

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021

N°102

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Par Victor GARNAUD**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/11/2021

**Titre : Contrefaçon pharmaceutique : Contexte et Etat des lieux, Lutte
Anti contrefaçon et Solutions technologiques associées**

JURY

Président :

**Véronique MAUPOIL-DAVID (pharmacien enseignant de la Faculté de pharmacie de Tours –
HDR)**

Membres :

Samuel CAPPON (Coordinateur projet à Sanofi Pasteur)

Cyril PERIOL (Coordinateur de production sérialisation/agrégation à Sanofi Pasteur)

Joffrey MALET (Docteur en pharmacie chez Eurofins CDMO)

Anthony LARUE (Docteur en pharmacie)

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

Mise à jour du 01/09/2021

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Souka�na	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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.

Date :

L'étudiant

M r GARNAUD Victor

le 26/11/2021

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

Remerciements :

A ma présidente de jury, Mme Véronique Maupoil, Professeure et Doyenne de la faculté de pharmacie de Tours, de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci d'avoir trouvé du temps pour m'accompagner dans cette démarche malgré les mois difficiles qui viennent de s'écouler.

Aux autres membres de ce jury, Samuel, Joffrey, Cyril et Anthony, d'être présents depuis le premier jour de ce projet jusqu'à sa soutenance. Merci pour votre aide, pour vos conseils et pour votre bienveillance durant ces mois de travail.

A Sanofi Pasteur et à mes collègues du Conditionnement pour l'accueil et l'encadrement du stagiaire que j'étais en arrivant au sein de vos équipes. Vous m'avez fait grandir professionnellement et je ressors plus riche de nos échanges quotidiens.

Merci pour votre confiance ces dernières années, je suis fier de compter encore parmi vous.

A Noémie, qui n'a pas compté ses heures lors de la relecture de mon travail. Merci pour ta syntaxe, ta patience et ton œil aiguisé.

A mes parents, pour votre confiance dès mon premier jour de PACES, votre soutien indéfectible dans mes moments de doute et votre présence dans mes réussites. Je suis fier de vous rejoindre parmi les docteurs de la famille.

A mes frères, pour ce groupe soudé, ce défouloir complice, pour le partage d'un humour (douteux) qui m'a redonné de la force plus d'une fois.

PS : Il y en a un que je préfère mais je ne dirai jamais lequel.

A « Mamie Bordeaux », merci pour ta gentillesse et ton amour sincère, te savoir fière me rend heureux.

A mes grands-parents, tantes, marraine, oncles, cousins et toute ma famille, pour l'affection et le soutien que vous m'avez toujours apporté.

A Ralph, Brice, Pascaline, Aubin, Clémence, Alicia, mes amis de toujours, merci d'avoir cru en moi et d'être là quand il le faut. Vous êtes mes rocs.

A Tonio, PH, Nico, Aymeric et Jean, vous avez rendu mes 6 années tourangelles mémorables et je suis fier de vous rejoindre « enfin » dans le club des docteurs en pharmacie.

A Joffrey, Olivier, Julien, Pierrot et Mimir, mes amis ingénieurs et humanistes albigeois.

A Samuel et Jeremy, ma petite vie lyonnaise aurait été et serait bien différente sans vous.

A Laure, pour ta confiance, ta présence, tes encouragements, et ton aide au quotidien, merci du fond du cœur.

*Contrefaçon pharmaceutique :
Contexte et Etat des lieux, Lutte
Anti contrefaçon et Solutions
technologiques associées*

Table des matières

CHAPITRE 1 : CONTEXTE ET GENERALITES SUR LA CONTREFAÇON MEDICAMENTEUSE

1. INTRODUCTION ET HISTORIQUE DES MEDICAMENTS CONTREFAITS.....	11
2. DEFINITIONS	13
2.1. Définitions générales	13
2.2. Définitions différenciées.	14
2.2.1. Médicament falsifié	15
2.2.2. Médicament contrefait	16
2.2.3. Médicament sous-standard.....	18
2.3. Vers un consensus	18
3 REGLEMENTATION EN FRANCE.	19
4. FACTEURS INFLUENÇANTS LA CONTREFAÇON	20
4.1 La pauvreté et le coût élevés des médicaments	20
4.2 La faiblesse ou l'absence de législation	21
4.3 Internet	21
4.4 Un manque de coopération internationale	22
4.5. Une faible Sensibilisation	23
5. IMPACTS DE CETTE CONTREFAÇON MEDICAMENTEUSE	23
5.1. Risques et coûts pour le patient	24
5.1.1. Médicament falsifié surdosé et contenant des substances toxiques	24
5.1.2. Médicament falsifié sous dosé et sans effet	25
5.2 Risques et coûts pour la société.....	25
5.2.1. Santé publique.....	25
5.2.2. Augmentation des coûts pour la société.....	28
5.3. Risques et coûts pour les entreprises.....	28
5.3.1. Perte de revenus et d'innovation.	28
5.3.2. Perte de confiance en l'industrie pharmaceutique.....	30

CHAPITRE 2 LA LUTTE ANTI-CONTREFAÇON

1. STRATEGIES DE LUTTE ANTI-CONTREFAÇON	31
1.1. Lois et réglementation.....	31
1.2. Encadrement de la vente sur Internet	32
1.3. Régulation et contrôle des prix	33
1.4. Prévention et sensibilisation des patients	34
1.5. Innovations technologiques.....	35
1.6. Existences d'opérations collaboratives.....	35
2. LES APPLICATIONS TECHNOLOGIQUES ANTI-CONTREFAÇON EXISTANTES	36
2.1. Inviolabilité.....	37
2.2. Authentification	40

2.2.1. Les technologies visibles («overt») (36–37)	41
2.2.2. Les technologies invisibles (« covert »)	44
2.3. Identification et traçabilité.....	46
2.3.1. Le système RFID.....	46
2.3.2. La blockchain	47
2.3.3. La sérialisation	48
3. TRAÇABILITE ET REGLEMENTATION EN EUROPE	53
3.1. Les pays précurseurs	53
3.1.1. La Belgique	53
3.1.2. L'Italie.....	54
3.2. Le cas général de l'Europe.....	55
3.3. Les USA	56
3.4. Les pays en voie de développement : cas du Nigéria	57

CHAPITRE 3 LUTTE ANTI-CONTREFAÇON CHEZ SANOFI

1. LUTTE ANTI-CONTREFAÇON AU SEIN DE SANOFI	59
1.1. Intérêt de la lutte anti-contrefaçon	59
1.2. Stratégie technologique de lutte anti-contrefaçon chez Sanofi Pasteur	59
2. LE CAS DE SANOFI PASTEUR A MARCY L'ETOILE	62
2.1. Présentation de Sanofi Pasteur	62
2.2. Présentation du site de Marcy l'Etoile	63
2.3. Le processus de fabrication de vaccins sur le site de Marcy l'Etoile	64
2.4 Le service de Conditionnement et son procédé.....	68
2.4.1. L'étiquetage.....	72
2.4.2. La mise sous blisters	74
2.4.3. La mise en étui.....	76
2.4.4. La mise en carton et palette.....	79
2.5 Mise en place d'applications technologiques.....	81
2.5.1. Intégrité des étuis	82
2.5.2. Authentification des étuis : la vignette SASL	84
2.5.3. Identification des étuis et des produits	84
3. EXEMPLE : PROJET DE MISE EN PLACE DE LA SERIALISATION ET D'UN TAMPER EVIDENT SUR UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT	87
3.1 Déroulement global du projet.....	87
3.2 Choix de la machine	89
3.3 FAT : Essai machine chez le fournisseur	90
3.4 Gestion des changements.....	91
3.5 Gestion documentaire	94
3.6 Gestion des changements.....	96
3.6.1 Au personnel de production et aux techniciens	97
3.6.2 Aux relecteurs de dossiers de lot	97
3.7 Clôture de la mise en place du changement.....	98

Conclusion Générale

Table des illustrations

Figure 1: Exemple de médicament authentique et contrefait.....	17
Figure 2: Cycle de vie de Médicament	29
Figure 3: logo pour certifier les pharmaciens en ligne à l'échelle européenne.....	33
Figure 4: L'opération Pangea en quelques chiffres.....	36
Figure 5: Exemple d'étiquette de sécurité adhésive avec micro découpe restant sur l'étui après le décollage.....	37
Figure 6: Vignettes d'inviolabilité avec fibres facilement déchirable lors du décollage	38
Figure 7: Etui avec pattes collées	38
Figure 8: Boîte inviolable	38
Figure 9: Bouchon avec points de ruptures	39
Figure 10: Bouchon avec bande plastique	39
Figure 11: Bouchon avec bande rétractable en plastique	39
Figure 12: Vignettes multicouche avec marquage "VOID"	40
Figure 13: Exemple d'hologramme utilisé comme anti contrefaçon	42
Figure 14: Exemple de micro lettres retrouvées sur un billet de 100 euros.....	42
Figure 15: Exemple de dispositif à gratter anti contrefaçon utilisé en Chine	43
Figure 16: Vignette Pfizer à encre variable bleu/bronze pour protéger le Viagra ®	44
Figure 17: Exemple d'encre thermosensible	45
Figure 18: Exemple de dispositif anti-copie, révélant l'image latente à droite	45
Figure 19: Etiquette RFID	47
Figure 20: Identification d'un étui avant la mise en place de la sérialisation	49
Figure 21: identification d'un étui depuis la mise en place de la sérialisation	50
Figure 22: Construction par défaut d'un Numéro de Série (50)	50
Figure 23: Circuit du médicament et circuit informatique de la sérialisation	51
Figure 22 : Schéma résumé de l'impression de Datamatrix pour la sérialisation et l'agrégation	52
Figure 25: Code CNK et numéro de série unique en Belgique	53
Figure 26: Vignette "Bollino" utilisée en Italie	55
Figure 27: Tamper Evident étui collé avec prédécoupe et Tamper Evident vignette Sanofi (TESLA)	60
Figure 28: Vignette d'authentification Sanofi (SASL)	60
Figure 29: Identification type imprimée sur l'étui d'un médicament avec sérialisation chez Sanofi	61
Figure 30: Schéma de la pyramide anti-contrefaçon de Sanofi	61
Figure 31: Les maladies infectieuses couvertes par la gamme de vaccins de Sanofi Pasteur	62
Figure 32: Le site de Marcy l'Etoile	63
Figure 33: Organisation de la production d'un vaccin à Marcy l'Etoile	65
Figure 34: Schéma de production d'un vaccin à Marcy l'Etoile	65

Figure 35: Etapes de production et de contrôles d'un vaccin à Marcy l'Etoile	66
Figure 36: Organisation de la production des unités opérationnelles formulation et de la MSFP67	
Figure 37: Les étapes clés du procédé de conditionnement	71
Figure 38: Barquette de Produits Répartis Mirés (PRM) et un PRM.....	72
Figure 39: Etiqueteuse seringues	72
Figure 40: Etiquette d'un flacon d'IMOVAX ® Rage	73
Figure 41:Exemple de Produit Réparti Etiqueté (PRE) utilisé pour un essai	74
Figure 42: Blisters moulés par la thermoformeuse.....	74
Figure 43: Dépose des flacons par un bras robotisé	75
Figure 44: Blister soudé et découpé avec produits – Produit semi-fini	75
Figure 45: Mise en étui par une encartonneuse	76
Figure 46: Notice de PENTAXIM®	76
Figure 47: Exemple d'étui d'IMOVAX POLIO®	77
Figure 48: Print and Check et impression sur étui	78
Figure 49: Mentions variables imprimées un étui	78
Figure 50: Exemple de Produit Fini Conditionné et son contenu	79
Figure 51: Boîte groupe remplie de PFC.....	79
Figure 52: Montage d'une palette de boîtes groupes	80
Figure 53: Palette filmée en chambre froide, prête à être expédiée	80
Figure 54: Pyramide anti-contrefaçon et technologies associées	81
Figure 55: Système d'inviolabilité - Etui collé	82
Figure 56: Caractéristiques de la vignette TESLA	83
Figure 57: Vignette TESLA laissant un marquage « OPEN » visible sur un étui	83
Figure 58: Vignette SAnofi Security Label (SASL) et ses points de micro découpe	84
Figure 59: Schéma résumé du fonctionnement de la sérialisation	85
Figure 60: Schéma d'une ligne de conditionnement avec identification des étuis	86
Figure 61: Description du changement (situation actuelle et situation proposée) projet Sérialisation/Tamper evident.....	92
Figure 62: Exemple d'évaluation - Maintenance et conditionnement	93

INTRODUCTION GENERALE

CHAPITRE 1 : CONTEXTE ET GENERALITES SUR LA CONTREFACON MEDICAMENTEUSE

1. INTRODUCTION ET HISTORIQUE DES MEDICAMENTS CONTREFAITS

Depuis toujours, et dans de nombreux domaines, les contrefaçons ont toujours existé, afin d'en tirer un profit économique et commercial.

L'un des premiers cas de contrefaçon a été mis au jour au 2^{ème} siècle avant JC. Un fabricant de vin Gaulois a essayé de faire passer son vin pour du vieux vin italien en reproduisant les lettres inscrites sur les amphores par les marchands (1).

Au XIV^e siècle, les fèves de cacao servaient de monnaie du fait de leur difficulté de production, certains fabriquaient déjà de fausses fèves. Et lorsque premiers billets de banque apparurent, certains pays en fabriquaient des faux dans le but d'affaiblir l'économie de l'ennemi en envahissant leur marché. (2)

Concernant les médicaments, l'enjeu est également très ancien car en 40 après JC, Dioscoride, un médecin et botaniste grec donnait déjà des conseils afin de distinguer les véritables médicaments des contrefaçons (1).

Au 14^e siècle sur ordre du roi Jean II, la profession d'apothicaire (précurseurs des pharmaciens) devenait officielle. Les apothicaires étaient alors les seules personnes autorisées à distribuer des médicaments et des substances potentiellement toxiques. Un monopole assorti de règles inhérentes d'éthique commença alors à se former. (1)

Plus tard, dans les années 1800, il y a eu des problèmes concernant de la fausse quinine et plus récemment en France, en 1948, de la pénicilline contrefaite a été découverte dans la Vienne (1).

En 1937, plus d'une centaine d'Américains ont été tués après avoir ingéré un produit pharmaceutique contrefait contenant le solvant toxique diéthylène glycol. Ce même solvant a malheureusement été retrouvé 70 ans plus tard dans un sirop contre la toux prescrit à une centaine d'enfants au Panama en 2006, aucuns ne survécus. (1)

Avec l'augmentation massive de la population mondiale, et par conséquent la hausse du nombre de personnes atteintes de différentes maladies corrélées à l'augmentation des inégalités et de la pauvreté à l'échelle mondiale, la contrefaçon a su se faire une place dans le marché illégal des médicaments et à en tirer avantage ces dernières années

On a de nos jours des centaines de cas de contrefaçons de produits pharmaceutiques signalés chaque années par les autorités judiciaires internationales.

Par exemple, début 2019, deux versions contrefaites d'un médicament (l'ICLUSIG[®]) utilisé pour le traitement de la leucémie ont été signalé par les autorités sanitaires Suisses. Ces versions de l'ICLUSIG[®] circulent actuellement dans le monde D'après l'OMS, les marchés européens et sud-américains seraient particulièrement concernés Ces médicaments falsifiés contiennent du paracétamol, indiqué dans le traitement de douleurs légères à modérées inefficace pour cette indication et pouvant être toxique à haute dose, à la place de la substance active originale, le Potatinib qui est un inhibiteur de tyrosine kinase (4)

La contrefaçon de produits pharmaceutiques touche tous les types de médicaments, avec les avancées technologiques permanentes aucun n'est aujourd'hui épargné par ce fléau.

Les médicaments contrefaits peuvent être délivrés n'importe où, même dans des endroits légalement enregistrés, donc normalement fiables pour les consommateurs.

A N'Djaména, la capitale du Tchad, 3 pharmacies sur 4 contrôlées par les autorités de santé ont été rappelées à l'ordre ou bien forcées de fermer à cause de présence de médicaments périmés ou falsifiés. (4)

En février 2019, l'Association Mexicaine des Industries de Recherche Pharmaceutique (AMIIF), a révélé que 6 médicaments commercialisés dans le pays sur 10 sont des médicaments volés, périmés, falsifiés ou sous-standards (5).

Le début de l'année 2021 met en évidence le double poids de la contrefaçon : d'un côté son impact économique considérable sur les États, mais aussi la grave exposition des patients, et plus particulièrement les populations les plus vulnérables, à un risque élevé pour leurs santé.

Un des exemples actuels marquant de l'impact économique de la contrefaçon se situe au Royaume-Uni, où depuis 2016, du Xanax falsifié a été saisi par les autorités pour une valeur estimée à plus d'un milliard de dollars. (6)

Et selon l'OMS (et d'après une étude élaborée par la London School of Hygiene and Tropical Medicine,) 116 000 décès supplémentaires dus au paludisme pourraient être imputables chaque année à des médicaments antipaludiques de qualité inférieure ou falsifiés en Afrique subsaharienne, (7)

Afin de lutter au mieux contre la contrefaçon à l'échelle mondiale, les gouvernements ont travaillé pour légiférer et créer des moyens de contrôle internationaux rigoureux.

Comme la Convention MEDICRIM, convention internationale élaborée par le conseil de l'Europe, entrée en vigueur le 1^{er} Avril 2019, « qui constitue, pour la première fois, un instrument juridique contraignant dans le domaine du droit pénal en criminalisant la contrefaçon mais aussi la fabrication et la distribution de produits médicaux mis sur le marché sans autorisation ou en violation des normes de sécurité » (8)

On peut citer aussi parmi ces moyens le lancement de nombreuses opérations par Interpol en association avec plusieurs pays, comme la dernière opération PANGAEA (147 pays en 2017 contre 8 en 2008) qui a ciblé la vente en ligne de médicaments et des dispositifs médicaux illicites et contrefaits (9)

L'impact sur la santé des patients victimes de ces médicaments contrefaits est souvent lourd voire critique. C'est pourquoi ces dernières années, la lutte anti-contrefaçon est devenue un des enjeux sociaux majeurs pour différents pays à travers le monde.

2. DEFINITIONS

2.1. Définitions générales

Il existe de nombreuses définitions pour un médicament communément appelé « contrefait ».

La première définition officielle d'un médicament contrefait a été dévoilée en Avril 1992 par l'OMS :

« Un médicament contrefait est 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 ou les mauvais ingrédients, ou bien encore aucun principe actif, et il en est d'autres où le principe actif est en quantité insuffisante ou dont le conditionnement a été falsifié. » (10)

Plus récemment, en 2008, le groupe IMPACT, groupe international spécialisé dans la lutte contre la contrefaçon de produits médicaux mis en place par l'OMS, a proposé une définition un peu plus élargie, en apportant des limites à la « contrefaçon » concernant un point important, celui de la violation des brevets.

« Un produit médical est contrefait lorsqu'il y a une fausse représentation¹ de son identité et/ou de sa source. Cela s'applique au produit, à son conditionnement ou à toute autre information concernant l'emballage ou l'étiquetage. La contrefaçon peut s'appliquer à des spécialités ou à des produits génériques. Les produits contrefaits peuvent être des produits contenant les bons ingrédients/composants ou de mauvais ingrédients/composants, pas de principe actif ou un principe actif en quantité insuffisante ou encore des produits dont le conditionnement a été falsifié.

Il ne faut pas assimiler les violations de brevets ou les litiges concernant des brevets à la contrefaçon de produits médicaux. Les produits médicaux (génériques ou spécialités) dont la commercialisation n'est pas autorisée dans un pays donné mais l'est ailleurs ne sont pas considérés comme produits contrefaits. Il ne faut pas assimiler les lots ne répondant pas aux normes, les défauts de qualité ou le non-respect des bonnes pratiques de fabrication ou de distribution des produits médicaux à des cas de contrefaçon. » (11)

Malgré ces limites concernant les violations de brevets dans les pays n'ayant pas autorisé le médicament en question, la définition ne différencie pas les différents types de médicaments « contrefaits » évoqués, tout comme les précédentes définitions.

2.2. Définitions différenciées.

Comme vu précédemment, une définition seule ne peut pas tout contenir, une différenciation s'impose.

Il faut donc bien différencier les médicaments falsifiés qui dépendent du droit de la santé publique), les médicaments contrefaits (qui dépendent du droit de la propriété intellectuelle) et les médicaments sous-standard (qui constituent des médicaments de mauvaise qualité).

2.2.1. Médicament falsifié

La notion de médicament falsifié s'affranchit de la propriété intellectuelle afin de se focaliser sur le faux médicament et ses dangers en termes de santé publique.

Selon la définition proposée par le Larousse, le terme falsification désigne le fait « *d'altérer, de dénaturer volontairement quelque chose pour tromper* ».

Selon la directive européenne 2011/62/UE, un médicament falsifié est « *tout 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; ou*
- *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. » (12)

Pour illustrer cette définition, on pourrait prendre l'exemple d'une mauvaise « copie » d'un médicament générique, non autorisée par les autorités de santé compétentes, quel que soit le pays dont elles dépendent.

En effet, les médicaments pouvant être génériques perdent leur exclusivité commerciale et ne sont plus

soumis à un brevet propriétaire après 20 ans d'exploitation (ex : Doliprane[®] appartient à Sanofi mais le paracétamol lui peut être fabriqué par Zentiva ou bien des génériqueurs depuis une vingtaine d'année maintenant).

Les médicaments génériques produits par chaque entreprise sont cependant soumis à une demande d'AMM individuelle, nécessaire pour obtenir une autorisation de mise sur le marché d'au moins un pays : il s'agit alors de copies autorisées.

S'il on se réfère à la définition d'un médicament générique, ces derniers possèdent la même quantité et qualité de principe actif que le médicament original appelé « princeps » et sont réglementés et contrôlés : tout est tracé et transparent, comme pour les médicaments princeps. Ils peuvent donc être utilisés en toute sécurité, en suivant la posologie indiquée.

Un « médicament » générique du paracétamol, fabriqué par une entreprise mais non autorisée par les autorités compétentes à être sur le marché (pas d'AMM) viole ainsi ces règles et sera alors considéré comme falsifié, mais pas comme contrefait (car il n'y a pas de violation du brevet de la marque Doliprane[®]).

2.2.2. Médicament contrefait

La définition des médicaments contrefaits et des contrefaçons en règle générale va quant à elle dépendre du droit de la propriété intellectuelle.

Selon le Règlement (UE) N°608/2013, sont considérées comme des « marchandises de contrefaçon :

a) les marchandises qui font l'objet d'un acte portant atteinte à une marque dans l'État membre où elles se trouvent et sur lesquelles a été apposé sans autorisation un signe qui est identique à la marque valablement enregistrée pour le même type de marchandises ou qui ne peut être distingué dans ses aspects essentiels de cette marque

b) les marchandises qui font l'objet d'un acte portant atteinte à une marque dans l'État membre où elles se trouvent et sur lesquelles a été apposé sans autorisation un signe qui est identique à la marque

valablement enregistrée pour le même type de marchandises ou qui ne peut être distingué dans ses aspects essentiels de cette marque

c) tout emballage, étiquette, autocollant, brochure, notice, document de garantie ou autre article similaire, même présenté séparément, qui fait l'objet d'un acte portant atteinte à une marque ou à une indication géographique, qui comporte un signe, un nom ou un terme qui est identique à une marque valablement enregistrée ou à une indication géographique protégée ou qui ne peut être distingué, dans ses éléments essentiels, de ladite marque ou indication géographique, et qui peut être utilisé pour le même type de marchandises que celles pour lesquelles la marque ou l'indication géographique a été enregistrée; » (13)

Dans cette définition de la contrefaçon, il y a une atteinte à la « marque ». Cela peut également concerner les brevets déposés sur la fabrication de la marchandise considérée, dans le cas présent un médicament. On remarque dans cette définition une notion plus juridique que pour les médicaments falsifiés, qui ciblait davantage l'atteinte à la santé publique.

Si l'on conserve le même exemple que dans la partie précédente : soit un comprimé de médicament vendu comme du DOLIPRANE® non fabriqué par le groupe Sanofi ou ses partenaires façonniers mais marqué comme commercialisé par Sanofi. On se trouve alors dans une situation évidente de médicament contrefait mais également de médicament falsifié car il y a tromperie sur son identité, comme mentionné précédemment.



Figure 1: Exemple de médicament authentique et contrefait

Comme on peut le constater sur la figure ci-dessus, il est pratiquement impossible de différencier à l'œil nu le véritable médicament de sa contrefaçon. Si aucune stratégie efficace n'est mise en place pour empêcher ce type de contrefaçon il y a donc un réel danger pour le patient en bout de chaîne d'approvisionnement.

2.2.3. Médicament sous-standard

Les médicaments sous-standards sont également appelés « produits hors spécification » (OOS – Out-Of-Specification). Ce sont bien des médicaments authentiques, produits dont l'autorisation a été accordée au fabricant par les autorités de santé compétentes. Néanmoins, les spécifications et standards de qualité attendus pour ce médicament ne sont pas respectés, à cause de défaillances ou bien de défauts durant sa production, comme par exemple : un mauvais étiquetage, un mauvais dosage du principe actif ou d'un excipient...

Si les médicaments falsifiés et contrefaits vu précédemment représentent un danger pour la santé publique et sont susceptibles de nuire à celle du patient, il y a à l'origine une volonté de tromperie délibérée du fabricant qui recherche uniquement son profit financier et non à soigner le patient. Ce sont de « faux » médicaments qui abusent le consommateur.

Par contre, les médicaments sous-standards sont bien eux de « vrais » médicaments, autorisés par les autorités compétentes, mais ces médicaments présentent des défauts importants, non voulus lors de leur fabrication. Ils peuvent donc également poser un problème de santé publique, s'ils ne sont pas détectés avant leur mise sur le marché par le fabricant.

2.3. Vers un consensus

En 2017, l'OMS cherche à distinguer les différents types de « médicaments contrefaits » et d'abandonner l'utilisation du terme « contrefaçon ».

La nouvelle dénomination simplifiée et utilisée désormais est « produits médicaux sous-standards et

falsifiés » (SF, Substandard and Falsified Medical Products en anglais) en lieu et place des médicaments SSFFC : Substandard (sous-standard), Spurious (altéré) , Falsified (falsifié), Falsely labeled (mal étiqueté) ,Counterfeit (contrefait), mis en place par l'OMS en mais remplacé pour en faciliter la compréhension . (14).

Les définitions associées aux trois catégories de produits médicaux, mutuellement exclusives, retenues lors de la 70^{ème} assemblée mondiale de la santé du 29 mai 2017 sont les suivantes :

- **Produits médicaux de qualité inférieure** : « Aussi considérés comme « non conformes aux spécifications », ce sont des produits médicaux autorisés qui ne répondent pas aux normes de qualité, aux spécifications ou ni aux unes ni aux autres. »
- **Produits médicaux non enregistrés/non homologués** : ^[17]_[SEP]« Produits médicaux qui n'ont pas été évalués et/ou approuvés par l'autorité nationale et/ou régionale de réglementation pour le marché sur lequel ils sont commercialisés/distribués ou utilisés, sous réserve des conditions autorisées par les réglementations et la législation nationales ou régionales. » ^[17]_[SEP]
- **Produits médicaux falsifiés** : ^[17]_[SEP]« Produits médicaux dont l'identité, la composition ou la source est représentée de façon trompeuse, que ce soit délibérément ou frauduleusement » ^[17]_[SEP]

3 REGLEMENTATION EN FRANCE.

D'un point de vue purement juridique et d'après le Code de la propriété intellectuelle (article L335-2), la contrefaçon est décrite comme « Toute édition d'écrits, de composition musicale, de dessin, de peinture ou de toute autre production, imprimée ou gravée en entier ou en partie, au mépris des lois et règlements relatifs à la propriété des auteurs, est une contrefaçon et toute contrefaçon est un délit » (15).

Pour l'institut National la Propriété Intellectuelle (INPI) « la contrefaçon se définit comme la reproduction, l'imitation ou l'utilisation totale ou partielle d'un droit de propriété intellectuelle sans l'autorisation de son propriétaire. Il peut s'agir d'une marque, d'un modèle, d'un brevet, d'un droit d'auteur, d'un logiciel, d'un circuit intégré ou d'une obtention végétale. On assimile aussi à de la contrefaçon les atteintes portées aux

droits voisins (par exemple les droits des artistes-interprètes) et aux Appellations d'origine (AO) et Indications géographiques protégées (IGP) » (16).

La contrefaçon consiste donc à reproduire des produits, biens ou inventions brevetées. Les médicaments rentrent dans cette définition car ce sont des produits protégés par une invention brevetée.

Les médicaments étant des produits spécifiques, les définitions de l'OMS permettent de compléter ces définitions juridiques, notamment pour des cas plus complexes, par exemple, celui de médicaments génériques pour lesquels le brevet est tombé dans le domaine du public.

4. FACTEURS INFLUENÇANTS LA CONTREFAÇON

L'ONG de Santé publique Pharmaceutical Security Institute (PSI) alerte années après années de l'explosion du nombre de médicaments falsifiés dans le monde.

En 5 ans, le nombre de signalements d'incidents {relatifs à la découverte de médicaments contrefaits, détournés ou volés a augmenté de plus de 60% à l'échelle internationale.

Aucun médicament n'est épargné par ce phénomène d'actualité : que ce soit les princeps couverts par un brevet, ou bien les génériques, des molécules très coûteuses comme les anticancéreux comme les antidouleurs plus abordables financièrement. Tous sont touchés de plein fouet par cette augmentation.

Cette augmentation de l'utilisation de médicaments falsifiés a des conséquences sanitaires catastrophiques aujourd'hui, et peut être expliquée par de nombreux facteurs dont voici quelques exemples.

4.1 La pauvreté et le coût élevés des médicaments

D'après l'OMS, les pays à moyen et faible revenu sont plus particulièrement touchés par ce fléau que sont les médicaments de qualité inférieure.

Toujours d'après l'OMS, un médicament sur 10 dans le monde serait une contrefaçon. Mais ce chiffre est encore plus important dans les régions pauvres et peut atteindre 70% dans certains pays d'Afrique.

La pauvreté de l'état ainsi que de ces habitants est une des causes les plus importantes de cette problématique.

En effet, le niveau de richesse financière d'un état influe directement sur sa capacité à mobiliser des moyens concrets et suffisants pour endiguer ces trafics de médicaments falsifiés, les pourvoyeurs innovant en permanence pour échapper aux contrôles et ainsi continuer d'approvisionner le pays en question. D'autre part, pour les habitants à faible revenus, le coût modeste de ces « faux » médicaments, les rend plus accessibles que les « vrais ». (17).

4.2 La faiblesse ou l'absence de législation

Pour lutter efficacement contre le trafic de faux médicaments, chaque état devrait disposer d'un appareil législatif suffisamment répressif pour être à la hauteur des enjeux de santé public qui entoure cette problématique. Néanmoins encore aujourd'hui, la plupart des pays ne prévoient pas d'infractions assorties de peines suffisamment lourdes pour dissuader les contrefacteurs de médicaments.

Selon l'OMS, plus de 30 % des pays disposent d'une réglementation faible voire inexistante en la matière. (18). Pour beaucoup, l'appareil législatif ne différencie pas la contrefaçon de médicaments des autres formes de contrefaçons. Ils n'y voient qu'une violation de la propriété industrielle et ne prennent pas en compte la gravité des atteintes à la santé de la population.

En France par exemple, les peines d'emprisonnement en lien avec les médicaments falsifiés vont de 3 à 7 ans en fonction du rôle dans le circuit de ces médicaments et de la dangerosité de leur utilisation pour la santé de la population. (19)

Dans le monde, ces peines et amendes varient d'un pays à l'autre de manière extrêmement importante pour un même cas.

4.3 Internet

On peut facilement dire que la contrefaçon médicamenteuse aurait connu une plus faible croissance à l'échelle mondiale sans internet.

Internet donne la possibilité aux différents trafiquants d'écouler à grande échelle directement auprès du patient leurs marchandises et cela malgré un contrôle et une législation stricte encadrant la pratique de l'exercice pharmaceutique sur internet.

Selon une statistique de l'OMS, la proportion des médicaments contrefaits achetés sur des sites Internet illégaux serait de 50 %. (20)

Internet offre aux trafiquants plusieurs avantages afin d'exercer leurs activités en toutes impunités :

- l'anonymat : internet permet au trafiquant de créer une pharmacie en ligne en dissimulant sa véritable identité
- la flexibilité : le trafiquant peut créer son 'offre commerciale » de n'importe où, rapidement et pour un prix modique
- la professionnalisation : une façade « professionnelle » grâce à des outils techniques (de graphisme, d'impression etc...) de plus en plus avancés et à des prix très abordables
- un coût de distribution réduit

4.4 Un manque de coopération internationale

Comme précisé antérieurement, chaque état doit, pour lutter efficacement contre le trafic de faux médicaments, disposer d'un appareil législatif suffisamment répressif pour satisfaire aux enjeux de santé publique.

Sur ce plan, la lutte contre le trafic de faux médicaments repose essentiellement sur des dispositifs législatifs nationaux et sur les autorités d'état en charge de faire respecter les lois et néglige certains aspects juridiques internationaux. Pourtant, cette dimension élargie doit être prise en compte. En effet, à l'image du trafic de stupéfiants, par essence international, les criminels se jouent ouvertement des

frontières et profitent des difficultés de coopération d'institutions policières et judiciaires propre à chaque pays. (21)

Au niveau européen, un premier pas a été engagé en 2016 avec la création de la convention MEDICRIM qui constitue le premier instrument international dans le domaine du droit pénal.

Au niveau mondial, les médicaments falsifiés ont été reconnus comme une menace pour la santé publique par l'OMS.

Mais c'est encore trop peu, une initiative internationale plus large est nécessaire pour lutter efficacement contre ce fléau.

4.5. Une faible Sensibilisation

Le manque de connaissances générales des populations concernant les risques liés à l'utilisation de médicaments falsifiés est un des problèmes majeurs qui favorise la contrefaçon.

Dans les pays développés, la sensibilisation est plutôt importante, des campagnes de prévention sont faites de manière régulière afin de rappeler les risques qu'entraîne ce problème.

Par exemple, une importante campagne européenne de sensibilisation a été lancée en juillet 2015 par la commission européenne, campagne sur le logo commun aux sites internet de vente de médicaments et sur les médicaments falsifiés. Les sites de vente en ligne doivent maintenant afficher, sur chaque page du site qui a trait au commerce électronique des médicaments, le logo commun à tous les états membres de l'Union Européenne.

Pourtant dans les pays émergents ne possédant pas un système de santé aussi développé, le manque de sensibilisation reste très problématique et empêche, à la fois, d'identifier et d'éviter les comportements à risques, comme les achats en ligne sur des sites frauduleux, mais aussi de faire parvenir aux populations les connaissances qui leur permettraient de détecter les potentielles contrefaçons grossières qui se retrouvent souvent sur leur territoire.

5. IMPACTS DE CETTE CONTREFAÇON MEDICAMENTEUSE

La falsification des médicaments est un important problème de santé publique à l'échelle mondiale. Ces médicaments sont non seulement des produits qui n'entraînent pas les effets désirés, engendrent des frais inutiles pour les patients, mais, et de façon plus critique, leur utilisation représente un réel danger qui peut aboutir, dans certains cas, à d'importants problèmes de santé.

Cette pratique a également un impact sur la société en général en termes de santé publique et de coût, mais également sur les entreprises pharmaceutiques qui perdent en innovation et en crédibilité aux yeux de la population.

5.1. Risques et coûts pour le patient

L'objectif principal de la lutte anti-contrefaçon est bien entendu la protection du patient.

Les consommateurs de produits pharmaceutiques devraient pouvoir utiliser ces produits en toute sécurité sans avoir à remettre en cause la qualité du médicament par eux même.

Le risque pour leur santé est considérable en cas d'utilisation de produits contrefaits ou falsifiés.

Plusieurs cas de figures sont à envisager dans le cas où un patient fait face à un produit pharmaceutique contrefait. [11]

5.1.1. Médicament falsifié surdosé et contenant des substances toxiques

Lors de l'utilisation du médicament surdosé en principe actif, l'efficacité du médicament contrefait est équivalente ou augmentée par rapport au médicament original. Le traitement peut alors produire des effets secondaires importants voire être toxiques du fait de la dose absorbée. (22)

La majorité des cas médiatisés à propos de médicaments falsifiés concernaient plutôt la présence de produits toxiques dans le médicament.

Les médicaments contrefaits peuvent contenir une proportion importante de produits extrêmement toxiques pour l'organisme (des métaux lourds par exemple) qui peuvent, en cas de non contrôle de leur utilisation, avoir un effet nocif sur l'organisme, en particulier si celui-ci est affaibli à cause de la maladie.

Un des exemples le plus marquants concerne l'utilisation d'un sirop frelaté au Nigeria en 2009. En effet, du diéthylène glycol, utilisé comme liquide de refroidissement moteur, avait été retrouvé dans du sirop destiné aux enfants au Nigéria. Ce médicament falsifié a ainsi causé la mort de plus de 84 enfants. (23)

5.1.2. Médicament falsifié sous dosé et sans effet

Une absence ou un sous dosage en principe actif peuvent également avoir un effet dramatique pour la santé du patient.

En cas d'absence du principe actif, la copie du médicament n'a alors aucun effet thérapeutique. Le traitement n'a pas d'effet (hormis éventuellement un effet placebo) et la maladie va continuer à progresser

Pour un sous-dosage du principe actif l'efficacité du faux médicament est réduite voire inexistante par rapport au médicament d'origine.

Dans le cas des antibiotiques par exemple, le sous-dosage du principe actif peut induire la résistance de la bactérie responsable de la pathologie.

Dans certains cas de contrefaçons antipaludéennes, les produits contiennent de trop petites quantités de dérivés de l'artémisinine (principe actif des médicaments antipaludéens les plus efficaces), juste le minimum nécessaire pour réussir les tests d'authenticité. Mais pris à ces faibles niveaux de principe actif, l'éradication du parasite chez le patient est peu probable et son utilisation conduit et contribue à l'émergence de souches résistantes en Afrique. (24)

5.2 Risques et coûts pour la société

5.2.1. Santé publique

Les contrefaçons représentent également un réel danger pour la santé publique et le cas le plus marquant pour étayer ces propos est l'exemple de la contrefaçon d'antibiotiques.

En 2012, les antibiotiques étaient les médicaments les plus contrefaits et comptaient pour 28% des contrefaçons sur le marché. (25)

Le danger est que ces antibiotiques doivent être utilisés uniquement lorsqu'ils sont indiqués, à une posologie et une durée déterminées pour optimiser le traitement complet du patient empêcher les résistances.

L'utilisation d'un médicament falsifié entraîne, non seulement, une insuffisance thérapeutique, mais également, une augmentation de la propagation et de la transmission de la maladie.

Dans les cas de médicaments de qualité inférieure (contenant le principe actif en dose inférieure à l'attendu), l'utilisation abusive de celui-ci est un des facteurs de multi résistances aux antibiotiques. Comme cela est, par exemple, le cas de la tuberculose.(26)

Certaines études visent à démontrer que : par des mécanismes similaires, on observe une augmentation de la résistance à certains antiparasitaires, comme notamment ceux utilisés dans le traitement de la malaria (entres autres, la résistance à l'artémisine en Asie du Sud Est) ou du paludisme.

Ainsi, il est possible qu'à terme, la contrefaçon soit directement responsable de résistances bactériennes aux antibiotiques comme aux antiparasitaires et autres médicaments, résistances menaçant par conséquent la santé mondiale. Il s'agit donc aujourd'hui d'un véritable enjeu de santé publique

Les catégories de produits contrefaits retrouvés sur le marché diffèrent en fonction du niveau de développement du pays.

Dans les pays émergents et en développement, comme vu précédemment, il y a, dans certains cas, plus de 60% de médicaments contrefaits au sein du pays.

Comme évoqué, la contrefaçon des traitements contre le paludisme et la tuberculose est dramatique pour la santé publique des pays en question. Ces contrefaçons font chaque année plusieurs dizaines de milliers de victimes.

Les antibiotiques sont également une cible majeure des contrefaçons dans ces pays et contribuent à rendre les bactéries qu'ils combattent multi-résistantes aux traitements.

Dans les pays développés, ce sont essentiellement les médicaments achetés sur internet qui sont copiés. Il s'agit essentiellement de médicaments de confort, de traitements coûteux non pris en charge par les systèmes d'assurance maladie, ou bien de traitements n'ayant pas reçu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en raison de risques importants pour la santé.

On a pu identifier particulièrement des contrefaçons de médicaments utilisés dans le cadre de ces différents traitements : (27)

- Traitements des troubles érectiles : VIAGRA® (Sildénafil), CIALIS® (tadalafil), LEVITRA® (vardenafil)
- Traitements contre le cholestérol : LIPITOR® (atorvastatine) ...
- Traitements contre les thromboses : PLAVIX® (clopidogrel) ...
- Traitements contre l'hypertension : NORVASC® (amlodipine) ...
- Traitements antipsychotiques : ZYPREXA® (olanzapine), ZOLOFT® (sertraline) ...
- Traitements contre l'acidité gastrique : INEXIUM® (esomeprazole) ...
- Traitements anti-rétro-viraux : SUSTIVA® (efavirenz), COMBIVIR® (lamivudine et zidovudine)...
- Traitements contre l'obésité : XENICAL® (orlistat), REDUCTIL® (sibutramine) ...
- Traitements contre les mycoses : TRIFLUCAN® (fluconazole) ...
- Traitements contre l'épilepsie : DILANTIN® (phénitoïne) ...
- Traitements contre l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde: FELDENE® (piroxicam), CELEBREX® (célécoxib) ...
- Traitements contre la douleur : PONSTAN® (acide méfénamique) ...
- Traitements contre les parasites : VIBRAMYCINE® (doxycycline) ...
- Traitements contre la maladie d'Alzheimer : ARICEPT® (donépezil) ...
- Traitements contre les maladies infectieuses (hépatite B & C): PEGASYS® (peginterféron alfa-2a) ...
- Traitements contre les cancers : GLIVEC® (imatinib), CASODEX® (bicalutamide), NEUPOGEN® (filgrastim) ...
- Traitements contre l'asthme : SERETIDE® (fluticasone et salmétérol), SPIROPENT® (clenbutérol) ...
- Stéroïdes : SPIROPENT® (clenbutérol) ...

5.2.2. Augmentation des coûts pour la société.

Dans le cas où un patent est traité par une contrefaçon en lieu et place d'un véritable médicament, le traitement sera inefficace ou délétère comme vu dans les parties précédentes.

Le patient retourna alors voir son médecin traitant la plupart du temps afin que celui-ci lui prescrive un nouveau traitement différent.

La majeure partie des coûts voire leur totalité, incluant les frais des visites médicales, ceux des traitements (premiers traitements auxquels s'ajoutent ceux en deuxième intention, souvent plus onéreux est prise en charge par la société, augmentant du même coup les dépenses de santé).

5.3. Risques et coûts pour les entreprises

5.3.1. Perte de revenus et d'innovation.

L'intérêt et la santé du patient restent les priorités de la lutte anti-contrefaçon, mais le coût pour l'industrie pharmaceutique est très élevé et ne doit pas être négligé.

En moyenne, un médicament arrive sur le marché entre 10 et 15 ans après le dépôt initial du brevet, temps nécessaire à pour la recherche, l'étude et les essais cliniques. Ce brevet lui assure une protection pour une durée maximale de 20 ans et représente un coût moyen de 2,5 milliards de dollars.

Pour rentabiliser son investissement, l'entreprise ne dispose donc, pour son médicament « princeps », que d'un monopole d'environ 5 ans.

Une fois l'échéance des 20 ans atteinte, des génériques de ce médicament peuvent alors être légalement produits par d'autres entreprises.

Cycle de vie du médicament / Life cycle of medicine

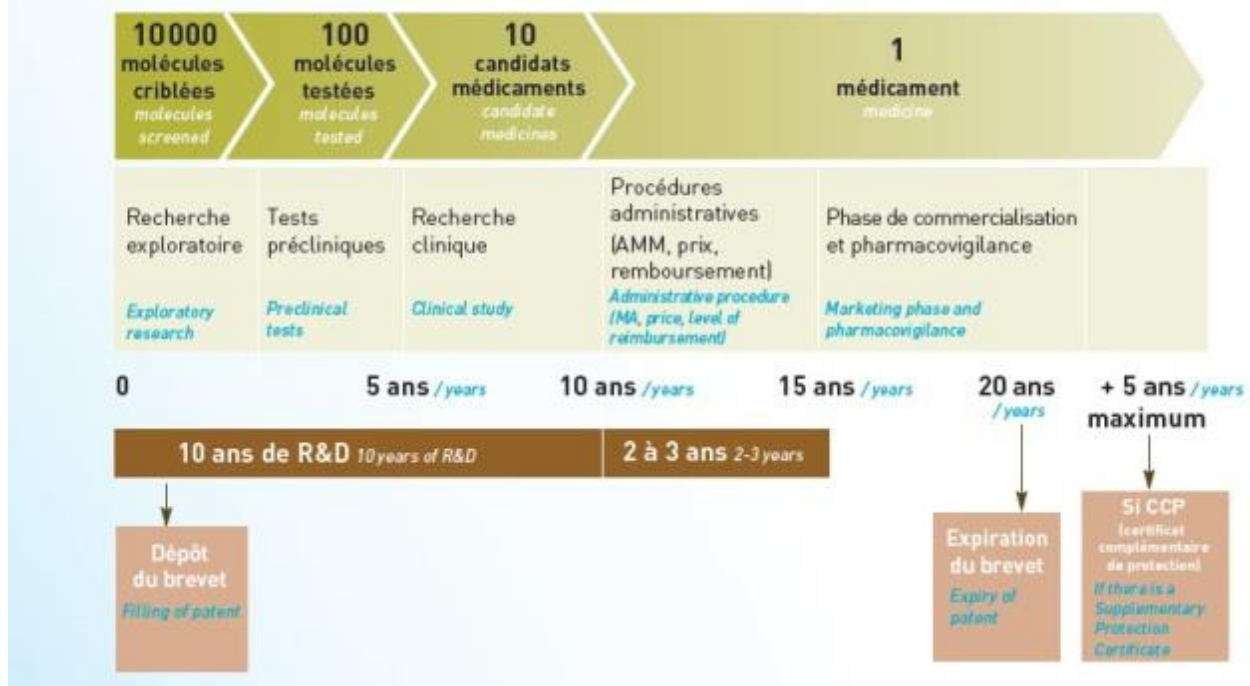


Figure 2: Cycle de vie de Médicament

Selon une étude de l'OCDE, "The economic impact of counterfeiting and piracy", la contrefaçon sape l'activité économique dans sa dimension la plus importante : l'innovation.

Dans une économie de la connaissance et du savoir, l'innovation est facteur de croissance économique et de création d'emplois. Le secteur pharmaceutique est la parfaite illustration de ce processus. L'accroissement des connaissances scientifiques ouvrent la voie à des expérimentations inédites lesquelles permettent la mise au point de produits de santé innovants et plus efficaces. La contrefaçon, dans la mesure où elle ne respecte ni le droit de propriété (brevets), ni les processus de qualité, met en péril la dynamique même de la recherche. Non seulement le contrefacteur prive le détenteur de droits des revenus liés à son investissement, mais il accroît également la méfiance du public envers l'innovation. Sans protection adéquate des droits de propriété intellectuelle, les attaques mafieuses contre l'innovation représentent un surcoût qui dans certains cas peut devenir difficilement supportable.

Un rapport de l'Union des fabricants remis, en 2010, à la ministre de l'Économie, Christine Lagarde, rappelle que la contrefaçon coûte aux pays du G20 plus de 100 milliards de dollars par an (70 milliards de

pertes de taxes, 20 milliards pour lutter contre les réseaux et 14,5 milliards en coûts liés aux décès attribués aux contrefaçons).

5.3.2. Perte de confiance en l'industrie pharmaceutique

La contrefaçon d'un princeps et la médiatisation forte qui l'entoure peut avoir de graves conséquences pour les laboratoires qui le produisent, mais cela peut également s'élargir à une méfiance généralisée des patients envers l'industrie pharmaceutique.

Cette méfiance peut avoir des conséquences fâcheuses voire graves sur la santé des patients.

En effet, certaines personnes, se défiant des médicaments en question, arrêtent leur traitement-vouire refusent de le prendre, décision aux conséquences potentiellement dramatiques à terme.

CHAPITRE 2 LA LUTTE ANTI-CONTREFAÇON

1. STRATEGIES DE LUTTE ANTI-CONTREFAÇON

La contrefaçon médicamenteuse constitue un délit grave et un risque important pour la santé publique. Afin de lutter contre cela, il est primordial de mettre en place des stratégies de lutte à plusieurs niveaux. Aujourd'hui, de nombreux facteurs impactent fortement la contrefaçon médicamenteuse et il est important d'engager des actions correspondantes.

Les principaux leviers à actionner pour neutraliser efficacement la contrefaçon médicamenteuse sont :

- Les lois et la réglementation encadrant cette contrefaçon
- La vente des médicaments, plus particulièrement la vente en ligne
- La régulation et le contrôle des prix des médicaments et, notamment de l'écart de prix qui existe entre les différents pays
- La prévention et la sensibilisation de la population et des patients
- Les innovations technologiques favorisant la lutte contre la contrefaçon
- La collaboration étroite à l'échelle internationale

1.1. Lois et réglementation

Les gouvernements mondiaux actuels se doivent d'être proactifs dans la mise en place de lois et de peines associées à la contrefaçon ainsi que dans leurs applications.

La contrefaçon doit être considérée comme un crime et assorti de sanctions proportionnelles. Dans certains pays, aucune législation spécifique n'est en place et les mêmes peines peuvent s'appliquer à une contrefaçon de CD et à celle d'un médicament.

La contrefaçon sévissant mondialement, des accords internationaux doivent être rédigés. L'objectif de tels accords serait ainsi de pouvoir réguler l'entrée de contrefaçons sur les différents territoires et de faire front commun.

Pour endiguer ce phénomène, permettre une coopération internationale efficace et protéger ainsi les patients, le Conseil de l'Europe a élaboré la Convention internationale MEDICRIME.

D'après le Leem « c'est le premier et le seul outil juridique permettant aux acteurs de la communauté internationale de criminaliser au niveau pénal des actes intentionnels, comme « l'offre, la fourniture de produits médicaux contrefaits » mais aussi pour des infractions dites « similaires » comme la vente d'un produit sans autorisation présenté comme efficace contre une maladie ». (21)

MEDICRIME a été adoptée le 8 décembre 2010 par le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe. Cette convention compte à ce jour 27 pays signataires (dont la France depuis 2016).

1.2. Encadrement de la vente sur Internet

Internet est aujourd'hui le terrain de jeux privilégié de la vente de contrefaçon médicamenteuse. Il est donc crucial de créer un système d'authentification et d'identification facile, le tout hébergé par de véritables pharmacies en ligne.

On entend par « véritables » pharmacies celles dont l'authenticité des médicaments est avérée et qui sont dirigées par un véritable professionnel de santé, et ce pour garantir à tout moment la sécurité et la santé du patient.

Cette autorisation de vente sur internet est permise en France depuis le 2 Janvier 2013 et encadrée par des règles strictes. (28)

Selon l'article L5125-33, seuls les pharmaciens titulaires d'officines établies en France, les gérants de pharmacies mutualistes ou le Secours Minière (officines exclusivement réservées aux anciens travailleurs de la mine) peuvent ouvrir et gérer un site de vente de médicaments en ligne. (29)

La dispensation se fait alors selon les Bonnes Pratiques de Dispensation applicables au commerce électronique de médicaments.

En France, tous les médicaments ne peuvent-être vendus sur internet. En effet, seuls les médicaments en libre accès en officine ainsi que ceux non soumis à une prescription médicale obligatoire sont concernés par cette modalité de vente. L'Ordre national des Pharmaciens proscriit ce mode de distribution pour tout autre médicament.

Ce dernier met également à disposition sur son site internet la liste des sites agréés pour la vente de

médicaments en ligne.

Au niveau européen, et ce depuis le 1er Juillet 2015, les sites de vente en ligne autorisés doivent aussi afficher, sur chaque page du site qui se rapporte au commerce électronique de médicaments, le logo commun à tous les états membres de l'Union européenne suite à l'arrêté du Ministère de la Santé du 20 Avril 2015 (30).



Figure 3: logo pour certifier les pharmaciens en ligne à l'échelle européenne

Un lien hypertexte attaché à ce logo permet de s'assurer de la légalité du site concerné en renvoyant l'utilisateur vers la liste des sites autorisés. Dans le cas d'une pharmacie française, ce lien conduit donc à la liste des sites autorisés par l'Ordre national des Pharmaciens.

1.3. Régulation et contrôle des prix

Le coût important de certains médicaments est aussi l'une des raisons majeures qui poussent la population à acheter des médicaments contrefaits.

En effet, les médicaments contrefaits proposés à l'achat, sur internet par exemple, affichent souvent des prix défiant toute concurrence.

Afin de juguler ce phénomène, les états déterminent une régulation des prix des médicaments permettant ainsi une meilleure accessibilité aux traitements et diminuant l'éventuel recours à des solutions dangereuses.

Les systèmes de santé ainsi que les couvertures sociales nationales y contribuent grandement, en prenant à la fois financièrement en charge l'intégralité ou une partie des traitements, tout en négociant les prix des médicaments remboursables directement avec les laboratoires.

En France par exemple, les laboratoires pharmaceutiques ne peuvent pas fixer librement le prix d'un médicament lorsqu'ils souhaitent que celui-ci soit remboursé par la Sécurité Sociale. Une demande est déposée auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui rédige un avis scientifique au Comité économique des produits de santé (CEPS).

C'est entre autres en se basant sur cet avis, en comparant avec le prix des médicaments à la visée thérapeutique similaire ainsi qu'avec les prix pratiqués à l'étranger que le CEPS fixe alors le prix du médicament en négociant avec les laboratoires.

Un avis est également transmis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) qui se chargera de définir le taux de remboursement du médicament en question. (31)

La stratégie est complètement différente aux Etats Unis. En effet, les prix n'y sont pas régulés et résultent de négociations entre les laboratoires et chaque assurance (publique ou privée).

Il existe donc plusieurs prix pour un même médicament, déterminé en fonction de l'assurance souscrite par le patient.

On remarque sans peine que l'ampleur du trafic de médicaments falsifiés est inversement proportionnelle à la qualité de la sécurité sociale comme de celle du taux de remboursement des médicaments.

1.4. Prévention et sensibilisation des patients

Le patient est toujours une victime de la contrefaçon. Il est donc primordial de l'alerter par des actions de prévention et de sensibilisation afin qu'il soit informé des risques de l'utilisation de médicaments contrefaits sur sa santé.

Il appartient à tous que ce soit le grand public, les gouvernements, les laboratoires pharmaceutiques, les professionnels de santé, de se sentir concernés et de s'engager à transmettre l'information sur les risques de la contrefaçon et à la soutenir largement au quotidien.

Une étude menée en 2018 par Sanofi dans 5 pays d'Afrique nous montre que la population ne s'estime pas assez informée sur cette problématique. Seul 3% des personnes interrogées considèrent disposer d'informations suffisantes sur les médicaments falsifiés pour se sentir à l'abri de ce danger potentiel. (32)

Afin de faciliter la diffusion de l'information, de nombreux laboratoires pharmaceutiques, comme Sanofi, ouvrent des sites internet dédiés à cette thématique (33). Ces moyens de diffusion servent à élargir la sensibilisation du public à cette contrefaçon et ainsi donner des conseils et des axes de vigilance à suivre.

1.5. Innovations technologiques

Afin d'agir efficacement contre la contrefaçon médicamenteuse, de nombreuses technologies ont été mises au point. On peut les regrouper en 3 grandes catégories, complémentaires entre elles.

- **Inviolabilité et Intégrité :**

Les dispositifs d'inviolabilité, situés notamment au niveau du packaging du médicament, permettent de révéler, à défaut d'empêcher, toute tentative d'intrusion. Cela permet d'éviter sa substitution et garantit son intégrité à toutes les étapes de la chaîne d'approvisionnement.

- **Authentification :**

Des technologies d'authentification ont été créées pour les laboratoires pharmaceutiques afin de garantir au patient l'authenticité de la nature aussi bien que de la provenance du médicament qu'il détient.

- **Identification et traçabilité :**

L'identification d'un produit permet de le différencier d'un autre dans un même lot. Cette mesure est souvent couplée à un dispositif de traçabilité qui va permettre de suivre le produit tout au long de sa vie grâce à son identification.

Les différents dispositifs existants aujourd'hui seront décrits plus en détails dans la seconde partie de ce chapitre.

1.6. Existences d'opérations collaboratives

Toujours pour prévenir la contrefaçon, et au vu de la simplicité de la vente en ligne à l'internationale, les états doivent se coordonner autour de solutions et d'actions communes pour organiser une traque mondiale.

C'est dans cette optique de lutte coordonnée contre la vente de médicaments falsifiés en ligne, que la toute première action internationale, Pangea, a été créée en 2008.

Cette opération, organisée par Interpol depuis sa création, est mise en place en association avec les douanes, la police et les autorités sanitaires des pays participants. Le nombre de pays participant à cette opération est passé de 8 à sa création à 123 en 2017, année comptant le plus grand nombre de pays impliqués. (34)



Figure 4: L'opération Pangea en quelques chiffres

Même si ce genre d'opération est efficace en termes de chiffres, ceux-ci restent insuffisants pour stopper l'essor et la complexification de la contrefaçon pharmaceutique au fil des années. Certains pays membres sont également des pays d'où proviennent une grande partie des médicaments contrefaits, des pays comme la Chine et l'Inde par exemple. Des actions massives plus locales doivent impérativement être mises en place par ces pays pour endiguer ce problème à la source.

L'envergure médiatique de ces actions sert à montrer l'étendue des problèmes à ce niveau. Pour enrayer et stopper cette machine, il faut en parallèle accroître la sensibilisation du public et mettre en place un système de santé efficace et sécurisé.

2. LES APPLICATIONS TECHNOLOGIQUES ANTI-CONTREFAÇON EXISTANTES

Comme nous l'avons déjà précisé dans le paragraphe « 1.5 - Innovation technologiques », il existe 3 grandes catégories de technologies et dispositifs utilisés par les laboratoires pharmaceutiques pour garantir l'inviolabilité de leurs produits, leur authentification ainsi que leur identification et traçabilité dans le temps.

Détaillons ici plusieurs exemples de technologies utilisées par les laboratoires pour assurer chacun de ces concepts.

2.1. Inviolabilité

Les dispositifs d'inviolabilité servent de témoin d'effraction. Ils visent à indiquer si l'emballage d'un produit a déjà été ouvert et par voie de conséquence à protéger l'intégrité dudit produit.

Au moyen d'adhésifs spéciaux, toute tentative d'effraction ou de fraude (décollement d'étiquette) devient alors visible à la surface des emballages.

Ces dispositifs sont souvent simples et apparents afin de faciliter le contrôle visuel de l'intégrité du médicament à toutes les étapes de la chaîne d'approvisionnement.

Ce type de dispositifs peut prendre de nombreuses formes :

- **Étiquettes de sureté :**

Ces étiquettes sont apposées sur la patte d'un étui au niveau de son ouverture. Une fois l'emballage ouvert, les étiquettes se déchirent et laissent une marque visible sur l'étui comme témoin de leur présence au moment de l'ouverture. En fonction de la composition de l'étiquette, différents types de traces seront alors visibles sur l'étui, traces qui empêcheront de masquer l'effraction du médicament.



Figure 5: Exemple d'étiquette de sécurité adhésive avec micro découpe restant sur l'étui après le décollage

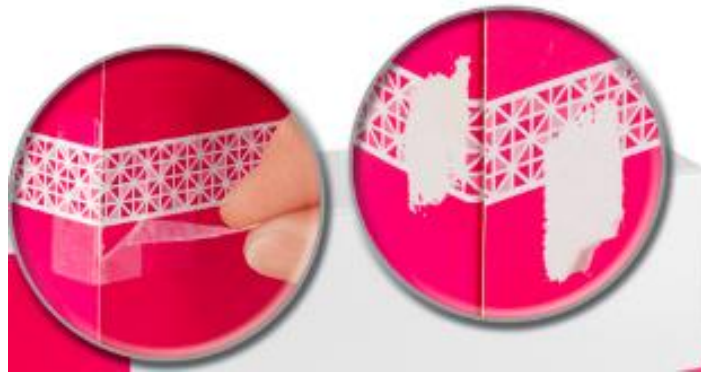


Figure 6: Vignettes d'inviolabilité avec fibres facilement déchirable lors du décollage

- **Collage ou découpe spécifique des conditionnements :**

Les conditionnements (des étuis dans la grande majorité des cas) peuvent être rendus inviolables en collant les pattes entre elles, ce qui laissera une marque visible de l'ouverture (Figure 7). Néanmoins cette solution lacunaire n'est plus autorisée dans certains pays (comme les Etats Unis ou l'Australie par exemple).

Depuis quelques années, on constate l'émergence sur le marché de boîtes dites « inviolables », au plan de découpe bien particulier ne compliquant pas le processus d'emballage.

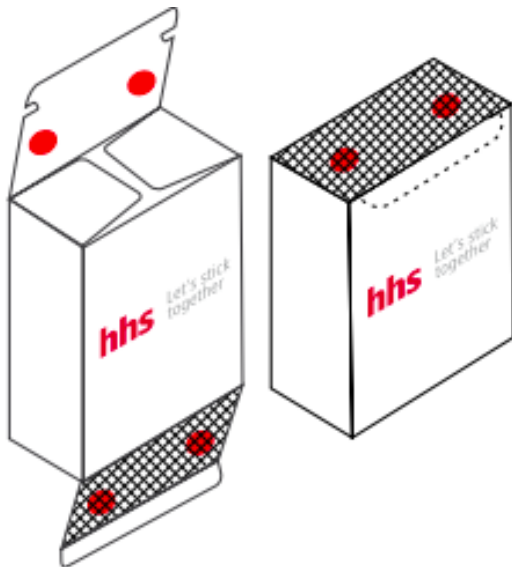


Figure 7: Etui avec pattes collées



Figure 8: Boîte inviolable

- **Bouchon avec bague d'inviolabilité :**

Pour les flacons, les bouchons possèdent une bague d'inviolabilité qui permet de déterminer aisément si le flacon a été ouvert précédemment.

Cette bague peut être réalisée grâce à plusieurs techniques, comme la présence d'une bande plastique scellant l'ouverture du flacon ou bien d'un point de rupture sur le bouchon du flacon.



Figure 9: Bouchon avec points de ruptures



Figure 10: Bouchon avec bande plastique

- **Bouche avec bande rétractable en plastique :**

Au niveau du bouchon des flacons, une bande thermo-rétractable en plastique peut être placée autour du bouchon et une fois chauffée celle-ci va en prendre la forme et le recouvrir. Le flacon ne peut alors être ouvert qu'en déchirant cette bande plastique au niveau du pré-découpage prévu à cet effet.



Figure 11: Bouchon avec bande rétractable en plastique

- Vignettes multicouches :

Cette innovation constitue l'une des technologies les plus récentes utilisées pour préserver l'inviolabilité des produits. Ce type de vignette est composé de plusieurs couches de matériaux. La couche inférieure comprend l'adhésif permettant le dépôt sur l'étui, la couche supérieure quant à elle est plastifiée et sera retirée par le patient. Entre les deux existe une couche intermédiaire, souvent en silicone, qui va coller à l'adhésif au moment du retrait de la couche extérieure et ainsi laisser une inscription visible de la tentative d'effraction sur l'emballage.

Généralement, l'inscription « VOID », de l'anglais « annulé », ou bien « OPEN » de l'anglais « ouvert », est utilisée pour le marquage.

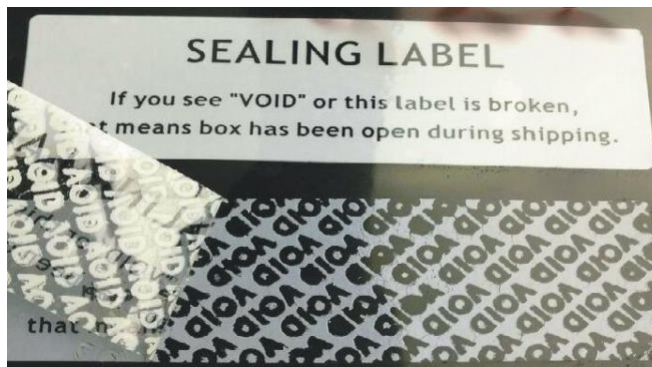


Figure 12: Vignettes multicouche avec marquage "VOID"

2.2. Authentification

Un médicament « authentique » est, d'après la définition proposée par le dictionnaire Larousse, un médicament « dont l'origine est indubitable ». Un médicament est donc considéré comme « authentique » lorsque l'on sait avec exactitude d'où il provient. (35)

La stratégie d'authentification vise à assurer au patient que le médicament reçu provient bien d'un des laboratoires du fabricant et non pas d'un atelier clandestin.

Les technologies utilisées doivent donc parallèlement :

- Permettre d'identifier sans le moindre doute le laboratoire producteur du médicament
- Être difficilement reproductibles par un contrefacteur, pour éviter à la fois la mise en danger de la

sécurité du patient et celle de l'image du laboratoire contrefait.

Les technologies d'authentications utilisées aujourd'hui peuvent se décliner en deux grandes catégories :

- Les technologies visibles ou « overt »
- Les technologies invisibles ou « covert ».

2.2.1. Les technologies visibles («overt») (36–37)

L'utilisation de ce type de technologies visibles nécessite une sécurité maximale au niveau de la chaîne d'approvisionnement, de la gestion et de l'utilisation des dispositifs. L'objectif primordial est d'éviter tout détournement. Une fois appliqués sur le produit, les dispositifs ne doivent aucunement pouvoir se décoller sans être endommagés en leur permettant d'être réutilisés. Si tel était le cas, le véritable dispositif d'authentification pourrait être recyclé sur des produits falsifiés et leur donner ainsi une impression erronée d'authenticité.

Pour cette raison, il est courant que les dispositifs d'authentification soient également conçus pour être « tampo – evident », permettant ainsi de laisser une trace si l'on tente de les retirer.

La performance de ces technologies dépend obligatoirement de l'éducation et la sensibilisation des patients et utilisateurs finaux. Les contrefacteurs ne déposent en effet sur leur médicament falsifié qu'une simple copie du vrai dispositif d'authentification afin d'induire l'utilisateur en erreur. Il faut donc éduquer le patient reconnaître les détails et différences du dispositif d'authentification original pour lui permettre de distinguer l'authentique du falsifié.

Un des principaux avantages de ces technologies visibles est qu'elles sont vérifiables immédiatement et par tout le monde (fabricant, grossiste, pharmacien, patient) car aucun matériel ou appareil n'est nécessaire pour procéder aux vérifications.

- **Hologramme**

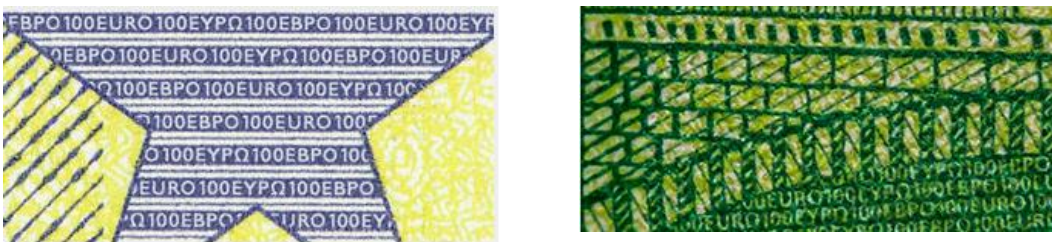
Il s'agit d'une technologie assez récente (1971) réalisant l'impression d'un modèle en 3D pouvant contenir un motif, un décor et un logo. Cette technologie de pointe sert au tirage de ces étiquettes, les trois

L'hologramme est aujourd'hui une des technologies les plus importantes utilisées dans la lutte contre la contrefaçon médicamenteuse et son utilisation peut s'associer à d'autres techniques pour un même produit.



- Images sécurisées

Cette technologie est notamment utilisée dans l'impression bancaire afin de limiter au maximum l'utilisation de faux billets. (38)



- **Dispositifs à gratter**

42



Figure 15: Exemple de dispositif à gratter anti contrefaçon utilisé en Chine

Une compagnie nommée Sproxil a développé une solution technologique pour éviter le recours aux médicaments contrefaits, conjuguant l'utilisation du téléphone mobile et celle de ces étiquettes à gratter. Cette technologie se nomme MPA (Mobile Product Authentication) et permet aux consommateurs de valider l'authenticité du médicament qu'ils s'appêtent à acheter. Les consommateurs trouvent une étiquette sur l'emballage du médicament qui une fois grattée, révèle un code PIN unique. Avec cette technologie, les consommateurs peuvent vérifier le code révélé gratuitement via un SMS ou un appel. Si le code est frauduleux, les consommateurs sont directement connectés à une ligne d'assistance qui recueille des informations supplémentaires et facilite le suivi des autorités locales chargées de suivre et d'éliminer les activités de contrefaçon. (39)

- **Encre de couleurs variables**

Cette technologie opère un changement de couleur en fonction de l'angle de vue sur le produit. Elle peut être utilisée sur un élément du packaging ou sur une vignette de sécurité. Cette encre est obtenue grâce à un pigment métallique déposé sur un film afin d'obtenir l'effet d'optique voulu. La complexité du processus de fabrication comme la couleur irisée de cette teinture la rend particulièrement laborieuse à reproduire..

Par exemple à un angle de 90°, la couleur visible sera rouge, en inclinant l'élément, elle passera progressivement à l'or, au jaune puis au vert. Cette particularité optique spontanée, permet, sans matériel spécifique, de distinguer un original d'une copie.

Depuis 2007 maintenant, Pfizer utilise régulièrement une vignette de couleur variable allant du bleu au

bronze pour contrecarrer la falsification de certains de ces médicaments phares comme le TAHOR® et surtout le VIAGRA® (40).



Figure 16: Vignette Pfizer à encre variable bleu/bronze pour protéger le Viagra ®

2.2.2. Les technologies invisibles (« covert »)

Les technologies invisibles, comme leur nom l'indique, sont des technologies ni visibles ni repérables par les patients. Dans la plupart des cas, les patients n'en ont même pas connaissance. Et dans le cas contraire, ils ne possèdent de toute manière pas les moyens techniques pour les vérifier par eux-mêmes. Elles sont mises en place uniquement pour permettre au fabricant d'identifier son produit, très souvent à la suite d'une réclamation client. L'objectif est ici de prouver l'authenticité du produit.

Il est primordial que le grand public soit informé sur ce type de dispositifs cachés afin d'éviter toute appropriation par des contrefacteurs. Cette appropriation annihilerait en effet tout l'intérêt pour la santé du patient de la sécurisation de la chaîne d'approvisionnement. La majorité des détails concernant ce genre de dispositifs est tenue secrète. Seules quelques personnes autorisées en sont averties afin de limiter les risques de divulgation de cette technologie. Pour éviter des détournements, le moyen le plus souvent utilisé consiste en l'application de ces dispositifs directement par le fabricant limitant ainsi de l'implication d'un trop grand nombre de sous-traitants et donc le risque de perdre ou dévoiler les secrets de conception de ces dispositifs.

La plupart du temps, ces dispositifs cachés sont utilisés couplés à d'autres types de dispositifs, comme les

visibles vus précédemment. (41).

- **Les encres invisibles** : Grâce à des types d'encres particulières, on peut apercevoir certaines images, marques ou logos par exemple, imprimées sur le conditionnement ou sur des vignettes, et ce seulement dans certaines conditions. En effet, les détails de ces images ne peuvent pas être vu à l'œil nu. Dans ce cas, un équipement particulier est indispensable pour révéler l'encre. Ces équipements utilisent des procédés physiques ou chimiques variés tels que la lumière ultraviolette ou infrarouge, la chaleur ou bien encore le froid.



Figure 17: Exemple d'encre thermosensible

- **Dispositif anti-copie** : Lors d'une impression, l'arrière-plan, généralement d'une seule couleur, se compose de multiples points imprimés de façon continue afin d'obtenir un arrière-plan uniforme. Les dispositifs anti-copie permettent d'imprimer une image latente parallèle à cette image d'arrière-plan. Cette image latente ne devient visible qu'une fois le document scanné ou photocopié, comme illustré ci-dessous.

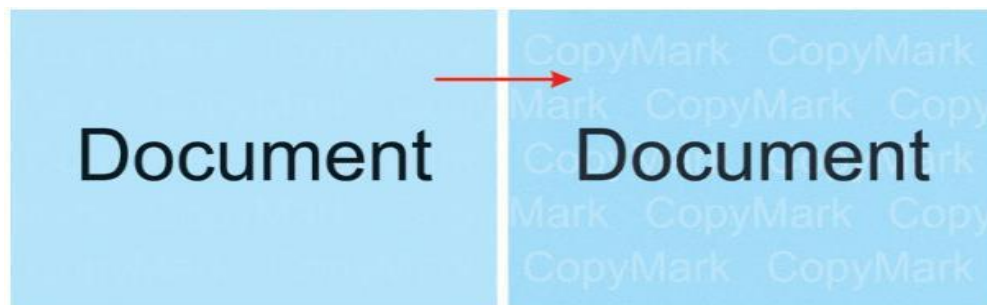


Figure 18: Exemple de dispositif anti-copie, révélant l'image latente à droite

2.3. Identification et traçabilité

Selon l'IRACM, « La traçabilité d'un produit désigne sa capacité à être retrouvé tout au long de sa vie au sein du processus de production et de distribution. Cette traçabilité s'attache donc au parcours du produit autant dans le temps (historique) que dans l'espace (localisation). » (42)

La traçabilité est un système permettant de repérer un produit tout au long de la chaîne d'approvisionnement, c'est-à-dire du producteur jusqu'au patient en bout de chaîne. Tous ses mouvements sont enregistrés, durant ce laps de temps, dans une base de données (qui peut participer de plusieurs types de technologie), au fur et à mesure que le médicament change de mains, dans le but d'assurer au patient son authenticité et sa provenance.

2.3.1. Le système RFID

La RFID (Radio Frequency Identification) est une méthode permettant la mémorisation et la récupération de données à distance. Le système est activé par un transfert d'énergie électromagnétique entre une étiquette radio et un émetteur RFID. L'étiquette radio est composée d'une puce électronique et d'une antenne. Elle reçoit le signal radio émis par le lecteur, lui aussi équipé d'une technologie RFID. Ces différents composants permettent à la fois de lire ces signaux et d'y répondre.

L'authentification automatique d'un produit s'appuie alors sur le stockage de données de ces étiquettes et, plus particulièrement, le stockage d'un code digital unique, appelé EPC pour Electronic Product Code, associé à chaque unité vendue et permettant de tracer son producteur (43)

En 2003, la FDA (sigle à rajouter dans un lexique) a publié un rapport recommandant, aux sociétés pharmaceutiques américaines, l'utilisation de la technologie RFID, dans l'optique de créer des « pedigrees » électroniques pour suivre et sécuriser la chaîne d'approvisionnement médicamenteuse, sans intervention humaine. Peu de temps après, l'organisation a mis en œuvre des programmes pilotes et a déclaré publiquement que, d'ici 2007, elle souhaitait voir toutes les sociétés pharmaceutiques américaines adopter la RFID pour suivre tous les médicaments d'ordonnance au niveau de l'unité. (44)

Cependant et malgré ces recommandations de la FDA, la technologie RFID reste très coûteuse à implémenter. C'est sans doute la raison pour laquelle elle n'est pas la première de technologie en matière de traçabilité des produits.

Néanmoins, certains gros laboratoires américains influents suivent ces recommandations comme, par exemple, GlaxoSmithKline (GSK) qui utilise cette technologie sur le conditionnement du TRIZIVIR® (utilisé dans le traitement du VIH et parmi les médicaments les plus susceptibles d'être affectés par la contrefaçon et les marchés parallèles, selon l'association nationale des pharmaciens aux Etats-Unis), ou bien encore Pfizer qui y a recours sur tous ces étuis de VIAGRA® (utilisé dans le traitement de la dysfonction érectile et un des médicaments les plus contrefaits au monde aujourd'hui). (45)

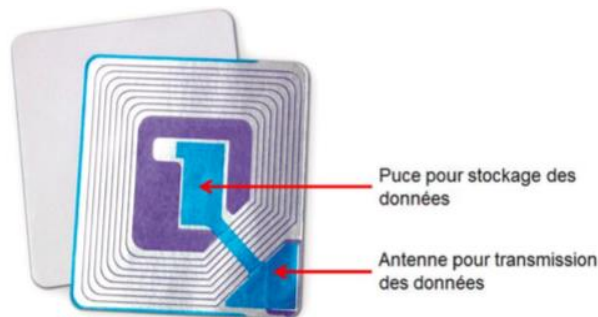


Figure 19: Etiquette RFID

2.3.2. La blockchain

Il est urgent pour les laboratoires pharmaceutiques et l'ensemble des acteurs du secteur de s'adapter au nouveau contexte et aux derniers enjeux du domaine de la santé, d'autant que les nouvelles directives qui l'encadrent s'inscrivent en ce sens.

Une technologie, née de la finance et appelée « blockchain » (littéralement « chaîne de blocs »), pourrait aider grandement à l'amélioration de la traçabilité des médicaments. Cette technologie est surtout connue du grand public pour son application dans la monnaie numérique (comme le Bitcoin). Néanmoins, son utilisation ainsi que son fonctionnement restent méconnus et pourraient s'étendre à de nombreux autres domaines.

Pour faire simple, la « blockchain » est une technologie de stockage et de transmission d'informations, transparente, sécurisée, et fonctionnant sans organe central de contrôle. (46).

L'intérêt de cette technologie tient au fait que les dimensions de sécurité, de confidentialité et d'identité sont intégrées à chaque bloc de la chaîne. Cela rend fiables les informations contenues dans chaque bloc et permet leur échange, tout en préservant l'anonymat de la personne qu'elles impliquent.

Cette technologie s'impose peu à peu aujourd'hui comme une technologie révolutionnaire et disruptive propre à transformer les traditionnels systèmes d'archivage et d'échange de l'information en une technologie plus sûre.

La « blockchain » pourrait bien bouleverser les modes de communication actuels. Cependant, pour optimiser son fonctionnement, il reste primordial pour l'ensemble des acteurs de la chaîne pharmaceutique (laboratoires pharmaceutiques, autorités de santé, fournisseurs, façonniers ...etc.), dont les intérêts peuvent diverger dans une vision « traditionnelle », de travailler ensemble et de jouer la carte de la transparence et de la confiance. (47)

Sanofi est un des premiers laboratoires pharmaceutiques à avoir misé sur cette technologie de la « blockchain » en investissant, en 2017, dans la start-up Curisium, entreprise basée en Californie, qui a développé une plateforme reposant dessus. (48)

2.3.3. La sérialisation

La sérialisation est aujourd'hui la principale application technologique utilisées pour garantir la traçabilité d'un médicament

2.3.2.1. *Qu'est-ce que la sérialisation*

La sérialisation d'un médicament consiste en l'attribution et l'impression d'un numéro de série unique sur chaque étui produit par un laboratoire pharmaceutique.

Il s'agit d'un système d'amélioration de la traçabilité qui permet de vérifier l'origine d'un produit lors de la dispensation d'un médicament. Cela vise à sécuriser la commercialisation des produits pharmaceutiques pour assurer la sécurité des patients.

Au niveau européen, sont concernés par la sérialisation : tous les médicaments de prescription médicale obligatoire, sauf ceux définis à l'annexe 1 du règlement délégué (UE) 2016/161 de la Commission du 2 octobre 2015 (49) ; à savoir les médicaments homéopathiques, les médicaments radio pharmaceutiques, les gaz à usage médical, etc.

En revanche, les médicaments non soumis à prescription obligatoire sont dispensés de cette démarche, sauf ceux figurant actuellement à l'annexe II du règlement précité, c'est-à-dire l'oméprazole en gélules gastro-résistantes de 20 et 40 mg.

2.3.2.2. Quelle forme prend la sérialisation ?

Avant le 9 février 2016, date de la parution du règlement délégué 2016/161 venant compléter la directive européenne 2011/62 contre les médicaments falsifiés (« FMD ») et publié dans le Journal.

Officiel européen qui sera détaillé dans une prochaine partie, l'identification d'un médicament en Europe exigeait la formalisation suivante:

- Un **code produit** ou code **GTIN** (Global Trade Item Number): code identifiant toute unité commerciale de façon internationale et unique. Ce code peut prendre plusieurs formes et être constitué de 8, 12, 13 ou 14 chiffres. Pour ce qui concerne les médicaments, la forme d'un CIP 13 (à 13 chiffres donc) est la plus courante.
- Le **numéro de lot** du produit
- La **date de péremption**
- Un **Data matrix** comprenant les 3 informations citées ci-dessus sous la forme d'un code à barres à 2 dimensions.



Figure 20: Identification d'un étui avant la mise en place de la sérialisation

Depuis la mise en place de la sérialisation on attend en plus de ces informations obligatoires, la présence d'un **numéro de série unique** encodé également dans le Data Matrix présent sur l'étui.

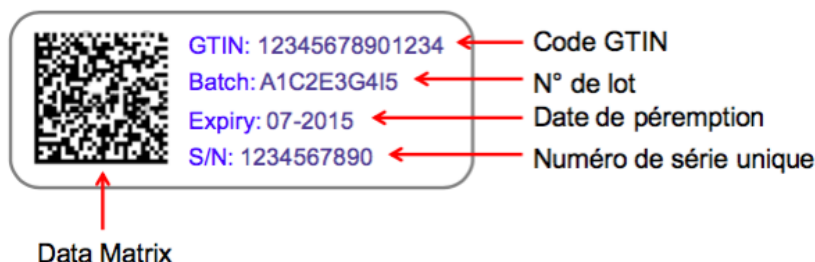


Figure 21: identification d'un étui depuis la mise en place de la sérialisation

Le numéro de série encadrant cette sérialisation est un numéro à caractères numériques, de 20 caractères maximums, dont la composition et l'organisation varie en fonction des pays émetteurs.

Dans la grande majorité des cas (excepté en Chine et en Russie par exemple) sa composition suit cette suite logique de caractères :

¹ Site Code Characters			² Line ID	³ Time Reference				⁴ Incremental Component (Increment by one after each print)			⁵ Random Component (3 Characters)		
S ₁	S ₂	S ₃	L ₁	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	P ₁	P ₂	P ₃	R ₁	R ₂	R ₃

Figure 22: Construction par défaut d'un Numéro de Série (50)

2.3.2.3. Pourquoi faire de la sérialisation ?

Les intérêts de la sérialisation sont nombreux.

Cela permet tout d'abord de lutter contre la contrefaçon. En effet, le numéro de série unique apposé sur le conditionnement garantit l'originalité du médicament comme sa provenance du laboratoire qui en détient les droits. Il s'agit de son application principale.

Aujourd'hui lorsque le pharmacien d'officine délivre un médicament à un patient, il le scanne sur son ordinateur où le logiciel professionnel va permettre la vérification du numéro de série imprimé sur l'étui en se connectant à la base de données nationale de vérification (VMS) de ces numéros (elle-même reliée à la base européenne).

En plus de vérifier l'origine d'un produit, la sérialisation permet également d'assigner ce médicament particulier au patient concerné, ce qui sera important dans le cas d'un rappel de lot.

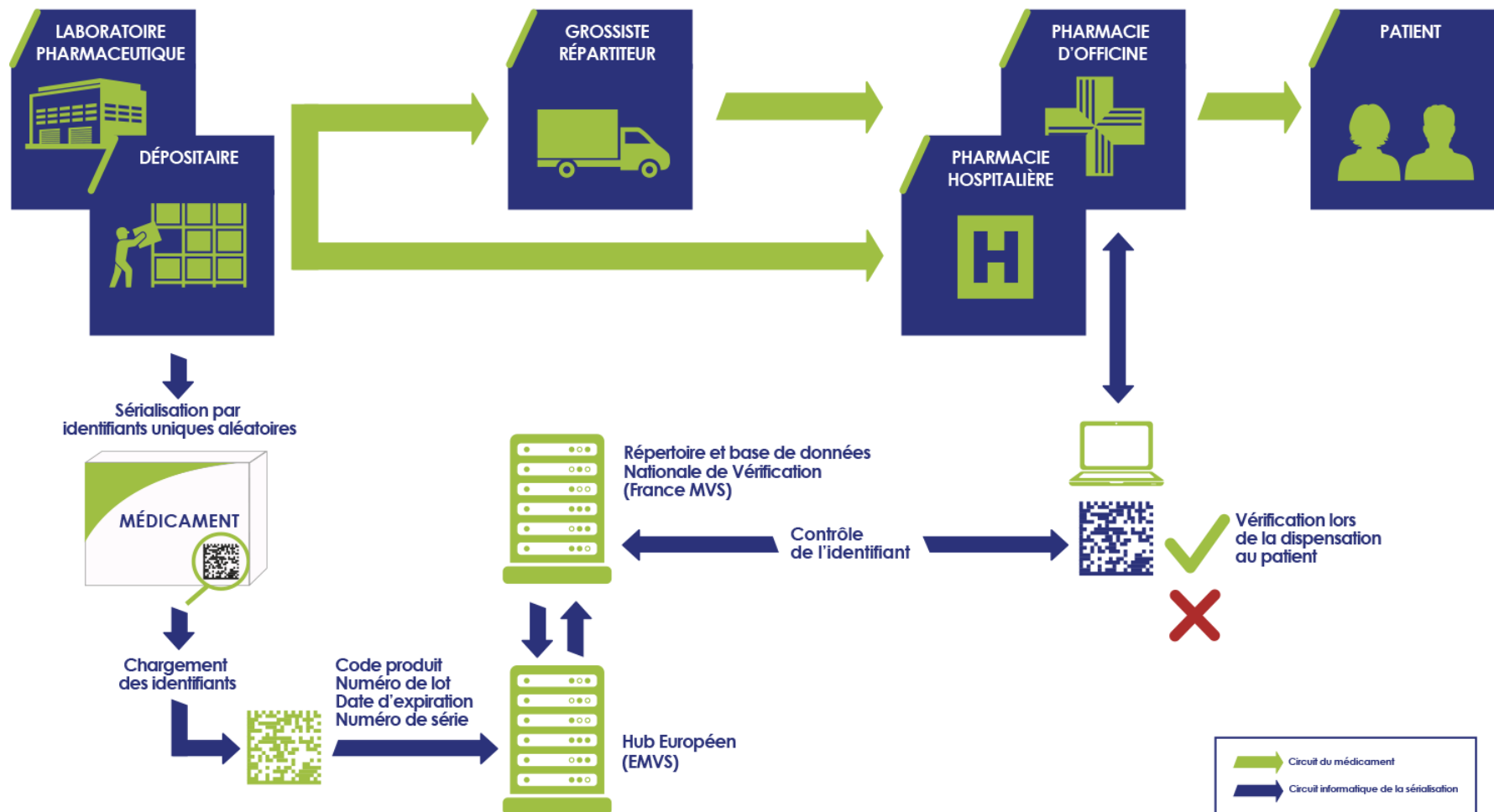


Figure 23: Circuit du médicament et circuit informatique de la sérialisation

2.3.3. L'agrégation

En parallèle de la sérialisation permettant l'identification précise d'une boîte de médicament en particulier, l'agrégation la complète par l'ajout de différents niveaux de traçabilité.

En effet, l'agrégation permet de faire le lien entre la boîte de médicament et le contenant dans lequel l'étui a quitté les locaux du fabricant, que ce soit une caisse, une sur boîte ou bien une palette.

Il existe deux niveaux à cette agrégation :

- **Niveau 1 : Agrégation étuis – caisse** Elle consiste à enregistrer en tant que « parent » le numéro de série unique d'une caisse et de lui associer en tant que « fils » les numéros de série des étuis qu'elle contient.
- **Niveau 2 : Agrégation caisses – palette** Elle consiste à enregistrer en tant que « parent » le numéro de série unique d'une palette et de lui associer en tant que « fils » les numéros de série des caisses qu'elle contient

L'agrégation permet, par exemple, de rappeler tous les médicaments d'une palette donnée si un problème est découvert a posteriori à ce niveau.

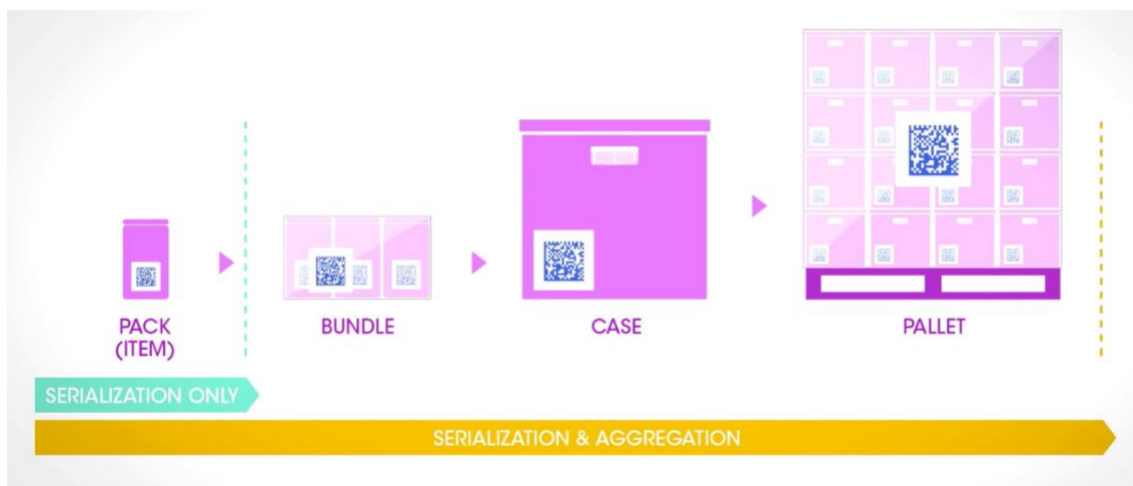


Figure 24 : Schéma résumé de l'impression de Datamatrix pour la sérialisation et l'agrégation

3. TRAÇABILITE ET REGLEMENTATION EN EUROPE

3.1. Les pays précurseurs

Dans le monde, certains pays ont, depuis plus ou moins longtemps, mis en place des solutions afin de garantir une traçabilité à l'unité de leurs boîtes de médicaments et ce bien avant la généralisation de la sérialisation de ces dernières années.

Au niveau européen, les précurseurs sont la Belgique, l'Italie et la Grèce, vont être développés ci-dessous les systèmes des deux premiers.

3.1.1. La Belgique

En Belgique, et ce depuis 1993, un numéro d'identification unique (le numéro CNK) est donné à chaque forme de conditionnement des produits et médicaments disponibles dans les officines ouvertes au public. Ce numéro CNK se compose de 7 chiffres. Il est attribué par l'APB (Association Pharmaceutique Belge) à la demande de la firme responsable. Ce numéro est uniquement disponible pour les médicaments et produits commercialisés en Belgique et est apposé directement sur le conditionnement du produit. Il s'agit d'un simple numéro d'ordre sans la moindre signification analytique. Il est attribué à chaque produit sur la base de sa dénomination, sa forme galénique, sa composition, son dosage, son conditionnement, ainsi que son autorisation de mise sur le marché (51).

Depuis 2003 et la parution d'un arrêt royal obligeant chaque spécialité à avoir un numéro unique (52), le CNK, en plus de 7 caractères de base, est assorti d'un numéro d'ordre progressif (comprenant les 8 caractères suivants) ainsi que d'un chiffre de contrôle (le dernier caractère). Cela fournit au produit un numéro de série unique, codant spécifiquement une boîte et non plus seulement un produit comme auparavant.



Figure 25: Code CNK et numéro de série unique en Belgique

3.1.2. L'Italie

Tout comme la Belgique, l'Italie a mis en place un système de traçabilité de ces médicaments et de code unique bien avant la directive européenne de 2016 sur les médicaments falsifiés. Cette traçabilité est permise grâce à l'utilisation de vignettes dites « Bollino ».

Au début des années 2000, plusieurs décrets du Ministère de la Santé italien aboutissent à la mise en place d'un système de traçabilité nationale des produits pharmaceutiques en Italie. En 2001, le ministère décrète l'introduction des vignettes dites « Bollino » (composé d'un numéro d'identification 1D) sur les produits remboursés, procédé étendu à tous les produits à usage humain dès 2002.

Cette même année, une base de données centrales de ces vignettes est créée afin que tous les mouvements de chaque emballage de médicaments, réalisé par tout acteur impliqué dans la chaîne de distribution, soient traçables via son code produit. (Law 39 – Art. 40).<sup>[17]
[SEP]</sup>

En 2004, un nouveau décret du Ministère de la Santé va définir l'implémentations des règles techniques concernant les informations soumises à cette base de données centrale. (53)

Chaque médicament commercialisé en Italie possède aujourd'hui une vignette dite « Bollino » sur son emballage. L'institut polygraphe et de la monnaie italienne (Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato – IPZS) est la seule entité habilitée pour produire ces vignettes. Chaque vignette est fournie avec un numéro d'identification progressif et unique, transmis directement par l'IPZS à la base de données centrale. Chaque mouvement du médicament, réalisé par n'importe quel acteur (producteur, grossiste, pharmacien ...), est alors tracé dans la base sous ce numéro d'identification unique.

Les vignettes « Bollino » contiennent les éléments suivants :

- Le code AIC correspondant au numéro d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament (9 chiffres). Ce numéro est attribué par l'Agence du médicament italienne (AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco).
- La dénomination du médicament (son nom)
- Le détenteur de l'AMM
- Le numéro d'identification unique et progressif propre à chaque conditionnement

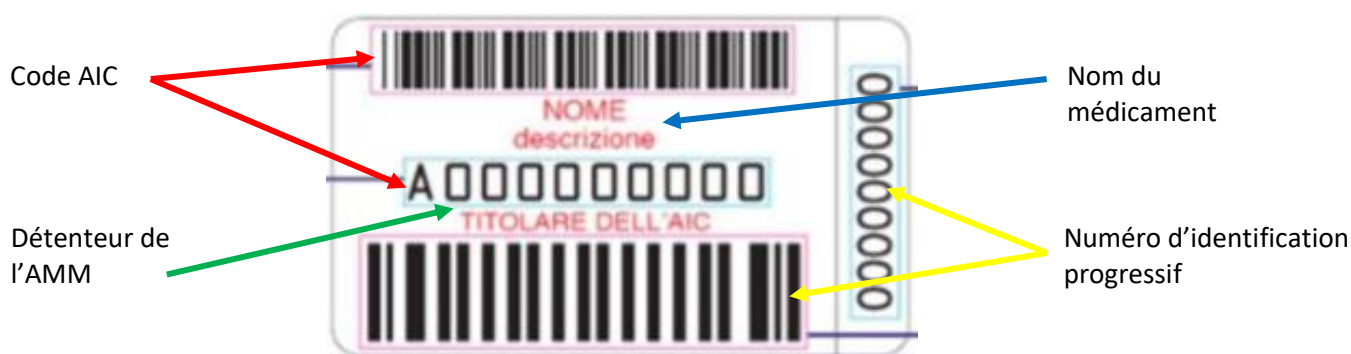


Figure 26: Vignette "Bollino" utilisée en Italie

3.2. Le cas général de l'Europe.

Le 9 février 2016 ont été publiés les règles européennes relatives à la lutte contre la falsification des médicaments à usage humain.

La directive européenne sur la sérialisation des médicaments 2011/62 du 8 Juin 2011 (54), dite « Médicaments falsifiés », prévoit les mesures à mettre en place pour sécuriser la chaîne de distribution du médicament dans l'Union européenne modifiant ainsi la directive 2001/83/CE (55) en vigueur antérieurement.

Le règlement délégué (UE) 2016/161 (56) précise l'ensemble des dispositions de cette directive.

Selon ce règlement délégué, « la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, prévoit des mesures visant à empêcher l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale grâce à l'apposition de dispositifs de sécurité consistant en un identifiant unique et un dispositif antieffraction sur l'emballage de certains médicaments à usage humain afin de permettre leur identification et leur authentification » (56)

D'après ce texte, l'Union Européenne rend obligatoire l'apposition d'un identifiant unique (soit la sérialisation) ainsi qu'un dispositif antieffraction sur l'emballage (soit une des technologies de Taper Evident).

Le règlement détaille également les contrôles encadrants ces mesures en précisant que « La vérification des deux dispositifs de sécurité est nécessaire pour garantir l'authenticité d'un médicament dans un système de vérification de bout en bout de la chaîne d'approvisionnement. La vérification de l'authenticité de l'identifiant unique vise à garantir que le médicament provient du fabricant légitime. La vérification de

l'intégrité du dispositif antieffraction permet de déterminer si l'emballage a été ouvert ou a subi une altération depuis qu'il a quitté les installations du fabricant, de manière à garantir l'authenticité du contenu de l'emballage » (56).

Comme vu précédemment ces obligations réglementaires sont entrés en vigueur le 9 Février 2016, et exigées depuis le 9 Février 2019 en Europe. Elles le seront en 2025 pour les pays ayant déjà mis en place des mesures de traçabilité à l'unité comme l'Italie et la Belgique par exemple.

3.3. Les USA

Aux Etats Unis, sous la présidence de Barack Obama, a été adoptée en 2013 la loi « Drug Quality and Security Act » (DQSA), autrement dit la loi sur la qualité et la sécurité des médicaments.

L'une des parties de cette loi encadre la chaîne d'approvisionnement des médicaments afin de la sécuriser au maximum (partie intitulée « Drug Supply Chain Security Act », DSCSA) et de protéger ainsi le patient en bout de chaîne (57).

Un déploiement progressif de cette réglementation a été initié en janvier 2015 et devrait être finalisé en novembre 2023. Pour résumer, cette loi impose la sérialisation et la traçabilité des produits pour empêcher l'entrée dans la chaîne d'approvisionnement de médicaments falsifiés, leur repérage en cas d'intrusion effective et l'aide à une réponse rapide le cas échéant.

A partir du 1er Juillet 2015, tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique (les industries pharmaceutiques, les grossistes et les distributeurs/pharmacies) doivent partager les informations « T3 » sur chaque médicament manipulé et à chaque changement de propriétaire.

Ces informations dites « T3 » comprennent 3 types d'informations : les informations de transaction (TI pour « Transaction Information »), l'historique des transactions (TH pour « Transaction History ») et le relevé de transactions (TS pour « Transaction Statement »).

Entre 2016 et 2019, 3 exigences clés prévalent pour les distributeurs :

- Ils doivent confirmer que leurs partenaires commerciaux sont agréés ou enregistrés.

La FDA dispose de bases de données consultables pour vérifier l'enregistrement des fabricants et l'octroi de licences aux distributeurs

- Ils doivent recevoir, stocker et fournir une documentation de traçage des produits.

Ils ne peuvent accepter que les médicaments sur ordonnance avec des informations T3 appropriées et stocker ces informations pendant six ans.

- Ils doivent enquêter et manipuler correctement les drogues suspectes et illégitimes (58)

La phase suivante de la mise en œuvre du DSCSA pour les distributeurs concerne l'authentification et la vérification des médicaments. Ils devront alors mettre en place des processus d'authentification et de vérification de tous les médicaments achetés par leurs soins avant de la leur vente aux consommateurs.

Seuls les produits codés avec identifiants de produit (IP), produits dont les mentions ont été vérifiées à l'unité avant expédition, peuvent faire l'objet d'achat ou vente par les distributeurs.

Un IP est un graphique normalisé comportant trois éléments. (59)

- L'identificateur numérique standardisé (SNI) du produit, il s'agit d'un DataMatrix comprenant le code national des médicaments (National Drug Code) ainsi qu'un numéro de série unique (obtenu grâce à la sérilisation, obligatoire aux Etats Unis pour les médicaments depuis novembre 2018).
- Un numéro de lot
- Une date d'expiration

La dernière échéance de cette loi amène à novembre 2023, où sera exigée aux distributeurs américains l'utilisation des numéros des séries et d'un système électronique interopérable afin de pouvoir identifier et tracer un produit à tout moment et pour toutes les étapes et / ou transactions réalisées. (59)

3.4. Les pays en voie de développement : cas du Nigéria

Les pays en voie de développement, et plus particulièrement africains, sont les pays les plus touchés par la contrefaçon pharmaceutique. Néanmoins, certains de ces pays mettent en place, depuis quelques années, différentes actions et technologies évoquées précédemment pour tenter d'endiguer cette problématique

Le Nigéria en est le parfait exemple, suite à l'accroissement exponentiel du nombre de médicaments contrefaits sur son marché au cours des années 80, le Nigéria a décidé, au début des années 90, de prendre des mesures afin d'enrayer ce phénomène.

Après avoir vu exploser le nombre de médicaments contrefaits présent sur son marché dans les années 80, le Nigéria a décidé au début des années 90 de prendre des mesures afin d'enrayer ce phénomène.

Une loi interdisant l'importation de médicaments contrefaits (la première de ce genre au Nigéria) a été adoptée en 1990, puis un décret obligeant l'enregistrement des médicaments importés et distribués en 1993 et enfin la création de la NAFDAC (Nigeria national Agency for Food and Drug Administration and Control) la même année.

La même année, Dora Akunyili a pris la tête de la NAFDAC et très rapidement instauré des mesures encore plus drastiques, notamment la restriction de l'acheminement des médicaments à seulement 2 ports et 2 aéroports ou encore, la multiplication des contrôles aux frontières comme l'alourdissement des peines encourues par les trafiquants.

Une étude de terrain, effectuée en 2007, a montré que la proportion de médicaments de mauvaise qualité sur le marché avait baissé et atteint 16%. Il reste encore du chemin à parcourir mais cette initiative a permis de montrer qu'avec du temps et de la volonté, la situation peut s'inverser.

Depuis quelques années, certains pays ont d'ailleurs pris exemple sur le Nigeria. Le Ghana a lancé de nombreuses campagnes de lutte à grande échelle dont les effets ont été rapidement constatés sur leur marché national. (60).

Les chiffres restent néanmoins préoccupants dans ces régions comme au niveau mondial. Seules une volonté et une entente globales permettront d'éradiquer ce mal à l'échelle internationale.

CHAPITRE 3 LUTTE ANTI-CONTREFAÇON CHEZ SANOFI

1. LUTTE ANTI-CONTREFAÇON AU SEIN DE SANOFI

1.1. Intérêt de la lutte anti-contrefaçon

Comme vu dans les chapitres précédents, les médicaments falsifiés représentent un risque majeur pour la santé comme pour l'économie.

La santé du patient peut être mise en jeu avec ces produits potentiellement inactifs, entraînant une réduction des effets attendus voire une toxicité.

L'économie générale, et celle des laboratoires, présente également des risques. Cette situation peut en effet induire des baisses importantes sur les revenus de ces entreprises aussi bien que sur les potentiels investissements pour la recherche et le développement de futurs traitements.

L'image des laboratoires, du corps médical et du monde de la santé dans son ensemble est impactée par cette problématique.

Il est donc primordial de sécuriser le médicament à chaque étape de sa vie afin de garantir au patient à la fois sa provenance, la sécurité de son emploi et son efficacité.

De nombreux laboratoires tentent de répondre au mieux à cet impératif en mobilisant quotidiennement leurs compétences, leurs technologies et leurs équipes.

Sanofi est l'un d'entre eux et œuvre de manière toujours plus engagée à la mise en place de moyens de lutte anti-contrefaçon, par exemple, avec la création d'un laboratoire central d'analyse des contrefaçons (LCAC) en 2008 à Tours qui permet l'examen de produits du groupe suspectés de contrefaçon.

Cette lutte inclut également une dimension technologique. Les technologies mises en place chez Sanofi Pasteur méritent, par exemple, d'être détaillées. (61)

1.2. Stratégie technologique de lutte anti-contrefaçon chez Sanofi Pasteur

Chez Sanofi Pasteur, comme évoqué dans le chapitre précédent, la stratégie technologique est basée sur 3 principes de protection:

- L'inviolabilité
- L'authentification
- L'identification et la traçabilité.

L'inviolabilité ou la « Tamper Evidence » est appliquée à tous les conditionnements secondaires en sortie de ligne de production et garantit leur intégrité à tout moment au sein de la chaîne d'approvisionnement.

Cette inviolabilité est obtenue par collage des pattes sur des étuis avec prédécoupe ou bien par dépôt de vignettes « Tamper Evident » qui laissent une marque lors de toute tentative d'ouverture.



Figure 27: Tamper Evident étui collé avec prédécoupe et Tamper Evident vignette Sanofi (TESLA)

L'authentification des produits sensibles est réalisée par dépôt de vignettes de sécurité sur l'étui. A ce niveau de protection, l'inviolabilité du conditionnement est un prérequis à son authentification.



Figure 28: Vignette d'authentification Sanofi (SASL)

L'identification et la sérialisation des produits assurent leur **traçabilité** et préviennent la contrefaçon et la fraude au remboursement (selon la réglementation du pays concerné).

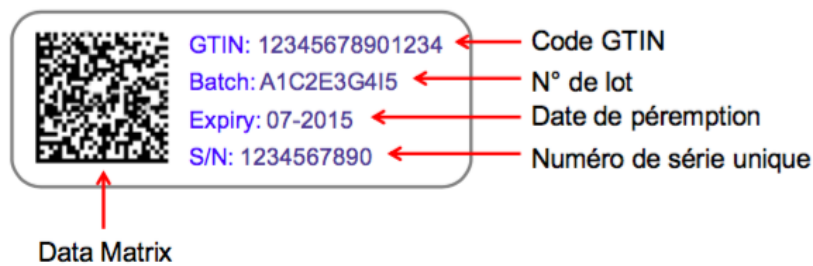


Figure 29: Identification type imprimée sur l'étui d'un médicament avec sérialisation chez Sanofi

Ces 3 niveaux sont complémentaires et forment la pyramide anti-contrefaçon déployée par Sanofi dans cette lutte.

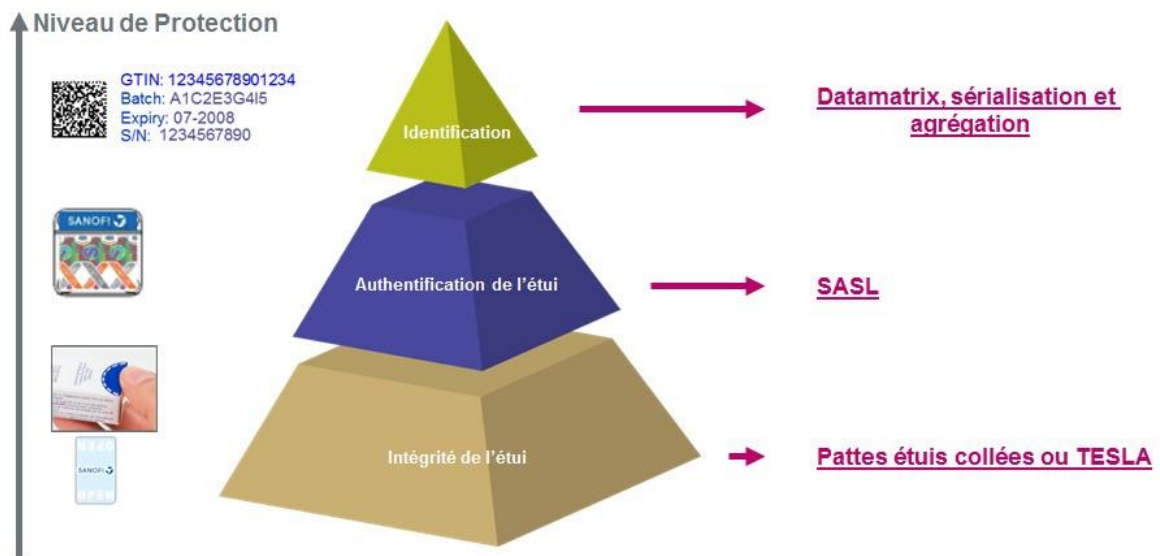


Figure 30: Schéma de la pyramide anti-contrefaçon de Sanofi

Cette stratégie s'applique obligatoirement aux nouveaux produits soumis à prescription ainsi qu'aux nouvelles formules mais également aux génériques d'un produit déjà protégé.

Rentrent aussi dans le périmètre de la stratégie de lutte anti-contrefaçon de Sanofi les produits clés de certains marchés et les produits considérés comme à haut risque de contrefaçon.

Les vaccins rentrent bien évidemment dans ces différentes catégories de par : leur place sur le marché ainsi que leur rôle prépondérant pour la santé publique.

Une grande partie des vaccins du groupe sont produits sur le site de Marcy l'Etoile (69) par Sanofi Pasteur.

Détaillons pour ce faire les différentes phases de la production vaccinale ainsi que la place de l'anti-contrefaçon dans ce processus.

2. LE CAS DE SANOFI PASTEUR A MARCY L'ETOILE

2.1. Présentation de Sanofi Pasteur

Sanofi Pasteur est la division vaccin du groupe Sanofi.

Cette entreprise, aujourd'hui d'ampleur mondiale, a été créée à Lyon par Marcel Mérieux en 1897 sous le nom historique d'« Institut Biologique Mérieux », produisant des sérums antitétaniques, antidiphtériques et anti-aphteux.

Actuellement, Sanofi Pasteur est la plus grande société au monde entièrement dédiée aux vaccins. Elle offre une très large gamme permettant de ne protéger contre pas moins de 16 maladies infectieuses.

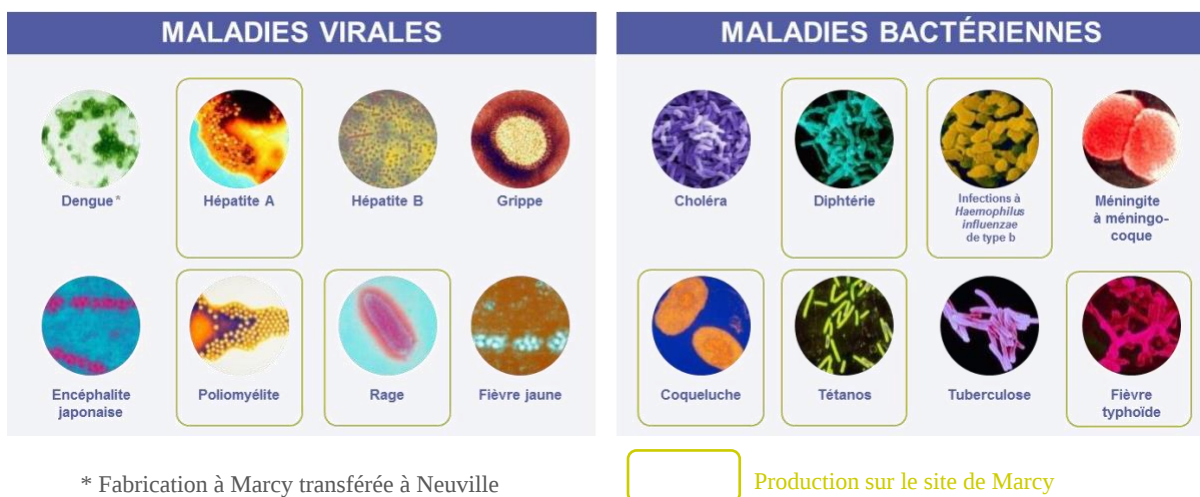


Figure 31: Les maladies infectieuses couvertes par la gamme de vaccins de Sanofi Pasteur

Elle possède une forte implantation avec des centres de recherche et développement (R&D) et de production industrielle en France et dans le monde. Sanofi Pasteur dispose effectivement de 12 sites de production et/ou R&D dans le monde : en France, au Canada, aux États-Unis, en Argentine, en Chine, en Inde, au Mexique et en Thaïlande.

La multiplicité de ces sites permet une production annuelle d'un milliard de doses de vaccins destinées à plus de 500 millions de personnes dans le monde.

Sanofi Pasteur est également bien implanté en France, particulièrement dans sa région d'origine, la région Rhône-Alpes.

2.2. Présentation du site de Marcy l'Etoile

Le site de production de Marcy l'Etoile (MLE) est un des plus grands sites au monde dédié à la Recherche, au Développement et à la fabrication de vaccins. Il compte parmi les quatre principaux sites historiques de production de Sanofi-Pasteur. En effet, c'est en 1917 que Marcel Mérieux acquiert le campus Mérieux à Marcy l'Etoile et depuis lors, ce centre de recherche n'a eu de cesse de se développer. Le site a d'ailleurs fêté ses 100 ans en 2017.

8 des 16 vaccins commercialisés par Sanofi Pasteur sont produits sur le site de MLE

- **Maladies bactériennes** : diphtérie, fièvre typhoïde, Haemophilus influenzae type B, tétanos, coqueluche
- **Maladies virales** : hépatite A, poliomyélite, rage

Le site purifie également des immunoglobulines antitétaniques, antirabiques, antiscorpioniques et antivenimeux.



Figure 32: Le site de Marcy l'Etoile

Cette production est assurée par environ 4000 collaborateurs. La centaine de bâtiments du site s'étend sur une superficie de 40 hectares.

75% des activités sont dédiées à la production pour 25% dédiées à la branche recherche développement.

Le volume de production annuel à MLE en 2017 représentait 900 millions de doses de vaccins dont 50 millions de flacons lyophilisés et liquides, dont plus de 80% destinés à l'exportation.

2.3. Le processus de fabrication de vaccins sur le site de Marcy l'Etoile

Un vaccin doit ~~avoir~~ posséder des caractéristiques obligatoires pour être efficace et **sécuritaire** pour le patient. En effet, il se doit d'être stérile, aparticulaire et apyrogène.

Le procédé de fabrication doit, lui, garantir son innocuité, son activité, sa pureté et sa stabilité. La fabrication d'un vaccin est complexe et nécessite un temps de production compris entre 6 et 22 mois dont environ 70% est dédié au contrôle qualité, tandis que les délais de péremption sont eux relativement courts.

De plus, il est crucial de veiller au maintien permanent de la chaîne du froid dans ce circuit de fabrication.

La fabrication des vaccins à Marcy l'Etoile est organisée autour de trois départements de production :

- Le Vrac
- La Formulation
- La Mise Sous Forme Pharmaceutique (MSFP), comprenant la Répartition/Lyophilisation, le Mirage et le Conditionnement



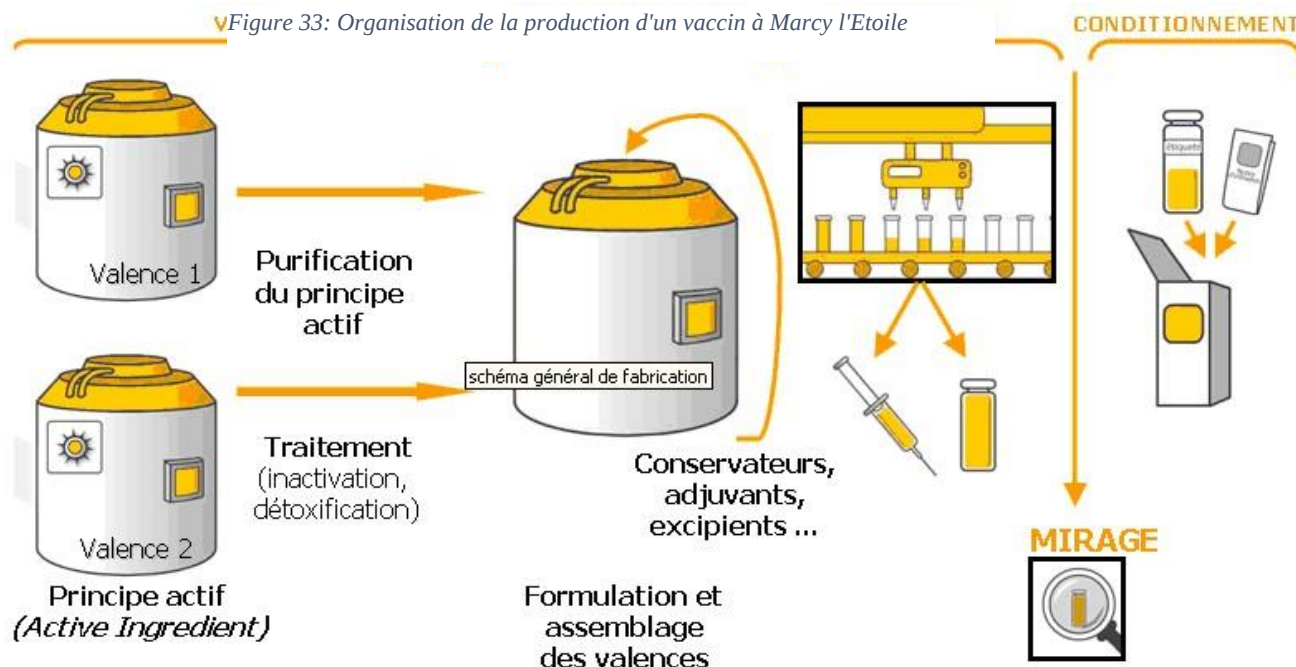


Figure 34: Schéma de production d'un vaccin à Marcy l'Etoile

▪ Processus de fabrication du vrac

La première étape de fabrication des vaccins bactériens est la fermentation de souches bactériennes dans un milieu de culture adapté. La seconde consiste en une purification bactérienne, c'est-à-dire l'élimination du milieu de culture et le recueil des antigènes présents.

Dans le cas des vaccins viraux, la première étape est une culture cellulaire dans laquelle on ajoute les souches virales afin de permettre une multiplication du virus.

Les virus sont ensuite inactivés et purifiés, avec, dans la grande majorité des cas une étape de concentration afin de réduire le volume.

▪ Processus de Formulation

La formulation est opérée au sein de l'Unit Opérationnelle (UO) Formulation, cette étape est basée sur l'association et la dilution de manière aseptique d'un ou plusieurs antigènes avec une ou

plusieurs solutions intermédiaires (milieux de dissolution, conservateurs...) afin d'obtenir le Produit Final Vrac (PFV).

▪ **Processus de Mise Sous Forme Pharmaceutique (MSFP)** comporte :

- La Répartition/Lyophilisation

Il s'agit de l'étape de répartition du PFV en seringues ou en flacons. Pour certains vaccins répartis en flacons, une étape de lyophilisation est nécessaire. Il s'agit alors d'enlever l'eau du vaccin afin d'améliorer sa conservation et sa stabilité. Le produit, dans ce cas, se présente alors sous forme de poudre.

- Le Mirage

Cette étape permet de vérifier la limpidité du produit réparti (PR) et l'absence de particules grâce à une inspection visuelle au niveau macroscopique des solutions.

- Le Conditionnement

Le produit réparti miré (PRM) est ensuite conditionné avant son expédition. On obtient alors le produit fini conditionné (PFC).

Cette étape et les technologies anti contrefaçons impliquées seront décrites plus en détails dans la suite de cette étude.

De plus, des contrôles jalonnent l'ensemble de la production du vaccin, contrôles nécessaires et obligatoires pour la libération des lots à chaque étape afin d'en garantir la qualité.

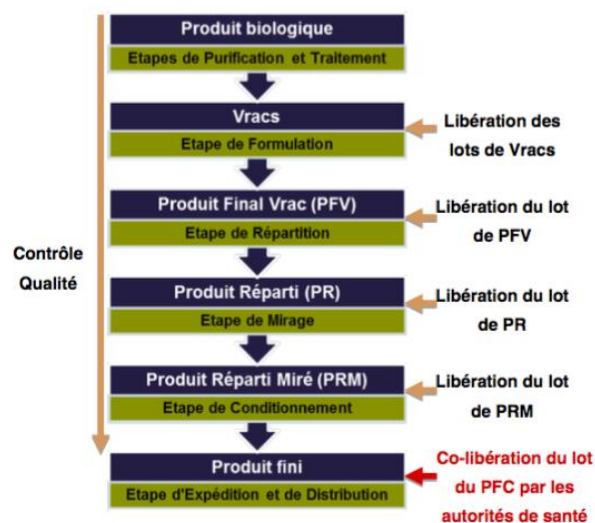


Figure 35: Etapes de production et de contrôles d'un vaccin à Marcy l'Etoile

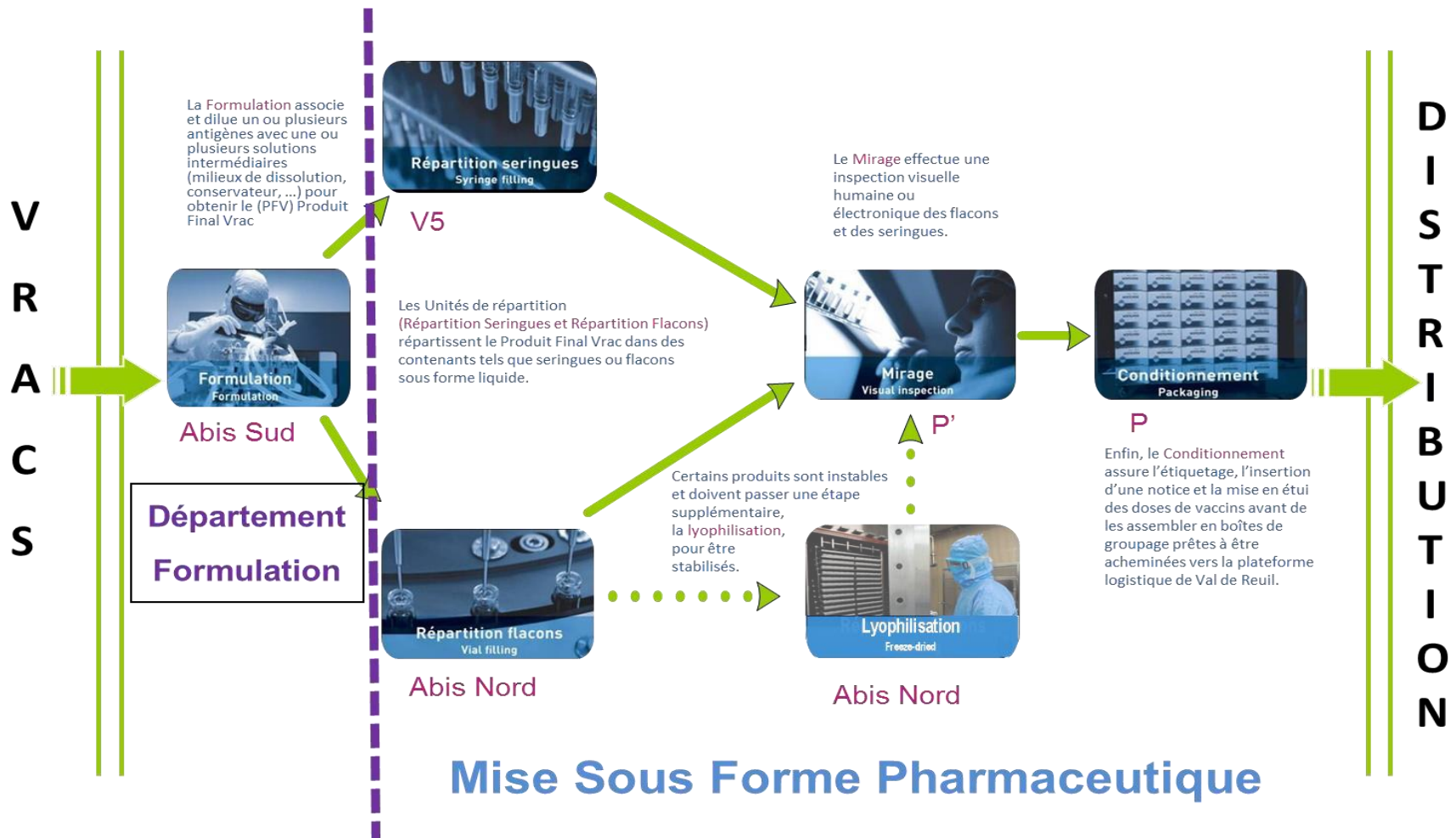


Figure 36: Organisation de la production des unités opérationnelles formulation et de la MSFP

- **Fonctions supports à la production des vaccins**

La production d'un vaccin nécessite la collaboration des fonctions contributrices comme par exemple :

- **La Qualité/SQO (Opérations Qualité Site)** qui réalise les contrôles qualité à chaque étape de production et assure la conformité des produits aux exigences réglementaires.
- **La Direction Technique Site** qui a pour mission de soutenir les activités opérationnelles du site et intègre la Maintenance, les Utilités, les Travaux Neufs
- **La Supply chain** qui garantit, tout au long du cycle de production, la mise à disposition des produits dans le respect de nos engagements clients.
- **M-Tech (Manufacturing Technology)** qui développe les procédés permettant de produire à échelle industrielle les nouveaux vaccins issus du développement, améliore la robustesse et la performance des procédés existants et soutient les producteurs dans la résolution des problèmes.
- **Le Lean & Performance Industrielle** qui aide la production et les laboratoires de contrôle à améliorer leur performance opérationnelle, à piloter leur capacité et maîtriser leurs risques.

Des fonctions supports comme les Ressources Humaines ou les Achats sont également indispensable au bon fonctionnement du site.

2.4 Le service de Conditionnement et son procédé

Avant d'arriver en pharmacie et à fortiori entre les mains d'un patient, le médicament, ici un vaccin, passera par une étape de conditionnement.

D'après l'article L 5111-2 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* ». (62) On remarque que cette définition intègre bien la notion de conditionnement. De façon générale, et d'après la définition fournie par le Larousse, le conditionnement correspond à « *l'emballage de présentation et vente d'une marchandise* ».

Appliqué aux médicaments, le conditionnement représente par conséquent une partie importante de la production car il permet, non seulement de le protéger (des chocs, de la lumière, de la température ...) mais également d'identifier le produit grâce aux informations inscrites sur l'emballage.

Le conditionnement garantit donc l'intégrité et la sécurité du médicament.

La demande d'AMM comprend d'ailleurs une partie dédiée au conditionnement, au même titre que les études cliniques sur le médicament. (63)

Il existe différents types de conditionnement :

Le conditionnement **primaire** : désigne les articles de conditionnement ou emballages permettant d'assurer la protection première de la forme pharmaceutique.

D'après la norme ISO 15378:2017, il s'agit des « *matériaux utilisés pour l'emballage pharmaceutique destiné à contenir, à fermer hermétiquement ou à être utilisé pour l'administration de doses d'un médicament et qui entrera en contact direct avec le médicament* » (64)

Le conditionnement **secondaire** : désigne les articles d'emballage qui ne sont pas en contact avec le médicament et servent à son identification.

Il peut s'agir par exemple des étuis, des sur étuis, des étiquettes et des notices.

Au sein du site de Marcy l'Etoile, le conditionnement primaire et secondaire ne se font pas dans les mêmes services pour des raisons d'organisation.

Le service Conditionnement regroupe l'étiquetage, la mise sous blister, l'insertion d'une notice et la mise sous étui ainsi que la mise en boîte avant leur transport vers la plateforme logistique de Val de Reuil (cf. Figure 37)

La répartition, la lyophilisation de la solution et le mirage des flacons et seringues s'effectuent dans trois autres services distincts sur le site, comme vu précédemment.

Le mirage est la dernière étape avant le conditionnement secondaire : elle consiste en l'inspection visuelle de tous les flacons et seringues, afin de détecter la présence de défauts (flacons fêlés, particules dans la solution, etc ...). Les produits sortant sont appelés PRM pour « Produits Répartis Mirés.

Toutes ces opérations constituent ce qu'on appelle la mise sous forme pharmaceutique (MSFP).

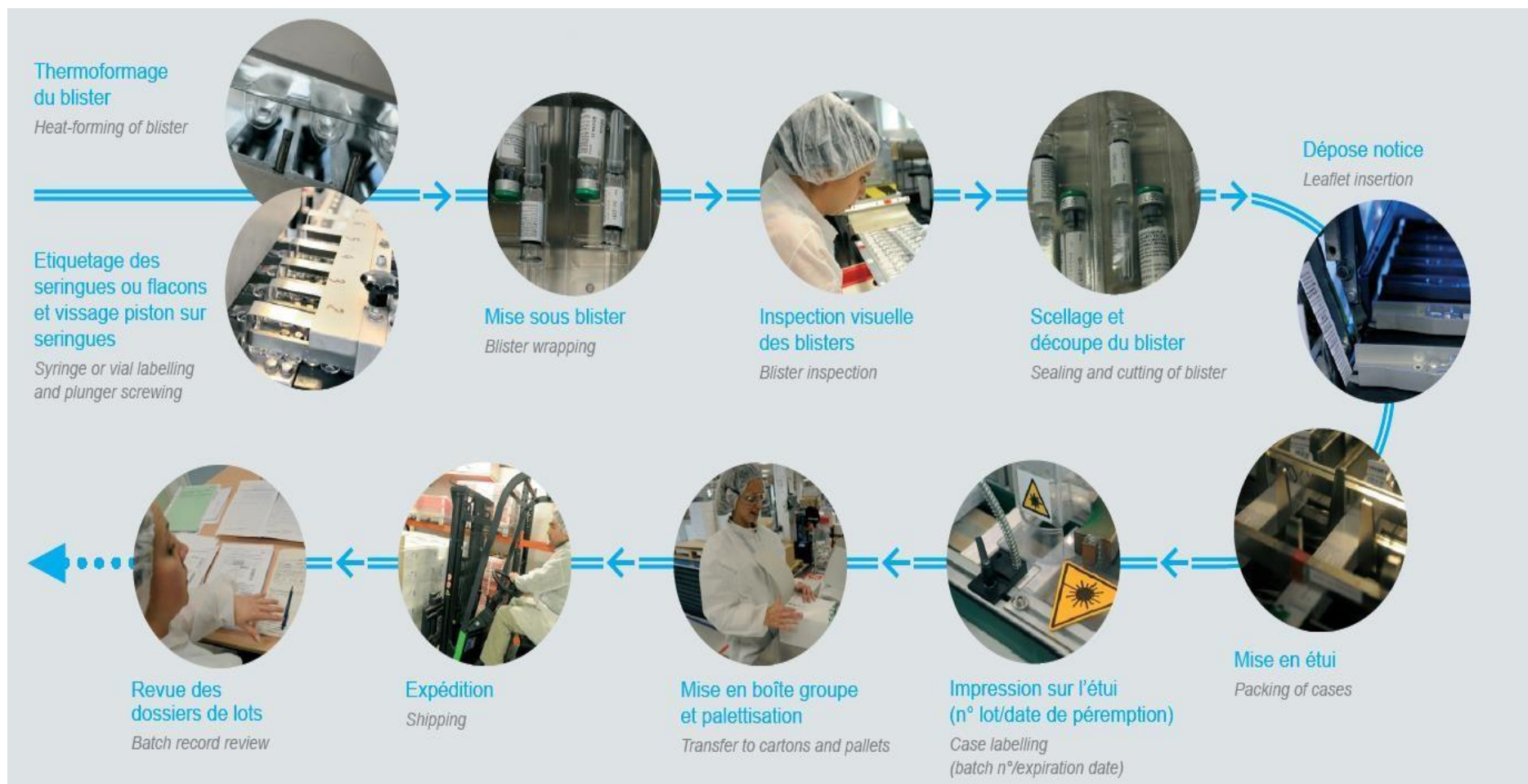


Figure 37: Les étapes clés du procédé de conditionnement

2.4.1. L'étiquetage

Après avoir été répartis en flacons et seringues puis mirés, les PRM arrivent au bâtiment de conditionnement en barquettes identifiées.



Figure 38: Barquette de Produits Répartis Mirés (PRM) et un PRM

Ces barquettes sont ensuite acheminées sur une ligne d'étiquetage et les PRM déposés à l'entrée d'une machine appelée étiqueteuse.

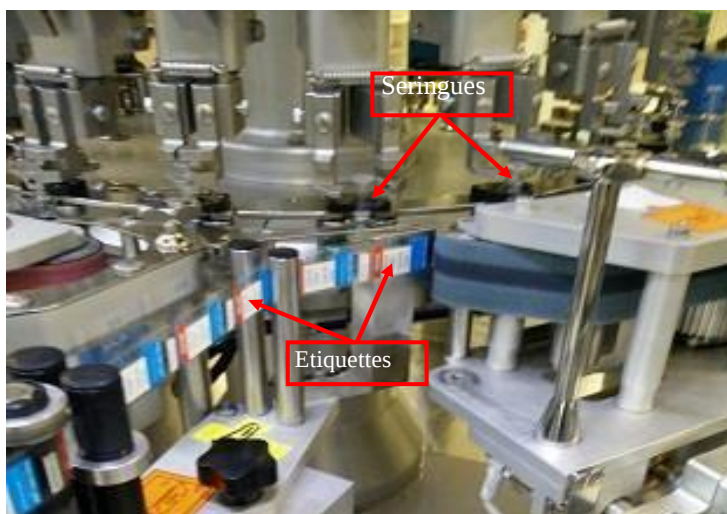


Figure 39: Etiqueteuse seringues

L'étiquette sert à identifier le produit et est composée de plusieurs informations :

- L'identification du produit :
 - Nom commercial
 - Substances actives
 - Dose / volume de vaccin
 - Voie d'administration
 - Nom du laboratoire
 - Code article
 - Code produit

Ces informations sont déjà pré-imprimées sur les étiquettes reçues en rouleaux.

- Les mentions repiquées :
 - N° de lot
 - Date de fabrication
 - Date de péremption
 - Data Matrix

Le repiquage est l'impression par la machine de mentions variables sur l'étiquette avant sa dépose sur le produit.



Figure 40: Etiquette d'un flacon d'IMOVAX ® Rage

Une fois l'étiquette apposée sur le produit, on obtient ce qu'on appelle des produits répartis étiquetés (PRE).



Figure 41: Exemple de Produit Réparti Etiqueté (PRE) utilisé pour un essai

2.4.2. La mise sous blisters

Une fois les produits étiquetés, ces derniers sont mis sous blisters.

Le blister est d'abord moulé dans du PVC (polychlorure de vinyle) puis chauffé grâce à une machine appelée thermoformeuse.



Figure 42: Blisters moulés par la thermoformeuse

Le blister ainsi formé, les seringues et flacons sont déposés à l'intérieur par un Pick & Place. Il s'agit d'un bras robotisé qui effectue les tâches de collecte : il saisit le produit d'un côté (« Pick ») pour le déposer dans le blister de l'autre (« Place »).



Figure 43: Dépose des flacons par un bras robotisé

Après avoir rempli le blister avec les produits nécessaires, leur présence est contrôlée visuellement par des opérateurs et mécaniquement avant de le refermer et de le sceller par soudure d'un film PET. Le blister est ensuite découpé.



Figure 44: Blister soudé et découpé avec produits – Produit semi-fini

A ce stade, on obtient des Produits Semi-Finis (PSF).

Deux options sont possibles pour la suite, selon la volonté des pays clients :

- Les blisters sont mis sous caisse américaine, en vrac, puis envoyés aux clients. Ce sont les pays destinataires qui finiront le conditionnement.
- Le conditionnement se poursuit et les blisters sont mis en étuis

2.4.3. La mise en étui

Si le pays client ne demande pas à avoir ses produits sous forme de blisters en vrac, le conditionnement est finalisé dans l'usine de Marcy l'Etoile.

Le blister soudé est convoyé vers une encartonneuse : il est introduit dans un étui où est également déposée une notice.

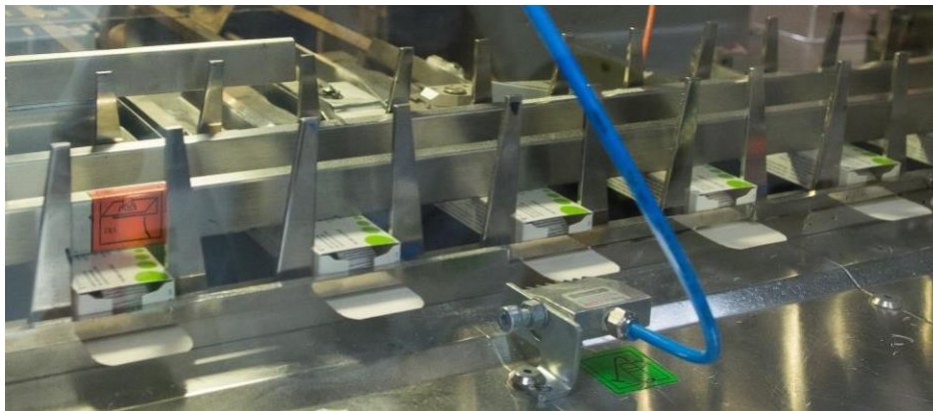


Figure 45: Mise en étui par une encartonneuse

La notice déposée dans l'étui est un support d'information important. Elle est destinée au patient et contient notamment la DCI du médicament, son indication, sa posologie, sa voie d'administration, les contre-indications ainsi que les effets indésirables possibles. Elle est généralement rédigée dans la langue du pays destinataire.



Figure 46: Notice de PENTAXIM®

L'étui est l'emballage final du médicament et sert donc à identifier rapidement la spécialité pharmaceutique, pour les patient et les professionnels de santé l'utilisant (hôpitaux, médecins) ou le délivrant (pharmacie).

Avant d'arriver à l'encartonneuse, l'étui est pré-imprimé dans un bâtiment différent en quasi-totalité, selon un modèle créé par l'entreprise. Cette pré-impression concerne les mentions fixes telles que le nom commercial, la DCI, le dosage, la quantité de médicament, généralement dans la langue du pays destinataire également. Un rectangle blanc est laissé vierge lors de cette pré-impression, pour y imprimer les mentions variables sur lignes.

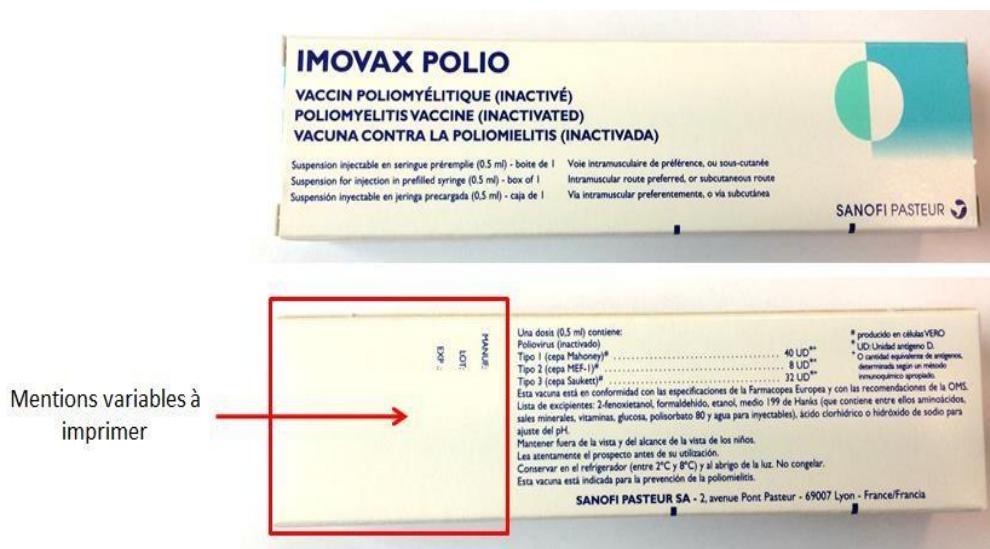


Figure 47: Exemple d'étui d'IMOVAX POLIO®

Une fois les blisters dans l'étui avec la notice, les produits sont convoyés vers la vignetteuse et le Print & Check.

La vignetteuse peut apposer des vignettes sur l'étui si nécessaire, et selon les recommandations du pays destinataire. C'est notamment le cas de l'Italie, comme vu précédemment, qui impose l'application de vignettes dites « Bollino » dans le cadre de la lutte anti-contrefaçon.

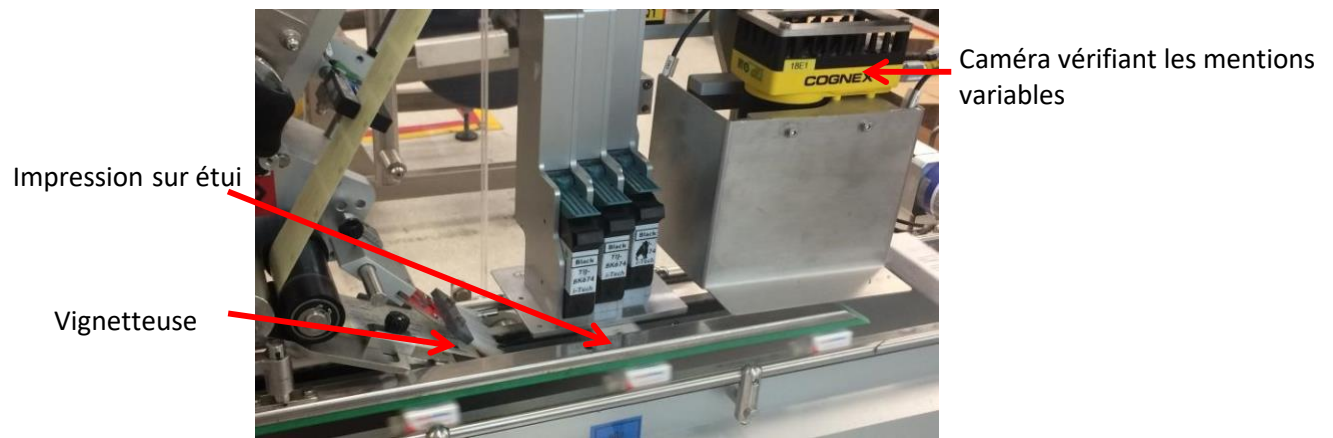


Figure 48: Print and Check et impression sur étui

C'est à ce moment que les mentions variables sont imprimées :

- Le n° de lot
- La date d'expiration
- La date de fabrication si applicable
- Le numéro de série si applicable
- Le DataMatrix si applicable



Figure 49: Mentions variables imprimées un étui

L'impression correcte des mentions variables est vérifiée par une caméra avant d'acheminer l'étui vers l'encaisseuse.

On obtient alors ce qu'on appelle de PFC : Produits Finis Conditionnés.

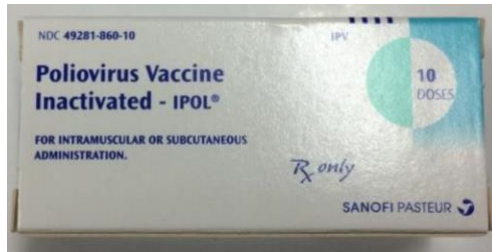


Figure 50: Exemple de Produit Fini Conditionné et son contenu

2.4.4. La mise en carton et palette

Une fois les vaccins mis sous étui, ces derniers sont convoyés vers l'encaisseuse. La fonction de cette machine est d'emballer automatiquement les produits, conditionnés sous forme d'étuis, dans des caisses en cartons pouvant être de différents formats.

Les étuis peuvent être regroupés dans des boîtes groupes ou dans des caisses, suivant la ligne de conditionnement. Une caisse possède 4 rabats de fermeture tandis qu'une boîte groupe n'en possède que 3.

Généralement, les étuis sont mis dans des boîtes groupes et les blisters en vrac stockés dans des caisses.



Figure 51: Boîte groupe remplie de PFC

Une fois les boîtes groupes remplies, celles-ci sont installées manuellement sur une palette, selon une organisation particulière en fonction de leur taille.



Figure 52: Montage d'une palette de boîtes groupes

La palette est alors identifiée informatiquement, filmée et mise en chambre froide jusqu'à expédition.



Figure 53: Palette filmée en chambre froide, prête à être expédiée

2.5 Mise en place d'applications technologiques

C'est à différents niveaux du conditionnement que les applications technologiques luttant contre la contrefaçon seront mises en place, d'où l'importance d'avoir une vue globale sur le procédé de packaging.

Rappelons tout d'abord le principe de la pyramide anti-contrefaçon aux différents niveaux de protection. Selon les applications technologiques employées, le niveau de protection n'est pas le même. Cependant, elles sont à implémenter en parallèle et en partant du niveau de protection le plus faible : en effet, il est inutile de pouvoir identifier de façon certaine un étui si le produit à l'intérieur peut facilement être interchangé.

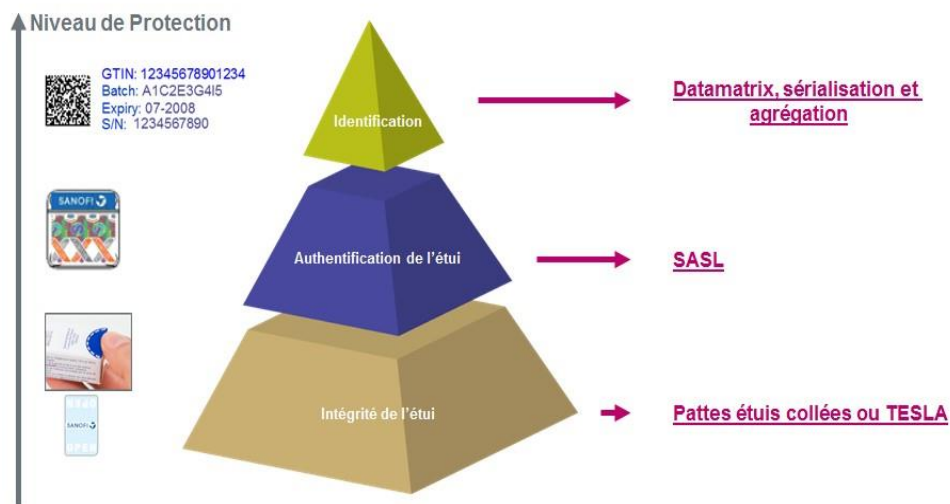


Figure 54: Pyramide anti-contrefaçon et technologies associées

Ici, seront détaillées différentes techniques et technologies mises en place chez Sanofi Pasteur à Marcy l'Etoile pour garantir la protection de ses produits :

- **Intégrité de l'étui** : étuis « Tamper Evident »

- Avec pattes collées
- Grâce à la vignette TESLA (Tamper Evident Sanofi Label)

- **Authentification de l'étui** : vignette SASL (Sanofi Security Label)

- Identification de l'étui ^[SEP]

- Sériation et DataMatrix
- Agrégation
 - Niveau 1 : Agrégation étiquettes/caisses
 - Niveau 2 : Agrégation caisses/palettes

2.5.1. Intégrité des étuis

L'intégrité des étuis correspond à la base de la pyramide anti-contrefaçon et constitue donc le premier verrou à mettre en place afin de garantir un produit authentique et sûr.

Selon les lignes de conditionnement, l'intégrité des étuis peut être garantie de différentes façons.

2.5.1.1. Pattes collées

La méthode la plus utilisée par le site de Marcy l'Etoile est la technique des « pattes collées ». Les modèles d'étuis sont donc adaptés et possèdent 4 pattes. Les pattes les plus longues de l'étui sont collées l'une à l'autre en ligne à l'aide de colle spéciale. Le seul moyen d'ouvrir l'étui est d'utiliser la partie prédécoupée. Une tentative d'ouverture forcée de l'étui au niveau des pattes collées provoquera leur arrachement.

L'ouverture de l'étui est donc facilement identifiable, garantissant ainsi l'intégrité du contenu.

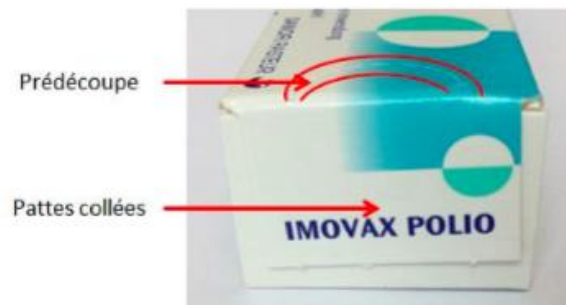


Figure 55: Système d'inviolabilité - Etui collé

2.5.1.2. TESLA

Cependant, certains formats d'étuis (à 3 pattes) ne peuvent être rendus inviolables par collage des dites pattes. En effet, certains produits ont un format atypique (dimension de l'étui notamment) pour lequel il n'est pas possible d'utiliser un étui « standard » possédant une 4ème patte permettant la technique précitée.

Afin de garantir l'intégrité de ces derniers, une vignette a été créée **par** Sanofi. Ces vignettes sont appelées « Vignettes **TESLA** » pour « **T**amper **E**vident **S**anofi **L**abel ».

Leur particularité tient au fait qu'une fois collées sur le côté de l'étui, elles laissent une marque visible dessus en cas de retrait pour signifier son ouverture préalable (ci-après-le mot « OPEN » pour « OUVERT »).

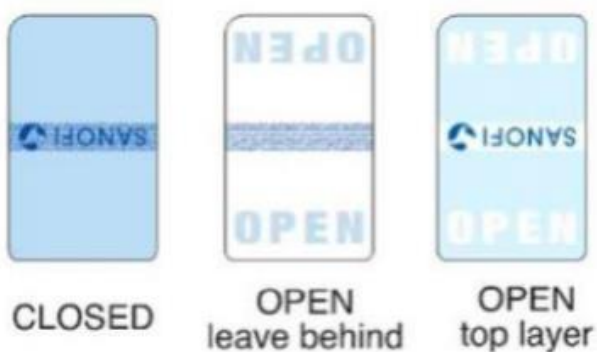


Figure 56: Caractéristiques de la vignette TESLA



Figure 57: Vignette TESLA laissant un marquage « OPEN » visible sur un étui

2.5.2. Authentification des étuis : la vignette SASL

Pour réduire les risques de falsification et authentifier rapidement ses produits, Sanofi a développé un label spécifique appelé Sanofi Security Label (SASL). Il permet une vérification visible (par les distributeurs et les patients) ainsi qu'une vérification invisible (connue de Sanofi uniquement). (65)

Ce niveau de protection est mis en place pour les médicaments les plus à risque de contrefaçon et pour les nouveaux médicaments du groupe. D'autres peuvent aussi être concernés quand ils font l'objet de contrefaçon accrue dans certains pays.

Cette vignette SASL permet non seulement d'authentifier le médicament comme un produit Sanofi mais ses propriétés permettent en outre de l'utiliser comme vignette d'intégrité, en lieu et place de la vignette TESLA.

La fabrication de cette vignette la rend impossible à décoller de l'étui sans déchirure grâce notamment à ses points de prédécoupe et aux propriétés du papier d'impression.

Les contrefacteurs ne peuvent donc pas la décoller d'un étui authentique pour la recoller sur leur propre marchandise contrefaite.

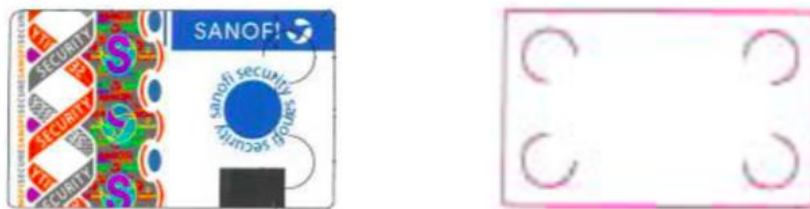


Figure 58: Vignette Sanofi Security Label (SASL) et ses points de micro découpe

2.5.3. Identification des étuis et des produits

2.5.3.1. Sérialisation

La sérialisation est l'un des enjeux majeurs de la lutte anti-contrefaçon. Comme nous l'avons vu précédemment, la demande pour la sérialisation des médicaments émane des différentes agences

européennes et mondiales ainsi que des gouvernements eux- mêmes, afin de mieux contrôler la traçabilité des médicaments.

- **Mise en œuvre de la sérialisation au Conditionnement**

La sérialisation intervient dans le conditionnement après la mise sous étuis des médicaments. Après avoir été formés et remplis par les blisters dans l'encartonneuse, les étuis sont convoyés sous un Print & Check qui imprime les mentions variables sur l'étui, dont le numéro de sérialisation.

En effet, lors de la demande d'OF (ordre de fabrication) une liste de numéros de série est générée et stockée sur le serveur du système gérant la sérialisation.

Le numéro de série est alors codé dans un DataMatrix ou un code à barre 1D et imprimé en tant que mention lisible sur l'étui. Une fois imprimé, le numéro de série est lu par une caméra qui vérifie la qualité de l'impression en analysant la conformité des données contenues dans le Datamatrix imprimé et celle des lignes de texte lisibles en clair.

Le système vérifie la concordance du numéro de série avec la base de données. (66)

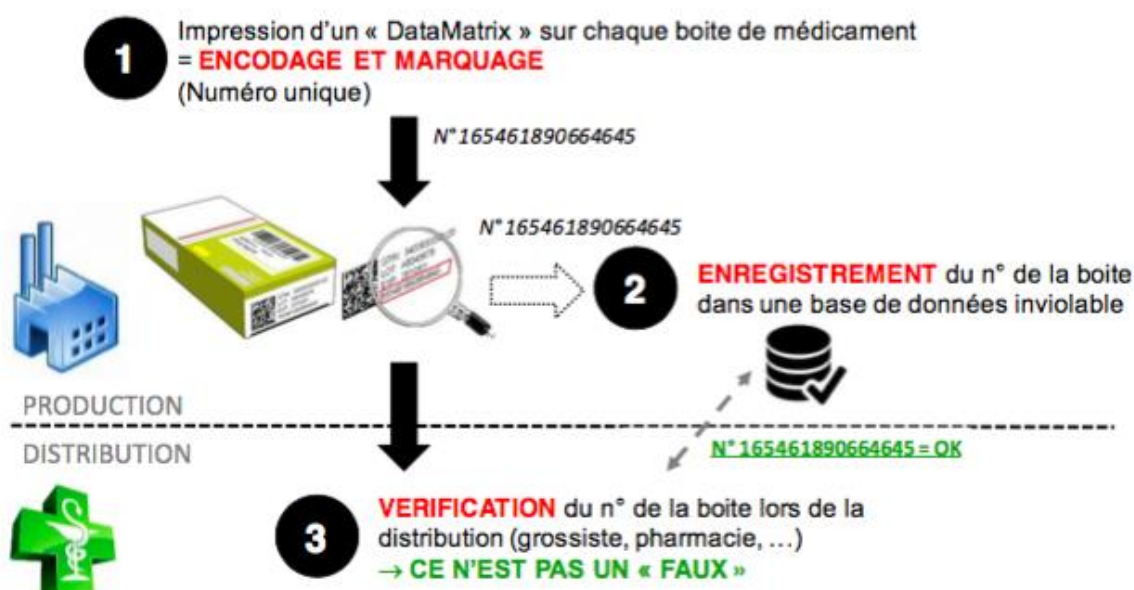


Figure 59: Schéma résumé du fonctionnement de la sérialisation

2.5.3.2. Agrégation

- **Mise en œuvre de l'agrégation au Conditionnement**

L'agrégation intervient dans le conditionnement après la sérialisation des étuis, au niveau de l'encaisseuse et de la palettisation.

La station d'agrégation est intégrée au poste de l'encaisseuse. Elle est composée de caméras de contrôle, d'automates et de lecteurs manuels de code à barres. L'encaisseuse est alimentée en étuis conformes et sérialisés provenant du Print & Check situé en amont. Sa fonction consiste à lire, contrôler et mémoriser les numéros de série des étuis entrants. Les étuis conformes sont ensuite regroupés et insérés dans une caisse.

Une étiquette est alors appliquée sur la caisse. L'étiquette est relue par une caméra reliée au système gérant la sérialisation et l'agrégation afin d'enregistrer informatiquement le lien hiérarchique entre les étuis et la caisse.

Il s'agit ici d'une agrégation de niveau 1 (soit une agrégation étiquettes/caisses). Le numéro de série unique d'une caisse est enregistré en tant que « parent », lui sont associés en tant que « fils » les numéros de série des étuis qu'elle contient.

Les étiquettes de la palette et des caisses sont relues pour référencer dans la base de données le lien hiérarchique entre caisses et palettes.

Il s'agit dans ce cas d'une agrégation de niveau 2 (soit une agrégation caisses/palettes), où le numéro de série unique d'une palette est répertorié en tant que « parent » et associe en tant que « fils » les numéros de série des caisses qu'elle contient.

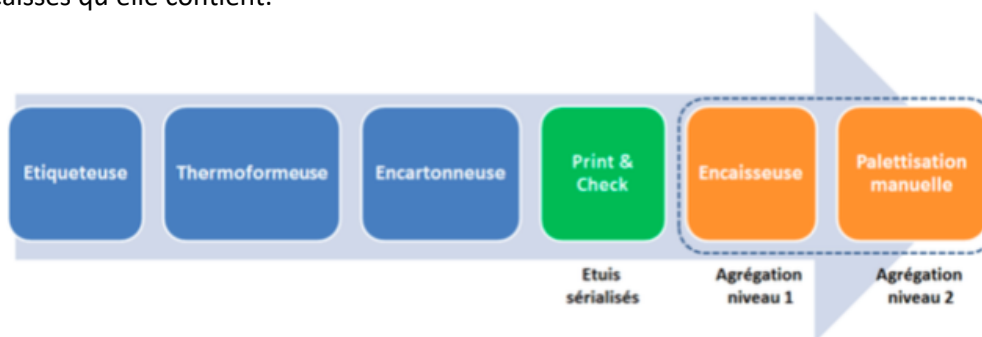


Figure 60: Schéma d'une ligne de conditionnement avec identification des étuis

3. EXEMPLE : PROJET DE MISE EN PLACE DE LA SERIALISATION ET D'UN TAMPER EVIDENT SUR UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT

La lutte anti-contrefaçon est un des enjeux majeurs chez Sanofi. Afin de respecter la logique de la pyramide anti-contrefaçon présentée précédemment, le groupe souhaite rendre l'intégralité de ses étuis inviolables, malgré le caractère facultatif de ce critère dans certaines réglementations nationales et internationales.

Ce projet de mise en place de la sérialisation et d'un « tamper evident » a pour nom complet « Mise en place du « tamper evident », de la sérialisation/agrégation version Antares 3.3, de l'impression en ligne des étiquettes boîtes groupes sur la ligne P1A1 ».

Son envergure est majeure et permettra de répondre aux différentes réglementations européennes et mondiales et d'assurer l'identification et l'intégrité des étuis. Ce projet a été finalisé avec succès sur la dernière ligne du site de Marcy l'Etoile en 2019.

Cette volonté globale de lutte anti-contrefaçon s'est affichée par le déploiement du projet sur la quasi-totalité des sites de production Sanofi à travers le monde.

Concernant les différentes étapes du conditionnement, évoquées précédemment, ce projet impacte le flux du produit en divers endroits. La partie « sérialisation » intervient lors de l'impression de mentions variables sur l'étui, la partie « tamper evident », quant à elle, se déroule à la fin de la mise sous étuis et l'impression des étiquettes boîtes groupes sur ligne au moment de la mise en boîte groupe.

3.1 Déroulement global du projet

Le projet de mise en place de la sérialisation et d'un « tamper evident » peut-être décomposé en plusieurs grandes étapes :

- **Le choix et l'achat de la machine** : Un cahier des charges est rédigé en fonction du besoin de l'entreprise et soumis au fournisseur pour adapter la machine et les logiciels associés à la demande et comme au budget.
- **Les essais sur la machine (ou FAT pour « Factory Acceptance Tests »)** : Avant réception de la machine sur le site de Marcy, des essais sont menés chez le fournisseur pour s'assurer de la correspondance à la demande et de l'absence de nécessité de changement et / ou de réglage ultime.

- **La gestion des changements :** Selon les BPF (Bonne pratiques de fabrication) tous les changements doivent être décrits, évalués et gérés selon un processus formalisé. L'implantation de nouvelles machines et logiciels représentant un changement, relativement important de surcroît, cette mise en place doit être gérée à l'aide de ce qu'on appelle un « Change Control », procédure permettant d'évaluer toutes les modifications à effectuer ainsi que leurs impacts réels ou potentiels.

- **L'organisation et la gestion des flux :** Cette étape aux aspects multiples comprend le choix des locaux où sera installée la machine, mais également l'organisation complète et la gestion du flux des produits qui passeront par elle, comme les différents objets impliqués dans le conditionnement des produits, ou encore la modification des ordres de fabrication, des recettes par produit, etc.

- **La gestion documentaire :** C'est une étape importante dans l'installation d'une nouvelle machine car tous les documents afférents à ce changement doivent être répertoriés et modifiés en conséquence. On peut citer par exemple : la procédure de conduite de ligne où sera installée la machine, la défauthèque des produits finis, l'instruction de vide de ligne, les dossiers de lot de la ligne, etc. De nouveaux documents devront également être créés tels que le mode opératoire de la machine, la gestion des accès et le mode de fonctionnement du logiciel installé.

- **La qualification de la machine :** La qualification d'une machine permet de démontrer qu'un équipement fonctionne correctement et atteint réellement les résultats attendus. Il s'agit d'une exigence BPF et d'un prérequis nécessaire à la production. La qualification se fait après réception de la machine sur site. (83) Plus précisément, la qualification de la machine se fait grâce à des tests déterminés dans un protocole de qualification et dont les résultats sont enregistrés dans un rapport de qualification. Différentes phases de qualification ont lieu sur un même équipement, soit dans l'ordre :
 - La qualification de conception (QC) : la conception du système est correcte.
 - La qualification d'installation (QI) : les équipements/logiciels sont bien installés.
 - La qualification opérationnelle (QO) : les équipements fonctionnent comme attendu.

- La qualification de performance (QP) : les résultats escomptés sont atteints et reproductibles.
- **La formation du personnel** : Une fois le flux définitif établi, les documents modifiés en fonction, la machine qualifiée ou en cours de qualification, on passe à l'étape finale, celle de la formation du personnel. Les modifications, ayant impacté différents corps de métiers, chaque intervenant doit être formé suite à la mise en place de la nouvelle machine et du nouveau flux.

Certaines de ces étapes seront davantage détaillées dans la suite de ce chapitre.

3.2 Choix de la machine

Afin de choisir une machine adaptée à la demande de production et réglementaire, une DBU (Définition du Besoin Utilisateur), également appelé URS (User Request Specification) doit être rédigée. Ce document correspond au CCU (Cahier des charges Utilisateurs), dans l'annexe 15 des BPF. Une DBU est un document qualité obligatoire développé pour un système ou un groupe de systèmes ou d'équipements liés ou similaires.

C'est une spécification qui précise tous les besoins de l'utilisateur, de façon simple et synthétique, conformément :

- à la connaissance du produit et des procédés,
- aux exigences de qualité, réglementaires et de l'entreprise,
- aux exigences en termes de sécurité, d'opération, de performance et de maintenance.

Ce document doit être formellement approuvé. L'objectif premier d'un DBU est de définir le «QUOI».

L'ingénieur en charge du projet « Site » rédige le DBU. Une fois celui-ci approuvé, il choisira et commandera la machine correspondant à l'attendu et aux besoins définis.

Dans le cadre de ce projet, les machines qui ont été choisies sont :

- Un Print and Check (NERI)
- Un encaisseur semi-automatique (CAM) avec 2 nouvelles imprimantes
- Un module de collage (NORDSON)

Ce système fonctionne également pour les logiciels et systèmes. Le système Antares, utilisé pour diriger les étapes de sérialisation et d'agrégation sur la ligne de production, avait déjà été validé pour les lignes précédentes.

3.3 FAT : Essai machine chez le fournisseur

La machine ayant été préalablement commandée chez le fournisseur afin de répondre à un cahier des charges précis établi par Sanofi Pasteur (le DBU), il faut ensuite s'assurer que les besoins sont effectivement satisfaits et les demandes respectées. Pour cela, on effectue ce que l'on appelle une FAT pour « Factory Acceptance Tests ». Cela consiste à mener des essais chez le fournisseur en présence du client, ici Sanofi Pasteur.

Ces tests permettent de s'assurer que l'équipement fonctionne selon les spécifications demandées par le client.

Dans ce cas-ci, et pour simplifier, il s'agit de vérifier que les machines jouent bien leur rôle : de collage des étuis pour la mise en place du « tamper evident » (module de collage), le repiquage et la vérification des mentions variables pour la sérialisation (Print and Check) ainsi que la mise en caisse de manière semi-automatique des mêmes étuis (via l'encaisseur semi-automatique).

Afin de pouvoir réaliser ces tests, il est cependant nécessaire d'envoyer, chez le fournisseur de la machine, des produits d'essais correspondants aux tests voulus. Pour se rapprocher au mieux de la situation réelle de production, les étuis doivent être pleins (avec seringue, flacon, blister, notice selon le produit) pour peser un certain poids.

Une fois les produits d'essais réalisés par le service de Conditionnement, le pharmacien libérateur doit autoriser la libération du lot d'essai afin de les envoyer chez le fournisseur. L'ingénieur en charge de l'achat de la machine et de sa bonne utilisation se rend alors chez le fournisseur afin de procéder aux tests directement sur la machine, avec les produits Sanofi.

Ces FAT servent à détecter les éventuels défauts ou améliorations à prévoir sur la machine, encore à la main du fournisseur, et ce pour obtenir exactement le résultat attendu sur les produits testés.

Une fois la FAT réalisée et satisfaisante, la machine pourra être livrée au client, après réalisation des modifications et ajustements finaux.

3.4 Gestion des changements

Un changement est défini comme : toute modification planifiée (addition, remplacement ou suppression) pouvant influencer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé.

Dans ce cas précis, cela concerne toute modification :

- d'une matière première (spécification, fournisseur ou conditions de transport et de stockage), article de conditionnement, fourniture industrielle. Dans ce projet, il s'agit par exemple de la mise en place d'un « tamper evident » (étuis collés).
- D'un composant du produit (cela peut être l'ajout d'une nouvelle étiquette)
- d'un équipement GMP → ajout d'un Print and Check
- des locaux et installations GMP → ajout d'un Print and Check et d'un nouvel encaisseur sur une ligne actuelle
- d'une pratique opérationnelle de production ou de contrôle et par conséquent, de la documentation qualité associée (procédures, instructions, protocoles, etc.) → impression de mentions variables par le Print and Check et contrôle de celles ci via le système Antares.

Ces changements sont gérés à l'aide du processus Change Control (CC) dans le système informatisé de maîtrise des changements.

Le modèle informatique du CC doit présenter :

- La description du changement qui met en opposition la situation actuelle et la situation proposée

Situation courante :

La ligne P1A1 du bâtiment P est constituée des équipements suivants :

- Encartonneuse Marchesini (n° immo ■■■■);
- Vigneteuse Avery Dennison (n° immo ■■■■), module d'impression Seidenader (n° immo ■■■■) et laser Rofin (n° immo ■■■■);
- Encaisseur SM (n° immo ■■■■).

La ligne P1A1 permet de conditionner des étuis en configuration suivante :

- Étuis 3 pattes non collés (format 31,5 x 22,5 x 128,5) ;
- Configuration non sérialisé et non agrégé.

Situation proposée :

La ligne P1A1 du bâtiment P est constituée des équipements suivants :

- Encartonneuse Marchesini (n° immo ■■■■), équipée d'un module de collage Nordson ;
- Nouveau Print&Check NERI ;
- Nouvel encaisseur semi-automatique CAM et deux nouvelles imprimantes ZEBRA ZE500 et ZEBRA Gx430t ;
- Solution Antares version 3.3.

La ligne P1A1 permet de conditionner des étuis en configuration suivante :

- Étuis 3 pattes non collés (format 31,5 x 22,5 x 128,5) ;
- Étuis 4 pattes collés (format 31,5 x 22,5 x 128,5) ;
- Configuration non sérialisé et non agrégé ;
- Configuration sérialisé et non agrégé ;
- Configuration sérialisé et agrégé niveau 2 ;
- Configuration sans notice (late differentiation).

Figure 61: Description du changement (situation actuelle et situation proposée) projet Sérialisation/Tamper evident

- Les évaluations d'impacts potentiels réaliser par des évaluateurs.

L'évaluateur est le référent, spécialiste expert, dans son domaine d'activité. Son évaluation ne doit pas se limiter à l'étape de production concernée ni au bâtiment ou secteur concerné par le changement.

L'évaluateur doit s'interroger sur l'impact du changement sur les étapes d'amont, et ce jusqu'au produit fini donc au patient

L'évaluateur : [1] [SEP]

- Évalue l'impact du changement dans son domaine d'expertise, [1] [SEP]
- Identifie les livrables et les actions à réaliser dans son périmètre pour la construction du plan d'action
- Justifie de l'impact ou de l'absence d'impact

Tout cela est renseigné dans le modèle informatique de CC.

06 - maintenance conditionnement	
Expert : [REDACTED]	Statut Fait
Réponse souhaitée le : 14/03/2019	Date de réponse souhaitée revue : N/A
Impact: Oui	
proposition du niveau de la requête : N/A	
Notification : N/A Date de notification : 07/03/2019 12:56:35 UTC+01:00	
Notifié par : [REDACTED]	
Réponse Rationnel : -Ce changement consiste à mettre en place le tamper evident, de la sérialisation/agrégation version Antares 3.3, de l'impression en ligne des étiquettes boîtes groupes sur la ligne P1A1. Nous avons profité de ce changement pour remplacer le PC portable (FDV) par écran tactile. Délivrables : -Former l'équipe technique sur les changements (P&C NERI, Encasseuse CAM et pupitre FDV) => Bloquant -Mise à disposition de la documentation technique des nouveaux équipements (manuel utilisation, schémas électriques, mécaniques) => Bloquant -Mise à jour de la documentation technique FDV (documentation FDV, manuel d'utilisation encartonneuse, schémas électriques) => Bloquant -Vérifier que les quantités mode VRAC sont accessibles en mode Maint (à intégrer à la qualif) => Bloquant -Ajouter un synoptique sécurité carter (à intégrer à la qualif) => Bloquant -Vérifier le bon fonctionnement du système FDV (detection éléments, notice) (à intégrer à la qualif) => Bloquant -Faire créer les recettes encartonneuse (PB avec notice, PB sans notice) (à intégrer à la qualif) => Bloquant Date de réponse 20/03/2019 15:51:52 UTC+01:00 Répondu par : [REDACTED] Commentaire à la signature : N/A Fichiers : aucun fichier sélectionné	

Figure 62: Exemple d'évaluation - Maintenance et conditionnement

Après cela, le responsable du changement construit le plan d'actions sur la base des livrables demandés par les experts. Il doit prendre en compte toutes les demandes des experts et mettre en place des jalons pour chacune d'elles. Il identifie également, si besoin, les actions à mettre en œuvre pour mesurer l'efficacité du changement ou maîtriser un risque repéré.

Enfin, avant de lancer réellement les modifications identifiées, le CC doit recevoir l'approbation qualité c'est-à-dire l'autorisation d'exécuter le plan d'actions.

La réalisation des différentes actions listées peut alors commencer, en prenant bien compte celles qui seraient bloquantes. Une fois ces dernières finalisées et renseignées sur le logiciel de gestion de changement, le coordinateur site (du pôle qualité) valide la mise en œuvre du changement, et ce qui autorise la production de lots portant ce changement de pratique.

Les actions non bloquantes et le suivi d'efficacité du changement peuvent, elles, être réalisés après l'autorisation de libération des lots, contrairement aux actions bloquantes.

3.5 Gestion documentaire

La gestion documentaire est l'une des étapes les plus importantes, ~~car elle est~~ nécessaire aussi bien à la qualité qu'à la production. Elle fait d'ailleurs partie du CC.

Le caractère conséquent du projet à l'implication de nombreux domaines, comme évoqué ci-dessus au niveau de l'organisation et de la gestion des flux engendrent une étape initiale de référencement indispensable de tous les documents pouvant être impactés par la mise en place du projet, mise en place de la sérialisation et d'un « tamper evident », à modifier en conséquence.

Pour cela, il est important de se rapprocher des équipes de production et notamment des AE (Adjoint d'Encadrement, responsables des équipes de production) sans aucun doute les plus avertis concernant la documentation technique actualisée directement liée à la production sur les lignes.

Il est également important de solliciter la Qualité opérationnelle, chargée d'approuver les procédures et informée des obligations réglementaires en matière de qualité. Elle est en effet qualifiée pour déterminer les modifications impératives à effectuer et également prioriser les documents favorisant ainsi la progression du projet, certains documents devant effectivement être approuvés avant de passer à l'étape

suivante.

Enfin, parallèlement aux modifications documentaires, il faut déterminer, dans le cadre du changement, les créations et suppressions de documents à appliquer.

Voici par exemple la liste des documents impactés par la mise en place de la sérialisation et du tamper evident.

n° eDoc	Titre	Création Modification	Priorité	Bloquant
Q_0595452	Guide de formation TECHNICIENS REGLEURS - Conditionnement 11D005 COMPAGNO TECH MLE	A modifier	1	Oui
Q_0529162	UTILISATION DU SYSTÈME DE MARQUAGE LASER DE LA LIGNE DE CONDITIONNEMENT P1A1 - MLE	A inactiver	3	Non
Q_0542759	Formation à la conduite de ligne - P1A1 - P1A10 - P2A1 - P1A4 - P1C4 - P2A3 - P2A4 - P2B9 - PZIV1 - Manuel	A modifier	1	Oui
Q_0545110	Paramétrage système vision seideneider ligne P1A1-Secteur Conditionnement	A inactiver	3	Non
Q_0524743	Utilisation du système Antares (module GTS, MTS , STS, PTS, PLIT) - Secteur Conditionnement Marcy L'étoile	A modifier	1	Oui
Q_0552457	Utilisation de l'équipement vignetteuse Print and Check - Secteur Conditionnement	A modifier	2	Non
Q_0513728	Gestion du recyclage sur la ligne P1A1 - Conditionnement	A modifier	2	Non
Q_0143909	Check-list de nettoyage hebdomadaire ligne P1A1 - Secteur Conditionnement	A modifier	2	Non
Q_0057551	Vérification des systèmes de contrôles implantés sur la ligne P1A1 - Conditionnement	A modifier	1	Oui
Q_0057327	Opérations de Vide de Chaîne et Contrôle Vide de Chaîne - Ligne P1A1 - Secteur Conditionnement	A modifier	2	Non
Q_0057791	Démarrage et arrêt de la ligne P1A1 - Conditionnement	A modifier	1	Oui
Q_0548784	Guide d'aide aux réglages sur laser ROFIN - Lignes P1A1 - Bâtiment P	A inactiver	3	Non

Q_0548781	Guide d'aide aux réglages sur vigneteuse AVERY ALX 720/734/ PEM - Lignes P1A1, P1A4, P1A10, P2A1,P1C4 - Bâtiment P	A modifier	2	Non
Q_0112835	Utilisation de l'encartonneuse et du sélecteur blister de la ligne P1A1 - Conditionnement	A modifier	2	Non
Q_0144538	Utilisation de la thermoformeuse RF - ligne P1A1 - Conditionnement	A modifier	3	Non
Q_0100172	Utilisation de l'étiqueteuse-visseuse de la ligne P1A1 - Conditionnement	A modifier	3	Non
Q_0145247	Utilisation de l'encaisseuse de la ligne P1A1 - secteur conditionnement MLE	A modifier	2	Non
Q_0110452	Procédure de recyclage des produits sur lignes - Conditionnement	A modifier	2	Non
MMR-000304	Conditionnement SPECIFIQUE P1A1	A modifier	1	Oui
Q_0611002	Vérification des carters de sécurité du Bâtiment P	A modifier	1	Oui
Q_0531988	Formation au vide de chaîne : contrôle de vide de chaîne des lignes de conditionnement- Hors lignes manuelles /Zone DOC / zone appro- AE/CE Opérateurs – Conditionnement (partie questionnaire connaissance de la ligne)	A modifier	2	Non
Q_0145319	Procédure Générale des Contrôles - Conditionnement	A modifier	2	Non
Q_0532003	Etat des lieux des lignes de conditionnement Marcy L'Etoile - Batiment P - Secteur Conditionnement	A modifier	3	Non

3.6 Gestion des changements

Une fois la documentation modifiée, elle est présentée au personnel du bâtiment pour prise de connaissance, dans le respect des BPF.

Certains documents en particulier nécessitent une formation plus approfondie afin d'assurer la bonne compréhension et la prise en compte des modifications documentaires. C'est notamment le cas pour les documents en lien avec les vides de chaine, les recyclages, les contrôles ou bien les dossiers de lots.

3.6.1 Au personnel de production et aux techniciens

Suite à la modification de la défauthèque applicable aux produits issus du Conditionnement, une formation est nécessaire pour les opérateurs ainsi que pour les agents d'encadrement afin d'en assurer une bonne intégration, du fait de l'importance de ce document.

La formation a pour but de leur présenter visuellement les modifications et/ou les ajouts effectués concernant les défauts à repérer et leur criticité. Elle sera impérativement précise et factuelle et garantira ainsi le repérage en situation réelle des défauts recherchés.

Cette formation est obligatoire pour pouvoir appliquer le document dans le bâtiment. Elle est considérée comme effectuée si au moins 80% des effectifs concernés ont bien été formés.

La formation en présentiel ne remplace cependant pas la connaissance du document en lui-même, obligatoire pour toute personne impliquée.

Les instructions concernant la manipulation et le réglage de la machine, tel que le mode opératoire d'utilisation du module, doivent également être expliquées aux opérateurs et aux techniciens. En effet, ce sont eux qui seront chargés de ces réglages. Une formation qualifiante et pratique sur la machine doit également leur être dispensée.

3.6.2 Aux relecteurs de dossiers de lot

La modification des dossiers de lots est également une étape critique pour la production de lots. Après avoir effectué les changements et/ou la création d'un dossier de lot, les modifications doivent être clairement présentées et les professionnels formés aux nouvelles exigences et aux vérifications à effectuer à la relecture des dossiers.

Cela concerne tout particulièrement les relecteurs de dossiers de lot (côté production ou côté qualité opérationnelle).

3.7 Clôture de la mise en place du changement

Le projet de mise en place de la sérialisation et du « tamper evident » sur cette ligne a été finalisé au cours de l'été 2019.

La ligne est maintenant capable de conditionner des étuis collés ou non collés, sérialisés ou non, agrégés ou non.

A l'heure actuelle, toutes les lignes principales de production du bâtiment de conditionnement du site de Marcy l'Etoile répondent complètement à la réglementation (européenne, américaine, etc.) concernant la lutte anti-contrefaçon.

Sanofi poursuivra la conduite de cette organisation pour encadrer leurs changements et ce pour rester, à l'avenir, en capacité de répondre à toute nouvelle réglementation comme à toute modification technique ultérieure.

Conclusion Générale :

De nos jours, les médicaments sont essentiels à la préservation de notre santé et de notre qualité de vie. L'utilisation de médicaments de mauvaise qualité peut amener à des résultats catastrophiques, qu'il s'agisse de non efficacité du traitement donné, d'effets indésirables, d'apparition de résistances ou de toxicité pouvant aller jusqu'à la mort.

Les organisations criminelles et les contrefacteurs connaissent l'importance du profit à tirer de médicaments contrefaits tout en ayant une faible chance d'être démasqué et de purger une peine notamment grâce à l'absence de lois ou de réglementation dans certains pays, de la coordination insuffisante entre les différents pays ou du manque d'applications des lois votées.

C'est pourquoi la lutte anti-contrefaçon est l'un des enjeux majeurs de santé publique de notre époque.

Cela se vérifie dans l'expansion de mesures votées dans les différents pays du monde pour mettre en place des solutions afin de lutter au mieux contre la falsification des médicaments. La protection et le verrouillage de la chaîne d'approvisionnement est un des facteurs clés dans cette lutte.

Pour cela, l'implémentation de technologies anti-contrefaçon est une stratégie extrêmement importante dans laquelle de nombreux pays, industries pharmaceutique et autorités de santé se sont engagés. Des systèmes toujours plus évolués et sécurisés sont imaginés afin de mener à bien cette stratégie de manière toujours plus efficace.

En Europe et notamment en France, la garantie de l'intégrité par un système tamper-evident et la sérialisation des médicaments a commencé le 9 février 2019 au niveau des industries pharmaceutiques.

Un état des lieux dans les prochaines années nous indiquera l'impact de cette mesure sur le marché de la contrefaçon des médicaments.

Malgré l'efficacité des stratégies de lutte anti contrefaçon vues dans cette thèse, seule une volonté politique claire et déterminée, portée sur plusieurs années et impliquant une coordination entre les pays et les organisations internationales pourra permettre d'obtenir des résultats durables.

Références Bibliographiques

1. Historical - [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.iracm.com/en/historical/>
2. Contrefaçon : Historique - [Internet] [cité 14 avr 2020]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Contrefa%C3%A7on#Historique>
3. WHO | Medical Product Alert N° 2/2019 (English version) [Internet]. WHO. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drug_alert-2-2019/en/
4. Tchad : médicaments falsifiés et périmés dans de nombreuses pharmacies [Internet]. TV5MONDE. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <https://information.tv5monde.com/afrique/tchad-medicaments-falsifies-et-perimes-dans-de-nombreuses-pharmacies-283141>
5. Medicinas robadas, en tres tianguis de CdMx [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.milenio.com/policia/medicinas-robadas-en-tres-tianguis-de-cdmx>
6. « Xanax » linked to more than 200 deaths - BBC News [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.bbc.com/news/health-47055499>
7. WHO | A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products [Internet]. WHO. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/se-study-sf/en/>
8. La Convention Médicrime [Internet] Conseil de l'Europe. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.coe.int/fr/web/medicrime/the-medicrime-convention>
9. Opération en matière de criminalité pharmaceutique [Internet] Interpol. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.interpol.int/fr/Infractions/Marchandises-illicites/Operations-en-matiere-de-criminalite-pharmaceutique>
10. Définition de la falsification de médicaments [Internet]. [cité 15 Avril 2020]. Disponible sur: <https://www.iracm.com/falsification/definition/>
11. Produits médicaux contrefaits, Rapport du Secrétariat (points 10 et 11) [Internet]. OMS [cité 15 Avril 2020]. Disponible sur : https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB124/B124_14-fr.pdf

12. 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 Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. 174, 32011L0062 juill 1, 2011. [cité 15 Avril 2020]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2011/62/oj/fra>
13. Règlement (UE) n ° 608/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant le contrôle, par les autorités douanières, du respect des droits de propriété intellectuelle et abrogeant le règlement (CE) n ° 1383/2003 du Conseil [Internet]. OJ L, 32013R0608 juin 29, 2013. [cité 17 Avril 2020]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2013/608/oj/fra>
14. WHO | Definitions of Substandard and Falsified (SF) Medical Products [Internet]. WHO. [cité 26 octobre 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/definitions/en/>
15. Code de la propriété intellectuelle - Article L335-2. Code de la propriété intellectuelle. [cité 26 Octobre 2020].
16. Qu'est-ce qu'une contrefaçon ? [Internet]. INPI.fr. [cité 26 Octobre 2020]. Disponible sur: <https://www.inpi.fr/fr/valoriser-vos-actifs/faire-face-la-contrefacon/quest-ce-quune-contrefacon>
17. Le business des faux médicaments ravage l'Afrique. [Internet]. [cité 26 Octobre 2020]. Disponible sur : https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/le-business-des-faux-medicaments-ravage-l-afrique_2564825.html
18. Législation - [Internet]. [cité 26 octobre 2020]. Disponible sur: <http://www.iracm.com/legislation-4/>
19. La lutte contre les médicaments falsifiés [Internet]. [cité 26 octobre 2020]. Disponible sur: <https://www.google.com/url?q=http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-patients/Vente-de-medicaments-sur-Internet-en-France/La-lutte-contre-les-medicaments-falsifies>
20. Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé publique [Internet]. Leem.org [cité 06 novembre 2020]. Disponible sur : <https://www.leem.org/sites/default/files/DP-contrefacon-06-07-2017.pdf>
21. AGGRAVER LA CRIMINALISATION DU TRAFIC DE FAUX MÉDICAMENTS : UNE PRIORITÉ JURIDIQUE INTERNATIONALE- [Internet]. [cité 06 novembre 2020] Disponible sur:

- <http://www.iracm.com/legislation-4/> [SEP]
22. Quels sont les risques pour la santé des médicaments contrefaits ? [Internet] [cité 17 novembre 2020]. Disponible sur <http://www.testmedicament.com/Risque-Sante-Medicament-Contrefait.htm>
 23. Un sirop frelaté tue au moins 84 enfants au Nigeria [Internet]. Lefigaro.fr [cité 17 novembre 2020]. Disponible sur : <https://www.lefigaro.fr/international/2009/02/11/01003-20090211ARTFIG00598-un-sirop-frelate-tue-au-moins-84-enfants-au-nigeria-.php>
 24. PALUDISME : Des millions de vies menacées par la contrefaçon des anti-paludiques [Internet]. Santelog.com [cité 17 novembre 2020]. Disponible sur : <https://www.santelog.com/actualites/paludisme-des-millions-de-vies-menacees-par-la-contrefacon-des-anti-paludiques>
 25. Delepierre A, Gayot A, Carpentier A. Update on counterfeit antibiotics worldwide; public health risks. Med Mal Infect. juin 2012;42(6):247- 55. [cité 30 novembre 2020]
 26. Buckley GJ, Gostin LO, Committee on Understanding the Global Public Health Implications of Substandard F, Health B on G, Medicine I of. The Effects of Falsified and Substandard Drugs [Internet]. National Academies Press (US); 2013 . [cité 30 novembre 2020] Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK202526/> [SEP]
 27. Liste des médicaments les plus contrefaits- Internet [cité 30 novembre 2020] Disponible sur: <http://www.testmedicament.com/Medicaments-Les-Plus-Contrefaits.htm>
 28. Vente de médicaments sur Internet en France - Le patient - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 07 Décembre 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-patient/Vente-de-medicaments-sur-Internet-en-France> [SEP]
 29. Code de la santé publique - Article L5125-33. Code de la santé publique. [SEP]
 30. Arrêté du 20 avril 2015 constatant l'entrée en vigueur des dispositions des articles R. 5125-70 et R. 5125-74 du code de la santé publique relatives au logo commun devant figurer sur les sites internet de commerce électronique de médicaments. [SEP]
 31. Le prix des médicaments : des spécificité nationale ans un marché global – Institut Montaigne [cité 17 Janvier 2021]. Disponible sur : <https://www.institutmontaigne.org/blog/le-prix-des-medicaments-des-specificites-nationales-dans-un-marche-global>

32. Falsification de médicaments en Afrique : 97% des personnes interrogées considèrent ne pas être suffisamment informées des dangers [Internet]. [cité 17 Janv 2021]. Disponible sur : <https://www.sanofi.fr/fr/Actualites/communiques-et-dossiers-de-presse/Falsification-afrique>
33. La lutte contre la falsification des médicaments – Sanofi, [Internet]. [cité 17 Janv 2021]. Disponible sur : <https://www.sanofi.com/fr/notre-responsabilite/la-sante-pour-tous/lutter-contre-les-medicaments-falsifies>
34. Opération en matière de criminalité pharmaceutique – Interpol [Internet]. [cité 19 Janv 2021]. Disponible sur : <https://www.interpol.int/fr/Infractions/Marchandises-illicites/Operations-en-matiere-de-criminalite-pharmaceutique>.
35. Définition authentique – Larousse [Internet]. [cité 31 Janv 2021]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/authentique/6561>
36. Y Shah R, Prajapati P, Agrawal Y. Anticounterfeit packaging technologies. Journal of advanced pharmaceutical technology & research. 1 oct 2010;1:368- 73. ^[1]_{SEP}
37. Guide PRATIQUE pour mettre en œuvre les solutions d’authentification des produits manufacturés - [Internet]. [cité 31 Janv 2021]. Disponible sur : <https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/guides/guide-pratique-authentification.pdf>
38. Les signes de sécurité- BCE [Internet [cité 08 Févri 2021]. Disponible sur : <https://www.ecb.europa.eu/euro/banknotes/security/html/index.fr.html#feel>
39. Sproxil – Social Innovation in Health initiative [Internet [cité 08 Févri 2021]. Disponible sur : <https://socialinnovationinhealth.org/case-studies/sproxil-2/>
40. Pfizer Launches New High-tech Anti-counterfeiting Logo of Viagra® [Internet]. [cité 08 Févr 2021]. Disponible sur : [http://www.pfizer.com.cn/\(S\(uh2cx4fwijhitgmqcgkykvd55\)\)/news/news_en.aspx?id=110](http://www.pfizer.com.cn/(S(uh2cx4fwijhitgmqcgkykvd55))/news/news_en.aspx?id=110)
41. OMS - Available Authentication Technologies for Prevention and Detection of Substandard and Falsified Medical Products.pdf [Internet]. [cité 02 Mars 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/Available_Authentication_Technologies_for_Prevention_and_Detection_of_Substandard_and_Falsified_Medical_Products.pdf?ua=1
42. LES TECHNOLOGIES DE DÉTECTION DES FAUX MÉDICAMENTS [Internet]. [cité 03 Mars 2021].

- Disponible sur: <http://www.iracm.com/techno-2/> ^[11]_{SEP}
43. Comprendre la RFID en 10 points – Sbedirect [Internet]. [cité 03 Mars 2021]. Disponible sur : <https://sbedirect.com/fr/blog/article/comprendre-la-rfid-en-10-points.html>
 44. E-Pedigree's Evolution - 2007-03-05 - Page 1 - RFID Journal [Internet]. [cité 03 Mars 2021]. Disponible sur: <https://www.rfidjournal.com/articles/view?3109> ^[11]_{SEP}
 45. Contrefaçon : GSK dpote la RFID- Emballage magazine [Internet]. [cité 03 Mars 2021]. Disponible sur: <https://www.emballagesmagazine.com/actualites/contrefacon-gsk-adopte-la-rfid.14913>
 46. Qu'est ce que la blockchain ? – Blockchain France [Internet] [cité 03 Mars 2021]. Disponible sur: <https://blockchainfrance.net/decouvrir-la-blockchain/c-est-quoi-la-blockchain/>
 47. Face à la contrefaçon des médicaments, de nouvelles solutions dans lesquelles il est urgent d'investir – L'Usine Nouvelle [Internet] [cité 03 Mars 2021]. Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/face-a-la-contrefacon-des-medicaments-de-nouvelles-solutions-dans-lesquelles-il-est-urgent-d-investir.N721454>
 48. La blockchain : future plateforme numérique du secteur biopharmaceutique ? – Sanofi [Internet] [cité 03 Mars 2021]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/fr/media-room/articles/2018/blockchain-the-next-digital-platform-in-biopharma-2>
 49. Règlement Délégué (UE) 2016/161 DE LA COMMISSION du 2 octobre 2015- Journal officiel de l'Union européenne [Internet] [cité 05 Mars 2021]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2016_161/reg_2016_161_fr.pdf
 50. Sanofi Pasteur Quality System - End to End Serialization Management - QGSOP-000022
 51. Numéro de code nationale et code à barres – APB [Internet] [cité 08 Mars 2021]. Disponible sur : <https://www.apb.be/SiteCollectionDocuments/ALL%20PARTNERS%20ACCESS%20DOC/CODES-CNK-DOC/BROCHURE-CNK-FR.pdf>
 52. LOI - Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 21 décembre 2001 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques [Internet]. [cité 08 Mars 2021]. Disponible sur: <http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/arrete/2003/12/05/2003023065/justel> ^[11]_{SEP}

53. The drug tracking system in Italy – NSIS [Internet]. [cité 09 Mars 2021]. Disponible sur: https://www.gs1.org/docs/healthcare/events/110208/Ministry_of_Health_Italy_Biffoli.pdf
54. 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 Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. [cité 09 Mars 2021]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2011/62/oj/fra> ^[1] _{SEP}
55. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. [cité 09 Mars 2021] Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>
56. Règlement délégué (UE) 2016/161 de la Commission du 2 octobre 2015 complétant 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 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. [cité 09 Mars 2021]. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2016/161/oj/fra
57. Title II of the Drug Quality and Security Act – FDA - [Internet]. [cité 15 Mars 2021]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/drug-supply-chain-security-act-dscsa/title-ii-drug-quality-and-security-act>
58. What Dispensers Need to Know about the DSCSA in 2020 – Rfxcel - [Internet]. [cité 15 Mars 2021]. Disponible sur : <https://rfxcel.com/what-dispensers-need-know-about-dscsa/>
59. New Law Helps Protect Patients From Counterfeit Drugs and Other Risks [Internet]. [cité 15 Mars 2021]. Disponible sur: <http://pew.org/2y1hCM> ^[1] _{SEP}
60. Le Trafic de faux médicaments en Afrique l'Ouest : filières d'approvisionnement et réseaux de distribution (Nigéria, Bénin,Togo, Ghana) – IFRI- [Internet]. [cité 15 Mars 2021]. Disponible sur: https://www.ifri.org/sites/default/files/atoms/files/niaufre_le_trafic_de_faux_medicaments.pdf
61. Lutte contre la contrefaçon de médicaments – Sanofi - [cité 15 Mars 2021]. 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
62. Code de la santé publique - Article L5111-2. Code de la santé publique. [cité 03 Avr 2021]

63. Essentiel-Conditionnement_du_medicament.pdf [Internet]. [cité 03 Avr 2021]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/Essentiel-Conditionnement_du_medicament.pdf
64. ISO 15378:2017(fr), Articles d’emballage primaire pour médicaments — Exigences particulières pour l’application de l’ISO 9001:2015 prenant en considération les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [Internet]. [cité 03 Avr 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:15378:ed-4:v1:fr>
65. La contribution de Sanofi France aux objectifs de développements durables (ODD)- Sanofi- [cité 04 Avr 2021]. Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/Newsroom/nos-publications/Brochure-Sanofi-France-ODD-novembre-2020.pdf>
66. Sanofi Pasteur Quality System – P Conditionnement Fonctionnement général du système de sérialisation – MLE-P-002094

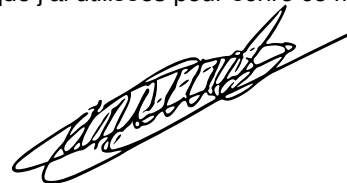
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Victor GARNAUD

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21101469t

N° Thèse : 102

Nom et Prénom : GARNAUD Victor

Sujet : Contrefaçon pharmaceutique: contexte et état des lieux lutte anti contrefaçon
et solutions technologies associées.

Tours, le : 28/11/21

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Samuel CAPPON

Vu et Transmis :
Le Doyen

Maupas

GARNAUD Victor	N° 102
TITRE DE LA THÈSE : Contrefaçon pharmaceutique : Contexte et Etat des lieux, Lutte Anti contrefaçon et Solutions technologiques associées	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE : Dans tout domaine, l'innovation et le développement engendrent la création du marché parallèle de la « contrefaçon » ou de la vente de « faux ». L'industrie pharmaceutique ne déroge malheureusement pas à cette règle. Si ce postulat est vrai depuis toujours, il est aujourd'hui facilité par la multiplication des sites de reventes en ligne ; il n'a jamais été aussi simple de se procurer des pilules supposées nous soigner. Ce « faux » entremêle des enjeux de santé publique et l'existence de marchés illicites, où la moindre faille peut s'avérer extrêmement dangereuse pour le patient en quête de soin. Cette thèse, intitulée « Contrefaçon pharmaceutique : contexte et état des lieux, lutte anti-contrefaçon et solutions technologiques associées », détaille les différents aspects de la contrefaçon pharmaceutique et les moyens de lutter contre celle-ci. Une première partie, « Contexte et Généralités sur la contrefaçon médicamenteuse », vise à introduire et à définir en détails la notion de contrefaçon médicamenteuse (définition, contexte normatif, réalité du terrain). Ce chapitre, présente les facteurs de la contrefaçon, les impacts et risques patients et les effets sur la société et l'industrie. La deuxième partie, « La lutte anti-contrefaçon », expose en détails les différentes stratégies mises en place pour lutter contre ce fléau. Parmi ces dernières, l'amélioration et l'innovation dans la protection du médicament : les Technologies anti-contrefaçon. L'Inviolabilité, l'Authentification et l'Identification/Traçabilité sont les trois grandes catégories d'application abordées dans ce chapitre. La dernière partie « Lutte anti contrefaçon chez Sanofi », illustre la lutte anti-contrefaçon par les technologies et les stratégies mises en place sur le site Sanofi-Pasteur de Marcy L'Etoile. Elle insiste principalement sur ces processus dans la chaîne de conditionnement d'un vaccin. Un exemple concret sur l'une des lignes de production, permet ainsi de présenter la gestion d'un projet complet lié à l'intégration de l'un de ces nouveaux moyens de maîtrise de la contrefaçon.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Contrefaçon médicamenteuse, anti contrefaçon, Serialisation, Santé Publique	
JURY Président : Véronique MAUPOIL-DAVID (pharmacien enseignant de la Faculté de pharmacie de Tours – HDR) Membres : Samuel CAPPON (Coordinateur projet à Sanofi Pasteur) Cyril PERIOL (Coordinateur de production sérialisation/agrégation à Sanofi Pasteur) Joffrey MALLET (Docteur en pharmacie chez Eurofins CDMO) Anthony LARUE (Docteur en pharmacie)	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le 26/11/2021 en visioconférence	