afin d'uniformiser le fonctionnement du logo commun au sein de l'Union européenne, la commission a adopté un acte d'exécution. Le règlement d'exécution correspondant est le n°699/2014 de la Commission Européenne du 24 juin 2014 concernant le *design* du logo commun destiné à identifier les personnes offrant à la vente à distance des médicaments au public, ainsi que les exigences techniques, électroniques et cryptographiques permettant la vérification de son authenticité. (92)

Par ailleurs, la directive 2011/62/UE exige que l'Agence publie, *via* un site internet, des informations relatives à la législation, propre à l'Union européenne sur les médicaments falsifiés. (20)

En outre, la directive prévoit également la mise en place de sanctions « efficaces, proportionnées et dissuasives » à l'encontre des personnes qui proposent la vente à distance de médicaments au public alors qu'elles ne sont pas autorisées. (20)

Enfin, la Commission en coopération avec l'Agence et les États membres doivent mettre en place des campagnes pour sensibiliser les consommateurs sur les risques liés à l'achat de médicaments par voie électronique. (20)

2.3.3 Le règlement délégué (UE) 2016/161

Le règlement délégué (UE) 2016/161 de la commission du 2 octobre 2015 complète la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en fixant

les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain.

L'acte délégué portant sur les dispositifs de sécurité a été publié le 9 février 2016 au Journal officiel de l'Union européenne. Il est entré en application le 9 février 2019.

Il a pour objectif de prévenir l'introduction de médicaments falsifiés dans le circuit d'approvisionnement légal. Le règlement délégué apporte des règles communes relatives aux dispositifs de sécurité pour l'ensemble de l'UE. Elles ont été choisies en comparant le rapport coût-efficacité des différentes mesures possibles. (93)

La sérialisation des médicaments est « un système de vérification de l'authenticité d'un médicament entre sa mise en distribution et sa dispensation effective à un patient. » (95) Elle consiste en l'apposition d'un identifiant unique sous forme de code Datamatrix et à charger les codes dans un répertoire. Le code est ensuite scanné pour le comparer à ceux enregistrés dans la base de données. Cela permet de s'assurer que le médicament est authentique. (95 ; 96)

L'efficacité de ce dispositif repose sur une vérification de bout en bout de la chaîne d'approvisionnement afin d'éviter que des médicaments falsifiés ne parviennent jusqu'aux patients. (93)

Les dispositifs de sécurité s'appliquent aux :

- Médicaments soumis à prescription obligatoire sauf ceux établis à l'annexe I du règlement délégué (tableau ci-dessous)

Tableau II : Médicaments soumis à prescription ne devant pas être dotés des dispositifs de sécurité (93)

Catégorie de médicaments	Formes pharmaceutiques	Dosages
Médicaments homéopathiques	Toutes	Tous
Générateurs de radionucléides	Toutes	Tous
Kits	Toutes	Tous
Médicaments de thérapie innovante qui sont composés de tissus ou de cellules ou qui en contiennent	Toutes	Tous
Gaz à usage médical	Gaz à usage médical	Tous
Solution pour nutrition parentérale dont le code ATC (anatomique, thérapeutique, chimique) commence par B05BA	Solution pour perfusion	Tous
Solutions modifiant le bilan des électrolytes dont le code ATC commence par B05BB	Solution pour perfusion	Tous
Solutions produisant une diurèse osmotique dont le code ATC commence par B05BC	Solution pour perfusion	Tous
Additifs pour solutions intraveineuses dont le code ATC commence par B05X	Toutes	Tous
Solvants et diluants, solution d'irrigation incluses dont le code ATC commence par V07AB	Toutes	Tous
Produits de contraste dont le code ATC commence par V08	Toutes	Tous
Tests pour les affections allergiques dont le code ATC commence par V04CL	Toutes	Tous
Extraits d'allergènes dont le code ATC commence par V01AA	Toutes	Tous

- Médicaments non soumis à prescription qui figure sur l'annexe II du règlement délégué. Les médicaments figurant sur l'annexe II sont l'oméprazole gélules gastrorésistantes dures de 20 et 40 milligrammes.
- Médicaments dont les États membres ont étendu le champ d'application du dispositif antieffraction ou de l'identifiant unique (93)

Le décret n°2018-291 du 20 avril 2018 relatif à « la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments » est venu préciser le champ d'application de la sérialisation pour la France. Ainsi, l'identifiant unique doit être apposé sur

tous les conditionnements secondaires des médicaments soumis à prescription obligatoire sauf ceux mentionnés à l'annexe I et II du règlement délégué (UE) 2016/161. Le dispositif antieffraction, quant à lui, s'applique à tous les conditionnements secondaires des médicaments sauf ceux cités à l'annexe I du règlement délégué. (96 ; 97)

Après avoir défini le champ d'application du règlement, nous allons présenter les apports de ce dernier. En préambule et pour mieux comprendre les mesures apportées, il est nécessaire de s'intéresser aux définitions de *l'article 3* dans ce règlement. Les définitions de l'identifiant unique, dispositif antieffraction, désactivation d'un identifiant unique, identifiant unique actif et statut actif sont précisées.

Ainsi, on entend par **identifiant unique** : « le dispositif de sécurité permettant de vérifier l'authenticité d'une boîte individuelle d'un médicament et de l'identifier. » (93)

Le **dispositif antieffraction** est défini comme « le dispositif de sécurité permettant de vérifier si l'emballage d'un médicament a fait l'objet d'une effraction » (93)

La **désactivation d'un identifiant unique** est « l'opération modifiant le statut actif d'un identifiant unique contenu dans le système de répertoires visé à l'article 31 du présent règlement en un statut empêchant toute authentification de cet identifiant unique. » (93)

L'identifiant unique actif est « l'identifiant unique qui n'a pas été désactivé ou qui ne l'est plus. » (93)

Le **statut actif** est « le statut d'un identifiant unique actif contenu dans le système de répertoires. » (93)

2.3.3.1 *L'identifiant unique*

Tout d'abord, l'identifiant unique englobe plusieurs éléments d'informations dont :

- Un code produit qui permet d'identifier au moins le nom, la dénomination commune, la forme pharmaceutique, le dosage, ...
- Le numéro de série. Il s'agit d'une « suite numérique ou alphanumérique d'une longueur maximale de 20 caractères, générée par un algorithme de randomisation déterministe ou non-déterministe. » (93)
- Le numéro de remboursement national dans lequel va être commercialisé le médicament sauf s'il est déjà contenu dans le code produit
- Le numéro de lot
- La date de péremption

Les informations citées précédemment permettent de garantir la sécurité du patient en facilitant les procédures de rappel, retrait, retour et les activités de pharmacovigilance comme cela est mentionné en préambule du règlement délégué.

(93)

Par ailleurs, la probabilité de deviner le numéro de série doit être négligeable c'est-à-dire inférieure à un pour dix mille. Ceci dans le but de s'assurer que la suite de caractères résultant de la combinaison du code produit et du numéro de série est unique pour chaque médicament. Ceci est valable pendant une durée minimale d'un an après la date de péremption du médicament ou de cinq ans après sa libération pour la vente ou la distribution. Le numéro de série est encodé par le fabricant dans un code bidimensionnel. Le code à barres est un code Datamatrix conforme à la norme ISO/IEC 16022 : 2006. (93)

Le règlement fournit un certain nombre d'exigences concernant la qualité de l'impression du code à barres bidimensionnel et la lisibilité. Ceci est de la responsabilité du fabricant. (93)

2.3.3.2 Les modalités de vérification des dispositifs de sécurité

La vérification des dispositifs de sécurité consiste dans un premier temps à contrôler l'authenticité de l'identifiant unique. Cela permet de s'assurer que le médicament provient bien d'un fabricant autorisé. Ainsi, l'identifiant unique est comparé à des informations fiables contenues dans un système de répertoires. Il est considéré comme authentique lorsque le système de répertoires contient un identifiant unique actif dont le code produit et le numéro de série sont identiques à ceux de l'identifiant unique faisant l'objet de la vérification. (93) Il faut souligner qu'une fois l'identifiant unique désactivé, le médicament ne peut être distribué ou

délivré au public, sauf exception. Il peut être réactivé, sous certaines conditions strictes détaillées dans le règlement délégué. (93)

Dans un deuxième temps, la vérification des dispositifs de sécurité consiste à vérifier l'intégrité du dispositif antieffraction. Il permet de garantir l'authenticité du contenu de la boîte de médicaments. (93)

La vérification des dispositifs de sécurité s'applique aux fabricants, aux grossistes et aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public.

Dans la suite du document, nous allons nous intéresser à ces trois acteurs.

2.3.3.2.1 Le fabricant

Le fabricant a pour rôle de :

- Vérifier que le code à barres bidimensionnel portant l'identifiant unique est conforme aux dispositions exposées précédemment.
- S'assurer que le code à barres est lisible et qu'il contient les bonnes informations
- Tenir un registre pour chaque opération effectuée sur l'identifiant unique figurant sur le conditionnement du médicament pendant une durée minimale d'un an après la date de péremption de ce médicament ou de cinq ans après sa libération pour la vente ou la distribution

- Vérifier l'intégrité du dispositif antieffraction et l'authenticité de l'identifiant unique avant de retirer ou de remplacer les dispositifs de sécurité.

En cas d'effraction de l'emballage ou de soupçon de falsification, le fabricant ne libère pas le produit pour la vente ou la distribution et en informe immédiatement les autorités compétentes. (93)

2.3.3.2.2 *Le grossiste*

Le grossiste, quant à lui, vérifie l'authenticité de l'identifiant unique pour les médicaments qui sont en sa possession matérielle. *A minima*, il vérifie les médicaments :

- Qui lui sont retournés par des personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public ou par un autre grossiste
- Qu'il reçoit d'un grossiste qui n'est ni le fabricant, ni le grossiste titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, ni le grossiste désigné par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (93)

Le grossiste a également pour rôle de désactiver l'identifiant unique pour les produits qu'il distribue hors de l'Union européenne, qui lui sont retournés par des personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public ou un autre grossiste, ne pouvant pas être retournés au stock vendable ou destinés à la destruction, entre autres. (93)

Par ailleurs, en cas d'effraction de l'emballage ou de soupçon de falsification, le grossiste ne délivre pas ou n'exporte pas le médicament. Il informe immédiatement les autorités compétentes. (93)

2.3.3.2.3 La personne autorisée ou habilitée à délivrer des médicaments

La personne autorisée ou habilitée à délivrer des médicaments au public doit vérifier les dispositifs de sécurité et désactiver l'identifiant unique du médicament au moment où elle le délivre au public. Si cette personne exerce dans un établissement de santé, elle peut procéder à la vérification et à la désactivation aussi longtemps que le médicament se trouve en sa possession, à condition qu'aucune vente ne soit faite entre la livraison du produit à l'établissement de santé et sa délivrance au public. (93)

De plus, la vérification de l'authenticité de l'identifiant unique apporte des informations à la personne qui réalise cette opération. En effet, cela lui permet de savoir si le médicament est périmé, s'il a fait l'objet de rappel, s'il est retiré de la vente ou qu'il est déclaré volé. (93)

Le règlement tient compte des spécificités des établissements de santé qui sont amenés à délivrer des médicaments à l'unité. Ainsi, lorsqu'une partie de la boîte est délivrée, la vérification des dispositifs de sécurité et la désactivation de l'identifiant unique doivent se faire au moment où le conditionnement du médicament est ouvert pour la première fois. (93)

Lorsqu'il est impossible de vérifier l'identifiant unique pour des raisons techniques, la personne autorisée ou habilitée à délivrer les médicaments enregistre l'identifiant unique et réalise la vérification ainsi que la désactivation une fois le problème résolu.

Enfin, en cas d'effraction de l'emballage ou de soupçon de falsification, la personne ne délivre pas le médicament et en informe immédiatement l'autorité compétente. (93)

2.3.3.3 Le répertoire

Comme nous l'avons vu précédemment, l'identifiant unique doit être vérifié au moyen d'un système de répertoires. Ce dernier comporte des informations sur les dispositifs de sécurité. Il est géré par des entités sans but lucratif créées par les fabricants et les titulaires d'AMM. Les grossistes et les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments peuvent y participer mais il n'y a pas d'obligation pour eux. (93)

Le répertoire renferme :

- Une plateforme : il s'agit d'un routeur central pour transmettre les données et les informations
- Des répertoires connectés à la plateforme. (93)

Ce système doit permettre :

- De « télécharger, assembler, traiter, modifier et stocker les informations relatives aux dispositifs de sécurité » pour vérifier l'authenticité des médicaments (93)
- D'identifier individuellement une boîte de médicaments et procéder à la désactivation de l'identifiant unique

Le système de répertoires contient les informations chargées par le fabricant ainsi que l'État membre (ou les États membres) dans lequel le médicament va être mis sur le marché, les coordonnées du fabricant qui a apposé les dispositifs de sécurité et ceux du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, entre autres. Ces informations sont stockées dans le répertoire où elles ont été initialement chargées pendant une durée minimale d'un an après la date de péremption du médicament ou de cinq ans à partir de la date de libération du lot. (93)

Chaque répertoire national réalise un échange de données avec la plateforme. Si l'authenticité de l'identifiant unique ne peut être vérifiée dans le répertoire, celui-ci transfère la demande à la plateforme. Celle-ci va interroger tous les répertoires nationaux ou supranationaux servant le territoire de l'État membre (ou des États membres) dans lesquels le médicament est destiné à être mis sur le marché. La réponse est ensuite basculée vers le répertoire ayant effectué la demande.

Par ailleurs, dès lors que la plateforme est informée du changement de statut d'un identifiant unique par un répertoire, elle assure la synchronisation de ce statut entre les répertoires correspondants.

Enfin, les répertoires nationaux ou supranationaux ne doivent pas permettre de charger ou de stocker un identifiant unique contenant le même code produit et le même numéro de série qu'un autre identifiant déjà enregistré. (93)

Le répertoire doit remplir un certain nombre de conditions concernant sa localisation, sa fiabilité ou encore la confidentialité des données. (93)

Les personnes qui établissent et gèrent des répertoires doivent respecter un certain nombre de dispositions légales décrites dans le règlement. Les fabricants, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché, les grossistes et les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public sont responsables des données qu'ils génèrent. (93)

La mise en place du répertoire en France sera détaillée dans la partie 3 de ce document.

Pour résumer, le règlement délégué (UE) 2016/161 vient préciser les dispositions de la directive 2011/62/UE concernant les dispositifs de sécurité des médicaments. L'apposition des dispositifs de sécurité permet une traçabilité à « la boîte » et se vérifie au moyen d'un système de répertoires. Après avoir vu les apports du règlement délégué (UE) 2016/161. Nous allons nous intéresser à la mise en œuvre de la sérialisation en France et les enjeux de cette dernière.

3. Les enjeux de la sérialisation et la mise en place en France

3.1 Les enjeux de la sérialisation pour la France

Premièrement, les enjeux de la sérialisation sont d'ordre sanitaires. En effet, la sérialisation a pour objectif de sécuriser la chaîne d'approvisionnement du médicament et surtout de protéger la santé publique vis-à-vis des risques que représentent les médicaments falsifiés. (98)

Deuxièmement, les enjeux sont d'ordre numériques et techniques. La sérialisation nécessite de créer, de connecter et d'assurer des échanges entre le système de répertoires national et européen. Ainsi, les logiciels doivent être connectés à la base de données et les outils mis à jour. (98)

Troisièmement, les enjeux sont d'ordre financiers. Les fabricants, les distributeurs et les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments doivent mettre en conformité leurs outils. Pour cela, ils sont amenés à réaliser des adaptations comme l'achat d'équipements de production, la mise en conformité des lignes de production, l'achat de lecteurs de code Datamatrix, ...

Le coût estimé pour ces réalisations est variable d'un laboratoire à l'autre, il reste difficile d'en donner une estimation.

A cela s'ajoute le financement du répertoire par les titulaires d'AMM. En pratique, une première phase d'enregistrement est nécessaire pour pouvoir accéder au

répertoire européen (procédure « *OnBoarding Partners* » OBP). Ainsi, les titulaires d'AMM doivent s'acquitter d'un forfait unique pour être enregistrés. Le forfait est fonction du nombre d'AMM. Ainsi, le montant est de 3 000 euros pour une AMM. Il s'élève à 20 000 euros pour les industriels ayant plus de douze AMM. (99 ; 100)

Enfin, il y a des enjeux politiques associés à la sérialisation. En effet, une coordination entre les différents acteurs est nécessaire pour pouvoir mettre en place efficacement la sérialisation. (98)

3.2 La mise en place de la sérialisation en France

- Mise en place du répertoire en France

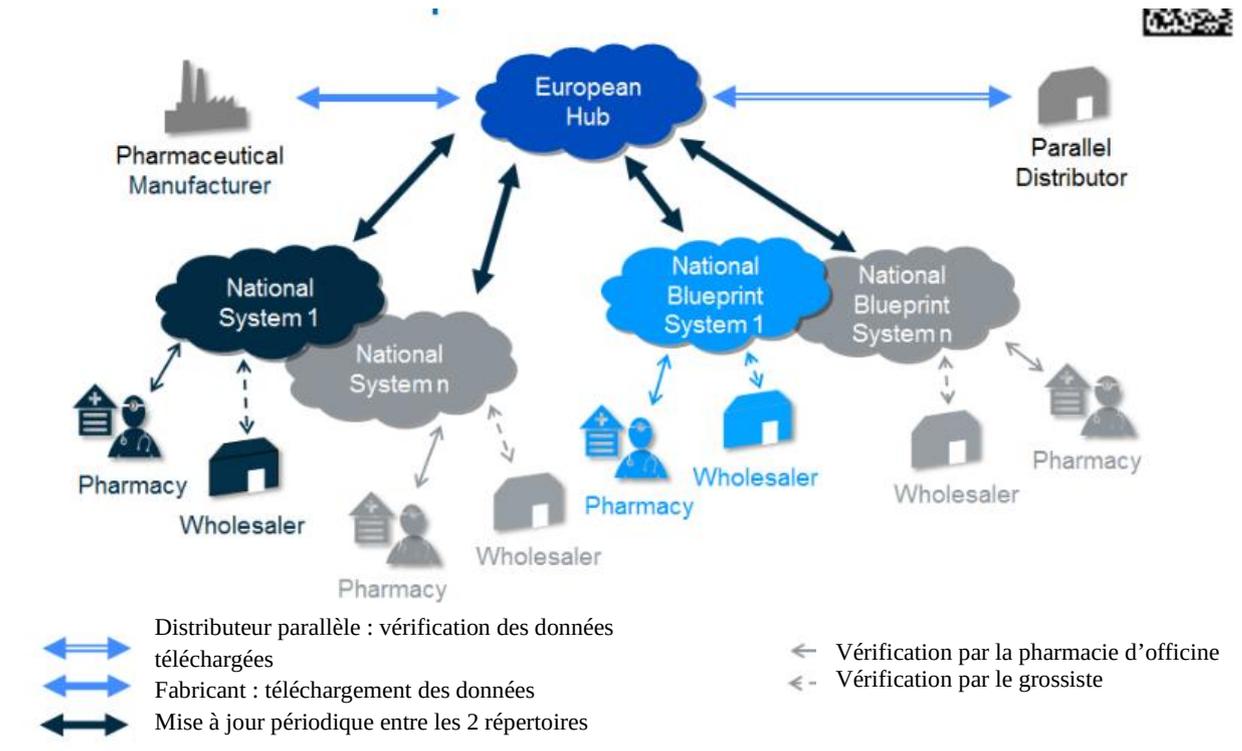
Le pilotage des répertoires de vérification est réalisé par l'Organisation Européenne de Vérification des Médicaments (EMVO) pour l'Europe et par France MVO *Medicines Verification Organisation* pour la France. (101)

L'EMVO est une organisation sans but lucratif qui siège à Bruxelles. Celle-ci représente les différents acteurs de la chaîne de distribution du médicament en Europe. Elle est en charge du déploiement du répertoire à l'échelle européenne. Le répertoire européen de vérification de médicaments ou EMVS, a fonction de « *hub* » c'est-à-dire qu'il a pour but de centraliser l'ensemble des données présentes sur le conditionnement des médicaments. (102 ; 103)

En France, l'organe de gouvernance du répertoire de vérification est le Club Inter Pharmaceutique, CIP. Il assure le rôle de *National Medicines Verification Organization* NMVO, qui est l'équivalent du EMVO au niveau national, sous le nom de France MVO.

France MVO rassemble des syndicats professionnels, la Direction Générale de la Santé (DGS) et le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) comme membre observateur. Parmi les syndicats professionnels, on retrouve le LEEM, le Générique Même Médicament (GEMME), le Laboratoire des Médicaments d'Importation Parallèle (LEMI) pour les industriels, la Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique (CSRP) pour les grossistes-répartiteurs, le LOGsanté pour les dépositaires, la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France (FSPF) et l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO) pour les pharmaciens d'officine et le Syndicat National des Pharmaciens Praticiens Hospitaliers et Praticiens Hospitaliers Universitaires (SNPHPU), Synprefh ainsi que le Syndicat National des Pharmaciens Gérants Hospitaliers (SNPGH) pour les pharmaciens hospitaliers. (104 ; 105)

Le répertoire français NMVS a été développé avec l'aide du prestataire Arvato.
(106)



D'après Finnish Medicines Verification (107)

Figure 12 : Représentation schématique du système de répertoires national et européen

Tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement du médicament sont en contact avec un système de répertoires, comme le montre la figure 12.

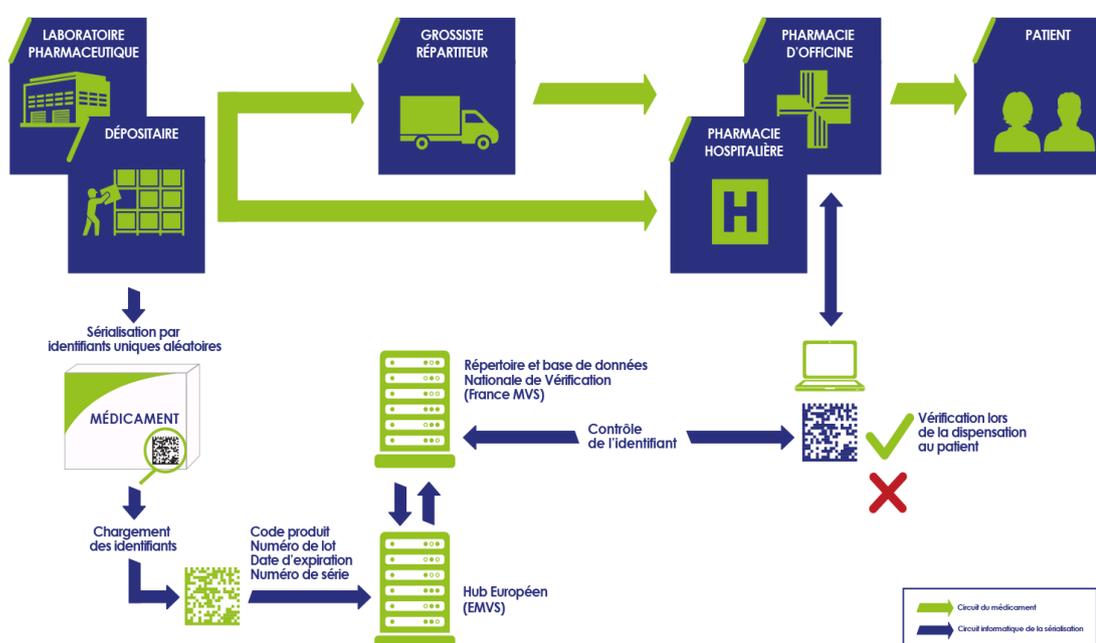
L'intégration des données dans ce répertoire est réalisée par les titulaires d'AMM qui peuvent ainsi communiquer directement avec le répertoire Européen.

Les grossistes et les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments vont interagir avec le répertoire national, comme le montre la figure ci-dessus.

En France, le déploiement du répertoire s'est fait en plusieurs étapes. Tout d'abord, France MVO a procédé à des échanges entre le « *hub* » Européen et le « *hub* » national, avec des industriels qui se sont portés volontaires. Ensuite, une phase visant à tester la connexion au répertoire national a été déployée avec quelques

officinaux, hospitaliers, grossistes et dépositaires. La connexion s'est faite soit *via* une web application provisoire, soit directement avec le logiciel de métier. Enfin, une phase test a eu lieu avec la quasi-totalité des acteurs concernés. Cette fois-ci la connexion au répertoire national est réalisée avec le logiciel de métier. Il s'agissait de la dernière phase test avant l'utilisation en routine. (100)

- Processus global de la sérialisation



D'après FranceMVO (118)

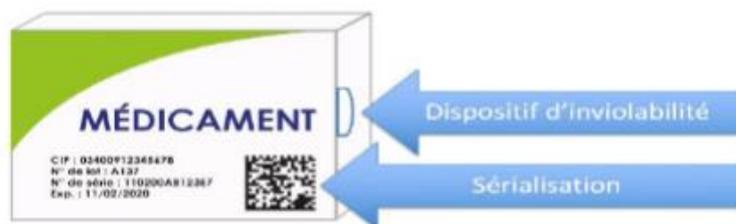
Figure 13 : Processus général de la sérialisation

Le processus général de la sérialisation tel qu'il est défini en France est représenté sur la figure ci-contre. Plusieurs acteurs interviennent dans le processus de sérialisation avec des rôles bien définis.

- Les fabricants

En vue d'être conforme à la directive 2011/62/UE et au règlement délégué, les fabricants doivent :

- Apposer le dispositif anti-effraction et les dispositifs d'authentification
- Charger les données dans le répertoire européen (EMVS)



D'après FranceMVO (109)

Figure 14 : Schématisation d'un conditionnement secondaire sérialisé et ayant le dispositif d'inviolabilité

Depuis le 9 février 2019, le code Datamatrix présent sur le conditionnement secondaire des médicaments, contient le numéro de série, en plus des informations habituelles (numéro de lot, date de péremption, et Code Identifiant Produit ou CIP)

(94)

- Les grossistes

Les distributeurs (grossistes et dépositaires) doivent pour leur part, procéder aux vérifications et interagir avec le répertoire national.

- Les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments

Afin de vérifier les dispositifs de sécurité, les pharmacies d'officine et les établissements de santé doivent s'équiper d'un système permettant de vérifier l'identifiant unique de chaque boîte de médicaments en réalisant les opérations suivantes :

- La lecture du code Datamatrix
- La connexion au répertoire national (NMVS) pour vérifier l'authenticité de l'identifiant unique
- La désactivation de l'identifiant unique qui rend inutilisable le médicament au regard du répertoire européen

Ceci implique que les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments puissent lire ce code. Le code Datamatrix ECC200 peut être lu grâce à un lecteur imageur ou une caméra CCD qui scanne l'image et l'enregistre. Le logiciel du lecteur permet ensuite de décoder la nature et le contenu de l'image. Enfin, le logiciel de métier va analyser et gérer le contenu des informations reçues.

(110)

Ainsi, les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments vont comparer l'identifiant unique du médicament en question aux autres identifiants contenus dans le répertoire national (NMVS) puis européen et désactiver l'identifiant unique. On parle de décommissionnement. (111) L'authentification est vérifiée lorsque le répertoire contient un identifiant unique actif identique à

celui qui fait l'objet de la vérification. Dans le cas contraire, le pharmacien ne délivre pas le médicament et le signale à l'autorité compétente. (93)

3.3 Application chez les différents acteurs français au 9 février 2019

L'application de la sérialisation au 9 février 2019 est présentée ci-après pour trois acteurs concernés à savoir les fabricants, les grossistes et les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public.

3.3.1 Les fabricants

Le 9 février 2019, EMVO ne comptait que 848 fabricants connectés alors qu'environ 2 000 laboratoires pharmaceutiques sont concernés par cette nouvelle réglementation à l'échelle de l'UE. De plus, parmi eux, seulement 674 avaient convenablement chargé les informations. (112) Ces chiffres sont issus du rapport de l'EMVO et sont rapportés par le groupe *APM Health Europe* dont Ticpharma fait partie.

Nous ne retrouvons pas de données chiffrées pour les fabricants français dans la littérature.

3.3.2 Les grossistes

En Europe, plus de 2 000 grossistes n'étaient pas connectés au 9 février 2019 sur 6 000. (112) Ces chiffres sont issus du même rapport.

Nous ne retrouvons pas de données chiffrées pour les grossistes français dans la littérature.

3.3.3. Les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public

- Officine

A l'échelle européenne, 37 000 officines n'étaient pas connectées au répertoire selon le même rapport. (112)

Un mois après l'entrée en vigueur de la sérialisation, seulement 3 officines françaises sur 22 000 (approximativement) étaient connectées au répertoire selon les retours d'expérience recueillis par le Club des Acheteurs en Produits de Santé (CLAPS). (113)

- Hôpital

D'après un sondage réalisé par le SNPHPU et le SNPGH auprès de 291 responsables de PUI publié le 5 février 2019, moins de 5% des pharmaciens hospitaliers se disaient « prêts » pour la sérialisation. (114)

Un mois après l'entrée en vigueur de la sérialisation, 1 360 PUI étaient enregistrées à la base de données, sur 2 500 (soit 55%) selon le CLAPS. (113)

3.4 Vers une mise en œuvre progressive

Malgré des retards dans la mise en œuvre de la sérialisation, la date d'entrée en vigueur du règlement délégué n'a pas été changée par la Commission européenne.

Une Note d'information n°DGOS/PF2/DGS/PP2/2019/20 du 31 janvier 2019 est venue apporter des précisions. Ainsi, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) encourage à poursuivre le travail de mise en conformité même au-delà du 9 février. De plus, les acteurs doivent être en mesure de démontrer qu'ils poursuivent ce travail. (115)

La DGOS ajoute que les médicaments libérés avant le 9 février 2019 ne sont pas retirés du marché. Compte tenu d'un nombre important de conditionnements secondaires non sérialisés après le 9 février, la DGOS autorise la dispensation de ces médicaments aux patients. (115)

Enfin, la note de la DGOS fait une précision sur les codes consolidés. Face au volume important de médicaments, l'utilisation des codes consolidés semble être une alternative envisageable pour les PUI des établissements de santé et médico-sociaux. Ils regroupent sous un seul code l'ensemble des identifiants contenus dans un seul carton. Ainsi, il permet de vérifier l'authenticité et réaliser la désactivation simultanée de plusieurs identifiants uniques. Il est mentionné dans le règlement délégué mais n'est pas intégré dans les articles de celui-ci. Les répertoires (national et européen) ne permettent pas de vérifier les codes consolidés mais ceci sera réalisable d'ici trois à cinq ans, selon la DGOS. Dans cette attente, une solution transitoire est proposée pour les PUI. Celle-ci consiste en l'utilisation d'un code consolidé numérique standardisé. Les identifiants uniques ne sont pas codés dans un seul code bidimensionnel mais dans un fichier de données numériques transmis aux établissements par les fournisseurs. La réconciliation entre l'identifiant scanné

et le fichier dématérialisé se fait par l'intermédiaire de l'identifiant apposé sur l'unité logistique. (105 ; 115 ; 116 ; 117)

Par ailleurs, le décret 2019-592 en date du 14 juin 2019 est venu apporter des précisions concernant la vérification des dispositifs de sécurité et a exclu du champ d'application :

- Les établissements ne disposant pas de PUI
- Les cabinets vétérinaires, infirmiers, dentiste ou d'anesthésie
- Les établissements de ravitaillement sanitaire du service de santé des armées
- Les établissements pharmaceutiques de l'Agence Nationale de Santé Publique (ANSP)
- Les centres médicaux de Service de Santé des Armées (SSA)
- Le Service Départemental d'Incendie et de Secours (SDIS)

La vérification et la désactivation de l'identifiant unique, ou décommissionnement, sont réalisées par l'établissement pharmaceutique réalisant la vente en gros, la cession à titre gratuit ou la distribution en gros avant la délivrance aux structures concernées. En revanche, l'intégrité du dispositif antieffraction est vérifiée au moment où le médicament est délivré au public. (116 ; 118)

4. Exemple de mise en place chez un acteur autorisé et habilité à délivrer des médicaments : les PUI des CHU de France

4.1 Prérequis

Dans la partie précédente, nous avons constaté qu'au 9 février 2019 peu d'acteurs concernés par la sérialisation ont pu la mettre en place en France. L'objectif est de connaître les raisons de ce retard en réalisant un état des lieux chez les acteurs concernés. De plus, une exigence réglementaire a retenu notre attention. En effet, les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments procèdent à la désactivation de l'identifiant unique « au moment où le médicament est délivré au public. » Ainsi, nous pouvons nous demander à quel moment l'identifiant unique est désactivé en pratique ? Compte tenu de la spécificité du circuit du médicament au sein des CHU et pour répondre à cette question, il est décidé de faire cet état des lieux dans les PUI des CHU de France.

Au préalable, il est nécessaire de présenter le processus d'achat des médicaments au CHU et le circuit « logistique » du médicament.

Le marché du médicament à l'hôpital peut être classé en trois catégories :

- Les médicaments inclus dans les tarifs du Groupe Homogène de Séjours (GHS) : ce sont les médicaments les plus soumis à la concurrence comme les médicaments génériques.
- Les médicaments onéreux remboursés par l'Assurance Maladie en sus du GHS. Ce sont des molécules innovantes qui font l'objet d'une inscription

sur une liste dédiée. Pour ces médicaments, le tarif est négocié avec le laboratoire.

- Les médicaments revendus au public par l'hôpital. Il s'agit des médicaments « rétrocedés » qui sont inscrits sur une liste fixée par arrêté. Ces médicaments sont innovants et peu concurrencés par un équivalent sur le marché. Le prix est fixé de façon réglementaire. (119)

Dans la majorité des cas, le médicament est utilisé en interne c'est-à-dire pour les patients hospitalisés. (119)

Les médicaments sont achetés auprès des fournisseurs (laboratoires pharmaceutiques ou grossistes) selon les règles européennes établies pour les marchés publics, puis sont réceptionnés et stockés au sein de la PUI. Enfin, les médicaments sont distribués aux unités de soins de façon globale ou nominativement. Ainsi, au sein des unités de soins, un stock de médicaments est disponible dans les armoires à pharmacie. Ce stock est appelé « dotation » et a pour objectif de répondre à des besoins urgents en dehors des horaires d'ouverture de la PUI. (120)

Matériels et méthodes

L'état des lieux concernant la mise en place de la sérialisation dans les PUI est réalisé au moyen d'un questionnaire. Ainsi, les objectifs sont de :

- Connaitre les problématiques auxquelles les pharmaciens sont confrontés pour mettre en place la sérialisation
- Connaitre à quel moment l'étape de désactivation de l'identifiant unique est réalisée
- Avoir l'avis des pharmaciens sur l'efficacité de ce nouveau dispositif

Les personnes interrogées pour cette étude sont les pharmaciens responsables des PUI ou le pharmacien en charge du sujet de la sérialisation dans les PUI des CHU de France Métropolitaine. Le questionnaire est construit à l'aide de l'outil *Google form*. Il est découpé en trois grandes catégories :

- La mise en place de la sérialisation
- La désactivation de l'identifiant unique
- Les perspectives

Il comporte 21 questions pour lesquelles le pharmacien coche une ou plusieurs réponses parmi des propositions. La personne interrogée peut également répondre librement à la question si la réponse ne figure pas dans les propositions. Le pharmacien répond librement pour trois questions. Les réponses au questionnaire sont anonymes.

Le questionnaire se trouve à l'annexe 2.

Le questionnaire a été envoyé dans les vingt-huit CHU de France Métropolitaine, par mail le 14 mai 2019. Les interrogés ont disposé d'un délai d'un mois et demi pour répondre. Les réponses étaient acceptées jusqu'au 30 juin 2019.

La liste des CHU dans lesquels le questionnaire a été envoyé est présente à l'annexe 3 de ce document.

Résultats

Une seule personne par CHU a été interrogée, ce qui porte à vingt-huit l'échantillon de l'étude. Il y a eu onze réponses au questionnaire, ce qui représente un taux de réponses de 39,3%. Les réponses ont été collectées entre le 14 mai et le 30 juin 2019. Ce sont ces résultats qui sont présentés ci-après.

- La mise en place

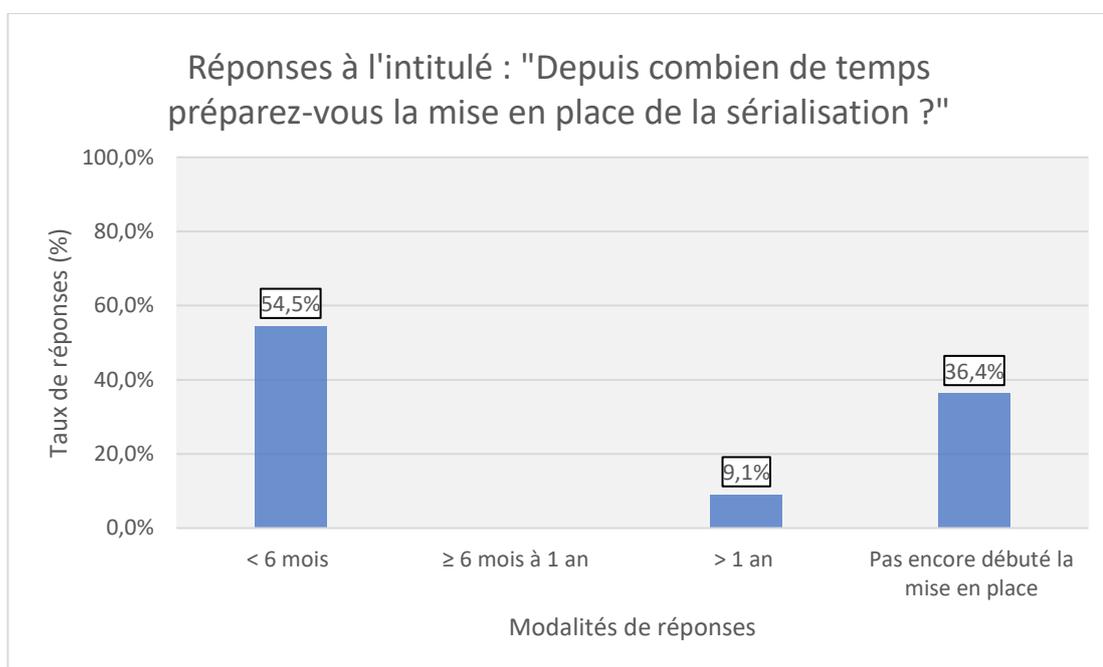


Figure 15 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « depuis combien de temps préparez-vous la mise en place de la sérialisation ? »

Sur 11 répondants, la préparation de la sérialisation a commencé depuis moins de 6 mois dans 6 PUI (soit une proportion de 54,5%).

1 seule a commencé la préparation depuis plus d'un an, cela représente une proportion de 9,1%.

Elle n'a pas débuté dans 4 PUI (soit une proportion de 36,4%).

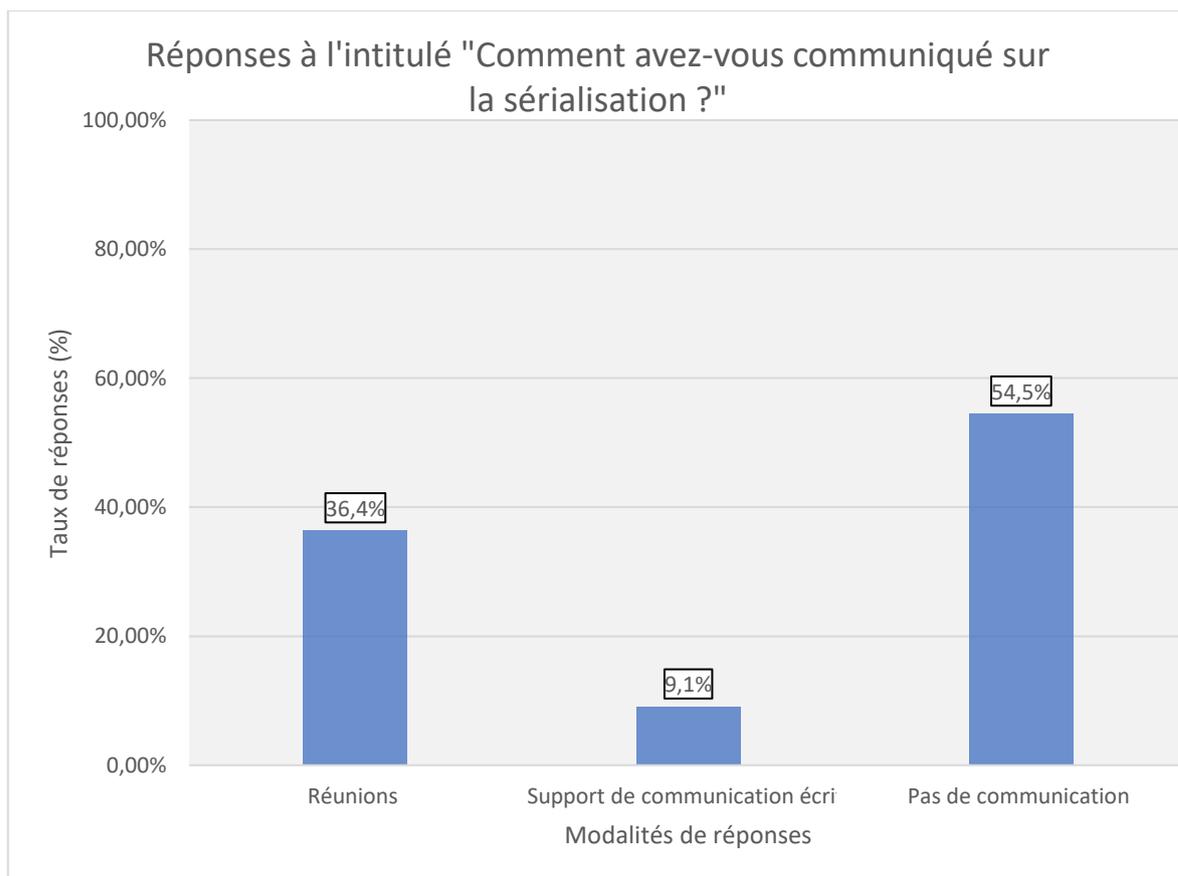


Figure 16 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « comment avez-vous communiqué sur la sérialisation ? »

Sur un échantillon de 11 répondants, 5 PUI ont communiqué sur la sérialisation par des réunions ou sous forme écrite (soit une proportion de 45,4 %).

6 PUI n'ont pas communiqué en interne sur la sérialisation (soit une proportion de 54,5%).

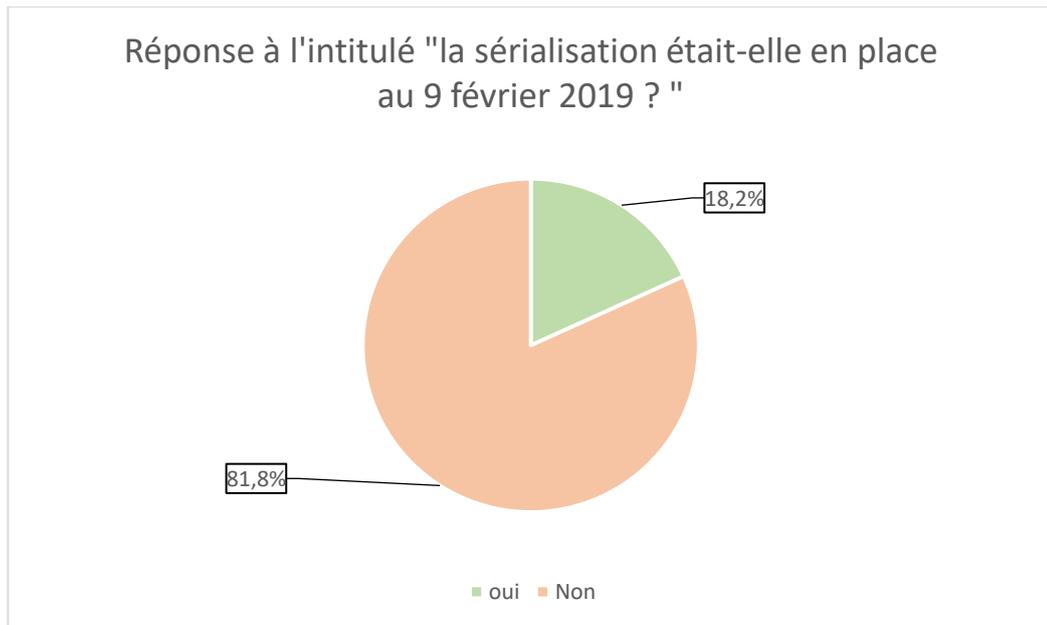


Figure 17 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « la sérialisation était-elle en place au 9 février 2019 ? »

Sur un échantillon de 11 répondants, la sérialisation n'était pas en place dans 9 PUI au 9 février 2019. Cela représente une proportion de 81,8%.

Elle était en place dans 2 PUI. Cela représente une proportion de 18,2%.

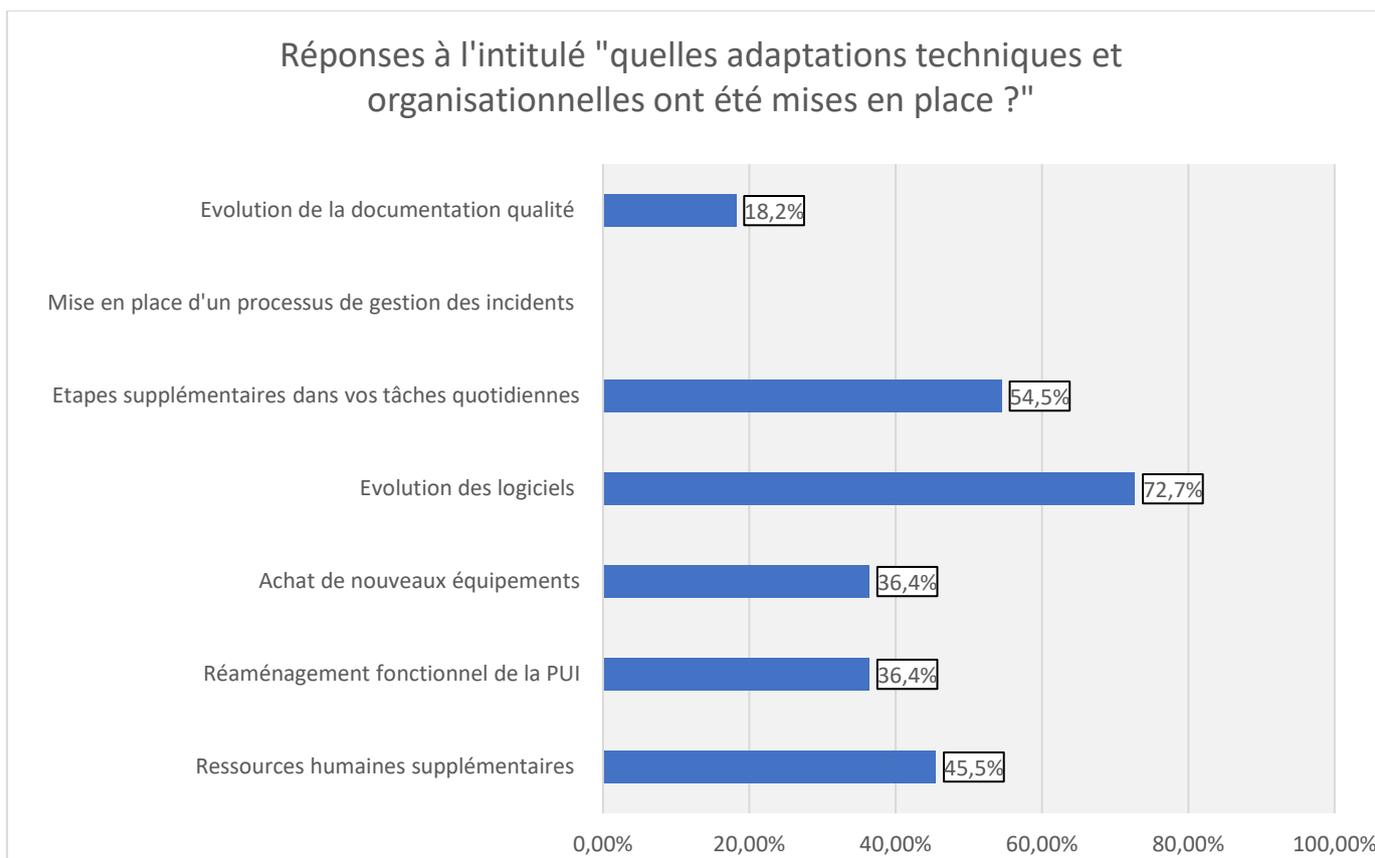


Figure 18 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « quelles adaptations techniques et organisationnelles ont été mises en place ? »

Les participants à l'étude ont été amenés à se prononcer sur les adaptations techniques et organisationnelles mises en place au sein de la PUI. Les répondants avaient la possibilité de cocher plusieurs items.

- « L'évolution des logiciels » est citée à 8 reprises (soit une proportion de 72,7 % pour 11 répondants).
- « La réorganisation des tâches quotidiennes pour y inclure les étapes supplémentaires de désactivation de l'identifiant unique et la vérification du

dispositif antieffraction » est citée 6 fois (soit une proportion de 54,5% pour 11 répondants).

- 5 répondants déclarent avoir fait appel à de « ressources humaines supplémentaires » (soit une proportion de 45,5% pour 11 répondants).
- « L'achat de nouveaux équipements » et le « réaménagement fonctionnel de la PUI » sont cités à 4 reprises (soit une proportion de 36,4% pour 11 répondants).

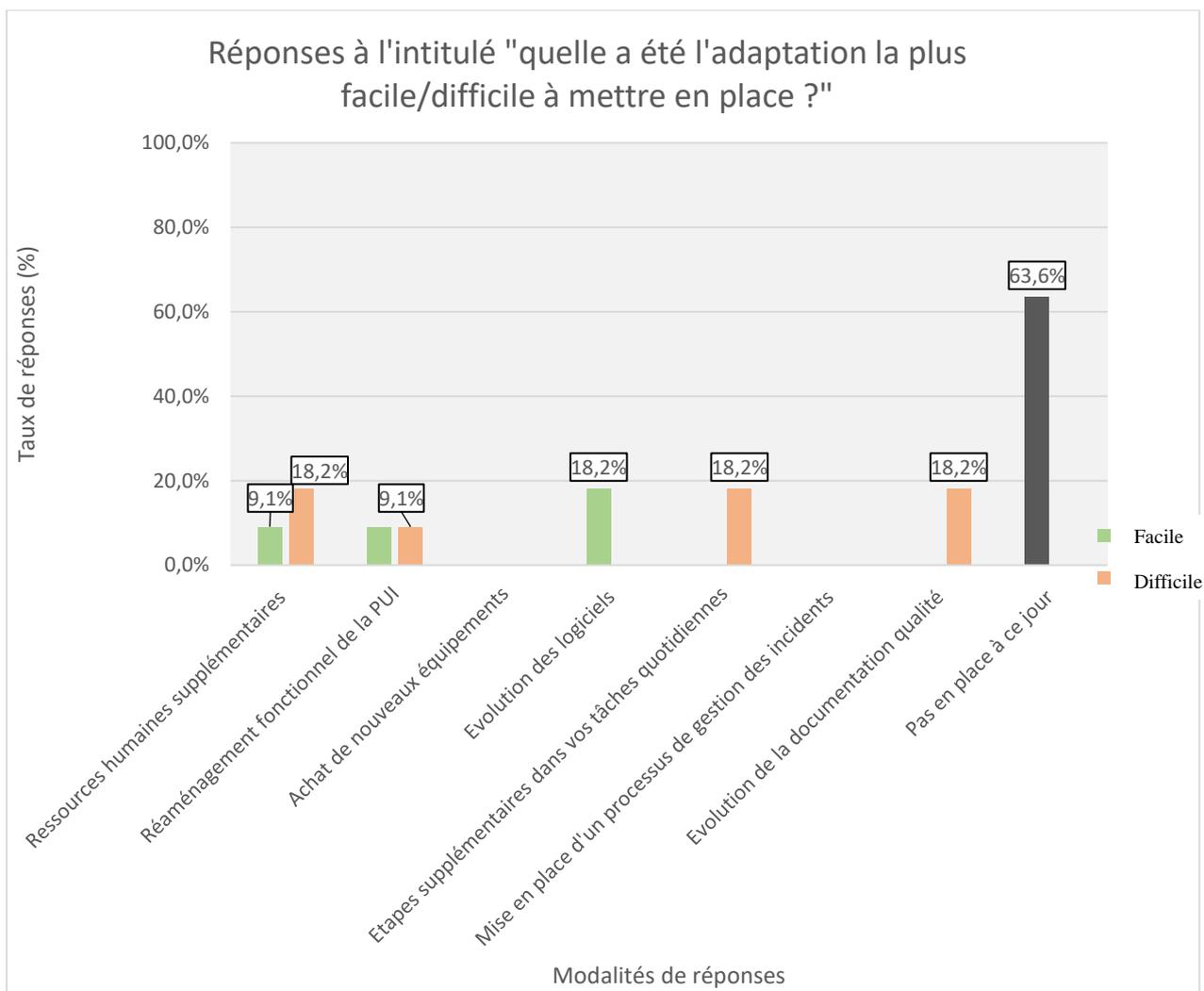


Figure 19 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « quelle a été l'adaptation la plus facile/difficile à mettre en place ? »

- Sur 11 répondants, à la question « quelle a été l'adaptation la plus facile à mettre en place ? » 2 d'entre eux ont répondu « l'évolution des logiciels ».

Ceci représente une proportion de 18,2%.

Le « réaménagement fonctionnel de la PUI » et « l'acquisition de ressources humaines supplémentaires » sont cités 1 fois. Ceci représente une proportion de 9,1% pour chacune des deux propositions de réponses.

A noter que sur 11 répondants, 7 n'ont pas encore mis en place la sérialisation, cela représente une proportion de 63,6%.

- Sur 11 répondants, à la question « quelle a été l'adaptation la plus difficile à mettre en place ? » Ainsi, « l'acquisition de ressources humaines supplémentaires », « l'évolution de la documentation qualité » et l'intégration « des étapes supplémentaires de vérification » sont citées 2 fois chacune. Cela représente une proportion de 18,2% pour chaque intitulé.

Enfin, une personne a répondu que « le réaménagement fonctionnel de la PUI » était l'adaptation la plus difficile à mettre en place. Cela représente une proportion de 9,1%.

A noter que sur 11 répondants, 4 n'ont pas répondu à la question portant sur l'adaptation la plus difficile à mettre en place.

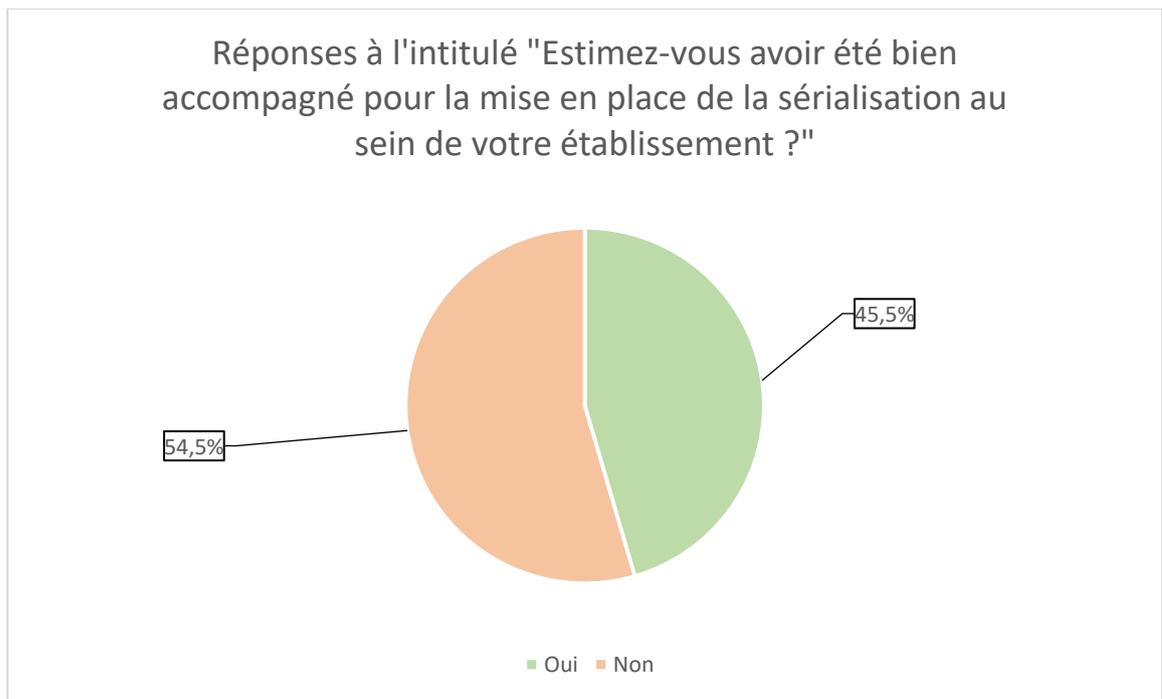


Figure 20 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « estimez-vous avoir été bien accompagné pour la mise en place de la sérialisation au sein de votre établissement ? »

Sur 11 répondants, 5 estiment avoir été bien accompagnés pour la mise en place de la sérialisation dans leur établissement (soit une proportion de 45,4%) alors que 6 estiment ne pas avoir été bien accompagnés (soit une proportion de 54,5%).

Les participants ont alors été interrogés sur les mesures d'accompagnement qu'il aurait souhaité avoir. Parmi les mesures citées, nous retrouvons :

- « Plus d'informations en amont sur la sérialisation et sa mise en place »
- « Un accompagnement du directeur des services informatiques »
- « Des ressources humaines supplémentaires »
- « Un positionnement de la direction sur la stratégie à adopter »

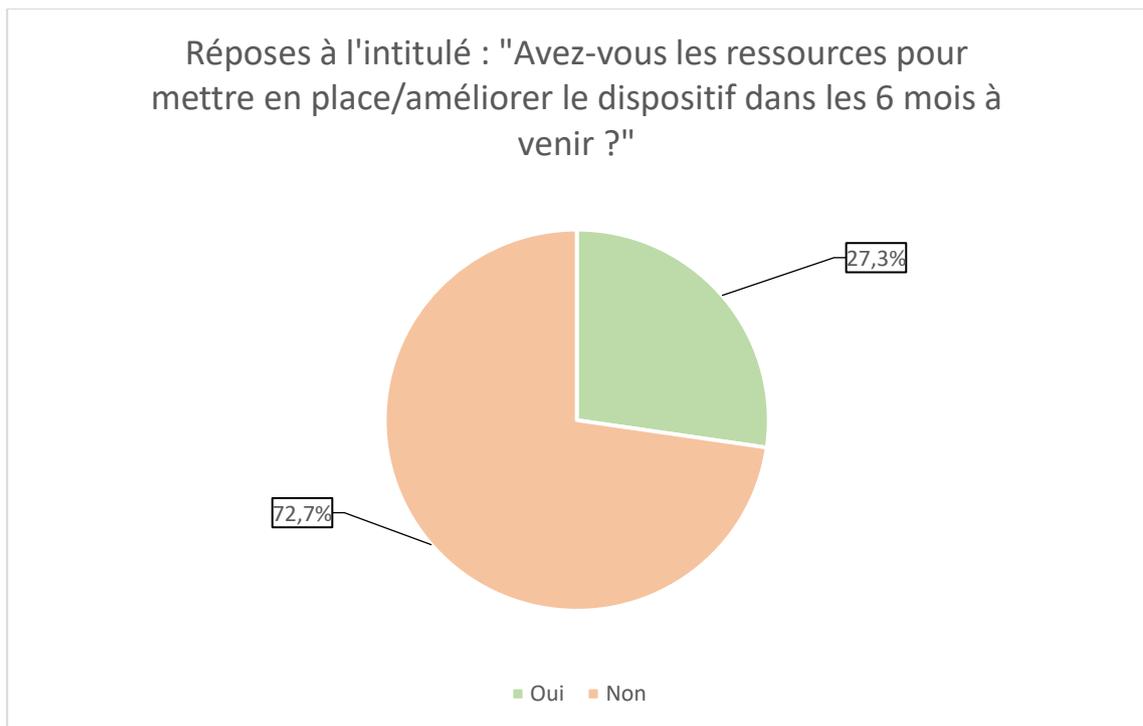


Figure 21 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « avez-vous les ressources pour mettre en place ou améliorer le dispositif dans les 6 mois à venir ? »

Sur 11 répondants, 3 répondants déclarent avoir les ressources nécessaires pour mettre en place ou améliorer le dispositif dans les 6 mois à venir (soit une proportion de 27,3%) alors que 8 déclarent ne pas avoir ces ressources (soit une proportion de 72,7%).

- La désactivation de l'identifiant unique

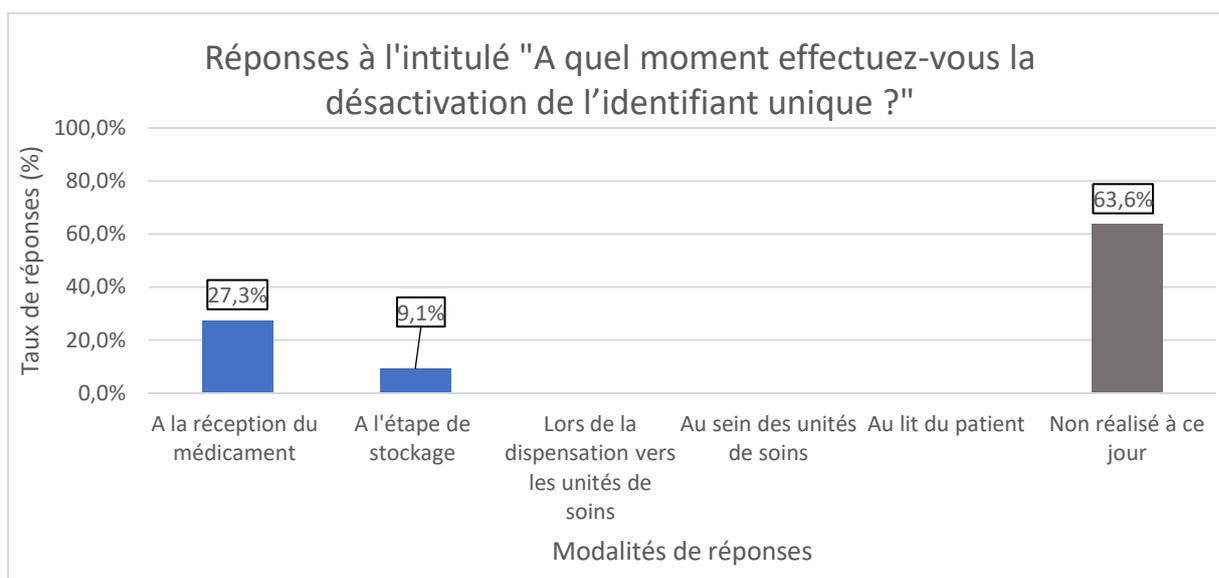


Figure 22 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « à quel moment effectuez-vous la désactivation de l'identifiant unique ? »

Sur 11 répondants, la désactivation de l'identifiant unique est réalisée durant l'étape de réception du médicament dans 3 PUI. Cela représente une proportion de 27,3%. 1 répondant affirme qu'elle est réalisée lors de l'étape de stockage du médicament au sein de la PUI (soit une proportion de 9,1%).

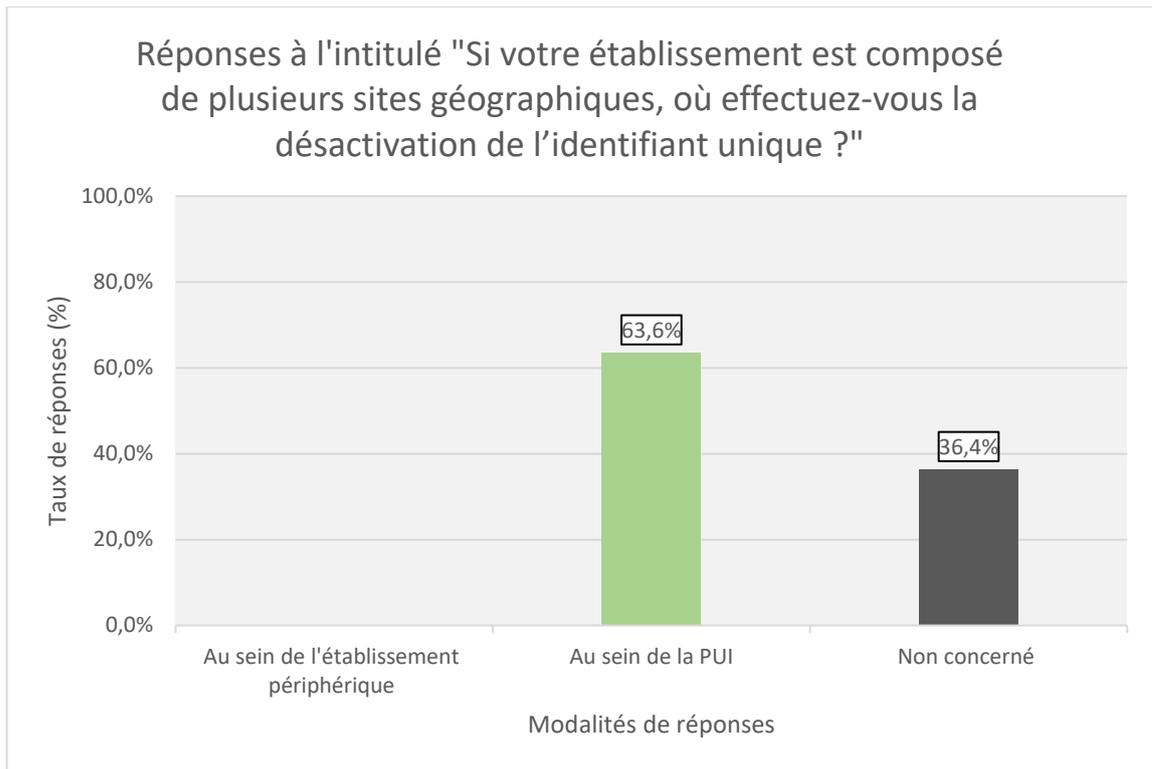


Figure 23 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « si votre établissement est composé de plusieurs sites géographiques, où effectuez-vous la désactivation de l'identifiant unique ? »

Sur 11 répondants, 7 disposent de plusieurs sites géographiques (soit 63,6% des répondants). Parmi eux, la totalité déclare réaliser la désactivation de l'identifiant unique au sein de la PUI. Dans aucun cas de figure, la désactivation de l'identifiant unique s'effectue ou s'effectuera dans l'établissement périphérique.

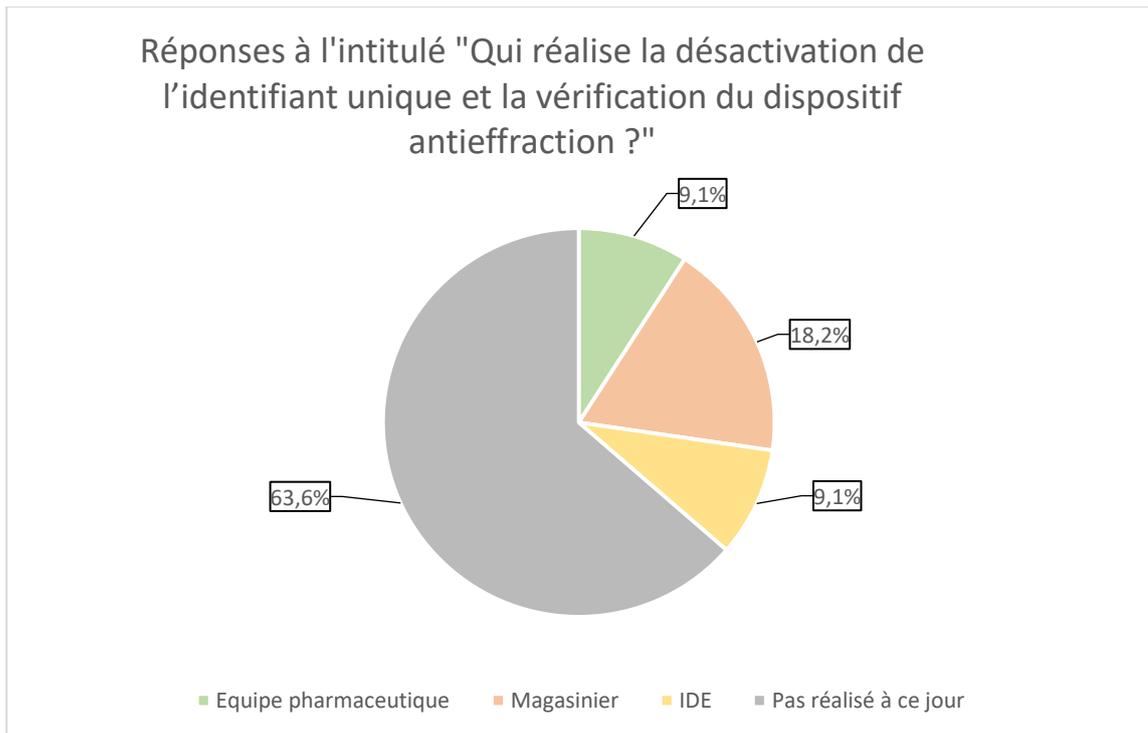


Figure 24 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « qui réalise la désactivation de l'identifiant unique et la vérification du dispositif antieffraction ? »

La vérification du dispositif d'inviolabilité et la désactivation de l'identifiant unique sont réalisées par le magasinier dans 2 PUI (soit une proportion de 18,2% sur un échantillon de 11 PUI).

Elles sont réalisées par l'équipe pharmaceutique dans 1 PUI et par un infirmier diplômé d'Etat dans 1 PUI. Cela représente une proportion de 9,1% pour chaque intitulé.

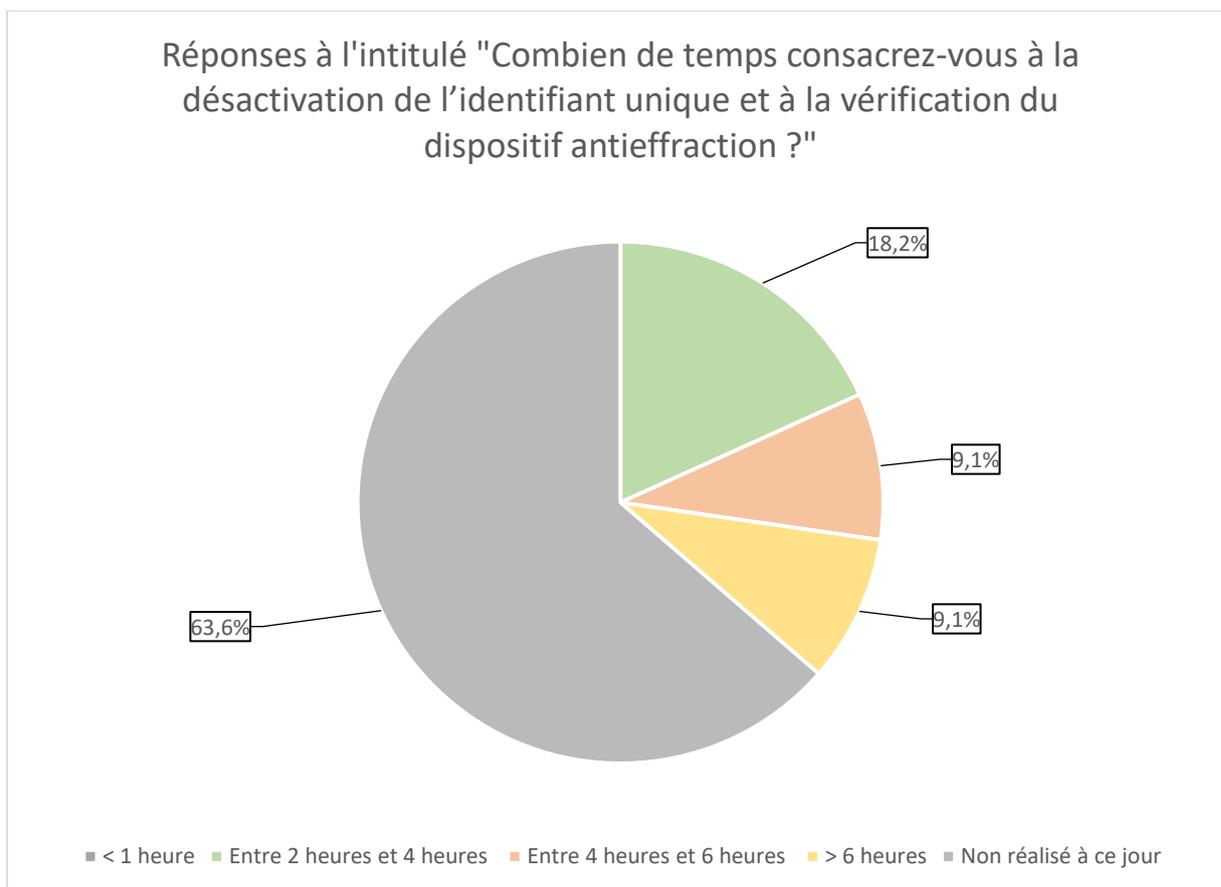


Figure 25 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « combien de temps consacrez-vous à la désactivation de l'identifiant unique et à la vérification du dispositif antieffraction ? »

La désactivation de l'identifiant unique et la vérification du dispositif d'inviolabilité prennent entre 2 et 4 heures pour 2 répondants sur 11 au total (soit une proportion de 18,2%). Ces vérifications prennent entre 4 et 6 heures dans 1 PUI et plus de 6 heures dans 1 autre PUI. Cela représente une proportion de 9,1% pour chacune des réponses, sur un échantillon de 11 répondants.

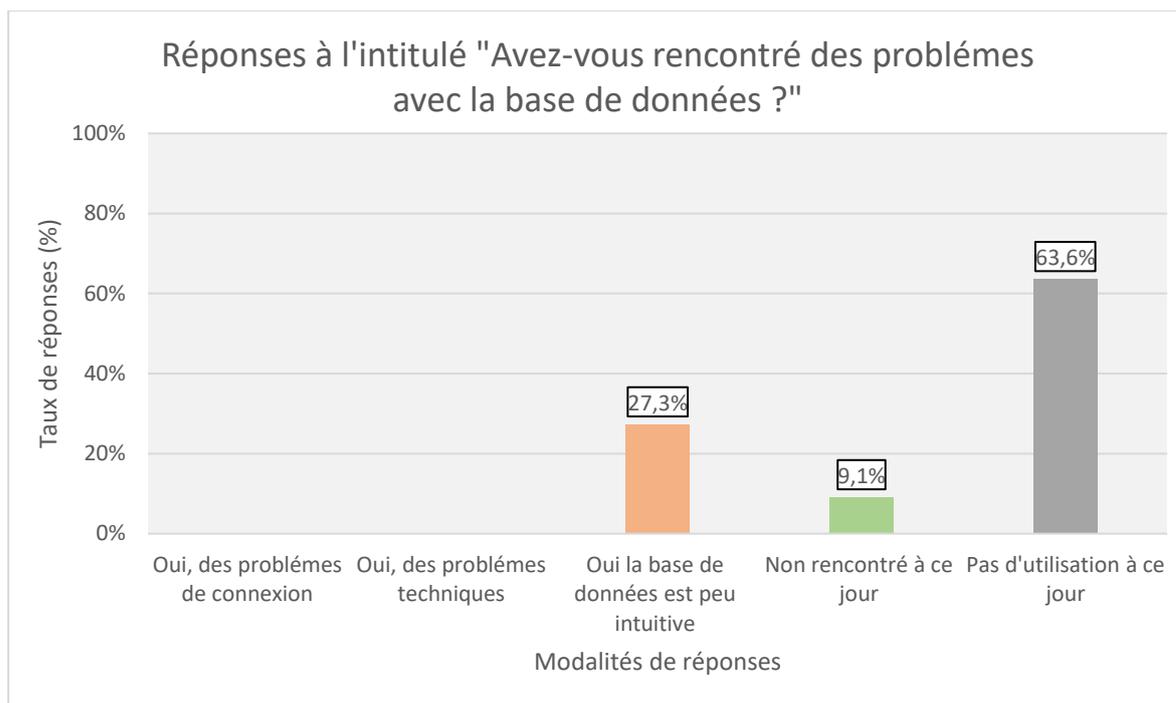


Figure 26 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « avez-vous rencontré des problèmes avec la base de données ? »

Sur 11 répondants, 4 ont mis en place la sérialisation. Parmi eux, 3 trouvent que la base de données est peu intuitive (soit une proportion de 27,3%) et 1 interrogé déclare ne pas avoir rencontré de problèmes avec la base de données à ce jour (soit une proportion de 9,1%).

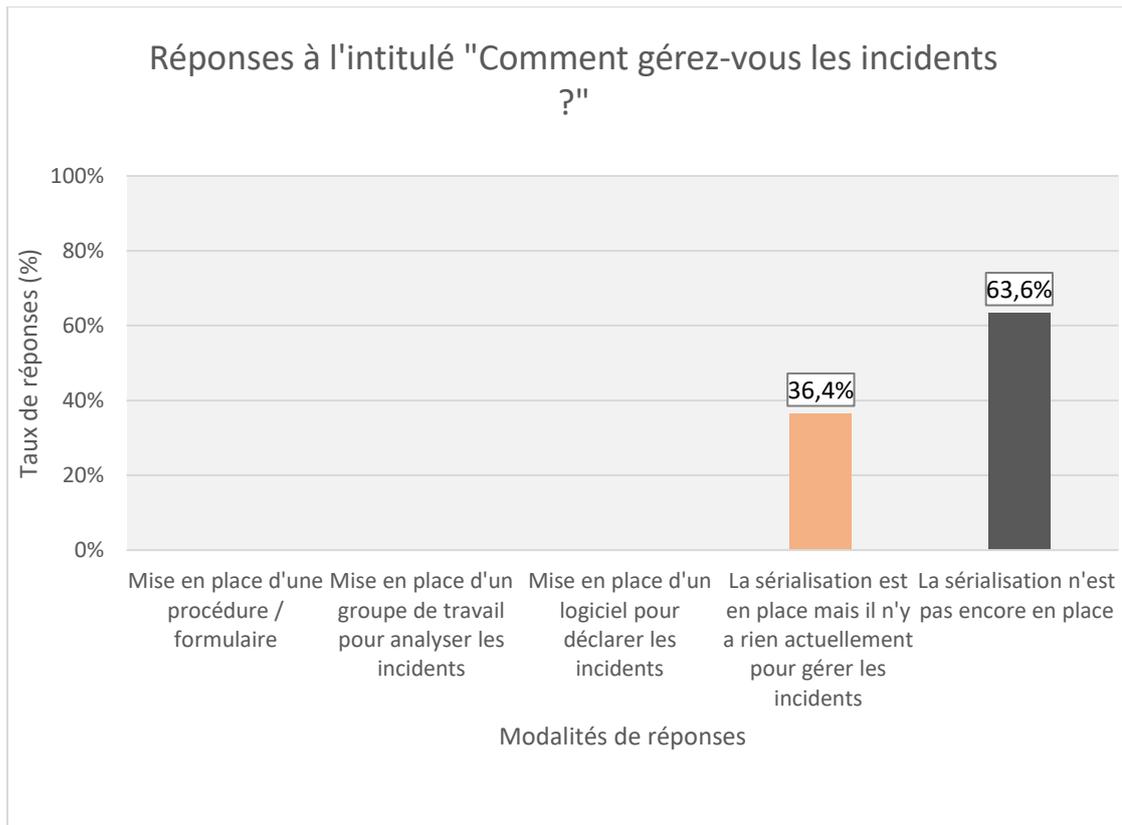


Figure 27 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « comment gérez-vous les incidents ? »

Sur 11 répondants, 4 ont mis en place la sérialisation (soit une proportion de 36,4%). Parmi eux, la totalité déclare n'avoir rien mis en place pour la gestion des incidents.

- L'efficacité du dispositif de lutte contre les médicaments falsifiés

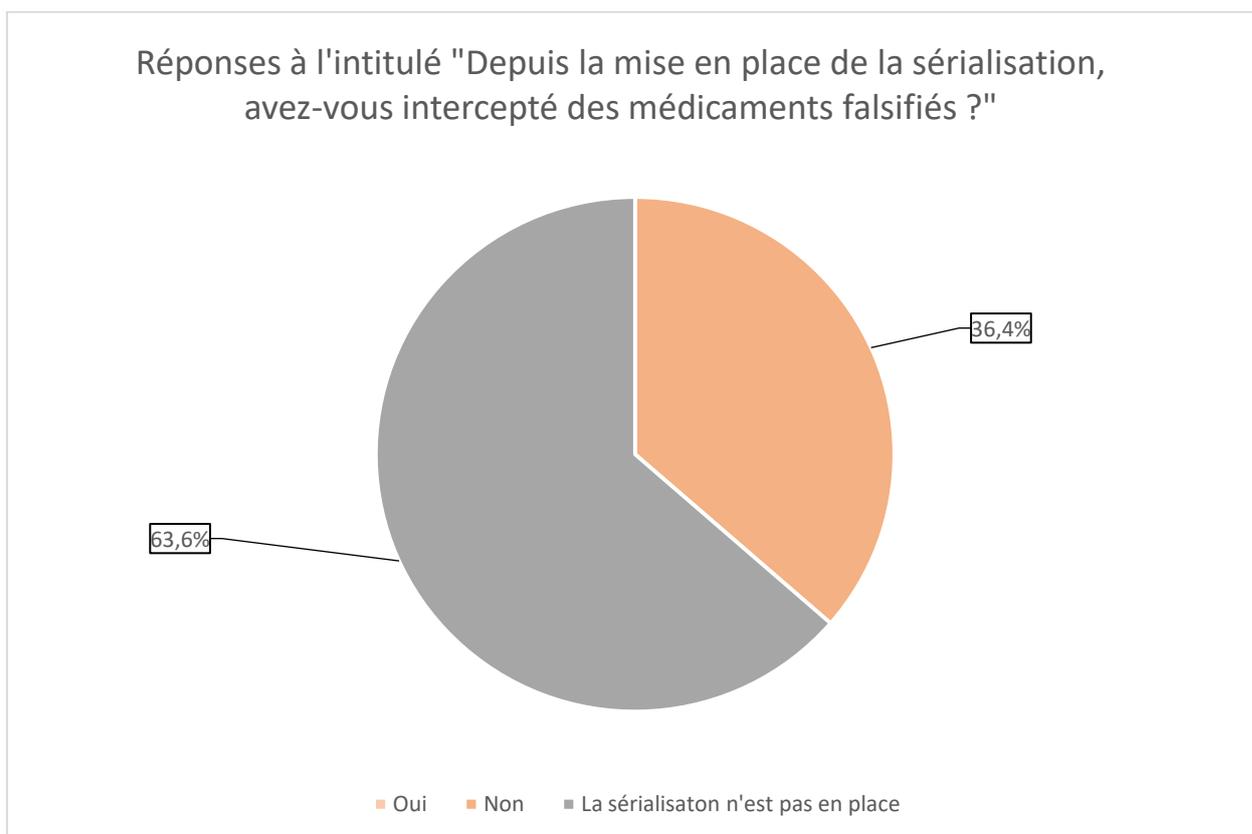


Figure 28 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « depuis la mise en place de la sérialisation, avez-vous intercepté des médicaments falsifiés ? »

Sur un échantillon de 11 répondants, 4 ont mis en place la sérialisation. Parmi eux, la totalité déclare qu'ils n'ont pas intercepté de médicaments falsifiés depuis la mise en place de la sérialisation.

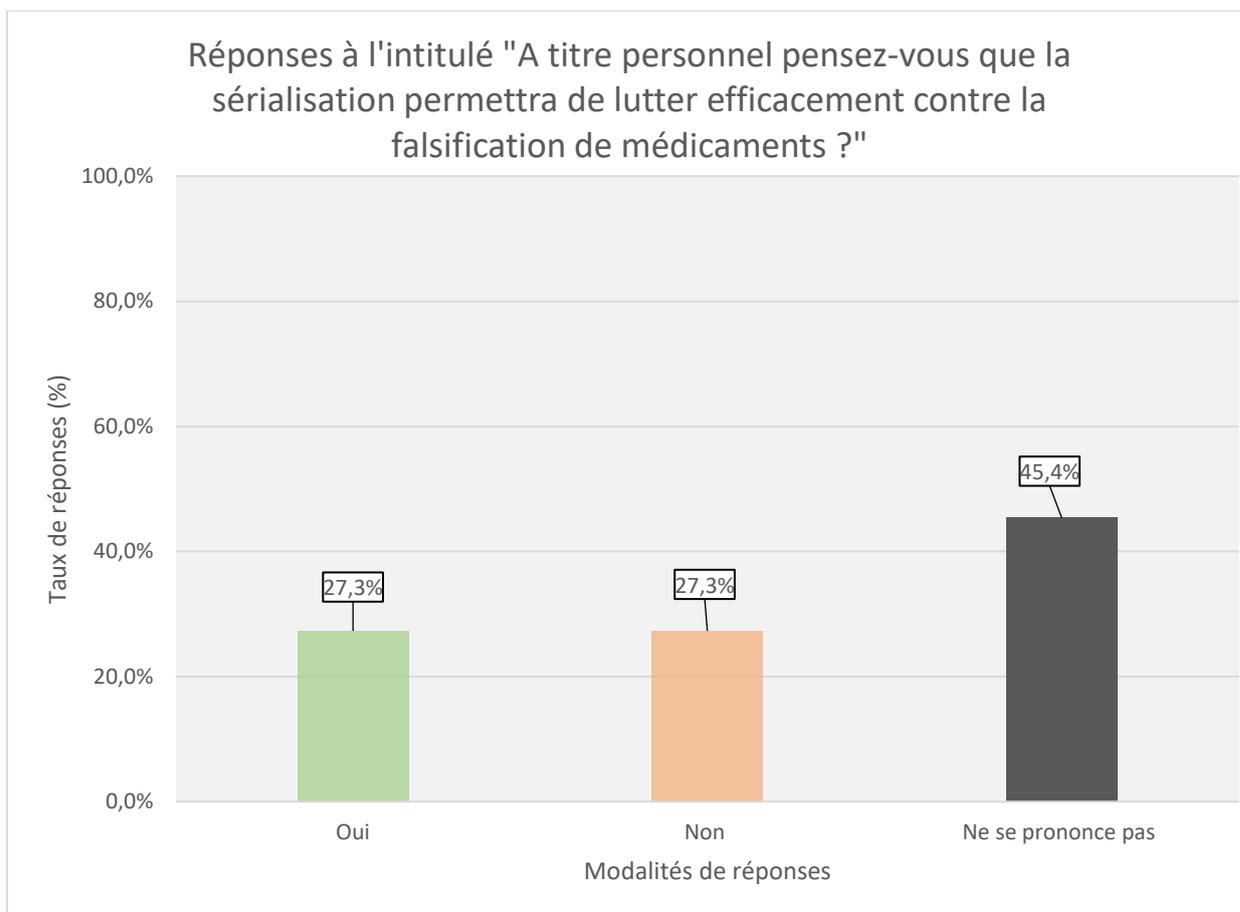


Figure 29 : Représentation graphique des réponses à l'intitulé « à titre personnel pensez-vous que la sérialisation permettra de lutter efficacement contre la falsification de médicaments ? »

Sur un échantillon de 11 répondants, 6 se sont prononcés sur l'efficacité du dispositif, selon eux. Ainsi, la moitié pense que la sérialisation permettra de lutter efficacement contre la falsification de médicaments et l'autre moitié pense que ce dispositif ne permettra pas de lutter efficacement. A noter que 45,4% des personnes interrogées ne se sont pas prononcées.

Les participants ont été invités à argumenter leur réponse. Ainsi, les personnes ayant répondu « oui » pensent qu'il s'agit d'un dispositif efficace à condition qu'il soit correctement mis en place (ressources suffisantes, communication importante entre les différents acteurs et avec les services surtout, ...).

Les arguments avancés par les personnes ayant répondu « non » sont :

- La balance bénéfices-risques est défavorable au vu du nombre de médicaments falsifiés en France
- La sérialisation sécurise le circuit direct des médicaments de la PUI avec les fournisseurs mais ne sécurise pas le circuit hors PUI (retours des services, traitements personnels des patients, ...).

Enfin, une partie des répondants n'ont pas connaissance du taux de médicaments falsifiés en France, c'est la raison pour laquelle ils ne se sont pas prononcés.

Discussion

L'objectif de ce travail était de s'intéresser aux apports de la directive relative aux « médicaments falsifiés » en portant une attention particulière à la mise en place de la sérialisation au sein des PUI des CHU de France et à la désactivation de l'identifiant unique dans ces établissements.

- Les apports de la directive et ses limites

La lutte contre les médicaments falsifiés dans le circuit d'approvisionnement légal du médicament s'est actée par la directive relative aux « médicaments falsifiés » et l'entrée en vigueur de la sérialisation le 9 février dernier, au sein de l'Union européenne. Toutefois, il faut noter que la sérialisation n'est pas une spécificité de l'UE. La sérialisation est en place dans de nombreux pays comme la Turquie (qui a été un des premiers pays à l'adopter en 2010), l'Arabie Saoudite, l'Argentine, l'Iran, la Chine, les Etats-Unis, entre autres. (121)

Les apports de la directive ne se limitent pas uniquement à la sérialisation. Ainsi, elle propose une définition du médicament falsifié. Cela est un pas supplémentaire vers une prise de conscience de ce fléau, qui ne bénéficie pas d'une reconnaissance universelle à ce jour selon l'IRACM.

Deuxièmement, la directive prévoit un renforcement de la chaîne de distribution et notamment l'importation par les grossistes. Nous avons vu que les falsificateurs insèrent des médicaments falsifiés dans le circuit légal du médicament en

maitrisant les circuits de distribution et que l'importation parallèle profite aux falsificateurs. Ainsi, ces nouvelles dispositions en sont des réponses directes. De plus, la directive prévoit de contrôler davantage l'importation de médicaments par les distributeurs.

Troisièmement, la directive prévoit des conditions minimales auxquelles les pharmacies proposant la vente à distance de médicaments doivent répondre. Il s'agit d'un apport pour contrer les sites illégaux proposant la vente en ligne de médicaments dans un contexte où 96% des pharmacies en ligne sont illégales selon le NABP. (27) Il faut noter que les mesures apportées par la directive consistent à mieux identifier les sites autorisés à vendre des médicaments et à faire de la prévention auprès des patients, qui en sont les premières victimes.

Par ailleurs, excepté les sanctions « efficaces, proportionnées et dissuasives » à l'encontre des personnes proposant la vente en ligne de médicaments de façon illégale, la directive ne prévoit pas de sanctions contre les falsificateurs au sens large, dans un contexte où ils restent peu punis par rapport à d'autres activités illégales. Le parallèle a été fait dans ce document entre les sanctions encourues par les trafiquants de drogue et celles encourues par les falsificateurs de médicaments en France. Force est de constater que les sanctions restent très variables d'un pays à l'autre et qu'elles ne sont pas spécifiques à la falsification de médicaments mais communes à la contrefaçon. (122)

A noter que la convention MEDICRIME vient renforcer les sanctions pénales. Toutefois, elle reste peu appliquée à ce jour, comme nous l'avons vu.

Au manque de traçabilité et d'authentification, la directive apporte des mesures avec les dispositifs de sécurité (l'identifiant unique et le dispositif antieffraction). Ceci permet de renforcer la sécurité tout au long de la chaîne d'approvisionnement du médicament.

Il est important de souligner que toutes les mesures évoquées concernent le circuit d'approvisionnement légal du médicament. Cependant, la lutte contre les médicaments falsifiés ne peut se limiter qu'à ce circuit. En effet, les médicaments falsifiés circulent *via* les plateformes virtuelles, mais aussi par « le marché noir. » Le sujet de la falsification de médicaments est complexe et ne peut se résoudre qu'au moyen d'une réglementation. En effet, pour lutter contre ce phénomène, il y a des problématiques à résoudre en amont, comme l'accès aux médicaments qui reste limité à ce jour dans certaines régions du monde ou la corruption qui sont des facteurs favorables à l'expansion du marché des faux médicaments.

- Etude sur la mise en place

Sur un échantillon de vingt-huit personnes, il y a eu onze réponses à ce questionnaire. Ceci représente un taux de réponses d'environ 40%. Par ailleurs, il faut noter que les réponses reposent sur des déclarations. Tous ces éléments font que les réponses obtenues sont à interpréter avec précaution.

Au 9 février 2019, nous avons vu dans la partie bibliographique que peu d'acteurs concernés avaient mis en place la sérialisation en France. Les résultats du questionnaire confirment ce constat pour les CHU de France. En effet, moins de

20% des PUI avaient mis en place la sérialisation à cette date. Pour cause, les PUI ont dû faire face à des évolutions pour se mettre en conformité. Parmi ces adaptations : la mise en conformité des logiciels, l'achat d'équipements et l'acquisition de ressources humaines supplémentaires. Des adaptations organisationnelles ont été nécessaires dans les PUI. Parmi elles, la réorganisation de la PUI, l'intégration de tâches supplémentaires dans les activités de routine et l'évolution de la documentation associée. Si l'évolution des logiciels est l'adaptation la plus facile à mettre en œuvre pour les répondants, l'acquisition de ressources humaines supplémentaires, l'intégration de nouvelles activités de routine et l'évolution de la documentation qualité semblent plus difficiles à mettre en place. Ainsi, les retards dans la mise en place de la sérialisation s'expliquent essentiellement par des facteurs liés au personnel (ressources humaines, charge de travail supplémentaire, ...) d'après notre étude. Ceci est concordant avec les retours d'expérience recueillis par le CLAPS en avril dernier. La directive fixe les modalités de financement du répertoire mais rien n'est défini pour les acteurs concernés par la sérialisation. Ceci se fait davantage ressentir chez les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments dans les PUI des CHU compte tenu du contexte financier des hôpitaux. En effet, en 2017, le déficit des hôpitaux publics s'est élevé à 1,1 milliard d'euros selon la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DRESS). (123) Ainsi, nous imaginons que trouver un financement pour la sérialisation dans ce contexte n'est pas aisé. Plus de la moitié des répondants ont également mis en évidence un manque

d'accompagnement sur le terrain. Ce besoin en ressources se fait d'autant plus ressentir que 70% des répondants affirment ne pas avoir les moyens pour améliorer le dispositif dans les 6 mois à venir. Nous soulignons ici la difficulté pour les acteurs de terrain à supporter les coûts de la sérialisation.

- Désactivation de l'identifiant unique

La réglementation stipule que l'identifiant unique doit être désactivé « au moment où le médicament est délivré au public. » Compte tenu de la particularité du circuit « logistique » du médicament au CHU présenté précédemment, ceci semble difficile à mettre en place. Concrètement, la désactivation de l'identifiant unique se fait durant l'étape de réception du médicament dans la majorité des cas ou pendant le stockage, selon notre étude. Nous mettons en évidence ici un point de discordance entre l'exigence réglementaire et la faisabilité sur le terrain. Le risque, en procédant de cette manière, est de désactiver l'identifiant unique d'un médicament qui ne sera délivré que plusieurs jours après au patient ou qui ne sera peut-être pas délivré. De plus, les médicaments (comprimés, ampoules, ...) sont déconditionnés et acheminés de façon unitaire vers les unités de soins. Alors nous pouvons nous demander, quel est le moment idéal pour désactiver l'identifiant unique au sein de la PUI afin de garantir au maximum la sécurité du circuit ? D'autres questions pratiques se posent comme celle de la gestion des retours de médicaments décommissionnés des unités de soins vers la PUI.

Par ailleurs, une particularité des CHU est d'avoir, dans certains cas, des établissements périphériques. Dans ce cas, la gestion des médicaments se fait au sein de la PUI « centrale ». Ainsi, la désactivation de l'identifiant unique ne peut se faire avant la dispensation au patient. La question de la sécurisation de l'étape d'acheminement des médicaments de la PUI vers l'établissement périphérique se pose.

Enfin, la réglementation exige que la désactivation de l'identifiant unique soit réalisée par une personne autorisée ou habilitée à délivrer des médicaments. Or, nous avons vu que dans la majorité des cas, cette étape est réalisée par le magasinier. La désactivation de l'identifiant unique est réalisée non pas avant la délivrance, mais souvent lors des étapes de réception du médicament, ce qui peut expliquer ce fait. Encore une fois, nous mettons en évidence un point de discordance entre l'exigence réglementaire et ce qui est réalisable sur le terrain.

De plus, nous nous sommes interrogés sur le temps consacré à la désactivation de l'identifiant unique. Les résultats montrent qu'il est variable d'une PUI à l'autre. Si nous avions eu connaissance du nombre de médicaments reçus quotidiennement par la PUI, nous aurions pu réaliser un ratio et comparer les résultats entre eux. Cependant, ces résultats permettent de constater qu'une charge de travail supplémentaire non négligeable est associée à la sérialisation. Toutefois, pour avoir un ordre d'idée, nous pouvons prendre l'exemple des Hospices Civils de Lyon (HCL) tel qu'il est décrit dans la littérature. Il y a 12 000 boîtes de médicaments à décommissionner par jour en moyenne, comme l'affirme le

pharmacien de la PUI. Au sein de leur PUI, « le temps nécessaire pour désactiver l'identifiant unique correspond à 200 boîtes toutes les 15 minutes, à la main. »

(124) Ceci représente donc une charge de travail considérable et met en avant l'impact sur les ressources humaines, une fois de plus. Cet impact pourrait être revu à la baisse grâce aux codes agrégés. A noter que ceci n'est pas en place à ce jour car les répertoires ne le permettent pas. Cependant, il existe une solution temporaire avec l'utilisation des codes consolidés numériques. (124)

En outre, nous avons vu précédemment que la désactivation de l'identifiant unique se fait par l'intermédiaire d'un répertoire. La directive définit bien le processus global de mise en place et le fonctionnement du répertoire. Toutefois, la familiarisation avec l'utilisation de ce dernier pour les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments demande un temps d'adaptation, comme le montrent les résultats de notre étude. Pour preuve, trois quarts des personnes interrogées et ayant mis en place la sérialisation trouvent la base de données peu intuitive.

Au vu des nombreuses adaptations auxquelles font face les acteurs pour mettre en place la sérialisation et du retard pris par la France, nous pouvons nous demander si elle n'aurait pas dû faire l'objet d'une phase expérimentale avant son entrée en vigueur comme c'est le cas dans d'autres pays. Par exemple, au Brésil, la sérialisation est attendue pour 2022. La loi prévoit une mise en place en trois phases : une première phase pilote d'un an, une deuxième phase d'analyse des

résultats du projet pendant 8 mois et une dernière phase de déploiement total d'une durée de 3 ans. (125 ; 126)

- Efficacité du dispositif

Selon notre étude, aucun CHU n'a intercepté de médicaments falsifiés depuis la mise en place de la sérialisation. Ces résultats restent peu exploitables puisque peu d'acteurs ont mis en place la sérialisation et qu'on ne peut conclure sur l'efficacité du dispositif après une si courte période. En revanche, il serait intéressant d'évaluer son efficacité lorsque la sérialisation sera davantage déployée puis, de la réévaluer périodiquement. Les résultats seront d'autant plus intéressants que l'intérêt de sérialisation pour la France a été remis en cause par des acteurs de la santé comme cela a pu être relaté dans la presse. (127)

Il est aussi intéressant de connaître l'avis personnel des pharmaciens sur le sujet. Les résultats montrent qu'il est partagé. Nous mettons en évidence par cette question que le taux de médicaments falsifiés reste peu connu auprès de cette population. Ceci traduit le manque de communication sur le sujet.

- Méthodologie employée

Le taux de réponses obtenu pour le questionnaire reste faible. Les questionnaires ont été adressés nominativement à une personne de chaque CHU. Or, force est de constater que l'organisation au sein des PUI n'est pas la même d'un CHU à l'autre. Par exemple, dans le CHU A, le responsable de la PUI est en charge du sujet de la

sérialisation alors que dans le CHU B c'est le responsable logistique. Ces spécificités font que le questionnaire n'a parfois pas été transmis aux bonnes personnes. En conséquence, le taux de réponses au questionnaire diminue.

Il faut souligner que la méthodologie employée pour réaliser un état des lieux est une possibilité de procéder parmi tant d'autres. Il aurait pu être dressé de façon différente, en faisant de l'observation sur le terrain, par exemple. Dans ce cas-là, il aurait fallu sélectionner quelques CHU. En se focalisant sur un nombre restreint de CHU, nous aurions pu obtenir des informations plus précises sur la mise en place de la sérialisation et approfondir la thématique. En revanche, nous perdons la vision à l'échelle nationale sur le sujet.

Par ailleurs, la volonté initiale était de s'intéresser à la mise en place de la sérialisation chez d'autres acteurs en bout de chaîne comme les Centres Hospitaliers (CH), les officines, ainsi que les SDIS. En pratique, cela était plus difficile à mettre en place. De plus, les SDIS ont été exclus du champ d'application de la sérialisation par le décret 2019-592 du 14 juin 2019.

La difficulté rencontrée pour cette étude réside dans l'élaboration des questions. En effet, il faut réussir à trouver le bon compromis entre les thématiques généralistes et les thématiques plus approfondies sur le sujet, dans un contexte où la mise en place est hétérogène d'une structure l'autre. La question sur la gestion des incidents en est une illustration.

En guise de perspectives pour cette étude, il serait intéressant de suivre l'évolution du travail de mise en place et de s'intéresser aux CH et aux officines.

Nous pouvons penser que la sérialisation n'a probablement pas fini d'évoluer. Pour preuve, il reste encore des questions en suspens comme celles sur les codes agrégés.

THÈSE SOUTENUE PAR : Alyssa SELMI

TITRE : LA LUTTE CONTRE LES MEDICAMENTS FALSIFIES DANS LE CIRCUIT D'APPROVISIONNEMENT LEGAL DU MEDICAMENT EN FRANCE EN 2019 : CONTEXTE ET ENJEUX

Conclusion

La falsification de médicaments concerne les pays en voie de développement et les pays développés. Les premières victimes sont les patients qui se retrouvent exposés à des produits dangereux voire même mortels. Outre les réseaux illégaux, les médicaments falsifiés sont également détectés dans le circuit d'approvisionnement légal du médicament en Europe. La falsification de médicaments continue de progresser pour de multiples raisons. Parmi ces causes, le manque de réglementation de portée internationale. Bien qu'une réglementation internationale existe à travers la convention MEDICRIME, elle reste cependant peu appliquée par les pays à ce jour. Ainsi, la Commission européenne et le Parlement se sont emparés du problème en adoptant la directive 2011/62/UE relative aux « médicaments falsifiés ». Elle a pour objectif de sécuriser davantage le circuit d'approvisionnement légal des médicaments. Ainsi, elle propose de :

- Renforcer le contrôle des substances actives et des excipients
- Renforcer le contrôle de la chaîne de distribution
- Encadrer davantage la vente à distance de médicaments
- Mettre en place des dispositifs de sécurité et d'authentification sur les conditionnements secondaires des médicaments

Ces dispositifs de sécurité ont fait l'objet d'un règlement délégué (UE) 2016/161, entré en vigueur le 9 février 2019, dans lequel les modalités techniques sont précisées. La sérialisation consiste en l'apposition d'un identifiant unique sur le conditionnement secondaire des médicaments garantissant ainsi une véritable traçabilité du médicament « à la boîte ». Nous avons vu à travers l'exemple des pharmacies à usage intérieur au sein des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) en France que la mise en place se heurte à des difficultés organisationnelles, techniques et financières. Par conséquent, à cette date, peu d'acteurs concernés avaient mis en place la sérialisation en France.

Par ailleurs, la sécurisation du circuit des dispositifs médicaux va également se renforcer avec la mise en place de l'identifiant unique du dispositif (UDI) au sein de l'Union européenne. Les moyens d'identification des produits de santé dans le circuit d'approvisionnement légal n'ont donc pas fini d'évoluer.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 08/11/19

LE DOYEN



Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :

i. ROU



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :



Bibliographie

1. La réglementation du médicament | Leem [Internet]. [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-01.pdf>
2. Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/DP-contrefacon-06-07-2017.pdf>
3. Fighting the scourge of fake medicines [Internet]. World Economic Forum. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.weforum.org/agenda/2014/09/cracking-counterfeit-medicines-emerging-markets/>
4. DICOM_Lisa.C, DICOM_Lisa.C. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
5. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique.
6. Code de la santé publique - Article L5111-2. Code de la santé publique.
7. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
8. 7 000 nouveaux médicaments en développement [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/index.php/presse/7-000-nouveaux-medicaments-en-developpement>
9. Recherche et développement [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
10. Le brevet et la marque, deux précieux sésames [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-brevet-et-la-marque-deux-precieux-sesames>
11. Notice to Applicants Medicinal Products for human use [Internet]. [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf
12. L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0)
13. Procédures d'AMM, Autorisations de mise sur le marché, P. Lechat, Afssaps [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/amm-assises-Lechat.pdf>
14. DICOM_Lisa.C, DICOM_Lisa.C. La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 19 avr 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
15. Bonnes Pratiques de Distribution en Gros, établissements concernés, - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros/\(offset\)/](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros/(offset)/)

16. CNOP Bonnes pratiques de dispensation [Internet]. [cité 19 cot 2019]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/405497/1908141/version/4/file/CNOP_Tous_Pharmaciens_6_interactif.pdf
17. Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments [Internet]. [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/307371/1558583/version/2/file/Bonnes+pratiques+de+dispensation-Vweb.pdf>
18. Vente de médicaments sur Internet en France - Les patients - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-patients/Vente-de-medicaments-sur-Internet-en-France>
19. Après la mise sur le marché - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Cycle-de-vie-des-produits-de-sante/Apres-la-mise-sur-le-marche/offset/2>
20. Directive 201162UE du Parlement européen et du C.pdf [Internet]. [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:174:0074:0087:fr:PDF>
21. Médicaments contrefaits - Guide pour l'élaboration de mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits [Internet]. [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jwhozip41f/>
22. convention-medicrime-combattre-falsification-produits-medicaux-et-infractions-similaires.pdf [Internet]. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/sites/default/files/convention-medicrime-combattre-falsification-produits-medicaux-et-infractions-similaires.pdf>
23. The Economic Impact of Counterfeiting and Piracy - OCDE [Internet]. [cité 2 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/fr/sti/ind/theeconomicimpactofcounterfeitingandpiracy.htm>
24. Krissi - SÉCURISER LA CHAÎNE D'APPROVISIONNEMENT PHARMACEUT.pdf [Internet]. [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: https://publications.polymtl.ca/335/2/2010_CarolineKrissi.pdf
25. WHITE PAPER THE ANTI-COUNTERFEITING OF MEDICINES - PDF [Internet]. [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: <http://docplayer.net/24442426-White-paper-the-anti-counterfeiting-of-medicines.html>
26. Adhoc A. Detail [Internet]. APOTHEKE ADHOC. [cité 01 nov 2019]. Disponible sur: <https://m.apotheke-adhoc.de/mediathek/detail/>
27. Problématique sur l'ampleur du réseau des faux médicaments [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.iracm.com/falsification/problematique/>
28. A-Rapport-Etude_IRACM_Contrefacon-de-Medicaments-et-Organisations-Criminelles_FR_FINAL-copie-2.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: https://www.iracm.com/wp-content/uploads/2013/09/A-Rapport-Etude_IRACM_Contrefacon-de-Medicaments-et-Organisations-Criminelles_FR_FINAL-copie-2.pdf
29. flux-contrefaçon.jpg (Image JPEG, 677 × 733 pixels) - Redimensionnée (72%) [Internet]. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.infobassin.com/wp-content/uploads/2015/07/flux-contrefa%C3%A7on.jpg>

30. Gentilini et al. - 2015 - Les médicaments falsifiés. Plus qu'un scandale, un.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_ANM_AnP_AVF_Med_Fals_VF.pdf
31. Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la sant.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/DP-contrefacon-06-07-2017.pdf>
32. Brochure-IRACM.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.iracm.com/wp-content/uploads/2014/10/Brochure-IRACM.pdf>
33. Produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products>
34. Contrefaçon de médicaments: Les industriels mobilisés [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/index.php/presse/contrefacon-de-medicaments-les-industriels-mobilises>
35. OMS | Communiqués de presse 2006 [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/fr/>
36. Therapeutic Categories | PSI Website [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.psi-inc.org/therapeutic-categories>
37. Incident Trends [Internet]. PSI Website. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.psi-inc.org/incident-trends>
38. medicrimedossier.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.dauphine.fr/fileadmin/mediatheque/Communication/CP/medicrimedossier.pdf>
39. Lutte contre les médicaments falsifiés : parution des textes européens pour une application en 2019 - La lettre 65 (mercredi 16 mars 2016) - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/accueil-lettre-65/Lutte-contre-les-medicaments-falsifies-parution-des-textes-europeens-pour-une-application-en-2019>
40. Communiquée de presse Distribution de médicaments en ville contribution de l'Ordre national des pharmaciens à la consultation de l'Autorité de la concurrence [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/113146/618311/version/>
41. Autorité de la Concurrence Rapport-public-final.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.uspo.fr/wp-content/uploads/2014/01/Autorite%20de%20la%20Concurrence%20Rapport-public-final.pdf>
42. Health Consumer Powerhouse - 2015 - Euro health consumer index. 2015 2015.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://healthpowerhouse.com/media/EHCI-2017/EHCI-2017-report.pdf>
43. Opération PANGEA X : saisie record de produits illégaux - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Operation-PANGEA-X-saisie-record-de-produits-illegaux>
44. La falsification de médicaments | Leem [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-falsification-de-medicaments>

45. Criminalité organisée dans le réseau de la falsification des médicaments [Internet]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.iracm.com/observatoire-thematique/criminalite-organisee/>
46. Médicaments falsifiés: une activité criminelle qui met en danger la vie des patients - Sanofi - Sanofi [Internet]. [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/fr/notre-responsabilite/medicaments-falsifies-une-activite-criminelle-qui-met-en-danger-la-vie-des-patients>
47. Attaran et al. - 2011 - Why and How to Make an International Crime of Medi.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://globalforumijd.com/sites/default/files/docs/library/Attaran%2C%20Bate%2C%20Kendall%20-%20Why%20and%20How%20to%20Make%20an%20International%20Crime%20Of%20Medicine%20Counterfeiting%20%282011%29.pdf>
48. L'importation parallèle, même si réglementée par la Communauté Européenne en vue de la libre circulation des marchandises, n'est pas sans problème pour la sécurité des médicaments. [Internet]. [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.iracm.com/observatoire-thematique/importations-paralleles/>
49. EUR-Lex - I23110 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 19 sept 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM%3AI23110>
50. Dellaoui Y. LE CONTROLE DE LA CONTREFAÇON DES MEDICAMENTS : Faux médicaments : vraies polémiques en Algérie [Internet]. REFLEXION. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.reflexiondz.net/LE-CONTROLE-DE-LA-CONTREFAÇON-DES-MEDICAMENTS-Faux-medicaments-vraies-polemiques-en-Algerie_a40164.html
51. Gangsters imported fake drugs from Asia says Europol [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.in-pharmatechnologist.com/Article/2014/09/02/Gangsters-imported-fake-drugs-from-Asia-says-Europol>
52. Inter F. Pénurie de médicaments : quels sont les médicaments concernés et quelles sont les solutions ? [Internet]. 2019 [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.franceinter.fr/societe/penurie-de-medicaments-quels-sont-les-medicaments-concernes-et-queelles-solutions>
53. Les enjeux de la falsification des médicaments [Internet]. [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.iracm.com/enjeux/>
54. pharmaceutical_sector_fr.pdf [Internet]. [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: https://euipo.europa.eu/tunnel-web/secure/webdav/guest/document_library/observatory/resources/research-and-studies/ip_infringement/study9/pharmaceutical_sector_fr.pdf
55. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
56. Falsifications des produits de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Falsifications-des-produits-de-sante/Falsifications-des-produits-de-sante/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Falsifications-des-produits-de-sante/Falsifications-des-produits-de-sante/(offset)/0)

57. Contrôles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Directions-metiers/Controles/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Directions-metiers/Controles/(offset)/4)
58. Inspection - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Directions-metiers/Inspection/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Directions-metiers/Inspection/(offset)/3)
59. L'Appel de Cotonou, le 12 octobre 2009 - [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.fondationchirac.eu/prevention-conflits/acces-aux-medicaments/mobilisation-internationale-contre-traffic-faux-medicaments/>
60. Communication-sur-lappel-de-cotonou--f.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.wcoomd.org/-/media/wco/public/fr/pdf/topics/enforcement-and-compliance/news/communication-sur-lappel-de-cotonou--f.pdf?db=web>
61. Qu'est-ce que l'Ordre - Qui sommes nous - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Qui-sommes-nous/Qu-est-ce-que-l-Ordre>
62. La lutte contre les médicaments falsifiés - Les patients - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-patients/Vente-de-medicaments-sur-Internet-en-France/La-lutte-contre-les-medicaments-falsifies>
63. Les Entreprises du Médicament - Qui sommes-nous ? | Leem [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/les-entreprises-du-medicament-qui-sommes-nous>
64. La falsification de médicaments | Leem [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-falsification-de-medicaments>
65. A faux médicaments, vrai combat - Sanofi France [Internet]. [cité 21 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/fr/Actualites/nos-actualites/sengager-contre-les-faux-medicamen>
66. Nationale G. Office central de lutte contre les atteintes à l'environnement et à la santé publique (OCLAESP) [Internet]. Gendarmerie. [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: /Notre-institution/Nos-composantes/Au-niveau-central/Les-offices/Office-central-de-lutte-contre-les-atteintes-a-l-environnement-et-a-la-sante-publique-OCLAESP
67. OPERATION PANGAEA VIII - Lutte contre les réseaux de vente illicite de médicaments sur internet - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/OPERATION-PANGAEA-VIII-Lutte-contre-les-reseaux-de-vente-illicite-de-medicaments-sur-internet-Communiqué>
68. Lutte contre le trafic de médicaments : ce que peuvent faire les pharmaciens de la distribution - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Lutte-contre-le-traffic-de-medicaments-ce-que-peuvent-faire-les-pharmaciens-de-la-distribution>
69. Organisation mondiale de la santé. Oeuvrer pour la santé: Organisation mondiale de la santé : présentation. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2006.

70. Projet de loi autorisant la ratification de la convention du Conseil de l'Europe sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/l15-237/l15-2372.html>
71. Qu'est-ce qu'INTERPOL ? [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.interpol.int/fr/Qui-nous-sommes/Qu-est-ce-qu-INTERPOL>
72. Des millions de médicaments saisis lors de la plus grande opération d'INTERPOL contre les pharmacies en ligne illicites [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.interpol.int/fr/Actualites-et-evenements/Actualites/2017/Des-millions-de-medicaments-saisis-lors-de-la-plus-grande-operation-d-INTERPOL-contre-les-pharmacies-en-ligne-illicites>
73. Organisation mondiale des douanes [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.wcoomd.org/fr/about-us/what-is-the-wco.aspx>
74. Organisation mondiale des douanes [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.wcoomd.org/fr/media/newsroom/2017/january/new-record-seizures-of-illicit-medicines-in-africa.aspx>
75. A propos de l'IRACM - [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.iracm.com/a-propos-de-liracm/>
76. Le trafic de médicaments contrefaits [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.unodc.org/unodc/fr/fraudulentmedicines/introduction.html>
77. Mission de l'EDQM, Vision et Valeurs [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr/Missions-valeurs-DEQM-604.html>
78. Courtney G, Kong H. Verification of Pharmaceutical Products at the Point of Dispense Status of the EFPIA Project. :25.
79. RABINEAU M. : Aspects industriels de la falsification des médicaments et contrefaçon sur internet : état des lieux en 2014. Thèse de pharmacie. Université de Nantes. 2014. 125 p
80. Techno 2 - [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.iracm.com/techno-2/>
81. La Convention MEDICRIME [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.coe.int/fr/web/medicrime/the-medicrime-convention>
82. Liste complète [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list/-/conventions/rms/0900001680084841>
83. Liste complète [Internet]. Bureau des Traités. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list>
84. Liste complète [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/211/signatures>
85. La directive européenne « Médicaments Falsifiés » [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.iracm.com/observatoire-thematique/la-directive-europeenne-medicaments-falsifies/>

86. CIOPF - Activités - Déclaration - Médicaments falsifiés [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.ciopf.org/Activites/Declaration-Medicaments-falsifies>
87. Règlements, directives et autres actes législatifs | Union Européenne [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts_fr
88. Fr_PharmaPackage_KeyPoints_March2009.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: https://www.prescrire.org/docus/Fr_PharmaPackage_KeyPoints_March2009.pdf
89. Médicaments et dispositifs médicaux | Fiches thématiques sur l'Union européenne | Parlement européen [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.europarl.europa.eu/factsheets/fr/sheet/50/medicaments-et-dispositifs-medicaux>
90. Code de la santé publique - Article L5124-19 | Legifrance [Internet]. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000026806784&dateTexte=&categorieLien=cid>
91. Activité de courtage de médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Activite-de-courtage-de-medicaments/Activite-de-courtage-de-medicaments/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Activite-de-courtage-de-medicaments/Activite-de-courtage-de-medicaments/(offset)/0)
92. RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) No 699/2014 DE LA .pdf [Internet]. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_699/reg_2014_699_fr.pdf
93. RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2016/161 DE LA COMM. pdf [Internet]. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0161&from=CS>
94. Sérialisation : où en est-on ? [Internet]. OMEDIT Ile de France. 2019 [cité 15 avr 2019].
95. Glossaire et définitions de la Sérialisation - France MVO [Internet]. France MVO - Sérialisation. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.france-mvo.fr/glossaire/>
96. Décret n° 2018-291 du 20 avril 2018 relatif à la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments. 2018-291 avr 20, 2018.
97. Décret n° 2018-291 du 20 avril 2018 [Internet]. France MVO - Sérialisation. 2018 [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.france-mvo.fr/decret-n-2018-291-du-20-avril-2018/>
98. file-508.pdf [Internet]. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: <https://reseauprosante.fr/files/revues/file-508.pdf>
99. On Boarding EMVO pour la Sérialisation - France MVO [Internet]. France MVO - Sérialisation. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.france-mvo.fr/on-boarding-emvo-serialisation-pharmaceutique/>
100. Sérialisation du médicament: un vaste chantier informatique contraint par le calendrier [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.ticpharma.com/story/523/serialisation-du-medicament-un-vaste-chantier-informatique-contraint-par-le-calendrier.html>

101. Questions And Answers : Leem-Gemme-LEMI - Mise en œuvre de la sérialisation VF_14 nov. 2017.pdf.
102. EMVS : EMVO [Internet]. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: <https://emvo-medicines.eu/mission/emvs/>
103. Qui est en charge du répertoire Européen ou EMVS (European Medicines Verification System) ? [Internet]. France MVO - Sérialisation. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.france-mvo.fr/ufaqs/qui-est-en-charge-du-repertoire-europeen-ou-emvs-european-medicines-verification-system/>
104. Présentation [Internet]. France MVO - Sérialisation. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.france-mvo.fr/presentation/>
105. ste_20180008_0000_0094.pdf [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2018/18-08/ste_20180008_0000_0094.pdf
106. Portail NMVS pour les éditeurs de logiciels - Sérialisation des médicaments [Internet]. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.france-mvo.fr/serialisation-pharmaceutique-portail-nmvs-editeurs-de-logiciel/>
107. The Medicines Verification System | FiMVO - Finnish Medicines Verification [Internet]. [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.laakevarmennus.fi/en/medicines-verification-system>
108. Lutte contre la contrefaçon - Sérialisation : le compte à rebours a commencé [Internet]. [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2018/04/19/serialisation-le-compte-rebours-commence_271946
109. Sérialisation-Hôpital.pdf [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.france-mvo.fr/download/S%C3%A9rialisation-H%C3%B4pital.pdf>
110. CIP-ACL-Les-Cahiers-26-Datamatrix-Optimiser-qualité-et-lecture.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.cipclub.org/wp-content/uploads/2017/10/CIP-ACL-Les-Cahiers-26-Datamatrix-Optimiser-qualit%C3%A9-et-lecture.pdf>
111. La sérialisation des médicaments aura un fort impact logistique - Actu-Transport-Logistique.fr [Internet]. [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.actu-transport-logistique.fr/supply-chain/la-serialisation-des-medicaments-aura-un-fort-impact-logistique-344199.php>
112. Débuts difficiles pour la sérialisation du médicament en Europe [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.ticpharma.com/story/953/debuts-difficiles-pour-la-serialisation-du-medicament-en-europe.html>
113. 04-PPT-S.-CAMBUZAT-Sérialisation-28-03-2019.pdf [Internet]. [cité 11 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.fhpmco.fr/wp-content/uploads/2019/04/04-PPT-S.-CAMBUZAT-S%C3%A9rialisation-28-03-2019.pdf>
114. Sérialisation du médicament: un enjeu de modernisation informatique pour les PUI [Internet]. [cité 19 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ticsante.com/story/4460/serialisation-du-medicament-un-enjeu-de-modernisation-informatique-pour-les-pui.html>
115. Note d'information n° DGOSPF2DGSP2201920 du .pdf [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur:

http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/445442/2070472/version/2/file/Note_DGS-DGOS_Serialisation-fev2019.pdf

116. Sérialisation : où en est-on ? [Internet]. OMEDIT Ile de France. 2019 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.omedit-idf.fr/serialisation/>
117. 02-PPT-L.-ADLER-Sérialisation-28-03-2019.pdf [Internet]. [cité 12 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.fhpmco.fr/wp-content/uploads/2019/04/02-PPT-L.-ADLER-S%C3%A9rialisation-28-03-2019.pdf>
118. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0138 du 16/06/2019 | Legifrance [Internet]. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038625833
119. 114000684.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/114000684.pdf>
120. Bedouch - Le circuit du médicament .pdf [Internet]. [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: <https://ead-ifsu.univ-st-etienne.fr/claroline/backends/download.php?url=L3NlbWVzdHJIXzUvMDBfRmljaGVzX0RpYXBvc mFtYXMvYmVkb3VjaF9waWVycmlja19wMDMucGRm&cidReset=true&cidReq=ONLINE>
121. admin_iracm. Sérialisation Directive européenne « Médicaments Falsifiés » - [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.iracm.com/2019/05/serialisation-directive-europeenne-medicaments-falsifies/>
122. _Sanofi_counterfeit_FR.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/media-room/pdf/2017/DP_Sanofi_counterfeit_FR.pdf
123. Tremoulu R (DREES/SEEE/BCPE). Les dépenses de santé en 2017 > édition 2018 > DREES. 2017;4.
124. Sérialisation des médicaments: les HCL réalisent un premier test concluant de désactivation des codes consolidés [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ticsante.com/story/4580/serialisation-des-medicaments-les-hcl-realisent-un-premier-test-concluant-de-desactivation-des-codes-consolides.html>
125. La loi brésilienne relative à la sérialisation est officiellement signée et publiée | TraceLink [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.tracelink.com/fr/insights/brazil-serialization-and-compliance-reporting-law-officially-signed-and-published>
126. Il n’y a plus de temps – sérialisez maintenant [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.serialisationpharma.com/>
127. Sérialisation du médicament: le ministère de la santé se penche sur les propositions des syndicats d’officinaux [Internet]. [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.ticpharma.com/story/816/serialisation-du-medicament-le-ministere-de-la-sante-se-penche-sur-les-propositions-des-syndicats-d-officinaux.html>
128. KIDWELL H. Technologie d’emballage : Systèmes de sécurité et de protection inviolables. 2010 : pp 1-5 → multicouche

129. BEGERT L. Thèse, Le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients 2015, 127 pages

130. RAYMOND J. B., Thèse La sérialisation pharmaceutique : état des lieux et mise en application au sein du service de santé des armées, 2017, 146 pages

Annexes

Liste des annexes

Annexe 1 : Exemples de dispositifs d'inviolabilité utilisés

Annexe 2 : Questionnaire envoyé dans le cadre de l'étude

Annexe 3 : Liste des CHU dans lesquels le questionnaire a été envoyé

Annexe 1 : Exemples de dispositifs d'inviolabilité utilisés (128 ; 129 ; 130)

Dispositifs d'inviolabilité	Exemples
Etuis avec cartons prédécoupés	
Etuis avec cartons munis d'un système de crochets ou de pattes collées	
Etiquettes de sûreté	

Annexe 2 : Questionnaire envoyé dans le cadre de l'étude

Avez-vous connaissance de cas de falsification de médicaments au sein de votre établissement ?

- Oui
- Non

1.La mise en place de la sérialisation

Vous préparez la mise en place de la sérialisation depuis ...

- 6 mois ou moins
- 6 mois à 1 an
- Plus d'un an
- La sérialisation n'est pas encore en place

Quelles adaptations techniques et organisationnelles, avez-vous mis en place pour répondre à ces nouvelles exigences ? (Plusieurs réponses possibles)

- Ressources humaines supplémentaires
- Réaménagement fonctionnel de la PUI
- Achat de nouveaux équipements
- Evolution des logiciels
- Étape supplémentaire dans vos tâches quotidiennes pour la vérification du dispositif d'inviolabilité et pour la désactivation de l'identifiant unique
- Mise en place d'un processus de gestion des incidents
- Evolution de la documentation qualité
- La sérialisation n'est pas encore en place

Parmi ces adaptations techniques et organisationnelles, quelle a été la plus facile à mettre en place ? (1 seule réponse possible)

- Ressources humaines supplémentaires
- Réaménagement fonctionnel de la PUI
- Achat de nouveaux équipements
- Evolution des logiciels
- Étape supplémentaire dans vos tâches quotidiennes pour la vérification du dispositif d'inviolabilité et pour la désactivation de l'identifiant unique
- Mise en place d'un processus de gestion des incidents
- Evolution de la documentation qualité
- La sérialisation n'est pas encore en place

Parmi ces adaptations techniques et organisationnelles, quelle a été l'adaptation technique ou organisationnelle la plus difficile à mettre en place ? (1 seule réponse possible)

- Ressources humaines supplémentaires
- Réaménagement fonctionnel dans la PUI
- Achat de nouveaux équipements
- Evolution des logiciels
- Étape supplémentaire dans vos tâches quotidiennes pour la vérification du dispositif d'inviolabilité et pour la désactivation de l'identifiant unique
- Mise en place d'un processus de gestion des incidents

- Evolution de la documentation qualité
- La sérialisation n'est pas encore en place

2. La désactivation de l'identifiant unique

A quel moment effectuez-vous la désactivation de l'identifiant unique ?

- A la réception du médicament
- A l'étape de stockage du médicament
- Lors de la dispensation vers les unités de soins
- Au sein des unités de soins
- Au lit du patient
- La sérialisation n'est pas encore en place

Qui réalise la vérification du dispositif d'inviolabilité et la désactivation de l'identifiant unique ?

- Pharmacien
- Préparateur en pharmacie
- Interne en pharmacie
- Externe en pharmacie
- IDE
- Autre.....
- La sérialisation n'est pas encore en place

Combien de temps consacrez-vous à la désactivation de l'identifiant unique et la vérification du dispositif inviolabilité par jour ?

- Moins d'une heure
- Entre 1 heure et 2 heures
- Entre 2 heures et 4 heures
- Entre 4 heures et 6 heures
- Plus de 6 heures
- La sérialisation n'est pas encore en place

Avez-vous rencontré des problèmes avec la base de données ?

- Oui, des problèmes de connexion
- Oui, des problèmes techniques
- Oui, la base de données est peu intuitive
- Non
- La sérialisation n'est pas encore en place

Comment gérez-vous les incidents ?

- Mise en place d'un formulaire de déclaration des incidents
- Mise en place d'une procédure de gestion des incidents
- Mise en place d'un groupe de travail pour analyser les incidents
- Mise en place d'un logiciel pour déclarer les incidents
- La sérialisation est en place mais il n'y a rien pour gérer les incidents actuellement
- La sérialisation n'est pas encore en place

Depuis la mise en place de la sérialisation, est-ce que la désactivation de l'identifiant unique vous a permis d'intercepter des médicaments falsifiés ?

- Oui

- Non
- La sérialisation n'est pas encore en place

Si votre établissement est composé de plusieurs sites géographiques, où effectuez-vous la désactivation de l'identifiant unique ?

- Au sein de la PUI
- Au sein de l'établissement périphérique
- Non concerné

3. Les perspectives

Est-ce que la sérialisation était en place au sein de votre établissement le 9 février 2019 ?

- Oui
- Non

Avez-vous les ressources pour pouvoir améliorer le dispositif au sein de votre établissement dans les 6 prochains mois ?

- Oui
- Non

Estimez-vous avoir été bien accompagné pour la mise en place de la sérialisation au sein de votre établissement ?

- Oui
- Non

Si non, qu'auriez-vous apprécié comme modalités d'accompagnement ?

Réponse libre

Comment avez-vous communiqué sur la sérialisation avec les différents professionnels de santé au sein de votre établissement ?

- Réunions
- Supports de communication écrite (documents d'informations, mails, ...)
- Pas de communication à ce sujet

A titre personnel, pensez-vous que la sérialisation permettra de lutter efficacement contre les médicaments falsifiés ?

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

Pour quelles raisons ?

Annexe 3 : Liste des CHU dans lesquels le questionnaire a été envoyé

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)

CHU Amiens

CHU Angers

CHU Besançon

CHU Bordeaux

CHU Brest

CHU Caen

CHU Clermont-Ferrand

CHU de Rennes

CHU Dijon

CHU Grenoble

CHU Lille

CHU Limoges

CHU Lyon

CHU Marseille

CHU Metz-Thionville

CHU Montpellier

CHU Nancy

CHU Nantes

CHU Nice

CHU Nîmes

CHU Orléans

CHU Poitiers

CHU Reims

CHU Rouen

CHU Strasbourg

CHU Toulouse

CHU Tours



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(e) 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».



Alyssa SELMI

LA LUTTE CONTRE LES MEDICAMENTS FALSIFIES DANS LE CIRCUIT
D'APPROVISIONNEMENT LEGAL DU MEDICAMENT EN FRANCE EN 2019 :
CONTEXTE ET ENJEUX

Résumé

La falsification de médicaments a atteint un « niveau alarmant » au sein de l'Union européenne. Face à ce fléau, les institutions de l'UE ont adopté la directive 2011/62/UE relative aux « médicaments falsifiés ». La directive prévoit de sécuriser davantage le circuit d'approvisionnement du médicament en renforçant le contrôle des substances actives, du circuit de distribution ainsi que celui dédié à la vente à distance de médicaments. Le règlement délégué (UE) 2016/161 fixe les modalités techniques des dispositifs de sécurité devant figurer sur le conditionnement secondaire des médicaments à usage humain dans le cadre de la sérialisation. Il est entré en vigueur le 9 février 2019. A cette date, selon notre étude, moins de 20% des CHU avaient mis en place la sérialisation (*sur un échantillon de 11 CHU*). Les différentes mesures apportées par ces textes sont détaillées en portant une attention particulière à la sérialisation et à sa mise en place au sein des pharmacies des CHU de France.

MOTS CLÉS : Falsification, Médicament, Directive 2011/62/UE, Règlement délégué (UE) 2016/161, Sérialisation, CHU, PUI

FILIÈRE : Industrie