

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021-2022

N° 2

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**« Comment combattre la contrefaçon médicamenteuse en
France ? »**

Par Lou REISINGER

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 Janvier 2022

JURY

Président : Madame Katel AUBERT (enseignant de la Faculté de Pharmacie de Tours – HDR)

Membres :

Madame Jackie VERGOTE (Pharmacienne, Maître de conférence)

Monsieur Hervé MARCHAIS (Pharmacien, Maître de conférence)

Madame Caroline BOURCHET (Ingénieur amélioration continue, FAREVA – PAU)

Monsieur Maxime BAUDOUIN (Pharmacien, Pharmacie du Grand Marché, TOURS)

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

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

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

2 PROFESSEURS ÉMERITES

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

37 MAITRES 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-PLEY	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

JUSTE LAJOIE	Matthieu Laurie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE MARC	Arnaud Jillian	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS MAVEL OMBETTA-GOKA OUDIN POUPET PASQUALIN PRIE SOUCE TAUBER VELGE-ROUSSEL VERCOUILLIE VERGOTE	Hervé Sylvie Jean-Edouard Audrey Cyril Côme Gildas Martin Clovis Florence Johnny Jackie	PHARMACIE GALENIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE CHIMIE ORGANIQUE BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE PHARMACOLOGIE CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE IMMUNOLOGIE PARASITAIRE BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE 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 RESPAUD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT MARLET	Amélie Julien	HEMATOLOGIE MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
----------------------------	--------------------------	---

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

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
---------------	-----------------	----------------

1 PRAG

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

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD MEVELEC MOIRE	Mathieu Marie-Noëlle Nathalie	INRAE INRAE 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 : 21/03/2022

L'étudiant Lou REISINGER

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

REMERCIEMENTS

Il paraît opportun de démarrer cet écrit sur des remerciements, à ceux qui m'ont beaucoup appris sur le sujet de cet écrit. Je souhaiterais remercier en premier lieu toute l'équipe de Pierre Fabre Pau avec laquelle j'ai travaillé sur le projet. Caroline, responsable Méthodes qui m'a coaché tout au long de mon poste de chef de projet, et qui s'est montrée présente à bien des égards. Jean-Michel technicien méthode, qui aiguillait mes réunions de services et avec qui j'ai autant travaillé que rigolé, Thierry « curiosité + opportunité = succès » à qui je dois toute mon expertise SAP. Jérémie, ingénieur qualification-validation qui a assuré son poste et qui m'a épaulé, sans oublier Sylvie, chef d'équipe conditionnement, qui m'a aidé du début à fin, aussi bien dans le projet qu'à mon poste de responsable conditionnement. Merci à Chaimae, ingénieur consultante qui a partagé avec moi toutes les étapes du projet, ses failles et ses succès.

Merci à Emmanuelle et Julie, mes collègues de choc. Je finirais par Matthieu van Delft, mon maître de stage puis mon responsable production puis mon directeur, que je considère comme mon mentor et qui m'a donné les clefs pour m'épanouir et m'imposer dans le secteur industriel.

Merci à toute l'équipe Sea-Vision, fournisseur de la solution de sérialisation-agrégation, et notamment à Alexandre. Je tiens à saluer le travail exceptionnel qu'il a accompli sur site, sa patience, sa disponibilité et sa bienveillance.

Merci à l'ensemble de mon Jury pour leur aide, leur soutien et leur patience.

J'ai une pensée pour toute ma famille, mes grands-parents, mes parents, Joufflue, mes sœurs, ma tante, mon parrain et mes cousins, qui ne sont jamais bien loin et pour leur soutien constant.

Merci à mon meilleur ami et également membre de mon jury, d'être là dans les bons comme les mauvais moments, d'être une épaule, une oreille et des rires.

Merci à Charlotte, mon binôme de pharma dans la vie comme à l'école.

Merci à mes amis de la faculté de pharmacie, notamment Mathieu qui a rendu mes années de facultés mémorables.

J'ai également une pensée pour mes amis d'enfance Coline, Nelson, Juliette. Pour tous ces instants de vie, et d'avoir joué jusqu'ici vos rôles d'amis à la perfection.

Merci à Arthur, mon acolyte, pour avoir stressé pour moi.

Je souhaiterais pour finir remercier mes amis de Marseille : Antoine, Rémi, Quentin, Charlotte, Clément, Louis, Valérie, Raphaëlle, qui ont suivi de près l'avancement de ma thèse et qui se tiennent prêts pour fêter l'accomplissement avec moi.

TABLE DES MATIERES

I. PREMIÈRE PARTIE : LA CONTREFAÇON 15

A. DÉFINITION 15

1. Définitions du médicament 15
2. Circuit du médicament en France 15
3. Définitions de la falsification 17
4. Autres définitions 19
5. Exemple d'un médicament contrefait 20
6. Causes de la contrefaçon : 22

B. LES EVENEMENTS HISTORIQUES DE LA FALSIFICATION DE MEDICAMENTS 23

1. Histoire 23
2. Directive 2011 27
3. Règlement délégué 2016 28

C. ETAT DES LIEUX 29

1. En France 29
2. Exemple d'un cas en France 31
3. Exemple d'un cas de contrefaçon mondial : trafic d'artésunate 31
4. Dans le monde 35
5. Les acteurs de l'anti contrefaçon 38
 - a) Interpol 38
 - b) Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 39
 - c) Institut de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments (IRACM) 39

D. LES IMPACTS DE LA CONTREFAÇON 41

1. Conséquences sanitaires, économiques, et socio-économiques 41
2. Impact de la chaîne d'approvisionnement complexe 42
3. Source de revenue pour les réseaux criminels 42

E. Conclusion de la première partie 44

II. DEUXIEME PARTIE : MOYENS MIS EN PLACE 45

A. DÉFINITIONS 45

1. Conditionnement 45
 - a) Le conditionnement industriel pharmaceutique 45
 - b) Les articles de conditionnement 45
2. Sérialisation 46
3. Agrégation 48
4. Les acteurs de la sérialisation 49
 - a) Les exploiters en France 49
 - b) Les distributeurs 49
 - c) Le MVO 49

d) Les Autorités	49
5. Le Club Inter Pharmateutique	50
B. Utilisation du standard SG1 : Introduction au GTIN	51
1. Définition du GTIN	51
2. Structure du GTIN	51
a) Le préfixe d'entreprise GS1	52
b) Le code produit	52
c) La clé de contrôle	52
d) L'indicateur	52
3. Données requises dans le domaine des produits de santé	53
4. Numéro de lot	53
5. Date de péremption	53
6. Identification dans une hiérarchie	55
7. Encodage dans le DATAmatrix	55
C. Serial Shipping Container Code (SSCC)	57
D. Track and Trace : Explication des différents niveaux	58
1. Le niveau 1 : Appareils de la ligne	58
2. Le niveau 2 : Logiciel de ligne	59
3. Le niveau 3 : logiciel de site	59
4. Niveau 4 : Trace Link	59
5. Niveau 5 : Systèmes de vérification	60
E. Conclusion de la deuxième partie	64
III. TROISIEME PARTIE : Déploiement sur ligne	65
A. ETAT DES LIEUX	65
1. Contexte du changement	65
2. Expression du besoin	68
B. PRÉSENTATION DE LA SOLUTION SEA VISION	70
1. Généralités	70
2. Les différents niveaux appliqués au site de Pau	71
3. Fonctionnement : application des différents niveaux à la solution Sea Vision	73
C. GESTION DU PROJET	75
1. Lancement du projet	75
2. Déroulement du projet	75
3. L'équipe projet	77
4. Le planning	78
5. L'installation des équipements	80
D. Présentation de l'équipement	81
1. Module INEL - Sérialisation	81
2. La Scan Lite : Machine d'agrégation	83
a) Description	83
b) Fonctionnement de la machine :	85

E. Étapes d'installation du matériel : qualifications	87
1. Généralités	87
2. Déroulement	88
3. Vision macro.....	90
4. Pré-qualification : choix des worst case.....	91
5. Qualification de conception	94
6. Qualifications d'installation.....	94
7. Qualification Opérationnelle.....	94
8. Qualification de Performance avant mise en production.....	95
9. Autorisation de mise en production	96
10. Qualification de performance après mise en production du niveau 1, 2 et 3	96
F. FORMATIONS ET ACCES	98
a) Le groupe opérateur de production.....	98
b) Le groupe technicien / gestionnaire de production.....	98
c) Le groupe assurance qualité	98
d) Le groupe technicien de maintenance.....	99
G. Conclusion de la troisième partie	100
IV. CONCLUSION GENERALE	101

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AQ	Assurance Qualité
ATC	Artemisinin-based combination therapy
BPD	Bonne Pratique de Distribution
BPF	Bonne Pratiques de Fabrication
CFR	Code of Federal Regulation
CIP	Club Inter Pharmaceutique
CIP	Codes Identifiants de Présentation
CMO	Contract Manufacturing Organization
CSP	Code de la santé publique
DCI	Dénomination Commune Internationale
DM	DataMatrix
DSI	Directeur des systèmes d'information
EMVO	European medicines vérification organisation
EMVS	European Medicine Verification Système
EXP	Date d'expiration
FAT	Factory Acceptance Test
GEMME	GENérique MÊme MEDicament
GS1	Global Standards 1
GS1-GDSN	Global Standards 1 - Global Data Synchronisation Network
GTIN	Global Trade Item Number
HMI	Interface Homme Machine
IMPACT	International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce
IRACM	Institut de recherche Anti-Contrefaçon des Médicaments
LEEM	Les entreprises du médicament
MVO	Medicines Verification Organisation
MVS	Medicines Verification System
NA	Non Applicable
NHRN	National Reimbursement Number
NMVO	National medicines vérification Organisation
NMVS	National medicines vérification System
NTIN	National Trade Item Number
OCV	Optical Character Verifier
OBP	On-Bording Partner
OMD	Organisation mondiale des douanes
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONG	Organisation non gouvernementales
OP	Ordre de Production
PA	Principe actif
PC	Code Produit
QI	Qualification d'Installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Production
QPa	Qualification de Performance avant production

QPr	Qualification de Performance de routine
ReMeD	La Revue des Erreurs liées aux Médicaments Et Dispositifs médicaux associés
SAP	Systems, Applications and Products for data processing
SAT	Site Acceptance System
SI	Système Informatisé
SN	Serial Number
SNM	Serial Number Manager
SNX	Serial Number Exchange
SOM	Serialized Operation Manager
SSCC	Serial Shipping Container Code
STTS	Secure Track and Trace System
SVS	Plant Server
TE	Temper Evident
TL	Trace Link
UE	Union Européenne
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VIPPS	Verified Internet Pharmacy Practices Sites

Liste des figures

Figure 1 Les failles du circuit du médicament en France	16
Figure 2 Photographie d'antipaludéens falsifiés	20
Figure 3 Portrait de Dioscoride et photographie des pastilles d'authenticité	23
Figure 4 Portrait de Baumé et photographie de son livre "Eléments de pharmacie théorique et pratique"	24
Figure 5 Chronologie des événements de contrefaçon dans le monde.....	26
Figure 6 Photographie d'étuis d'aspirine contrefaits retrouvés au Havre	31
Figure 7 Régions du monde impactées par le Paludisme en 2019.....	32
Figure 8 Introduction à la mission JUPITER d'Interpole	33
Figure 9 Pays dans lesquels des produits de qualité inférieure et falsifiés ont été découverts et signalés au GSM de l'OMS (2013-2017)	36
Figure 10 Pourcentage de signalement effectués au GSMS par chaque région (2013-2017)	36
Figure 11 Logo Interpol	38
Figure 12 Logo de l'Organisation Mondiale de la Santé.....	39
Figure 13 Logo de l'Institut International de Recherche Anti Contrefaçon de Médicaments	40
Figure 14 Illustration du jeu pédagogique sur la contrefaçon médicamenteuse	40
Figure 15 Flux mondiaux du circuit du médicament.....	42
Figure 16 Vérification de l'authenticité dans le circuit du médicament	46
Figure 17 Illustration de la sérialisation du médicament.....	47
Figure 18 Illustration de l'agrégation partie 1/2	48
Figure 19 Illustration de l'agrégation partie 2/2	48
Figure 20 Illustration d'un étuis sérialisé	54
Figure 21 Encodage d'un médicament dans un datamatrix.....	56
Figure 22 Exemple d'un code SSCC apposé sur une palette	57
Figure 23 Exemple de deux appareils de sérialisation et agrégation.....	58
Figure 24 Vérification par la Medicines Verification System (MVS) dans le flux du produit	60
Figure 25 Vérification par la Medicines Verification System (MVS) dans le flux du produit	61
Figure 26 Phase 2 mise en place vérification du système sérialisation agrégation	62
Figure 27 Phase 3 mise en place vérification du système sérialisation agrégation	62
Figure 28 Phase 5 mise en place vérification du système sérialisation agrégation	63
Figure 29 Illustration d'un cryptocode russe.....	66
Figure 30 Situation initiale du système de sérialisation LAETUS.....	68
Figure 31 Situation recherchée du système de sérialisation agrégation SEA VISION	69
Figure 32 Les différents niveaux de Track and Trace appliqués sur le site de Pau	71
Figure 33 Les différents niveaux de Track and Trace proposés par SEA VISION	72
Figure 34 Image de contrôle des caractères de la caméra.....	73
Figure 36 Echanges entre la solution sérialisation et les autorités.....	74
Figure 37 Etapes de déroulement du projet	76
Figure 38 Organigramme du projet.....	77
Figure 39 Exemple de diagramme de GANTT.....	79
Figure 40 Photographie d'une caméra SEA VISION.....	81
Figure 41 Communication entre la machine et le système de vision sur les rejets	82
Figure 42 Illustration de la gestion de traçabilité des articles en FIFO	83
Figure 43 Illustration cartouche encre et caméra	86
Figure 44 Schéma de réalisation qualification validation	87
Figure 45 Vision macro de l'organisation de qualification sur le site de Pau.....	90
Figure 46 Schéma général anti-contrefaçon médicamenteuse en France.....	102

Liste des tableaux

Tableau I Description des caractéristiques retrouvées sur les antipaludéens falsifiés	21
Tableau II Les différentes structures d'un GTIN.....	52
Tableau III Les différentes hiérarchies des unités logistiques.....	55
Tableau IV Description des Indicateurs d'Application (AI) les plus couramment encodées dans les datamatrix	56
Tableau V Schéma légendé de la machine d'agrégation Scan Lite	84
Tableau VI Ensemble des qualifications à réaliser selon les équipements.....	89
Tableau VII Exemple de deux worst cases avec leurs spécificités	93

INTRODUCTION

« Plus mortel que le paludisme, et plus rentable que le trafic de drogue » (1). Des anticancéreux aux traitements des dysfonctionnements érectiles, princeps ou génériques, tous les types de médicaments font l'objet de falsification. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le trafic mondial de médicaments est aujourd'hui 20 fois plus rentable que la vente d'héroïne : pour 100 euros investis, cette dernière en rapporte 2 000 euros ; les médicaments contrefaits jusqu'à 50 000 euros. On estime aujourd'hui qu'1 médicament vendu sur 10 dans le monde est contrefait ; ce chiffre peut atteindre 7 sur 10 dans certains pays, notamment en Afrique.

Le médicament falsifié reste pourtant sous-estimé, voire méconnu, du grand public, des professionnels de santé et des dirigeants politiques. La prise de conscience à tous les niveaux des risques engendrés par les médicaments falsifiés est une urgence vitale (1).

La thèse va faire l'objet d'un mode d'emploi anti contrefaçon à travers différentes questions. Tout d'abord, qu'est-ce que la contrefaçon, et les différentes formes retrouvées dans le domaine des médicaments. Où en est la contrefaçon aujourd'hui ? Quels sont les chiffres et l'incidence sur les humains ? Quelles lois applique-t-on en France concernant la contrefaçon, et quels sont les acteurs de la contrefaçon ? Comment procède-t-on lors d'une suspicion ? Quels sont les moyens utilisés et comment les installer ? Enfin, comment est utilisé aujourd'hui le moyen anti contrefaçon en France et est-il effectif ?

Afin de mieux comprendre la mise en place des lois, il est important de retracer l'histoire de la falsification et la chronologie des événements qui ont amené à la création des réglementations et directives. La première partie reprend les points historiques des événements qui ont eu lieu en France et dans le monde, tout en amenant progressivement les différentes définitions nécessaires à la compréhension du sujet.

En seconde partie, le texte traitera des moyens mis en place aujourd'hui. Tout d'abord l'invention d'un code unique, puis la sérialisation et enfin l'agrégation.

Enfin, la troisième partie décrira comment mettre en place un dispositif anti-contrefaçon sur un site de production pharmaceutique. En effet, pour tout lecteur intéressé par le sujet, cette dernière partie va constituer un mode d'emploi complet sur les actions à entreprendre pour obtenir un dispositif fonctionnel et qualifié. Un futur chef de projet dans la mise en place d'une solution de sérialisation-agrégation sur un site pharmaceutique, trouvera dans cette thèse le fil directeur pour mener à bien sa mission.

I. PREMIÈRE PARTIE : LA CONTREFAÇON

A. DÉFINITION

1. Définitions du médicament

La définition du médicament en France, est une transposition du texte en Droit national effectuée par la Loi n°2007-248 du 26 février 2007 qui a modifié l'article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (2). »

Les médicaments doivent être fabriqués via un processus qui permet d'assurer la qualité, l'efficacité et l'innocuité. Or, ces trois propriétés ne peuvent pas être vérifiées par les patients et les consommateurs. Afin de protéger les consommateurs, une réglementation pharmaceutique stricte est nécessaire. La réglementation consiste à :

- Homologuer la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution, la promotion et la publicité des médicaments,
- Évaluer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments et délivrer les autorisations de mise sur le marché,
- Inspecter et surveiller les fabricants, importateurs, grossistes et dispensateurs de médicaments, contrôler et suivre la qualité des médicaments présents sur le marché, contrôler la promotion et la publicité des médicaments,
- Surveiller les réactions indésirables aux médicaments, fournir aux professionnels et au public une information indépendante sur les médicaments.

En plus d'une réglementation efficace protégeant le patient, le circuit du médicament est strictement encadré.

2. Circuit du médicament en France

La chaîne d'approvisionnement pharmaceutique implique de nombreux acteurs. En principe, la chaîne logistique débute chez les fabricants de substances actives et d'excipients qui vont ensuite transiter dans les laboratoires pharmaceutiques où se déroulent la mise en forme galénique puis le conditionnement. Les produits finis emballés sont majoritairement distribués aux grossistes-répartiteurs qui les acheminent vers les pharmacies d'officines et les hôpitaux. Les médicaments peuvent également être distribués directement des laboratoires vers ces points de dispensation. Les médicaments sont finalement dispensés au patient, dernier maillon de la chaîne du médicament dans les officines, les hôpitaux ou les cliniques.

Le circuit du médicament tel qu'il est construit aujourd'hui en France, a ses limites. De la fabrication des substances actives pharmaceutiques à la production du produit fini, des contraintes peuvent perturber le flux. En effet, comme le montre la figure 1, on retrouve la pénurie de matière première qui peut être la cause d'un ralentissement de la production et donc un ralentissement des approvisionnements. De la même manière une catastrophe naturelle ou bien la mise en place de nouvelles normes qualité qui induisent un contrôle plus strict et par conséquent une augmentation des défauts qualité.

Entre la production et la distribution, apparaît de nouvelles contraintes, telles que l'augmentation de la demande, une incapacité de machinerie à faire face à l'appel d'offre, ainsi qu'une incapacité d'anticipation. Des modifications réglementaires peuvent également venir perturber la routine de fabrication et contribuer au goulot d'étranglement.

Enfin, entre la distribution et la dispensation des médicaments, on observe une répartition inégale sur le territoire français, ainsi que l'apparition d'exportations parallèles. A l'officine ou à l'hôpital, les praticiens doivent faire face aux pratiques de stockages sur calibrées en cas de rupture de stock (3).

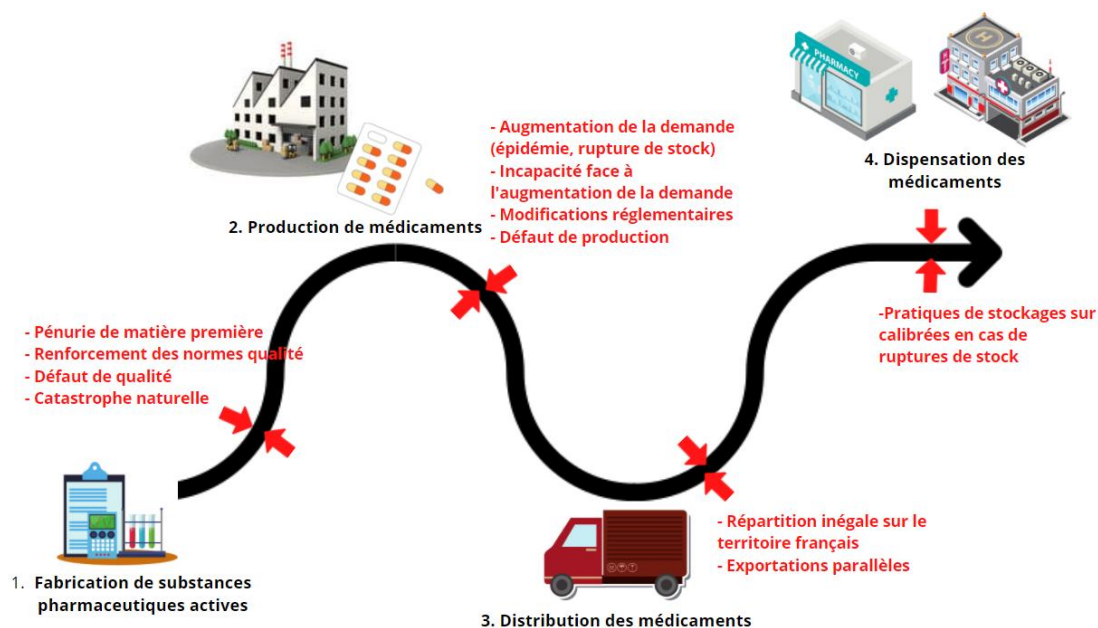


Figure 1 Les failles du circuit du médicament en France

La contrefaçon peut s'infiltrer dans les différentes étapes du circuit de fabrication du médicament.

3. Définitions de la falsification

La directive européenne 2011/62/UE du 16 mai 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, définit le médicament falsifié comme :

« Tout médicament comportant une fausse présentation d'au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- 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 ses composants ;
- sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché ;
- son historique, y compris des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés.

La présente définition n'inclut pas les défauts de qualité non intentionnels et s'entend sans préjudice des violations des droits de propriété intellectuelle. » Il est à noter que : « La falsification est l'action d'altérer volontairement (une substance ou tout autre élément) en vue de tromper (4). »

Cependant, il ne faut pas faire l'amalgame avec la contrefaçon, qui est défini comme suit : « Aux termes de l'article L. 335-2 du code de la propriété intellectuelle, constitue une contrefaçon l'atteinte à un droit exclusif de propriété intellectuelle, qu'il s'agisse de propriété littéraire ou artistique (droit d'auteur ou droits voisins) ou de propriété industrielle (brevet, marque, dessin 19 ou modèle). Par exemple, l'échange de fichiers protégés par le droit d'auteur (musiques, films non tombés dans le domaine public) est assimilé au délit de contrefaçon ». En d'autres termes, toute utilisation d'une œuvre protégée qui n'est pas expressément autorisée par son auteur ou par ses ayant-droits est interdite.

En effet, la contrefaçon est l'action de reproduire une œuvre (littéraire, artistique ou industrielle) au préjudice de l'auteur ou de l'inventeur et du consommateur. Dans le cas de biens de consommation, la contrefaçon est une imitation frauduleuse (pouvant être une imitation à l'identique) qui inclut la notion de tromperie : le but du contrefacteur est de créer une confusion entre l'imitation qu'il propose et le produit original. Il cherche ainsi à s'approprier la notoriété et l'image d'une marque, d'un produit ou d'une personne physique ou morale à son insu.

La nuance entre un médicament contrefait et un médicament falsifié tient surtout à la notion juridique mise en avant. La contrefaçon fait référence à la propriété intellectuelle, la falsification, au risque pharmaceutique, ou tout du moins à la chaîne de contrôles. Le terme falsification est préféré au terme contrefaçon, pour mettre l'accent sur les risques d'atteinte à la santé publique.

Selon 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 ». (30)

La notion de falsification est très différente en fonction des pays. Cependant, trois concepts différents se dégagent :

- La qualité du médicament;
- La légalité du produit;
- L'intention frauduleuse.

La contrefaçon est toujours un acte délibéré et illégal de falsification à but lucratif.

Les différents types de contrefaçons sont :

- Des copies avec des noms modifiés
- Des médicaments sous-dosés volontairement;
- Des médicaments de qualité médiocre présentant des divergences au niveau de la nature et de la quantité des impuretés;
- Des médicaments ne contenant aucun des principes actifs déclarés sur l'étiquetage ;
- Des médicaments renfermant des principes actifs autres que ceux déclarés sur l'étiquetage.
- Des médicaments contenant d'autres principes actifs que ceux du produit authentique
- Des médicaments sous des conditionnements falsifiés (4)

Un médicament falsifié peut être un produit dans lequel on ne trouve aucune trace de principe actif : dans ce cas, il ne constitue pas de menace directe, cependant, en cas de maladie grave, le malade est en danger car il ne reçoit pas son traitement. Un médicament falsifié peut également être un produit contenant le ou les bons principes actifs, mais au mauvais dosage. Si le dosage est plus faible, le médicament ne sera pas efficace et le patient ne reçoit pas entièrement son traitement. S'il est trop élevé, le patient peut subir des effets indésirables.

4. Autres définitions

Il existe d'autres définitions, dont les caractéristiques peuvent se confondre avec le médicament falsifié :

- Les malfaçons : médicaments issus d'une production licite mais souffrant de défauts de fabrication.
- Les médicaments sous-standards ou non-conformes : médicaments authentiques issus d'une production licite mais ne répondant pas aux critères de qualité requis concernant la composition en principe actif ; c'est le caractère non intentionnel de l'erreur qui les différencie des médicaments falsifiés. Il présente un écart par rapport aux spécifications requises ou alors par rapport aux bonnes pratiques de fabrication en vigueur.
- Les médicaments génériques : copies autorisées de produits dont le brevet est tombé dans le domaine public, ils sont, eux aussi, à différencier des faux médicaments. Ils présentent la même composition qualitative et quantitative en principe actif. Réglementés, contrôlés et soumis à une autorisation de mise sur le marché, ils peuvent cependant également faire l'objet de falsification (5).

Les propos s'illustrent à travers un cas de falsification d'antipaludéens présenté ci-dessous.

5. Exemple d'un médicament contrefait

Un communiqué de presse de l'OMS publié le 09 mars 2020, informe d'une alerte produit médical N°1/2020. Cette alerte concerne des antipaludéens falsifiés en Afrique de l'Ouest et Centrale affichant un logo obsolète du programme OMS des médicaments essentiels.

L'objet de l'alerte est la confirmation par des résultats de laboratoire, qu'aucune trace de sulfate de quinine 300mg (principe actif) n'est retenu dans les comprimés. La figure 2 ci-dessous présente une photographie des antipaludéens falsifiés retrouvés :



Figure 2 Photographie d'antipaludéens falsifiés

Après contrôle visuel, différents critères de non-conformité sont résumés dans le tableau I, qui illustre les différentes caractéristiques de l'antipaludéen falsifié.

Tableau I Description des caractéristiques retrouvées sur les antipaludéens falsifiés

Caractéristiques	Photos	
Logo obsolète (caduc) du programme OMS de Médicament Essentiels	Logo obsolète :	Logo attendu :
Contenants en plastique gris ou blanc avec chacun 1000 comprimés circulaires en vrac		
Étiquetage avec une quantité non conforme de comprimés, une fausse adresse de fabrication, des propos incohérents traduit de l'anglais au français.		

Cela amène à une interrogation, pourquoi falsifier un médicament et quelles sont les causes ?

6. Causes de la contrefaçon :

Les causes de la contrefaçon sont nombreuses, mais le plus souvent, la falsification est motivée par le gain d'argent. En effet, il s'agit d'un trafic très rentable. Pour 1 \$ investi dans les faux médicaments, les spécialistes estiment qu'un criminel peut gagner 200 à 450 \$. De plus, s'il se fait prendre, le trafiquant risque une peine beaucoup moins lourde que s'il avait commis d'autres crimes (trafic de drogue ou fausse monnaie).

On retrouve des causes secondaires :

- Déséquilibre entre l'offre et la demande ;
- Lacunes des législations régissant le commerce des médicaments ;
- Fossé entre le coût des médicaments et le pouvoir d'achat du public ;
- Coordination interministérielle inadéquate ;
- Facilité d'accès aux équipements modernes et sophistiqués pour la production et le conditionnement des médicaments ;
- Grand nombre d'entreprises non conformes aux BPF.

Pour mieux comprendre l'arrivée de la contrefaçon des médicaments, il est nécessaire de se pencher sur l'histoire et les événements mondiaux qui ont conduit à la mise en place de lois, et notamment d'une directive et d'un règlement délégué.

B. LES EVENEMENTS HISTORIQUES DE LA FALSIFICATION DE MEDICAMENTS

1. Histoire

Historiquement, la première initiative de lutte contre la falsification remonte à l'an – 1 avant JC. En effet le médecin et botaniste grec Dioscoride donnait déjà des conseils pour déceler les faux médicaments des vrais. Il a dénoncé à son époque, 40 contrefaçons différentes.

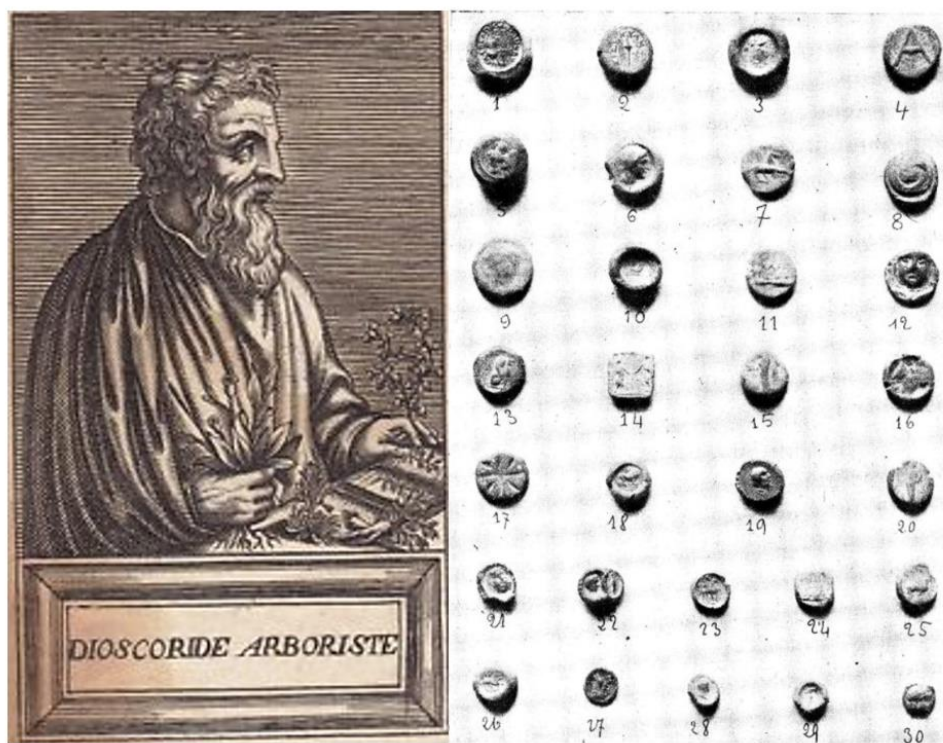


Figure 3 Portrait de Dioscoride et photographie des pastilles d'authenticité

Autrefois, la terre sigillée était mélangée à du sang du bouc et mise en pastille. Afin de garantir l'authenticité du produit, un seau était appliqué sur la pastille, représentant un bouc ou la tête de Diane. Comme l'a confirmé Dioscoride dont le portrait est présenté en figure 3, ce remède s'appliquait au traitement interne et externe de nombreux maux (contre poison, hémostatique...). Le succès de la pastille d'argile n'a pas diminué durant le Moyen Age et dans le monde, et l'image du cachet fut remplacée par une écriture arabe. Des exemples de pastilles d'argiles sont présentées en figure 3. Il a donc été facile d'imiter cette écriture, que personne ne pouvait lire en Occident. Bien que certaines contrefaçons portaient plus ou moins l'indication de leur origine, (Silésie, Ile de Malte, Berry, Auvergne, Périgord, Ile de France, Bourgogne, Blésois) la plupart étaient de réelles imitations. C'est là qu'est née la première contrefaçon médicamenteuse, malgré l'outil inventé par Dioscoride, pour la contrer (6).

A la fin du XVIIIème siècle, Antoine Baumé, pharmacien et chimiste français écrit deux chapitres dans « Eléments de pharmacie théorique et pratique », illustrés dans la figure 4, dans lesquels il expose des fraudes de médicaments notamment sur des baumes, dans

lesquels l'huile de palme est remplacée par des mélanges de graisse de porc. A cela, était ajouté de la suif de mouton et de l'iris, afin de conserver une odeur similaire. Le quinquina était également falsifié, en le mélangeant à d'autres écorces d'arbre, comme le cerisier (7).

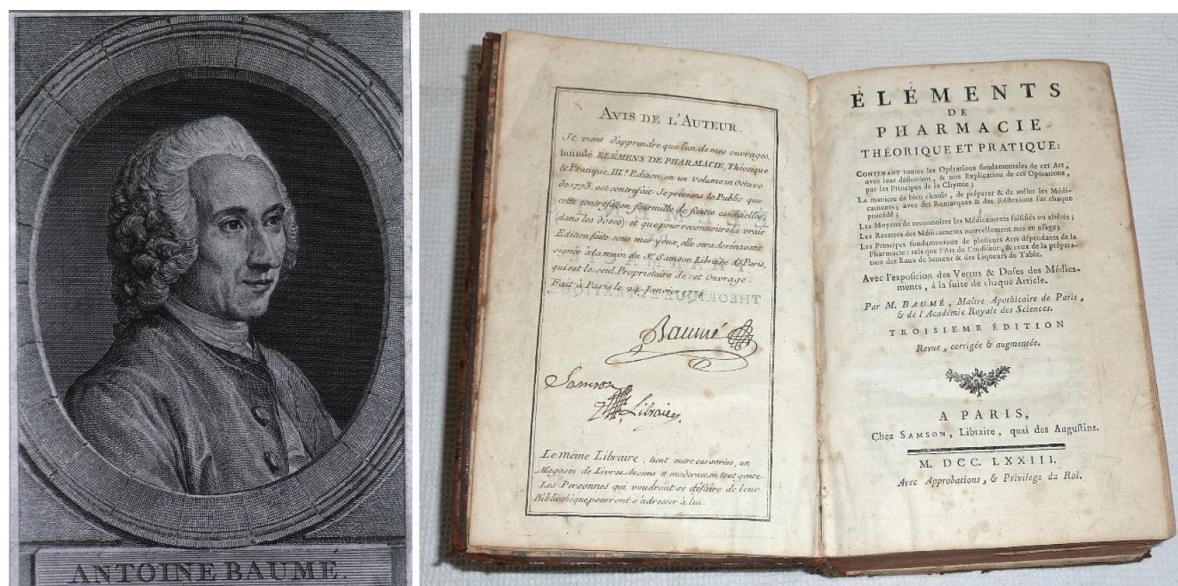


Figure 4 Portrait de Baumé et photographie de son livre "Eléments de pharmacie théorique et pratique"

L'ouvrage de Baumé évoque que les huiles essentielles du commerce sont souvent falsifiées, et que la méthode irrévocable pour les déceler est très simple. En effet, les falsifications sont le résultat de l'essence mélangée à de l'huile fixe ou à de l'alcool. Il suffit alors de verser le mélange sur du papier et de chauffer. L'huile altérée laisse alors une trace grasse.

En faisant un bon dans l'histoire, c'est suite à la guerre franco-prussienne de 1870 qu'apparaît une vague de contrefaçon à cause de la baisse des exportations. Cependant, ce n'est que quelques années après, en 1948 que naît l'Organisation Mondiale de la Santé, et avec elle les premières inquiétudes sur la qualité des médicaments sur le commerce international. En 1951, a lieu un comité d'experts pour l'unification des pharmacopées, durant lequel est appliqué la résolution EB7.R79. Le conseil exécutif demande à faire appliquer par divers pays des méthodes de contrôle plus uniformes.

Le problème des médicaments contrefaits a été considéré à l'échelle internationale pour la première fois lors de la conférence des experts de Nairobi. Ce rassemblement de 1985 a recommandé que l'OMS établisse un centre d'information, pour recueillir les données et informer le gouvernement des contrefaçons. Ce centre d'information serait consultable par les différents états impliqués.

En 1988, l'OMS met en place la résolution WHA41.16. Elle institue des programmes pour prévenir et détecter l'exportation, l'importation et la contrebande de préparations pharmaceutiques faussement étiquetées, falsifiées, contrefaites ou ne répondant pas aux normes. En 1999, le programme VIPPS (Verified Internet Pharmacy Practices Sites) donne l'accréditation aux pharmacies en ligne aux Etats Unis. La loi Kouchner de 2002 invoque le droit des malades, la qualité du système de santé et au droit à la protection de la santé. Elle

doit répondre aux attentes des malades, et notamment en cas d'erreur ou de faute médicale. Tout accident doit être déclaré, comme toute affection iatrogène causée par un médicament ou par un traitement médical (8). Pour renforcer la lutte nationale contre la falsification des médicaments, l'OMS met en place le groupe IMPACT (International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce). Le parlement encourage à promouvoir les systèmes de traçabilité qui permettent de vérifier l'authenticité des produits de façon lisible et peu coûteuse. L'ensemble des événements sont décrits dans la fresque chronologique en figure 5, ci-dessous.

Face à la montée alarmante du taux de contrefaçon, les institutions de l'union européenne adoptent en 2011, la directive 2011/62/UE relative aux « médicaments falsifiés » qui tend à sécuriser d'avantage le circuit d'approvisionnement du médicament. Elle sera suivie du règlement délégué 2016/161, qui instaure les modalités techniques des dispositifs de sécurité devant figurer sur le conditionnement secondaire des médicaments à usage humain dans le cadre de la sérialisation (9).

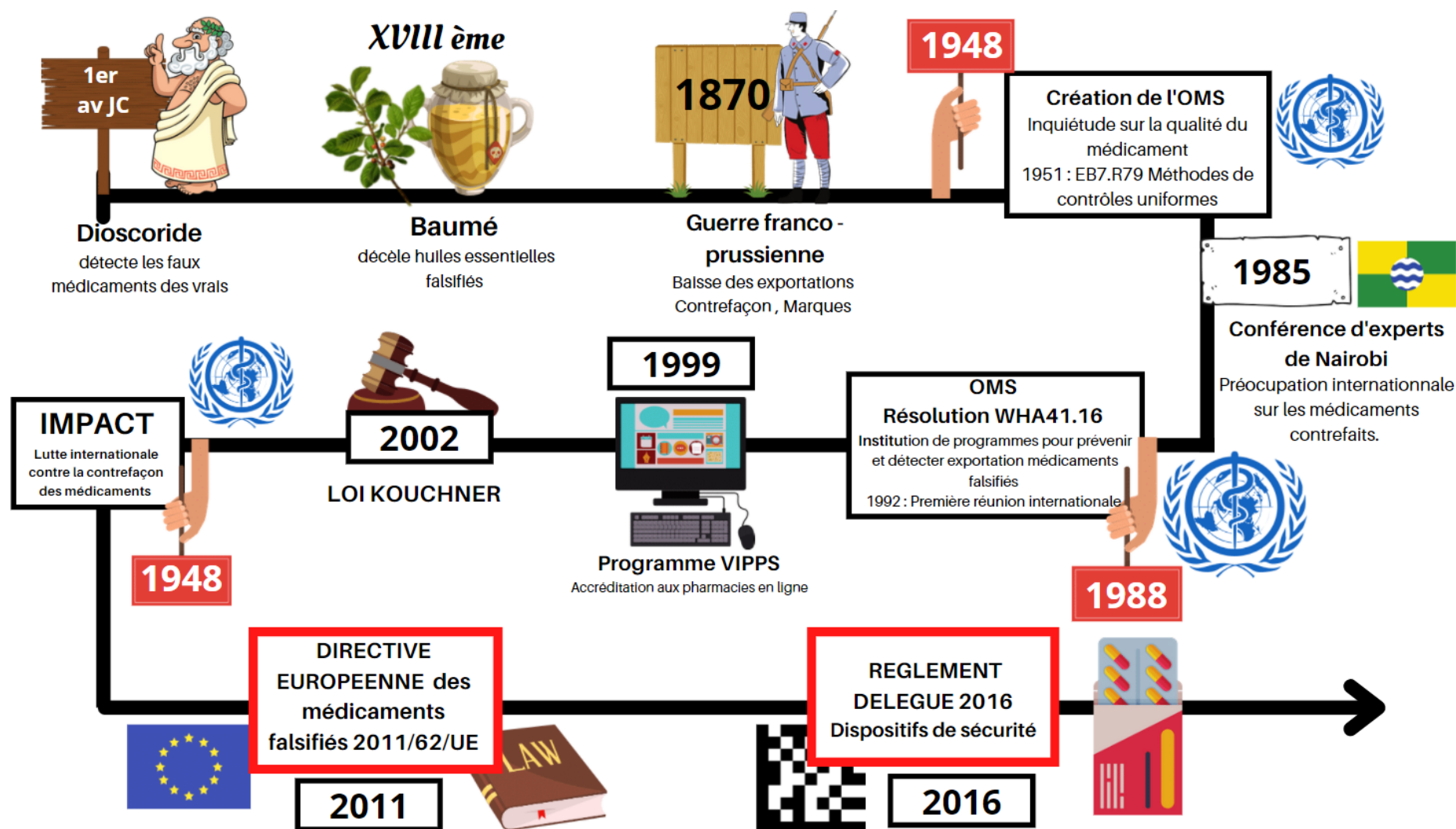


Figure 5 Chronologie des événements de contrefaçon dans le monde

2. Directive 2011

Nous sommes au début du XXIème siècle et l'on constate dans l'Union Européenne une augmentation alarmante du nombre de médicaments falsifiés du point de vue de leur identité, de leur historique ou de leur source. Selon une étude réalisée par l'IRACM (Institut de recherche Anti-Contrefaçon des Médicaments), en 2010 le trafic de médicament tue 700 000 personnes par an et est estimé à 55 milliards d'euros ce qui correspondrait à 10% du marché pharmaceutique légal. 75% des médicaments falsifiés viendraient de Chine et d'Inde, et un médicament sur trois serait contrefait dans certains pays d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine. L'étude précise également que 62% des médicaments vendus sur internet seraient falsifiés.

Il est donc largement admis que les médicaments de qualité insuffisante, falsifiés, mal dosés représentent une grave menace pour la santé publique. De plus, l'expérience a montré que les médicaments falsifiés pouvaient arriver aux patients par la chaîne d'approvisionnement légale.

La directive 2001/83/CE qui régit le système européen de pharmacovigilance doit être modifiée afin de répondre à cette menace grandissante. C'est là qu'intervient la directive 2011/62/UE qui vise à lutter contre l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale.

Avec cette nouvelle directive, la notion de médicament falsifié s'affranchit de la propriété intellectuelle afin de se focaliser sur les risques de santé publique. Elle ne vise pas non plus les produits sous standards (médicament qui ne répond pas aux normes de qualité de l'AMM), ni les produits vétérinaires. La directive vise à :

- Introduire les étiquettes d'invulnérabilité : avec l'introduction de dispositifs de sécurité sur les boîtes de médicament soumis à la prescription (vignettes d'invulnérabilité). La directive vise également les importateurs parallèles.
- Demander aux importateurs parallèles, en plus d'être titulaires d'une autorisation de d'importation, d'apposer une vignette d'invulnérabilité de niveau équivalent à celui d'origine.
- Renforcer le contrôle de la chaîne de production et distribution : les grossistes doivent vérifier l'authenticité du médicament et informer l'autorité compétente en cas de non-conformité. Les fabricants doivent vérifier les matières premières et les excipients et une banque de donnée est mise à disposition du public, concernant : l'enregistrement des données des importateurs, fabricants et distributeurs de substance active, les autorisations d'exercer l'activité de grossistes, les certificats de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et Bonne Pratiques de Distribution (BPD).
- L'encadrement et harmonisation de la vente de médicaments en ligne : La personne gérant le site internet doit être habilitée dans l'état membre d'établissement (nom, adresse, lieu d'activité, classification des médicaments vendus, informations sur le site). Les pages internet doivent contenir un logo spécifique qui les rend facilement reconnaissables.

3. Règlement délégué 2016

Par ailleurs, un règlement délégué européen est venu préciser, le 9 février 2016, les modalités de traçabilité des médicaments à la boîte. Il est entré en application en France en février 2019. Dans le cadre de la lutte contre la falsification des médicaments, le règlement délégué 2016/161 de la Commission du 2 octobre 2015 fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage de certains médicaments à usage humain, impose à toutes les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public de vérifier les dispositifs de sécurité et de désactiver l'identifiant unique de ces médicaments à compter du 9 février 2019. La mise en œuvre du règlement délégué implique des adaptations techniques, et organisationnelles chez tous les acteurs de la chaîne pharmaceutique (établissements de santé et en particulier les PUI, pharmacies d'officine, éditeurs de logiciel, fabricants, grossistes répartiteurs, dépositaires, France MVO). Il est rappelé que la Commission européenne maintient la mise en œuvre du règlement délégué à la date du 9 février 2019 (10).

C. ETAT DES LIEUX

1. En France

En France, l'approvisionnement est assuré par 6 principaux grossistes répartiteurs, qui sont certifiés et soumis à des inspections régulières. Aujourd'hui, aucun cas d'infiltration de médicament n'a été rapporté. De plus, la France possède un système de couverture sociale efficace, qui évite aux français de faire des achats sur internet ou à l'étranger. Cependant, la France est soumise à la falsification du médicament sur son territoire, via les réseaux criminels internationaux mais également via les pratiques illégales des professionnels de santé. De plus, la contrefaçon peut s'infiltrer via plusieurs portes. De par la pénurie de médicaments, mais aussi avec l'accroissement de ventes de médicaments sur Internet mais également les réseaux criminels internationaux.

La pénurie de médicaments existe (1 français sur 4 y a été confronté). Selon une étude menée par France Assos santé et réalisée en décembre 2018, 45% des personnes confrontées à ces pénuries ont été contraintes de reporter leur traitement, de le modifier, d'y renoncer ou même de l'arrêter. Les conséquences sont multiples et potentiellement graves avec : augmentation des symptômes dans 14% des cas, erreurs dans la prise de médicaments de substitution (4%), hospitalisation nécessaire pour une personne sur vingt. Dans plus d'un cas sur trois (36%), ces ruptures d'approvisionnement concernent des vaccins (11).

Depuis Janvier 2013, l'autorisation de la vente de médicaments sans ordonnance sur Internet a multiplié les risques de recevoir des médicaments illicites et falsifiés. Selon une enquête publiée en 2011 par la National Association of Board of Pharmacy, 96% des pharmacies en ligne seraient illégales. Ces chiffres confirment les résultats de 2008 de l'Alliance européenne pour l'accès à des médicaments sûrs qui avançait que 95,6% des pharmacies en ligne étudiées travaillaient en toute illégalité. La vente en ligne représente 240 sites autorisés répertoriés pour 22500 officines en France.

En 2016, 65 enquêtes sont lancées par Interpole avec la participation de l'ANSM et les agences régionales de la santé. Le résultat de l'enquête révèle la présence de faux médicaments vendus sur internet, notamment les médicaments liés aux troubles de l'érection et à la perte de poids. Les autorités sont confrontées à des trafics internationaux d'hormones de croissance, de stéroïdes anabolisants et de produits dopants importés de pays asiatiques et d'Europe de l'Est. Le trafic concerne également les produits vétérinaires détournés du milieu animal pour être utilisés sur des amateurs de culturisme. La France peut également être choisie comme destination postale pour acheminer de faux médicaments à travers l'Europe.

En France, le nombre des foyers connectés à Internet a été multiplié par 100 en dix ans. Le e-commerce a explosé passant d'un chiffre d'affaires d'une centaine de milliers d'euros en 1996 à plus de 45 milliards d'euros en 2018. La France occupe la 3ème place en Europe pour le e-commerce derrière l'Allemagne (50 milliards d'euros en 2012), et surtout le Royaume-Uni (96 milliards) qui bénéficie d'un plus grand nombre d'acheteurs. En effet, en 2011, 71 % des particuliers avaient acheté sur Internet, contre 53 % en France en 2019.

Aujourd'hui, la vente des médicaments sur internet favorise la contrefaçon, car même si les pharmacies en ligne légales sont encadrées par le ministère de la santé, il est facile pour un contrefacteur de créer des sites pirates. Les technologies grand public permettent de créer des graphismes identiques aux packaging d'origine.

Aujourd'hui la France est dotée d'un logo et publie à travers l'ordre national des pharmaciens, la liste des e-pharmacies autorisées (12).

2. Exemple d'un cas en France

La saisie du Havre en Mai 2013 est considérée à l'époque comme la plus importante saisie douanière réalisée en France et en Union Européenne. Les services se sont emparés de 1,2 millions de sachets d'aspirine contrefaits, en provenance de Chine. Les sachets étaient dissimulés dans un chargement de thé. La poudre des sachets était composée principalement de glucose. Le chargement devait être transféré aux Baléares dans le but d'être vendu dans la Péninsule ibérique, dans le Sud de la France et dans l'Afrique francophone.

L'année suivante, une autre saisie au Havre est réalisée, avec la découverte de 2,4 millions de faux médicaments provenant également de Chine, mais avec cette fois des falsifications d'anti-diarrhéiques et d'anti troubles du fonctionnement érectile, en plus de l'aspirine. Un exemple de médicaments falsifiés retrouvés au Havre sont illustrés en figure 6. 601 cartons sont retrouvés avec l'inscription « Thé de Chine ». Cette année là, le record a donc été battu.



Figure 6 Photographie d'étuis d'aspirine contrefaits retrouvés au Havre

En 2018, Interpol en collaboration avec l'Organisation Mondiale des Douanes (OMD) lance l'opération « Pangea XI ». Cette opération internationale se déroule dans plusieurs pays afin de lutter contre le trafic de produits de santé illégaux. Suite à cette opération, 466 000 produits de santé illicites ont été saisis en France. Plus de 70% de ces produits étaient originaire d'Asie. Parmi les produits saisis, on énumère des médicaments sans autorisation de mise sur le marché, des produits dopants, ainsi que des produits contre le trouble du dysfonctionnement érectile ainsi que des produits amincissants. Dans la plupart des cas, les médicaments falsifiés sont retrouvés en France sur les réseaux aéroportuaires ainsi que dans le fret routier (13).

3. Exemple d'un cas de contrefaçon mondiale : trafic d'artésunate

Le cas présenté traite du trafic d'un produit antipaludique falsifié dans le Sud-Ouest Asiatique. Le paludisme, est une maladie infectieuse causée par un parasite du genre Plasmodium (14). Chez l'homme, les cellules du foie sont d'abord infectées, puis elles infectent les globules rouges. La croissance du parasite à l'intérieur des globules rouges provoque la rupture des cellules. Dans les régions où le paludisme est hautement endémique, une partie de la population est porteuse asymptomatique. Toutefois, les personnes originaires d'une zone

endémique qui quittent leur pays durant plusieurs années perdent leur immunisation naturelle et peuvent à nouveau souffrir d'une crise grave de paludisme (15).

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), cette maladie a touché environ 229 millions de personnes dans le monde en 2019, et causé 409 000 décès (16).

Si environ 90% des cas et des décès dus au paludisme surviennent en Afrique subsaharienne, de nombreux habitants des Régions OMS de l'Asie du Sud-Est, de la Méditerranée orientale, du Pacifique occidental et des Amériques sont eux aussi exposés au risque de contracter cette maladie. La répartition des cas de paludisme est illustrée dans la figure 7 ci-dessous. L'Europe connaît des cas de paludisme dits d'importation. En France, on compte environ 5500 cas d'importation chaque année (17).

Régions du monde impactées par le paludisme en 2019

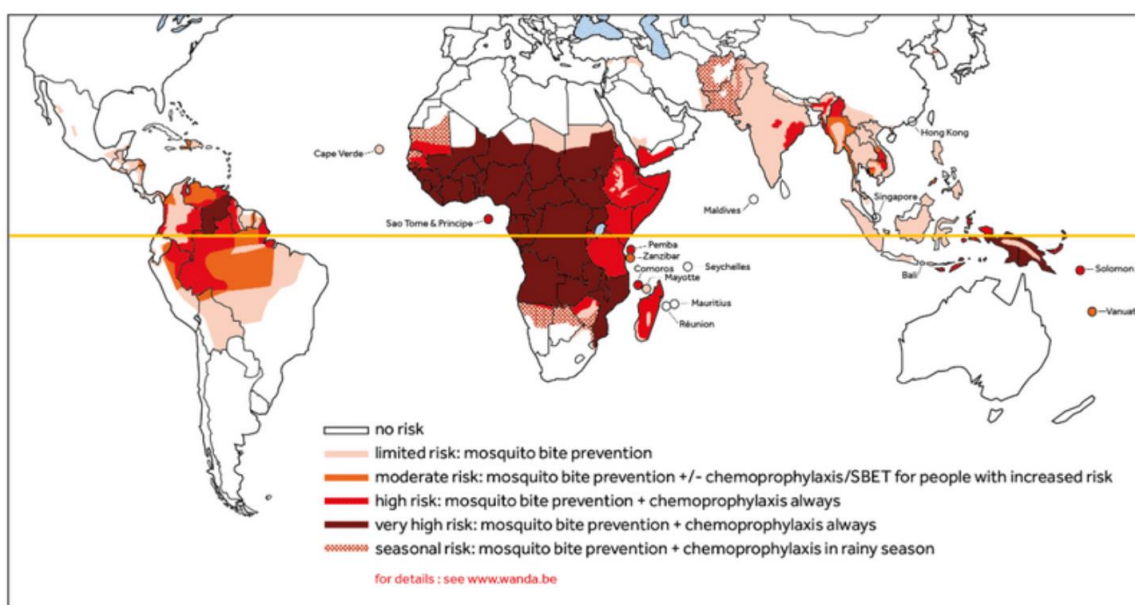


Figure 7 Régions du monde impactées par le Paludisme en 2019

Aujourd'hui l'artémisinine est connue comme étant le plus efficace et prédominant traitement du paludisme. C'est la substance active médicamenteuse isolée de la plante *Artemisia Anua*.

Suite à différentes alertes de présence de contrefaçon d'antipaludiques, Interpole lance l'opération Jupiter. Cette mission a pour but d'étudier les statistiques des trafics, établir des cartographies, des méthodes d'échantillonnages de produits, des témoignages dans les pays concernés. L'étude menée dans les régions d'Asie du Sud-Ouest a révélé une falsification d'artésunate. L'artésunate est un dérivé héli-synthétique de l'artémisinine. Il est obtenu via une plante chinoise, le « qinghaosu » correspondant à la plante *Artemisia Annua*.

En 1999, les travailleurs volontaires d'ONG auprès des communautés rapportent la présence de contrefaçon d'artésunate qui contiennent trop ou trop peu de principe actif. Les traitements à principe actif combinés tel que ATC (Artemisinin-based Combination Therapy)

sont plus efficaces, excepté pour une ville minière frontalière thaïlanno-cambodgienne, où il existe une résistance au médicament.

L'opération Jupiter a récolté différents échantillons en fonction des différentes régions d'Asie du Sud-Ouest. Les échantillons de produits ont été analysés en spectrométrie de masse, pour déterminer la composition chimique, ainsi que l'emballage.

Résultat : Sur 391 échantillons, 51 ont été soumis à une analyse détaillée. Concernant les échantillons contrefaits, aucune présence ou très faible présence d'artémisinine a été retrouvée (jusqu'à 12 mg de PA contre 50 mg nécessaire). Pour déterminer de façon précise la provenance des produits, deux études complémentaires ont été réalisées. L'analyse du pollen présent sur les comprimés et les emballages a permis de localiser leur provenance. L'analyse de la teneur en spore du pollen a donné des indications sur le lieu de fabrication et le lieu d'origine des matières premières utilisées. Le pollen retrouvé dans les comprimés correspond à l'*Artemisia annua* ainsi que l'*Isoetes* qui sont originaires de l'Asie de l'Est et du Sud-Est, et plus particulièrement au sud de la Chine et au nord du Vietnam. Des traces de carbonate de calcium sont retrouvées, correspondant à la calcite hydrothermale dont l'extraction commerciale se fait dans la province du Guangxi. La figure 8 décrit les étapes de la mission JUPITER.

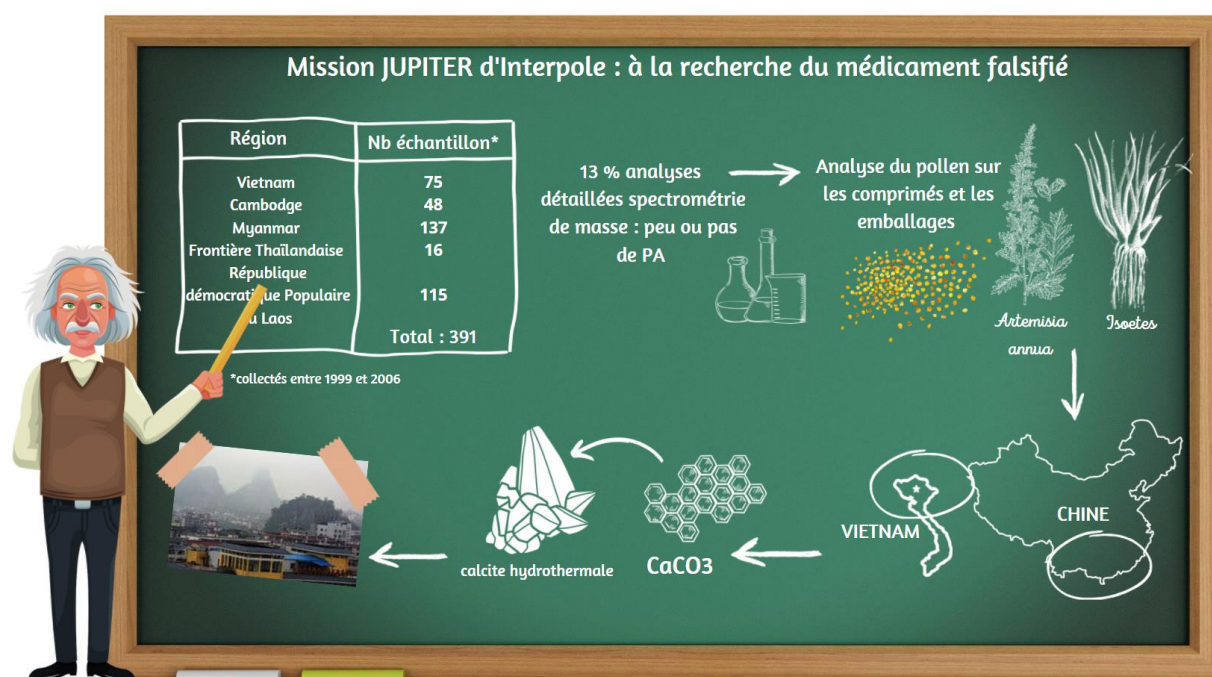


Figure 8 Introduction à la mission JUPITER d'Interpole

Après analyse médico-légale des comprimés, il est révélé que la plupart provenait de la compagnie Guilin Pharma, située dans la région de Guangxi en Chine. Une rencontre est organisée par Interpol entre les autorités chinoises et celles du Myanmar en 2006. L'enquête a conduit à la fermeture d'une usine de 80 personnes produisant le faux artésunate. L'usine en question produisait 240 000 boîtes de médicaments contrefaits tous les 3 numéros de lot. 24 000 boîtes ont été saisies par les autorités et 3 personnes ont été arrêtées par le ministère de la sécurité publique. La présence de safroline (utilisé comme précurseur dans la synthèse

du MDMA (ecstasy)) a confirmé un mouvement remarqué en Amérique Latine, où les narcotrafiquants commencent à élargir leur activité à la production de faux médicaments.

Les conséquences de la contrefaçon d'artésunate sont nombreuses. Tout d'abord, elle provoque des décès et des effets secondaires chez les patients ayant consommé le produit. Les effets secondaires sont difficiles à répertorier car le plus souvent, la contrefaçon sévit dans les pays avec un manque certain de surveillance et un défaut de pharmacovigilance. De plus, provoque une résistance aux produits à base d'artémisine. En effet, les antimicrobiens contiennent une dose précise de principe actif, pouvant éradiquer l'agent pathogène responsable de la maladie. Si le principe actif n'est pas en quantité suffisante dans le produit, celui-ci ne détruira pas intégralement l'agent pathogène.

La partie restante mute et peut survivre à des doses plus faibles de médicament. D'après l'OMS, il est clairement établi que la résistance à l'artémisinine, est d'abord apparue dans une région du monde où, pendant une période, entre 38 % et 90 % des médicaments à base d'artémisinine présents sur le marché étaient de qualité inférieure ou falsifiés (18).

De plus, sachant que cette substance est la dernière connue efficace pour traiter les patients infectés, cela engendre une perte de confiance de la population dans le traitement. En plus de l'impact sanitaire, cette opération a également une conséquence économique pour les fabricants légitimes. Aujourd'hui en Asie du Sud Est, selon 36 % des produits anti-malaria recensés sont falsifiés (19).

4. Dans le monde

Les principales sources mondiales de contrefaçons de médicaments sont désignées comme étant la Chine et l'Inde, comme vu dans les différents exemples décrits précédemment. La falsification peut s'observer dans le monde entier, y compris dans les grands groupes pharmaceutiques. La Food and Drug Administration des Etats Unis estime que les contrefaçons représentent plus de 10% du marché mondial des médicaments et que le phénomène touche à la fois les pays industrialisés et les pays en voie de développement.

De plus, la sous-traitance rend le contrôle très difficile. En effet les métiers de la fabrication, mais également depuis peu les métiers de recherche et développement, marketing et commerciale sont externalisés.

L'expansion de la mondialisation et la vente de médicament par Internet ne fait qu'accélérer la diffusion de ces contrefaçons. Même dans les pays où la réglementation sur les produits pharmaceutiques interdit ce type de vente et le réserve aux officines spécialisées comme en France, les contrefaçons réussissent à franchir les barrières. Plus de 300 000 pilules de Viagra contrefaits en transit illégal vers la Guinée ont ainsi été saisies, en 2003, par les services des douanes à l'aéroport de Roissy-Charles-de-Gaulle. Si les pays en développement sont le plus souvent en première ligne, les pays riches ne sont pas épargnés. Pour preuve, le Viagra est la molécule la plus contrefaite dans le monde. Et ses débouchés se situent plus au Nord qu'au Sud.

Concernant le paludisme, l'OMS estime que, globalement chaque année, 200 000 décès de malades pourraient être évités si les médicaments utilisés pour les soigner étaient efficaces. De nombreux faux antipaludiques circulent sur le marché. Une enquête réalisée en 2001 en Asie du Sud-Est a montré que 38 % des médicaments contre le paludisme vendu en pharmacie ne contenaient aucun principe actif (20). Les figures ci-dessous mettent en évidence les pays dans lesquels des produits de qualité inférieure ou falsifiés ont été retrouvés, ainsi le nombre de signalement réalisés par régions du monde. La figure 9 présente les pays dans lesquels des produits de qualité inférieure et falsifiés ont été découvert et signalés à l'OMS entre 2013 et 2017.

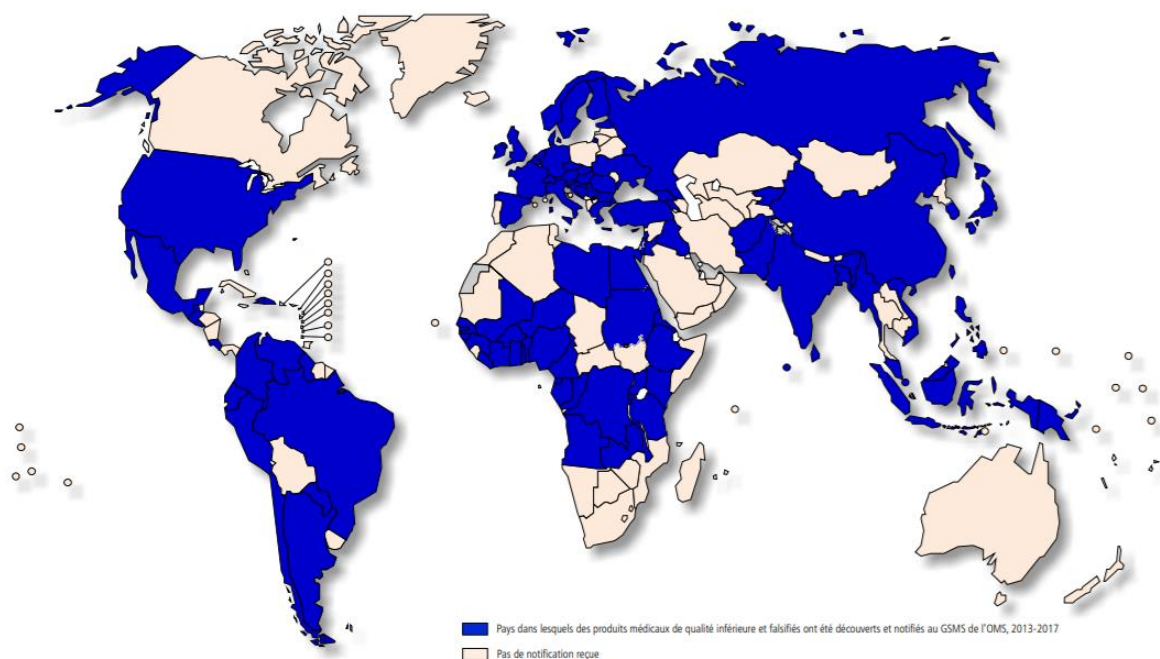


Figure 9 Pays dans lesquels des produits de qualité inférieure et falsifiés ont été découverts et signalés au GSM de l'OMS (2013-2017)

La figure 10 ci-dessous représente le pourcentage de signalement effectué au GSMS par chaque région.

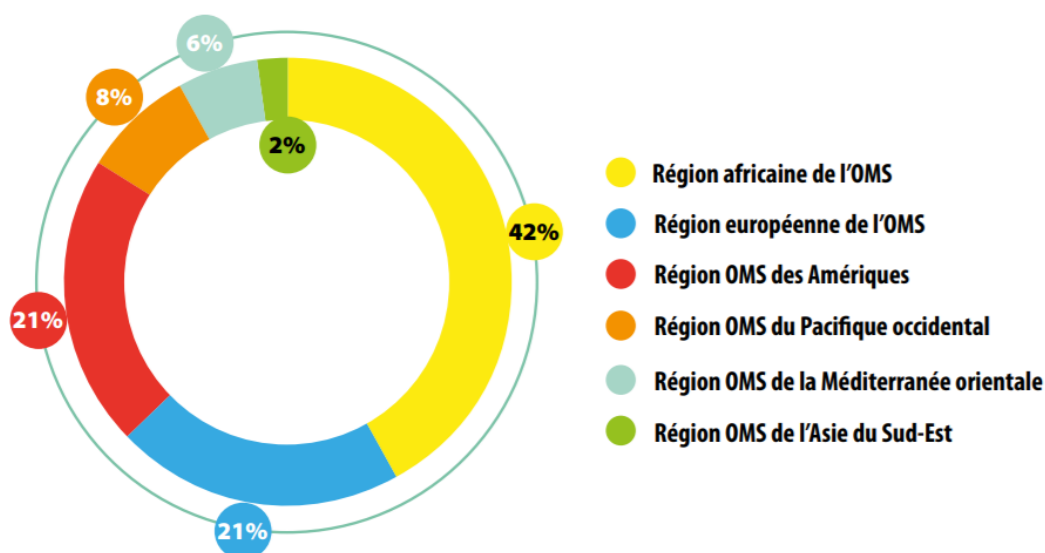


Figure 10 Pourcentage de signalement effectués au GSMS par chaque région (2013-2017)

1 médicament sur 10 vendu dans le monde est probablement un faux. Aux USA en 5 ans, le taux de faux médicament a été multiplié par 10. En Afrique, le taux de faux médicament varie jusqu'à 30% selon les pays.

Au début des années 2000, l'OMS estimait que les prises de médicaments contrefaits dans plus de 20 pays permettaient d'affirmer que dans 60 % des cas, les produits illicites visaient les pays à bas revenus tandis que 40 % ciblaient les pays développés. Les produits de santé contrefaits touchent tous les axes thérapeutiques (anti-inflammatoires, antidouleurs, anti-cancéreux, antiseptiques...) sans parler du matériel médical (seringues, stéthoscopes...). Le Pharmaceutical Security Institute, qui regroupe les directeurs de la sécurité de 26 laboratoires pharmaceutiques, estime que 523 types de médicaments ont été contrefaits en 2016. Le mode d'acheminement passe de plus en plus par l'envoi de colis postaux dont le nombre explose (35 milliards d'euros en 2017) et qui correspond à l'envolée des achats sur Internet. La falsification des médicaments ne touche pas uniquement les pays en voie de développement.

5. Les acteurs de l'anti contrefaçon

Les principaux acteurs de l'anti-contrefaçon en France sont INTERPOL, l'OMS et l'IRACM qui sont également des acteurs internationaux. Bien qu'ils soient des entités indépendantes, chacun a son rôle à jouer dans l'anti-contrefaçon. Interpol agit sur le terrain à travers des enquêtes, et met à disposition sa base de données. L'OMS met à profit la base de donnée alimentée par Interpol et gère le système de surveillance relié aux 113 pays membres. Enfin, IRACM se consacre à la formation et cible la population jeune, tout en s'appuyant sur les chiffres d'Interpol et de l'OMS.

a) Interpol



Figure 11 Logo Interpol

INTERPOL est une organisation intergouvernementale signifiant « Organisation internationale de police criminelle ». Le logo de l'organisation est représenté en figure 11. Elle compte 194 Pays membres. C'est le secrétariat général d'Interpol qui coordonne les activités, et chaque pays possède un bureau national. Le bureau est composé d'agents de police nationale et est généralement installé dans le ministère associé.

Tous les pays sont mis en relation grâce à un système de communication qui fonctionne H24 et 7 jours/7. Chaque pays membre peut accéder à la base de données en temps réel. Parmi ses missions, on retrouve la lutte contre les marchandises illicites, telle que la criminalité pharmaceutique.

Actuellement, suite à la pandémie COVID-19, Interpol a mis en place en Mars 2020 une opération mondiale consistant à stopper les ventes illicites de médicaments sur internet. Cette opération s'intitule « PANGAEA XIII ». Les médicaments falsifiés les plus répandus sont les antiviraux, les médicaments de phytothérapie ainsi que les antipaludéens, mais également du matériel médical (masques, désinfectants, faux kits de dépistage du coronavirus, gants et respirateurs) et des désinfectants (produits désinfectants pour les mains, gels, savons et lingettes nettoyantes de mauvaise qualité) (21). La situation concerne également les faux vaccins contre la COVID-19.

L'opération Pangea réunit chaque année les services des douanes, les autorités de contrôle sanitaire, les services de police Nationaux, et le secteur privé.

Dernièrement, Interpol s'est allié avec le Service d'enquête pour la sécurité intérieure des Etats Unis pour prévenir le public des potentiels contrefaçons de vaccin contre la COVID-19. Les vaccins authentiques ne sont pas proposés à la vente. Leur administration et leur distribution sont strictement encadrées par les autorités nationales de réglementation sanitaire. Toute personne qui achète ces produits en ligne court également le risque d'enrichir les réseaux de criminalité organisée (22).

Depuis fin 2020, Interpol a annoncé les premières arrestations liées à la falsification de vaccin contre la COVID-19, en Chine et en Afrique du Sud.

b) Organisation Mondiale de la Santé (OMS)



Figure 12 Logo de l'Organisation Mondiale de la Santé

Créée en 1948, l'OMS est l'Organisation Mondiale de la Santé et une agence spécialisée de l'ONU (Organisation des Nations Unies), dans la santé publique. Le logo de l'OMS est présenté en figure 12. Son but est de conduire tous les pays des états membres à un niveau de santé le plus élevé possible. C'est l'assemblée mondiale de la santé qui est décisionnaire.

Afin de faciliter l'accès des produits médicaux sûrs et abordables, l'OMS a mis en place le Dispositif OMS des états membres. C'est un forum mondial où les pays se réunissent, coordonnent, décident et organisent les activités pour lutter contre les produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés.

Il existe depuis 2013 au sein de l'OMS un système de surveillance et de suivi des médicaments de qualité inférieure ou falsifiés. Il est disponible pour tous les États Membres et est utilisé aujourd'hui par 113 pays. Son objectif est d'enregistrer les incidents entre les pays et d'émettre des alertes en cas de besoin. L'enregistrement des données permet d'analyser les tendances et de mettre en évidence l'ampleur des méfaits de ces produits (23).

c) Institut de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments (IRACM)



Figure 13 Logo de l'Institut International de Recherche Anti Contrefaçon de Médicaments

L'IRACM est une organisation centrée sur la formation internationale. Le logo est représenté en figure 13. Elle est également présente et active sur les réseaux sociaux afin de mobiliser également les populations plus jeunes. L'institut lance également le premier jeu vidéo sur le faux médicament en 2017. Ce jeu ludique « Blake : Cartel 2.0 », dont le menu est présenté en figure 14, plonge le joueur dans la peau d'un flic infiltré chez les narcotrafiquants sud-américains.



Figure 14 Illustration du jeu pédagogique sur la contrefaçon médicamenteuse

Le joueur est sensibilisé aux typologies de médicaments falsifiés, les conditions de fabrication ainsi que les failles du circuit de fabrication du médicament, dans laquelle la falsification peut s'imbriquer.

D. LES IMPACTS DE LA CONTREFAÇON

Les impacts de la contrefaçon sont multidimensionnels. Les conséquences peuvent être sanitaires, économiques et socio-économiques. De plus, la chaîne d'approvisionnement des médicaments devient de plus en plus complexe avec le développement de la sous-traitance. Enfin, la contrefaçon est une source de revenus pour les réseaux criminels.

1. Conséquences sanitaires, économiques, et socio-économiques

D'après l'OMS, les médicaments falsifiés et sous-standard représentent 10,5 % des médicaments en circulation. Sachant que les ventes des médicaments dans le monde s'élèvent à 982 milliards de dollars, les profits de la contrefaçon seraient de 98,2 milliards de dollars par an.

Pour estimer en terme de coût, on considère que les médicaments falsifiés ont un prix d'achat identique au médicament de qualité garantie, ce qui donnerait un montant entre 2,8 milliards et 400 millions de dollars. Ces chiffres sont pondérés sachant que les coûts de fabrication sont moindres pour les médicaments falsifiés (pas ou peu de PA, pas de contrôle qualité, pas de stockage) (24).

Les impacts sur la santé sont les suivants :

- Prévalence accrue des maladies
- Mortalité en augmentation
- Apparitions d'effets indésirables
- Augmentation des résistances aux antimicrobiens et infections pharmaco-résistantes
- Perte de confiance dans les professionnels de la santé et système de santé

Les impacts économiques :

- Augmentation des dépenses personnelles et du système de santé (pour les soins). Les patients ayant recours aux médicaments de qualité inférieure font le plus souvent partie de la classe pauvre.
- Charge accrue pour les professionnels de santé, autorités nationales de réglementation des médicaments, systèmes de maintien de l'ordre et la justice pénale.
- Des coûts supplémentaires doivent être déboursés en cas d'hospitalisation.

Les impacts socio-économiques :

- Perte de revenu due aux maladies prolongées,
- Perte de productivité,
- Manque de mobilité sociale
- Aggravation de la pauvreté

2. Impact de la chaîne d'approvisionnement complexe

La chaîne d'approvisionnement du médicament est aujourd'hui très complexe du fait de la mondialisation. Aujourd'hui, un médicament peut être délivré dans un pays, mais fabriqué dans un autre, conditionné ailleurs et reconditionné dans un autre, comme l'illustre la figure 15. Le produit peut passer par plusieurs endroits avant d'être consommé, ce qui augmente de façon considérable les occasions d'erreur et la perte de traçabilité. Ce trajet complexe ouvre la voie à des chemins détournés, tels que la contrefaçon.



Figure 15 Flux mondiaux du circuit du médicament

3. Source de revenu pour les réseaux criminels

Certains réseaux criminels organisés se servent des profits tirés de leurs opérations dans les médicaments falsifiés pour subventionner d'autres activités clandestines. Comme vu dans l'introduction, la vente de médicaments falsifiés peut rapporter beaucoup. Une étude réalisée en 2016, évoque l'exemple d'une vente d'anabolisant falsifié. En effet, avec l'achat de 1 kg de propionate de testostérone qui coûte €100, cette quantité permet de remplir 1000 flacons de 10 ml (dosage de 100 mg/flacon). Chaque flacon se vend entre €40 et €85 sur le marché illégal. Le prix de vente total varie de €40.000 à €85.000 (31).

Cependant, malgré le bénéfice que peut procurer la vente de médicaments falsifiés, un individu retrouvé sur le sol français en possession de médicaments falsifiés, et sans motif légitime, sera puni de trois ans d'emprisonnement et de 75 000 euros d'amende. Si le médicament en question détenu par l'individu est jugé dangereux pour la santé humaine, la peine d'emprisonnement se rallonge à 5 ans et l'amende à 375 000 euros. Sont considérés comme délit les actes suivants : La fabrication, la distribution, la publicité, l'offre de vente, la vente, l'importation, l'exportation de médicaments falsifiés. Ces actes sont également soumis

à 5 ans d'emprisonnement et 350 000 euros d'amende. Cependant, la peine est rallongée à 7 ans, et l'amende à 750 000 euros si :

- « Le médicament falsifié est dangereux pour la santé de l'homme ;
- Les délits ont été commis par des professionnels autorisés,
- Les délits ont été commis en bande organisée ;
- Les délits de publicité, offre de vente ou vente de médicaments falsifiés ont été commis sur un réseau de télécommunication à destination d'un public non déterminé » (29).

E. Conclusion de la première partie

Cette première partie a défini ce qu'est un médicament falsifié et comment le reconnaître, qu'est-ce que la falsification et son histoire, à quel moment elle peut apparaître dans la chaîne de fabrication du médicament. Dans cette partie, est retracée un état des lieux de la contrefaçon en France et dans le monde à travers des exemples ainsi que les mesures réglementaires prises pour contrer ce phénomène en pleine expansion. Après avoir décrit les acteurs contre la falsification des médicaments, les outils utilisés seront présentés, puis leur mise en application.

II. DEUXIEME PARTIE : MOYENS MIS EN PLACE

Les différentes directives et règlements délégués ont donné les clefs pour mettre en place un système de sécurité, de vérification et de traçabilité des productions de médicaments, afin de lutter contre toute forme de falsification. Comme vu précédemment, les réglementations sont les suivantes : introduire les étiquettes d'inviolabilité, mettre en place un identifiant unique sur les boîtes de médicaments, assurer la traçabilité des boîtes de médicaments. C'est à ce moment là qu'intervient la sérialisation.

A. DÉFINITIONS

1. Conditionnement

a) Le conditionnement industriel pharmaceutique

Le conditionnement est garant de la protection du médicament, qu'il soit le conditionnement primaire (en contact direct avec le produit) ou secondaire, il s'engage à protéger le produit de l'humidité, de la lumière, de la température et des chocs. Il est également garant de sa traçabilité et de son authenticité. Le conditionnement est la dernière étape de production du médicament sur les sites industriels pharmaceutiques, avant l'expédition. Il vise à emballer le médicament dans un emballage adapté, qui peut soit être au plus proche du produit c'est le conditionnement primaire que l'on appelle le contenant. Bien que cette étape ne soit pas considérée comme critique, elle n'en est pas moins indispensable à la libération du médicament et doit respecter les bonnes pratiques de fabrication. Le conditionnement est réalisé en industrie pharmaceutique sur des lignes manuelles ou automatisées.

Le conditionnement secondaire, qu'il soit automatisé ou manuel réalise la mise en place du contenant du produit dans l'étui avec ajout de la notice. La dernière étape réalisée sur l'étui est l'impression des mentions et l'apposition des étiquettes d'inviolabilité. Dans le cadre de la directive et du règlement délégué, le conditionnement vise de plus en plus à être automatisé car une solution de sérialisation et agrégation doit être intégrée en bout de ligne pour l'impression des numéros de série et l'apposition des dispositifs d'inviolabilité.

b) Les articles de conditionnement

Les articles de conditionnement protègent le produit des chocs, de la lumière, de l'humidité, de la température. Sur le conditionnement primaire, doit figurer :

- La DCI : dénomination commune internationale
- La forme pharmaceutique
- Le dosage
- Le numéro de lot
- La date de péremption

Le contenant est protégé dans un conditionnement secondaire, qui est le plus souvent un étui, et également le premier support de l'information. Sur l'étui doit être retrouvé les mentions suivantes :

- La DCI : dénomination commune internationale
- La forme pharmaceutique
- Le dosage
- Le numéro de lot
- La date de péremption

On retrouve également le conditionnement tertiaire, qui regroupe les étuis en cartons.

2. Sérialisation

La sérialisation des médicaments est un système de vérification de l'authenticité d'un médicament entre sa mise en distribution et sa dispensation effective à un patient. Ce système consiste à apposer un identifiant unique sur chaque boîte de médicament. Cette identification unique est imprimée sous forme de code, mais est également intégrée sous forme de Datamatrix. L'ensemble des codes est chargé dans une base de données centrale. Le Datamatrix sera scanné au moment de la dispensation en le comparant avec ceux enregistrés dans la base de données centrale pour vérifier si un médicament est authentique ou s'il s'agit d'un médicament falsifié. Chaque médicament sérialisé sera muni d'un dispositif anti effraction (3). La figure 16 présente le processus de vérification de l'authenticité du médicament dans le circuit du médicament.

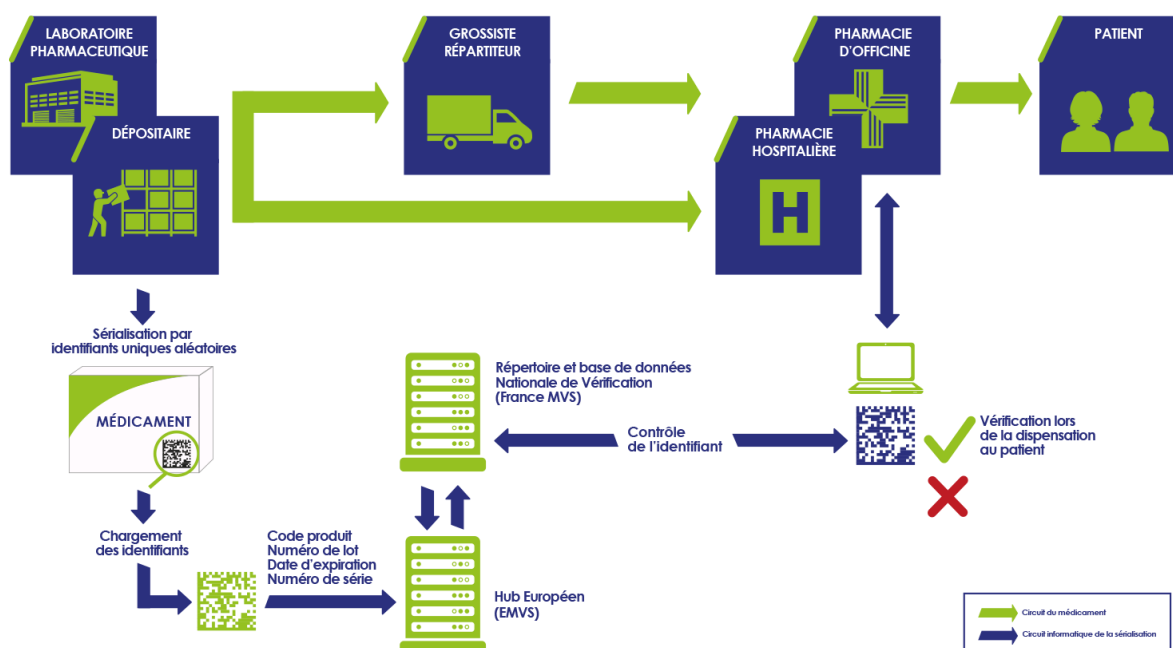


Figure 16 Vérification de l'authenticité dans le circuit du médicament

D'après le décret n° 2018-291 du 20 avril 2018 relatif à la sécurité de la chaîne d'approvisionnement, les médicaments concernés par la sérialisation sont ceux soumis à une prescription médicale obligatoire, sauf pour les médicaments radio pharmaceutiques, homéopathiques, les gaz à usage médicaux, les générateurs de nucléotides, les kits, les précurseurs de radionucléides, les médicaments de thérapie innovante composés de tissus ou cellules, le gaz à usage médical, certaines solutions à usage parentéral, certains solvants et diluants incluant les solutions d'irrigation, certains produits de contraste, des tests pour affections allergiques, des extraits d'allergènes à code ATC précisés dans le Règlement Délégué.

Les médicaments non concernés par la sérialisation sont tous les médicaments non soumis à la prescription obligatoire, à l'exception de l'oméprazole en gélules gastro résistantes à 20 et 40 mg. **Expliquer pourquoi.**

Comme l'illustre la figure 17 ci-dessous, une fois le code unique apposé sur la boîte du médicament, il est chargé dans un hub européen. Le code unique est vérifié lors de la dispensation à l'hôpital ou dans les pharmacies d'officine, via une base de données sécurisée qui assure l'authenticité du code, et donc du médicament.

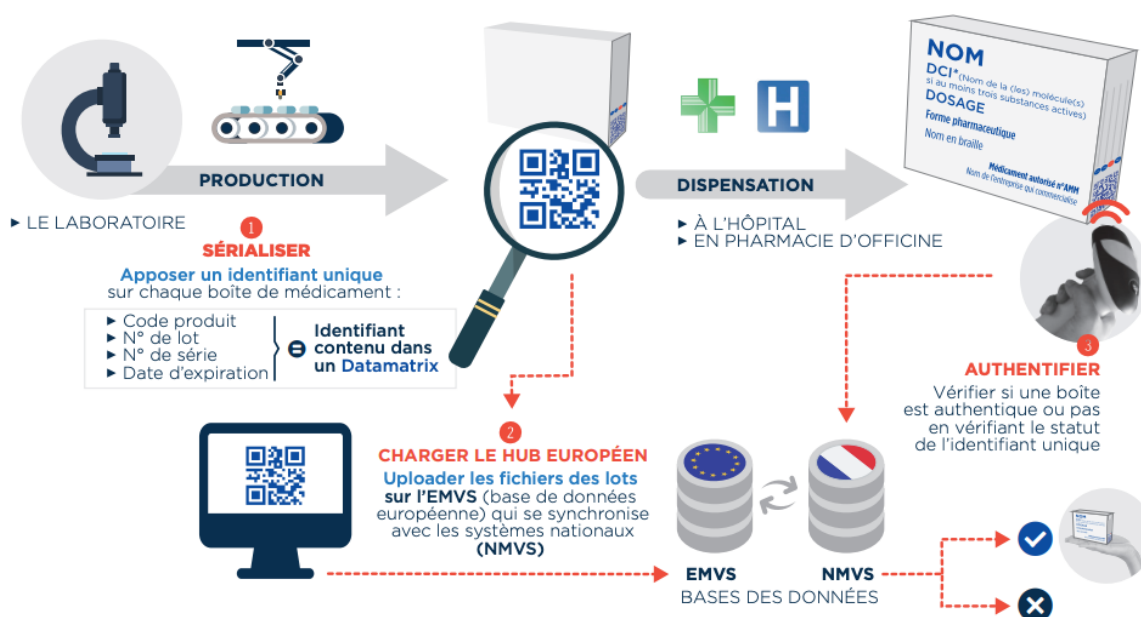


Figure 17 Illustration de la sérialisation du médicament

3. Agrégation

L'agrégation consiste à attribuer un numéro unique à chaque unité de logistique de regroupement (carton, caisse, palette).

Agréger est le fait de créer une affiliation entre les différents niveaux de conditionnement (étui, caisse, palette), afin d'assurer la traçabilité du médicament. La figure 18 présente les différentes unités logistiques (étui, étuis de regroupement, carton et palette) qui sont sérialisés et agrégés.

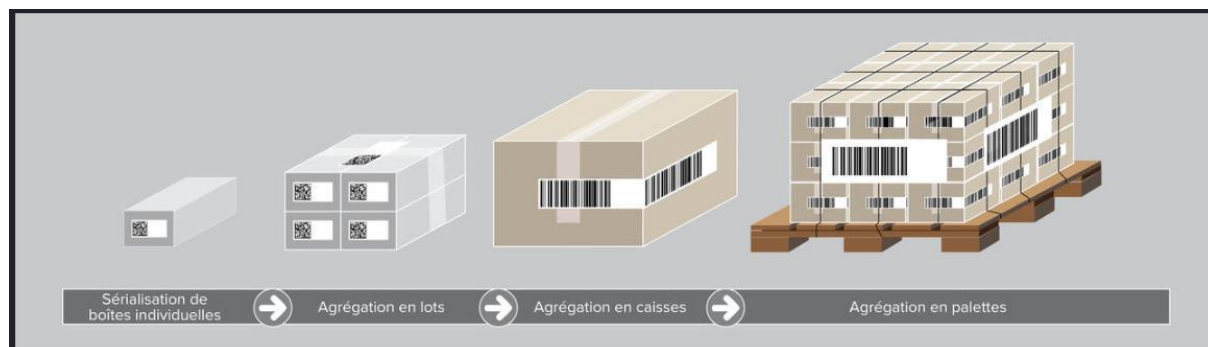


Figure 18 Illustration de l'agrégation partie 1/2

Ainsi, il est possible de déterminer quelles boîtes se trouvent dans quel carton et quel carton se trouve sur quelle palette. La figure 19 illustre le mouvement de l'unité logistique, qui est d'abord sérialisée à partir d'une génération de code, puis contrôlé via une caméra. L'unité est ensuite regroupée en carton, et c'est à ce moment-là que lui est attribué un numéro d'affiliation, jusqu'à la palette.

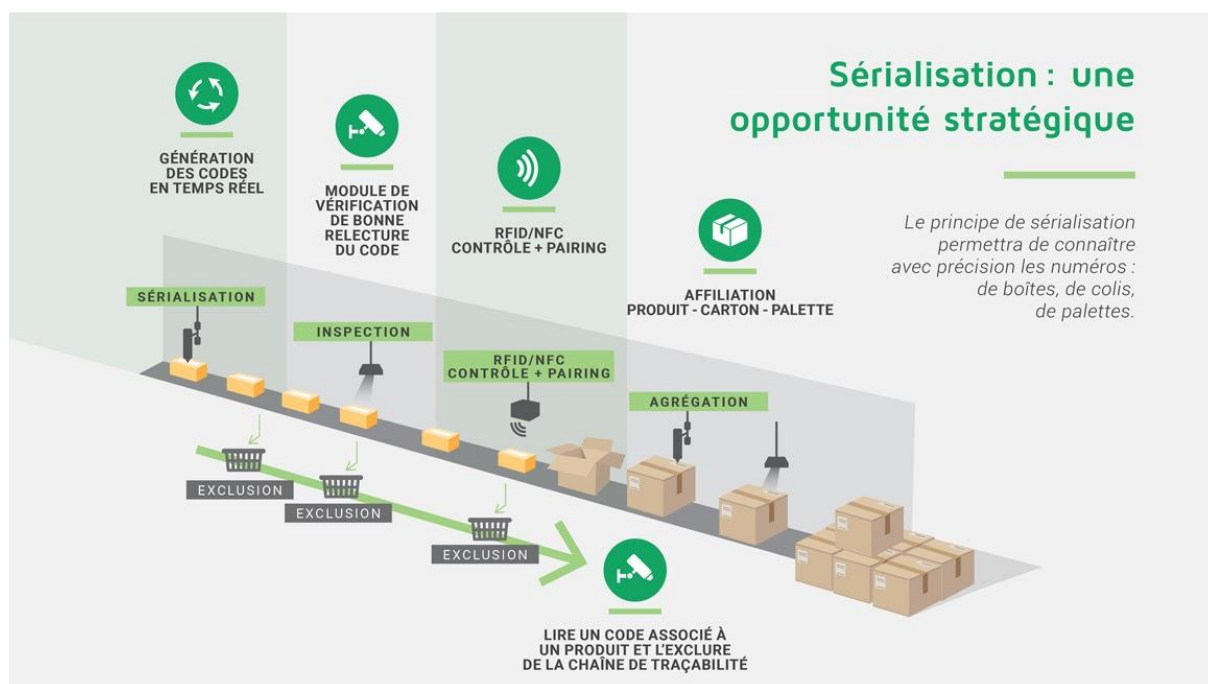


Figure 19 Illustration de l'agrégation partie 2/2

4. Les acteurs de la sérialisation

Les acteurs de la sérialisation sont les suivants : Les exploiters en France, les distributeurs, le MVO, les autorités.

a) Les exploiters en France

Les exploiters en France sont des sites pharmaceutiques qui réalisent l'étape de conditionnement. Les industries pharmaceutiques doivent s'assurer de disposer des moyens technologiques suffisants afin d'apposer le numéro de série ainsi que le dispositif anti effraction sur tous les étuis de médicaments. Les données doivent être chargées dans le système répertoire et participer au financement des organismes de gouvernance et du système de répertoire.

b) Les distributeurs

Les distributeurs, c'est à dire les grossistes et dépositaires en France ainsi que les pharmaciens, doivent vérifier et interagir avec le répertoire national. Leurs outils informatiques vérificateurs doivent être adaptés. Ils doivent également participer aux alertes.

c) Le MVO

En tant que MVO (Medicines Verification Organisation), il gère le système de répertoire. Il doit également contrôler les alertes et réaliser une enquête en cas de falsification, et vérifier que les acteurs respectent le règlement délégué. Il n'est pas propriétaire des données, contrairement aux acteurs.

d) Les Autorités

Les autorités contrôlent le respect du règlement délégué, et peuvent intégrer le système d'administration de l'organisme à but non lucratif. Elles ont également accès au répertoire, et peuvent enquêter en cas de falsification. Leur rôle principal reste les inspections.

5. Le Club Inter Pharmaceutique

Le Club Inter Pharmaceutique est une association à but non lucratif qui regroupe tous les acteurs de la sérialisation. Il gère des projets avec des instances privées et des instances publiques, telles que le ministère des affaires sociales et de la santé, l'ANSM et l'assurance maladie. C'est cette association qui est à l'origine de la création et de la maintenance des données de médicaments en France. Elle est également à l'origine des codes CIP (Codes Identifiants de Présentation) des médicaments et de l'utilisation du datamatrix.

Afin de parler un langage commun, le code CIP a été adopté par le ministère de la santé, et l'ANSM. Un code CIP identifie une présentation, de par les éléments suivants :

- Sa dénomination (nom de marque ou DCI + laboratoire)
- Sa forme galénique
- Son dosage
- Son conditionnement
- La contenance du conditionnement

Suite au déploiement du règlement délégué sur la contrefaçon, les représentants des industriels (LEEM, GEMME) ont choisi de confier cette mission au Club Inter Pharmaceutique. Au sein du club, a donc été créé la France MVO (France Medicines Verification Organisation). La responsabilité de la France MVO est de mettre en place, d'administrer et d'assurer la sécurité des données stockées et de faire fonctionner le système de vérification français appelé France MVS. Cette organisation sera décrite dans la partie D « Track and Trace ».

Le Club Inter Pharmaceutique a passé un accord avec GS1 (Global Standards 1) France pour l'introduction d'un préfixe spécifique permettant au CPI13 (code identifiant de présentation à 13 chiffres) de se rapprocher d'une structure standard internationale (55).

B. Utilisation du standard GS1 : Introduction au GTIN

Le standard GS1 (Global Standards 1) est une organisation mondiale à but non lucratif. Au niveau mondial, le standard GS1 permet de créer un langage commun à tous pour partager l'information. Le numéro unique choisi peut être sous forme de GTIN ou de SSCC.

Le médicament est soumis à une AMM avec attribution d'un code à 13 caractères depuis 2008. Depuis le 1er Janvier 2011, les boîtes de médicaments doivent comporter ce code à 13 chiffres ainsi qu'un numéro de lot, un numéro de série et une date de péremption, intégrés dans un code barre 2D type datamatrix. De plus, à ce code de 13 chiffres, a été rajouté le standard GTIN.

1. Définition du GTIN

Le GTIN (Global Trade Item Number) sert à identifier de manière unique les articles commerciaux dans le monde entier. En effet, la réglementation GS1 Health care User Group, assure la sécurité du patient et donne une solution complète de traçabilité standardisée et globale.

Les propriétaires de marques qui sont détenteurs des spécifications d'un produit de santé doivent impérativement attribuer et maintenir correctement leurs GTIN afin de permettre à leurs partenaires commerciaux de distinguer efficacement les produits pour toutes les questions relatives à la réglementation, à la chaîne d'approvisionnement et à la sécurité du patient. Pour vendre un produit, une entreprise doit choisir un langage commun de communication international pour échanger avec les clients. Le système GS1 assure la traçabilité des produits tout au long de la chaîne. Il repose sur l'attribution de numéros sous forme de code barre. Les GTIN peuvent avoir une longueur de 8, 12, 13 ou 14 chiffres. Leur structure peut nécessiter jusqu'à 14 chiffres et tous les logiciels de traitement des GTIN doivent permettre de prendre en compte ces 14 chiffres.

Dès leur adhésion à une organisation membre de GS1, les entreprises reçoivent un préfixe d'entreprise GS1 et une documentation complète sur la procédure à suivre pour attribuer des GTIN à leurs produits.

2. Structure du GTIN

Le GTIN est composé d'un préfixe d'entreprise GS1, du code produit, de la clé de contrôle et de l'indicateur.

Le tableau n°2 présente les différentes formes de GTIN, allant de 8 à 14 chiffres. Moins le GTIN comporte de chiffres, moins le préfixe est long. Les parties suivantes expliquent la composition du code GTIN.

Tableau II Les différentes structures d'un GTIN

	GS1 Application Identifier	Global Trade Item Number (GTIN)													
		GS1-8 Prefix or GS1 Company Prefix →								← Item reference					Check digit
(GTIN-8)	0 1	0	0	0	0	0	0	N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	N ₅	N ₆	N ₇	
(GTIN-12)	0 1	0	0	N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	N ₅	N ₆	N ₇	N ₈	N ₉	N ₁₀	N ₁₁	N ₁₂
(GTIN-13)	0 1	0	N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	N ₅	N ₆	N ₇	N ₈	N ₉	N ₁₀	N ₁₁	N ₁₂	N ₁₃
(GTIN-14)	0 1	N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	N ₅	N ₆	N ₇	N ₈	N ₉	N ₁₀	N ₁₁	N ₁₂	N ₁₃	N ₁₄

a) *Le préfixe d'entreprise GS1*

Le préfixe d'entreprise GS1 est composé d'un préfixe GS1 et du numéro de l'entreprise. En général, le préfixe d'entreprise GS1 comprend entre 6 et 10 chiffres selon les besoins de la société. Les deux ou trois premiers chiffres N₁, N₂, N₃ constituent le préfixe GS1 attribué par l'organisation mondiale GS1 à chaque organisation membre de GS1. Cela ne signifie pas que l'article est produit ou distribué dans le pays auquel le préfixe a été attribué. Le numéro d'entreprise qui suit le préfixe pays est attribué par l'organisation GS1 à laquelle l'entreprise adhère.

b) *Le code produit*

Le code produit (ou référence produit ou item reference) est un élément du GTIN attribué par le détenteur du préfixe d'entreprise GS1 pour créer un GTIN unique. Il s'agit d'un numéro non significatif, ce qui implique que les chiffres qui le composent ne renvoient à aucune classification ni ne transmettent aucune information spécifique. La manière la plus simple d'attribuer des codes produits est de façon séquentielle, autrement dit 000, 001, 002, 003, etc.

c) *La clé de contrôle*

La clé de contrôle, ou le check digit est le dernier numéro. Il est calculé à partir de tous les autres chiffres du GTIN. Bien que les GTIN possèdent une structure intrinsèque garantissant leur caractère unique, ils doivent être traités comme des chiffres non significatifs. Cela signifie qu'ils doivent toujours être enregistrés et traités dans leur totalité ; aucune partie du numéro ne renvoie à une classification donnée ni ne transmet d'information spécifique.

d) *L'indicateur*

L'indicateur en début de code, sert uniquement dans la structure de données des GTIN-14. Il est compris entre 1 et 8 et sert pour les emballages de niveau inférieur et supérieur, par exemple les cartons, palettes. La manière la plus simple d'attribuer un indicateur est de procéder de manière séquentielle pour chaque regroupement d'unités commerciales. Un regroupement uniforme d'articles commerciaux est un regroupement standard et stable d'articles commerciaux identiques. Le fabricant ou fournisseur a la possibilité d'attribuer un GTIN-13 ou GTIN-12 unique à chaque regroupement ou d'attribuer un GTIN-14 unique avec un indicateur compris entre 1 et 8. Cela signifie que les unités logistiques seront différenciées par l'indicateur uniquement. Ces GTIN à 14 chiffres incorporent le GTIN de l'article commercial

(hors clé de contrôle) contenu dans chaque regroupement. Le numéro de contrôle pour chaque GTIN-14 est alors recalculé. Les indicateurs n'ont aucune signification particulière. La structure du GTIN-14 pour les regroupements crée une capacité de numérotation supplémentaire. Les indicateurs peuvent être réutilisés.

3. Données requises dans le domaine des produits de santé

En adhérant à une organisation GS1, une entreprise reçoit un préfixe d'entreprise GS1 qui lui permet de créer des GTIN et d'avoir accès aux standards GS1. Le système GS1 a été conçu pour être utilisé dans tous les secteurs d'activité publics ou privés, de telle sorte que chaque société peut, si elle le souhaite, attribuer des GTIN à l'aide du préfixe d'entreprise GS1 fourni par une organisation membre de son choix. Certains organismes réglementaires imposent des obligations locales sur l'utilisation des GTIN dans leur juridiction.

Les attributs tels que le numéro de lot, la date de péremption, le numéro de série, etc. ajoutent de la valeur au produit comme attributs de contrôle de la production lorsqu'ils sont combinés avec le GTIN dans un code à barres GS1. Leur utilisation permet de disposer de systèmes de suivi et de traçabilité et peut contribuer à améliorer la sécurité du patient (26).

Dans les cas des produits de santé, le GTIN n'est pas suffisant pour assurer la traçabilité jusqu'au patient. Des informations comme la date de péremption, le numéro de lot sont nécessaires.

4. Numéro de lot

Un numéro de lot (identifiant de données (10)) associe un produit avec une information que l'entreprise responsable du produit considère comme pertinente pour la traçabilité de ce produit. Le numéro peut être, par exemple, un numéro de lot de production, un numéro de poste, un numéro de machine, un horaire, un code de production interne ou un numéro de version d'un logiciel. Les données sont alphanumériques. La longueur du numéro de lot est variable et peut comprendre jusqu'à 20 caractères alphanumériques.

5. Date de péremption

Souvent désignée par les appellations «date de péremption» et «date limite d'utilisation», la date de péremption (identifiant de données (17)) indique la date limite de consommation ou d'utilisation d'un produit (par exemple, pour les produits pharmaceutiques, elle indiquera la possibilité d'un risque indirect pour la santé résultant de l'inefficacité du produit après cette date). Cette date est exprimée avec au maximum six caractères numériques de structure AAMMJJ où :

AA = l'année exprimée à deux chiffres (par ex., 2003 = 03).

MM = le nombre correspondant au mois (par ex., janvier = 01).

JJ = le nombre correspondant au jour du mois en question (par ex., le deuxième jour = 02).

Selon le fabricant, la date de péremption peut avoir différents formats (JJMMAAAA, ou JJMMAA ou encore MMAAAA ou MMAA). La figure ci-dessous présente un étui de médicament, imprimé d'un datamatrix, dans lequel est encodé les mentions apparaissant sur la patte de

l'étui. On peut lire ainsi le GTIN ou PC en première ligne, la date d'expiration, puis le numéro de lot et le numéro de série.

Sur la figure 20 est illustré un étui sérialisé, avec présence du code produit à 14 chiffres dans le format GTIN, la date d'expiration en format JJ-MMM-AAAA, le numéro de lot ainsi que le numéro de série. L'ensemble de ces données est encodé dans le datamatrix.






Figure 20 Illustration d'un étuis sérialisé

6. Identification dans une hiérarchie

Il est important que les différents niveaux dans une hiérarchie (par exemple, une unité ou un emballage unitaire, un carton, une palette, etc.) soient identifiés par des GTIN différents. La règle générale est d'attribuer un GTIN différent à chaque unité distincte. Il est de la responsabilité du propriétaire de la marque ou de l'entité responsable de déterminer le(s) niveau(x) de hiérarchie auquel un GTIN doit être attribué. Typiquement tout niveau de hiérarchie qui sera tarifé, commandé ou facturé à tout point de la chaîne d'approvisionnement devra recevoir son propre GTIN. Dans certaines applications de santé cela peut aussi être enregistré et inclus dans les dossiers des patients.

Le tableau III, ci-dessous illustre les différentes hiérarchies d'unités :

Tableau III Les différentes hiérarchies des unités logistiques

Niveau	Boîte	Carton	Palette
Code	1 code GTIN 1	1 code GTIN 2	1 code GTIN 3 / SSCC
Application	unité d'achat	unité de logistique / stockage	unité d'expédition
Image			

7. Encodage dans le DATAmatrix

Pour comprendre ce que contient un datamatrix, il suffit de connaître les différents indicateurs d'applications appelés « AI ». Le nombre d'AI encodés dans un datamatrix est illimité, il en existe plus de 200 et l'ordre des informations est libre.

Le tableau IV ci-dessous donne les Indicateurs d'Application (AI) les plus couramment encodés dans le datamatrix.

Tableau IV Description des Indicateurs d'Application (AI) les plus couramment encodées dans les datamatrix

Donnée	Désignation	Format	Encodage dans datamatrix
AI (01)	packaging code NTIN14/GTIN14	14 caractères	010123456789012817220331 10A12W12321X12345678
AI (21)	Numéro de série (SN)	14 caractères	010123456789012817220331 10A12W12321X12345678
AI (11)	Date de fabrication	AAMMDD	
AI (17)	Date de péremption	AAMMDD	010123456789012817220331 10A12W12321X12345678
AI (10)	Numéro de lot	Jusqu'à 10 caractères alpha numériques parmi "A-Z", "0-9" et " _ "	010123456789012817220331 10A12W12321X12345678
AI (91)	Crypto Key (RUSSIE)	4 caractères alphanumériques	
AI (92)	Crypto No (Russie)	88 caractères alphanumériques	
AI (174)	NHRN (Portugal) National Reimbursement Number	7 chiffres	

Ainsi à la lecture du datamatrix, le AI « (xx) » sera lu avant chaque composant encodé dans le datamatrix, permettant d'identifier les caractéristiques dans le code. En figure 21, un exemple de datamatrix avec le code d'un médicament.



(01)05901234560016 (17)170628 (10) ABCD1234 (21) SN123456

Figure 21 Encodage d'un médicament dans un datamatrix

C. Serial Shipping Container Code (SSCC)

Comme vu précédemment dans le chapitre B, les unités logistiques standards (étuis, carton, palette), sont identifiées par le code GTIN. Pour distinguer les trois unités logistiques, il est possible d'attribuer un nouveau GTIN, ou appliquer un indicateur logistique en première position.

Pour codifier une unité d'expédition, c'est-à-dire l'unité composée pour le transport (carton, palette), on utilise le code SSCC code séquentiel de colis (Serial Shipping Container Code) à 18 chiffres. Il permet d'identifier de manière unique, l'unité d'expédition. Ci-dessous la figure 22 présente un exemple d'identification carton et/ou palette. Le code SSCC permet la traçabilité de l'unité d'expédition.



Figure 22 Exemple d'un code SSCC apposé sur une palette

Après avoir expliqué l'origine des numéros uniques attribués aux unités logistiques et aux unités d'expédition, la partie suivante va illustrer, la création, la gestion et la vérification de ces numéros.

D. Track and Trace : Explication des différents niveaux

Les produits manufacturés sont tracés en aval (Tracking) de façon unitaire du point de production au travers des grossistes et distributeurs jusqu'au point final de la supply chain. Inversement, lorsque l'on doit remonter l'historique d'un produit dans le cas d'un rappel ou d'une contrefaçon, on doit effectuer une requête de traçabilité (Tracing). Le Track and Trace est l'ensemble des deux processus.

Le système de sérialisation et agrégation nécessite une gestion de la traçabilité sur plusieurs niveaux de 1 à 5. Le niveau 1, qui représente la ligne de production et qui comprend les équipements, le niveau 2 qui correspond au logiciel de ligne et qui pilote les équipements, le niveau 3 qui correspond au serveur, le niveau 4 qui fait référence à la plateforme de génération des numéros de série, puis le niveau 5 qui correspond au système de vérification. On utilise la gestion Track and Trace qui va gérer les données de la ligne de production jusqu'aux autorités de régulation.

1. Le niveau 1 : Appareils de la ligne

Le niveau 1 correspond au niveau de « l'appareil ». Il s'agit de l'équipement contenant le matériel de sérialisation et agrégation. La figure 23 illustre un exemple d'appareil de sérialisation, ainsi qu'un exemple d'appareil d'agrégation. Le niveau représente les différentes fonctionnalités évoquées précédemment : impression des GTIN et agrégations des numéros de série par groupe d'unité de logistique.



**Machine de sérialisation
MV 70 - INEL**



**Machine d'agrégation
Scan Lite + Imprimante
ZEBRA intégrée**

Figure 23 Exemple de deux appareils de sérialisation et agrégation

2. Le niveau 2 : Logiciel de ligne

Le niveau 2 fait référence au logiciel de ligne, matérialisé par le PC de ligne, qui gère la sérialisation et l'agrégation de la production, mais également au logiciel de vision, implémenté dans l'appareil de sérialisation et l'appareil d'agrégation, qui permet la lecture des codes uniques et également de vérifier la présence des étiquettes d'inviolabilité.

Il permet également la gestion des fonctions de lot, la déclaration des données, la visualisation du statut des lignes. Au niveau de la sérialisation, le logiciel de ligne supervise le système de vision, d'impression et de vérification. Au niveau de l'agrégation, il supervise le système de vision et de vérification, l'impression d'étiquettes carton et étiquettes palettes personnalisables, avec les GTIN et SSCC correspondants. Le logiciel de ligne de niveau 2 est connecté au logiciel de site de niveau 3. Une communication très fréquente entre les deux niveaux permet une synchronisation des données entre les deux logiciels.

3. Le niveau 3 : logiciel de site

Le niveau 3 intervient au niveau du logiciel site, qui gère le processus de sérialisation. Le niveau 3 correspond à une solution complète pour gérer la production de l'ensemble de l'usine et préparer les données de sérialisation pour les rapports aux autorités nationales et internationales.

Le logiciel de site permet au niveau du PC : de faire la connexion entre l'ERP de production (SAP) et le système de sérialisation agrégation (OCV). C'est par ce niveau, qu'a lieu l'interface et les échanges entre SAP et OCV, pour redescendre toutes les informations nécessaires au lot de production contenues dans SAP.

Le niveau 3 permet la communication entre le niveau 2 et les niveaux 4 et 5.

4. Niveau 4 : Trace Link

Aujourd'hui, c'est Trace Link avec ses 1327 clients demandeurs ainsi que ses 18,6 billions de numéros de série commissionnés, qui permet de répondre aux exigences de conformités demandées par les laboratoires fabricants. TraceLink correspond au niveau 4 du système de traçabilité.

Trace Link est la plateforme qui permet de :

- Générer des numéros de séries et réapprovisionner automatiquement les pools.
- Assurer une hiérarchie d'agrégation en maintenant des relations parents-enfants entre les différents niveaux d'emballage.
- Donner accès aux données de sérialisation et les vérifier
- Effectuer la déclaration du numéro de série, identifier rapidement l'inventaire et le statut du numéro de série par produit ainsi que l'emplacement (27).

5. Niveau 5 : Systèmes de vérification

Lorsque le médicament quitte le site de fabrication, il porte un numéro de série unique. Avant d'être dispensé au patient, ce numéro est vérifié. Il est vérifié par une plateforme de vérification. Cette plateforme charge les numéros de séries générés dans les répertoires nationaux et vérifie leur conformité. La figure 24 ci-dessous illustre le flux de vérification en sortie de site de fabrication :

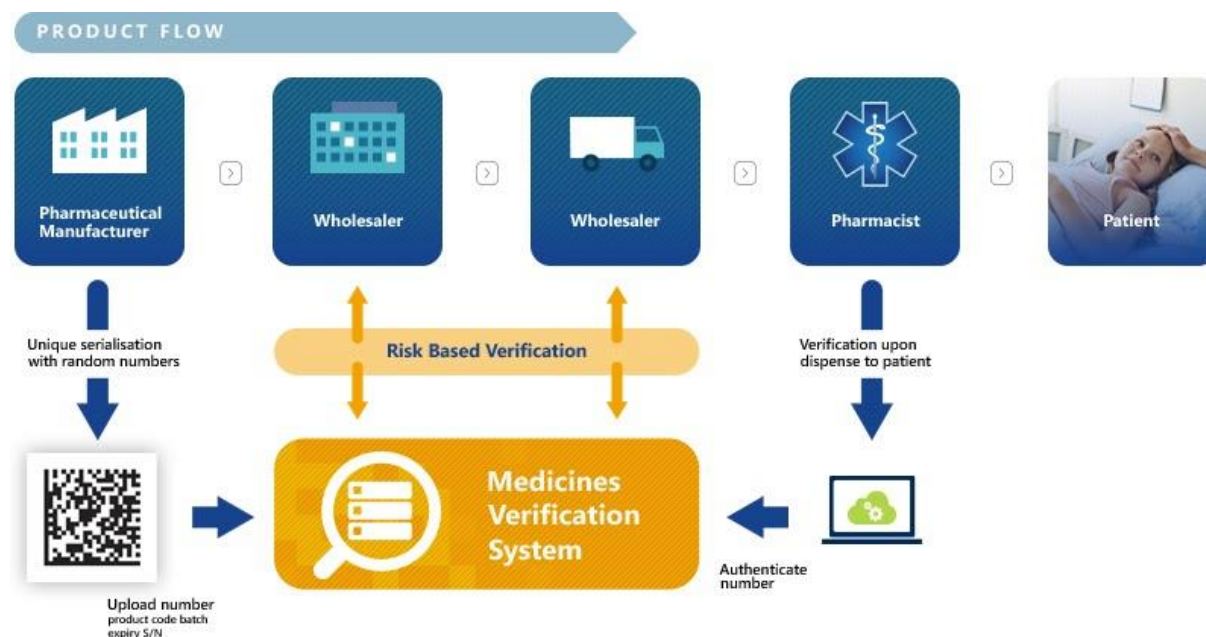


Figure 24 Vérification par la Medicines Verification System (MVS) dans le flux du produit

Il existe deux plateformes de vérification des numéros de série. La plateforme européenne ainsi que la plateforme nationale.

La plateforme européenne EMVO est une organisation sans but lucratif qui représente les différents acteurs de la chaîne de distribution légale du médicament en Europe. L'EMVO est en charge de l'implémentation du Système européen de vérification des médicaments (EMVS, ou Hub Européen). L'EMVS est conforme aux spécifications de la directive européenne sur les médicaments falsifiés (FMD) et au règlement délégué (DR). La connexion des titulaires d'AMM ou de leurs représentants au Hub européen ne peut se faire qu'après la phase d'enregistrement auprès de l'EMVO (28).

La plateforme nationale également appelée NMVO (National medicines vérification Organisation) est propriétaire du système de vérification NMVS (National medicines verification system). Chaque pays européen doit mettre en œuvre un système national de vérification. L'objectif principal du NMVS est de servir de plateforme de vérification, que les pharmacies ou autres parties enregistrées, tels que les grossistes, les hôpitaux, utilisent pour vérifier l'authenticité d'un produit. La figure 25 ci-dessous présente les interactions entre les différents systèmes de vérification :

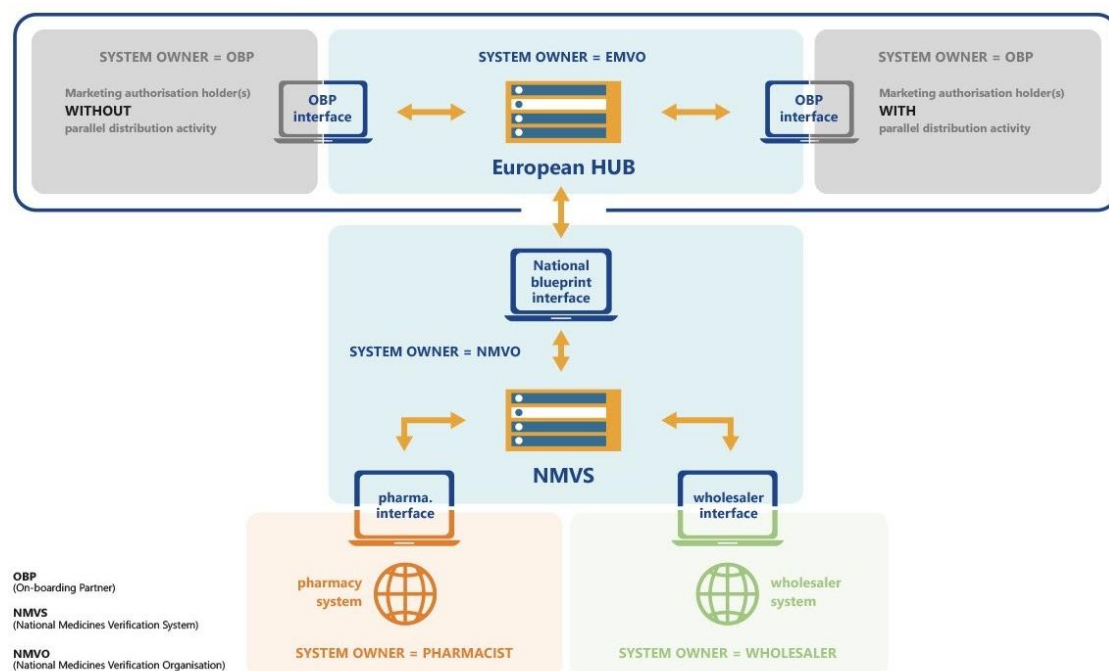


Figure 25 Vérification par la Medicines Verification System (MVS) dans le flux du produit

Ce système de vérification correspond au niveau 5 du processus de sérialisation-agrégation. Une fois les numéros de séries générés par TraceLink, les deux plateformes vérifient la conformité du data et du SN, et émettent des alertes en cas de non-conformité.

Pour mettre en place le système de vérification en France, il faut :

Tout d'abord, la phase 1 avec la mise en place initiale du MVO. Durant cette phase, toutes les spécifications de médicaments français ont été revus, les exploitants pour la phase 2 ont été choisis et les éditeurs de logiciels (pharmacie, hôpitaux, dépositaires et grossistes) ont à disposition l'interface service web. Les premiers exploitants ont la possibilité de produire les médicaments sérialisés et sont capables de charger les données au Hub européens. La connexion entre le Hub européen et l'NMVS est établie.

Durant la phase 2, présentée en figure 26, les flux d'informations sont testés entre les exploitants et les distributeurs parallèles. Durant cette phase, les premiers médicaments sérialisés ont été fabriqués et les données sont récupérées par le NMVS.

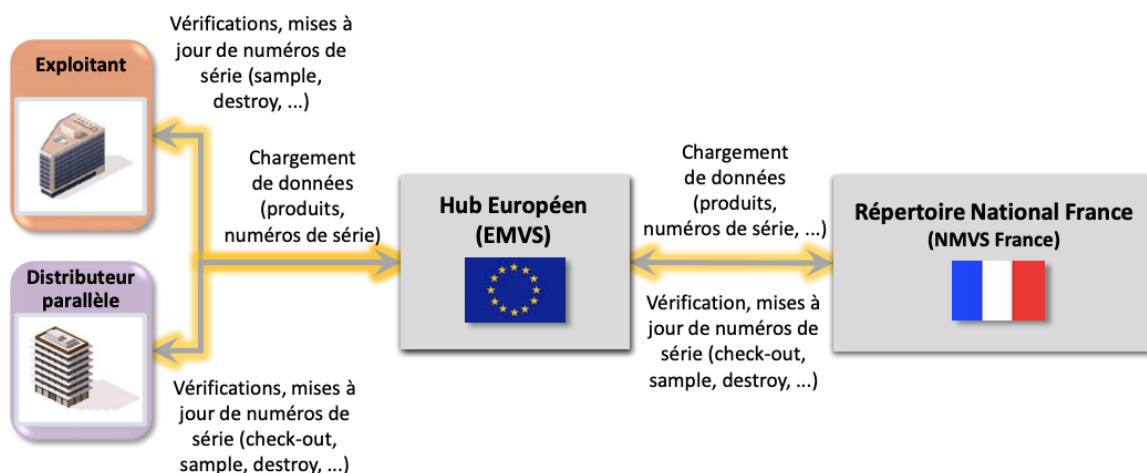


Figure 26 Phase 2 mise en place vérification du système sérialisation agrégation

Lors de la phase 3, les flux d'informations sont testés du début à la fin, c'est à dire jusqu'au hôpitaux, grossistes et dépositaires, comme le montre la figure 27.

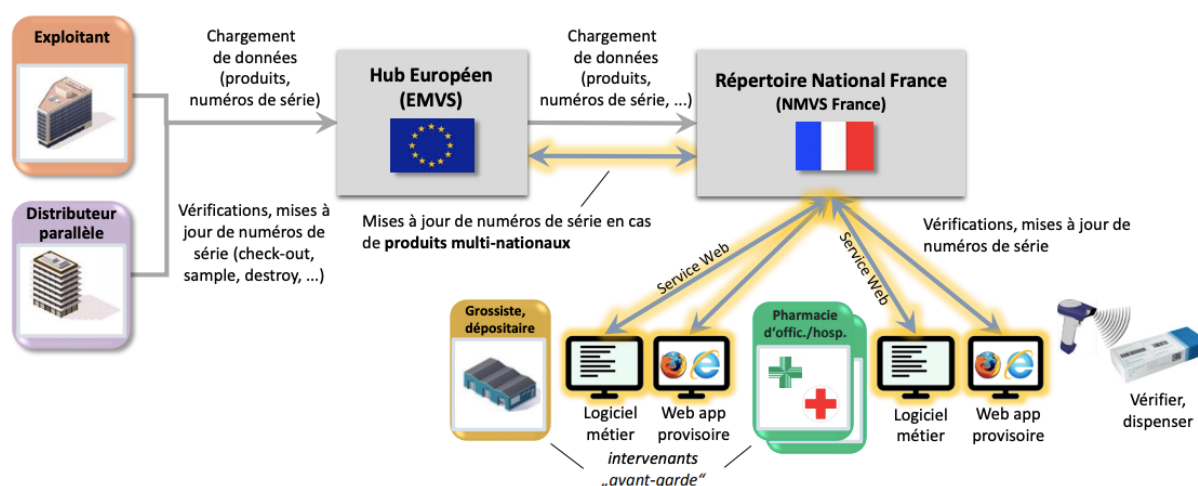


Figure 27 Phase 3 mise en place vérification du système sérialisation agrégation

Les médicaments sérialisés arrivent en pharmacie, qui peuvent les vérifier et les dispenser.

Pendant la phase 4, l'échange d'informations avec les différents logiciels métier est testé. Tous les éditeurs de logiciels métier ont connecté leurs systèmes avec les services web du NMVS. Les nouvelles versions des logiciels métier ont été installées chez la quasi-totalité des pharmacies, hôpitaux, grossistes et dépositaires. Tous les utilisateurs ont été formés.

La phase 5 est l'étape finale, illustrée en figure 28, avec l'installation dans chaque officine, grossistes, hôpitaux, dépositaires des logiciels métier ainsi que la vérification des médicaments. La quasi-totalité des médicaments sur le marché français est sérialisée (25).

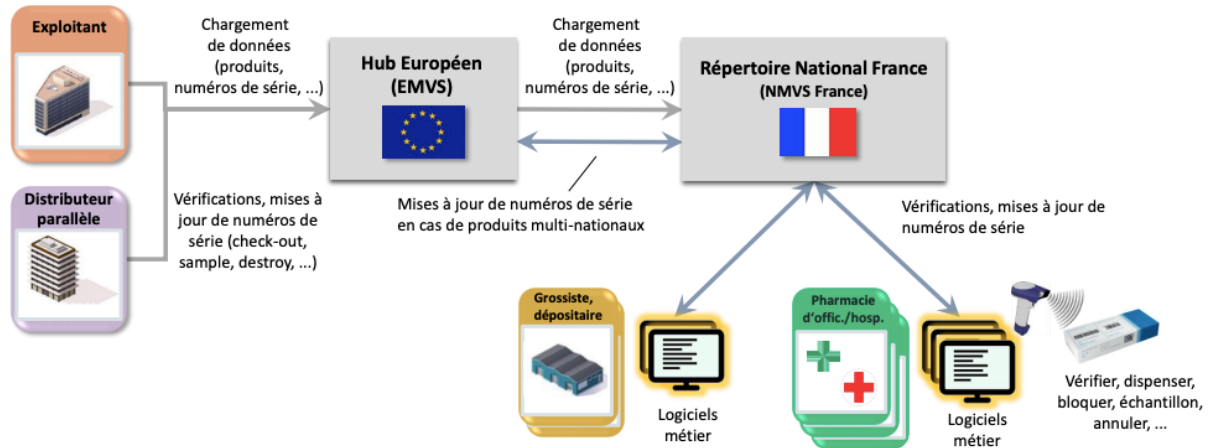


Figure 28 Phase 5 mise en place vérification du système sérialisation agrégation

E. Conclusion de la deuxième partie

La directive et le règlement délégués sont établis, ils demandent de mettre en place un identifiant unique sur les boîtes de médicaments, d'introduire les étiquettes d'inviolabilité et d'assurer la traçabilité des boîtes de médicaments.

- Pour assurer la mise en place d'un identifiant unique, il faut installer un système de sérialisation. Le système de sérialisation nécessite une machine, pilotée par un serveur et liée à un automate. C'est ce système qui va permettre d'imprimer les numéros de série envoyés depuis une plateforme via le serveur pour les informations à imprimer, et via l'automate pour l'impression. Le système va également vérifier la conformité des numéros de séries via une caméra.
- Pour instaurer les étiquettes d'inviolabilité, c'est le système de sérialisation qui sera également utilisé, car son automate va déposer les étiquettes Temper Evident (TE) sur la boîte, et la caméra va vérifier la présence.
- Pour instaurer la traçabilité d'un médicament, il faut suivre une règle d'identification, celle du standard GS1 qui permet d'identifier l'unité de stockage (étuis, carton, palette). Chaque unité possède un GTIN qui lui est propre. Pour assurer la traçabilité entre l'étuis et le carton, il faut relier les numéros de séries imprimés sur les étuis à un numéro de série imprimé sur le carton. De la même manière pour relier le carton à la palette. C'est ce qu'on appelle l'agrégation. Pour suivre la traçabilité, il faut utiliser le track and Trace. Celui-ci est présent à tous les niveaux du niveau 1 au niveau 5 et permet le transfert d'information, depuis la plateforme génératrice de code, jusqu'à la ligne de conditionnement avec impression et lecture de ces codes, jusqu'à la vérification via les instances réglementaires nationales et européennes.

La troisième partie va décrire comment les mettre les éléments en place, de l'installation des équipements jusqu'au redémarrage de la ligne, en passant par les étapes de qualifications. L'installation de l'anti contrefaçon est gérée comme un projet sur les site industriels pharmaceutiques. La gestion de projet nécessite la mise en place d'une équipe, la définition des rôles, le suivi des tâches. Les tâches doivent être classifiées par ordre de priorité, et réalisées selon un planning établi...

III. TROISIEME PARTIE : DEPLOIEMENT SUR LIGNE

Cette ultime partie traite d'un cas pratique particulier réalisé sur le site de Pierre Fabre Médicament, à Pau. L'objectif est de mettre en place un système de production (système automatisé et informatisé) conforme aux exigences réglementaires de sérialisation et d'agrégation sur les différents marchés.

Ce cas pratique est la mise en place d'un nouveau système de sérialisation sur une ligne manuelle de conditionnement. Un « nouveau » système, car une solution de sérialisation est déjà en place mais ne répond pas aux exigences réglementaires attendues. Ce cas est appelé « particulier », car toute la mécanique en place sera réutilisée, et la nouvelle partie logiciel et automate sera implémentée.

A. ETAT DES LIEUX

1. Contexte du changement

Pierre Fabre Médicament à Pau est un site pharmaceutique spécialisé dans le remplissage aseptique sous isolateurs de produits anti-cancéreux cytotoxiques et biotechnologiques, en flacons sous forme liquide ou lyophilisée, en ampoules et en seringues.

Ces produits à forte valeur ajoutée nécessitent du matériel de haute technologie et un savoir-faire aujourd'hui reconnu à l'international. En effet, les produits sont commercialisés sur les marchés européens, américains, japonais, brésiliens ce qui implique pour la société d'être certifié par les agences de ces différents pays : ANSM (France), EMEA (Europe), FDA (Etats-Unis), PMDA (Japon) et ANVISA (Brésil). De plus, le site fabrique peu de produits Pierre Fabre, l'essentiel des produits étant destiné à des laboratoires extérieurs. Cette spécificité donne au site le statut de façonnier (sous-traitant) et lui vaut d'être souvent visité ou audité.

API compte plus de 200 employés et se divise en 2 sites séparés géographiquement et historiquement :

- ➔ API 1, créé en 1991, qui regroupe 6 ateliers de production
- ➔ API 2, créé en 2005, qui lui regroupe 3 ateliers de production

Le site de Pau est constitué de 2 lignes de conditionnement et 1 ligne d'étiquetage pour l'ensemble des 9 ateliers de fabrication de produits stériles :

- 1 ligne manuelle avec le système de sérialisation et agrégation Laetus en place
- 1 ligne automatique avec le système de sérialisation et agrégation Laetus en place

Pour répondre à la nouvelle réglementation Russe, la ligne manuelle de conditionnement doit être modifiée pour permettre l'agrégation jusqu'à la palette ainsi que l'impression du data matrix russe. Les lignes sont déjà équipées d'un système de sérialisation agrégation Laetus, permettant une agrégation jusqu'à la caisse uniquement, et ne disposant pas de système d'impression et de vérification du data matrix possédant le cryptocode russe. La figure 29 ci-dessous illustre un cryptocode :



Figure 29 Illustration d'un cryptocode russe

La réglementation RUSSIE, en vigueur le 1er Juillet 2020, demande une sérialisation et agrégation jusqu'à la palette des produits. Avec en parallèle un renforcement de la sécurité via l'impression d'un cryptocode. D'après les amendements aux règlements sur le système de surveillance de la circulation des médicaments humains du gouvernement de la Fédération de Russie :

“un outil matériel/logiciel de cryptage (cryptographique), qui comprend un outil technique de vérification des codes de vérification, pour lequel le Service fédéral de sécurité de la Fédération de Russie a délivré un document sur sa conformité aux exigences établies pour les moyens de cryptage (cryptographiques) de la protection des informations en vigueur concernant les moyens de cryptage (cryptographiques), destiné à la vérification des codes d'étiquetage et utilisé par les sujets de la circulation des médicaments pour l'échange d'informations avec le système de surveillance concernant la création des informations dans le cadre du retrait des médicaments du marché et le téléchargement des informations appropriées vers ledit système”

Ce besoin se traduit par le passage d'un datamatrix de dimension 27x27 à 36x36, rendant les caméras actuelles incompatibles. Cela nécessite également un nouveau flux de données entre les niveaux L4 et L5, c'est à dire entre Tracelink et les réglementaires. La conséquence est qu'une partie des équipements doivent être changés, et qu'un nouveau système d'agrégation jusqu'à la palette doit être installé.

L'enjeu du projet est la mise en fonctionnement d'un nouveau système de sérialisation et d'agrégation sur une ligne de conditionnement manuelle, en lieu et place du système STTS Laetus déjà opérationnel. Ce système, appelé « OCV » est fourni par la société italienne SEA Vision. Cette solution doit permettre de réaliser l'agrégation à destination du marché Russe. Le besoin comprend pour cette ligne la mise à niveau de la machine INEL MV70 existante et l'installation d'une machine d'agrégation manuelle (Scan Lite).

Les objectifs du projet sont la mise en place des infrastructures nécessaires aux tests et à la qualification de la solution, ainsi que pour son fonctionnement. On parle d'environnements :

- De recette
- De qualification
- De production

Et d'interfaces :

- Entre SAP (Systems, Applications and Products for data processing) et OCV : SAP (est un ERP (progiciel de gestion intégrée) qui permet de gérer les flux de matière et produit sur un site de production. C'est un outil logistique qui informe sur les stocks et permet de réaliser les plannings de production. L'interface entre SAP et OCV va descendre les données nécessaires à l'ordre de production dans le logiciel de sérialisation.
- Entre OCV et TraceLink : pour la descente des numéros de séries générés par TraceLink, et des cryptocodes émanant de la cryptobox RUSSE.

Il existe plusieurs contraintes dans l'exécution du projet :

- Ne pas perturber les flux actuels par une surcharge des données
- Valider l'interaction avec les différents softwares de projet « Sérialisation »
- Valider la présence des ordres de production en simultanée sur les deux bases (sérialisation et agrégation)
- Valider que deux systèmes puissent dialoguer avec TraceLink (gestion des SN et SSCC)
- Prendre en compte que deux fichiers .xml seront générés pour le même ordre de production dans deux bases différentes (bases Laetus et agrégation)
- Immobilisation des lignes : elle devra se faire dans un minimum de temps
- Timing : les équipements devront être opérationnels le plus tôt possible pour subvenir aux besoins de réapprovisionnement des produits destinés à la RUSSIE qui pourraient tomber en rupture dès début 2020 (initialement puis reporté en Juillet 2020 suite à la crise sanitaire du Covid)

Ainsi, en plus d'installer une nouvelle solution de sérialisation-agrégation, cette solution doit être intégrée dans une installation mécanique déjà en place. Pour des raisons économiques, la nouvelle implémentation est réalisée uniquement sur la ligne manuelle de conditionnement. Cela rajoute une complexité dans la gestion des lignes car les deux systèmes sont traités différemment.

2. Expression du besoin

Pour résumer, il existe une ligne de conditionnement déjà équipée d'un système de sérialisation illustrée en figure 30 .

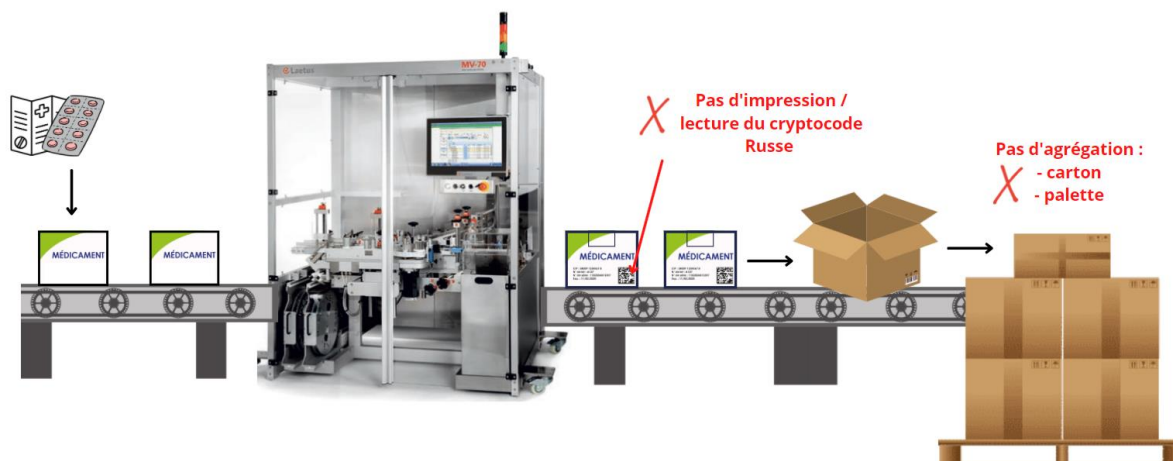


Figure 30 Situation initiale du système de sérialisation LAETUS

Pour passer de la situation initiale à la situation recherchée, les tâches suivantes doivent être réalisées :

- Retirer le logiciel et l'automate Laetus de la machine de sérialisation
- Implémenter le logiciel et l'automate Sea vision dans la machine Laetus permettant l'impression et la lecture des cryptocode Russe
- Intégrer en bout de ligne, la machine d'agrégation Sea Vision permettant d'agréger jusqu'à la palette.

La situation recherchée est illustrée en figure 31.

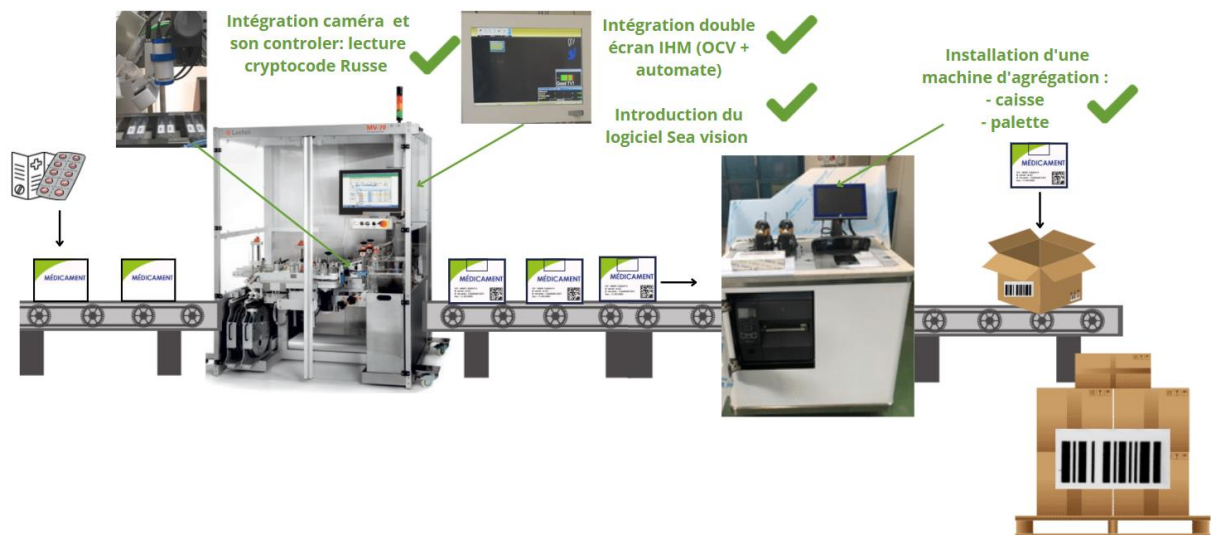


Figure 31 Situation recherchée du système de sérialisation agrégation SEA VISION

L'initiation du projet est à la demande du groupe Pierre Fabre. Pour ce faire, une équipe projet doit être montée à l'échelle du groupe et à l'échelle du site. Une réunion de lancement a lieu sur le site concerné, afin d'exposer le contexte, les besoins, le planning, l'équipe et l'estimation des ressources. L'organisation de l'installation de la solution de sérialisation – agrégation, est à la charge du chef de projet. La gestion du projet est décrite dans la sous-partie suivante.

B. PRÉSENTATION DE LA SOLUTION SEA VISION

1. Généralités

Le choix du fournisseur s'est basé sur l'investissement le moins élevé à court terme et le plus optimisé à long terme (frais upgrade limités). D'après le LEEM, le coût moyen pour adapter une seule ligne de production au dispositif de sérialisation à la boîte est de 200 000 à 400 000 euros. De plus, la solution Sea Vision était la seule solution fonctionnelle connue en mi-2019 pour la RUSSIE permettant de garantir l'échéance 2020.

La solution Sea Vision est composée de 4 modules, s'adaptant aux différents besoins du flux de production de l'entreprise :

- Une application serveur de niveau 4
- Une application serveur de site
- Un Line Manager par ligne de production
- Un système de vision OVC pour la gestion de la sérialisation et de l'agrégation.

La solution Sea Vision est divisée en deux parties. La partie Système Informatisé (SI) dédiée au périmètre logiciel (application au niveau site - niveau 3). La partie Système Automatisé (SA) dédiée au périmètre équipement et automatisation (application au niveau de la ligne de production et ses composants - niveaux 1 et 2).

Dans la partie système automatisé, on distingue deux systèmes :

Le système de sérialisation INEL dans lequel a été intégré un système OCV (hardware et software) avec des caméras Sea Vision et un système Automation gérant :

- Le système de dépose des vignettes, avec possibilité d'impression sur les vignettes.
- Un système d'impression et de relecture (Datamatrix encodé et mentions lisibles)
- Un système de dépose d'étiquettes Témoin d'Effraction
- Un système de contrôle (vignette, TE...) et d'éjection des défauts

Dans la partie informatisée on retrouve le système de gestion connecté au serveur et à la base de données permettant différentes fonctions de gestion selon leur configuration :

- Line Client : est installé sur l'ordinateur de ligne et est dédié aux fonctions de production (lancement/clôture d'un lot, retraitement manuel...)
- Off line Client : est installé sur les ordinateurs de bureau des personnes concernées pour les fonctions à distance (création de recettes, export des données de sérialisation)

Le serveur Sea Vision communique avec TraceLink pour l'approvisionnement des numéros de série par rapport à un GTIN de produit, et crée lui-même les codes SSCC pour les caisses et les palettes suivant un range défini par Pierre Fabre. Sea Vision est intégré dans le flux de gestion de SAP afin de récupérer les ordres de production.

Pour réaliser la sérialisation sur le module déjà en place, le système OCV est intégré avec 2 caméras. Une caméra pour la lecture de l'impression, et une caméra pour le contrôle de la présence des étiquettes d'inviolabilité. Le système pilote une imprimante qui réalise l'impression sur les étuis. Un scanner est également installé permettant le décomissionnement des articles.

Le commissionnement est le fait d'attribuer un numéro de série conforme appartenant à la base de données. Le décomissionnement est le fait de retirer le numéro de série qui a été attribué à un étui, et le rendre à la base de données. Le fait de retirer un numéro est réalisé de manière virtuelle informatisée et également physiquement, en détruisant l'étui imprimé portant le code.

Pour réaliser l'agrégation manuelle, un mode d'agrégation Scan Lite est installé en bout de ligne, avec lecture des codes des étuis avant insertion dans la caisse. La station pilote une imprimante pour l'édition des étiquettes caisse et palette. L'ensemble du système répond aux exigences 21CFR part 11.

2. Les différents niveaux appliqués au site de Pau

La figure 32 illustre les différents niveaux comme expliqué en partie II chapitre D. On peut voir que le niveau 1 correspond aux équipements, et le niveau 2 au logiciel de ligne. Le niveau 3 fait référence au serveur du site, le niveau 4 à la plateforme de génération des numéros de série, et le niveau 5 au système de vérification des numéros, en communication avec les répertoires nationaux.

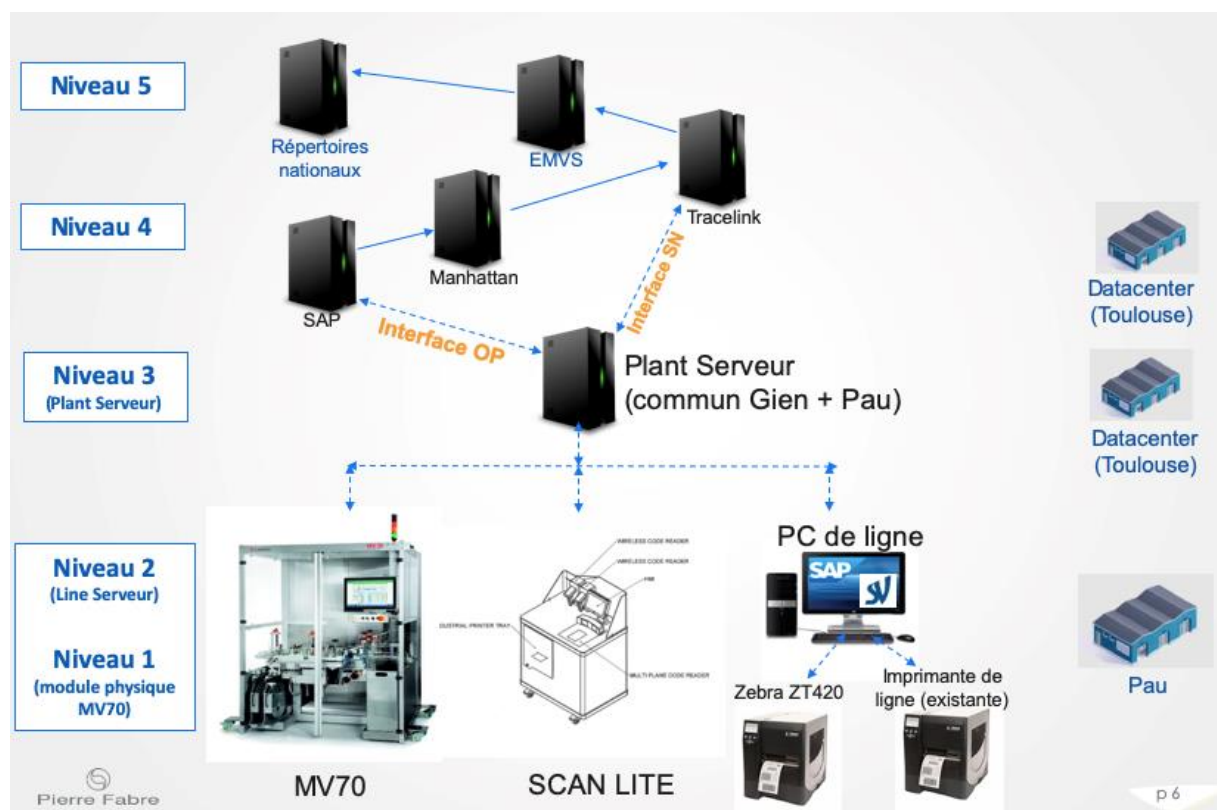


Figure 32 Les différents niveaux de Track and Trace appliqués sur le site de Pau

La figure 32 a été construite avec le fournisseur Sea Vision, qui à partir de son modèle standard présenté en figure 33, a recrée un schéma adapté au site de production Pierre Fabre.

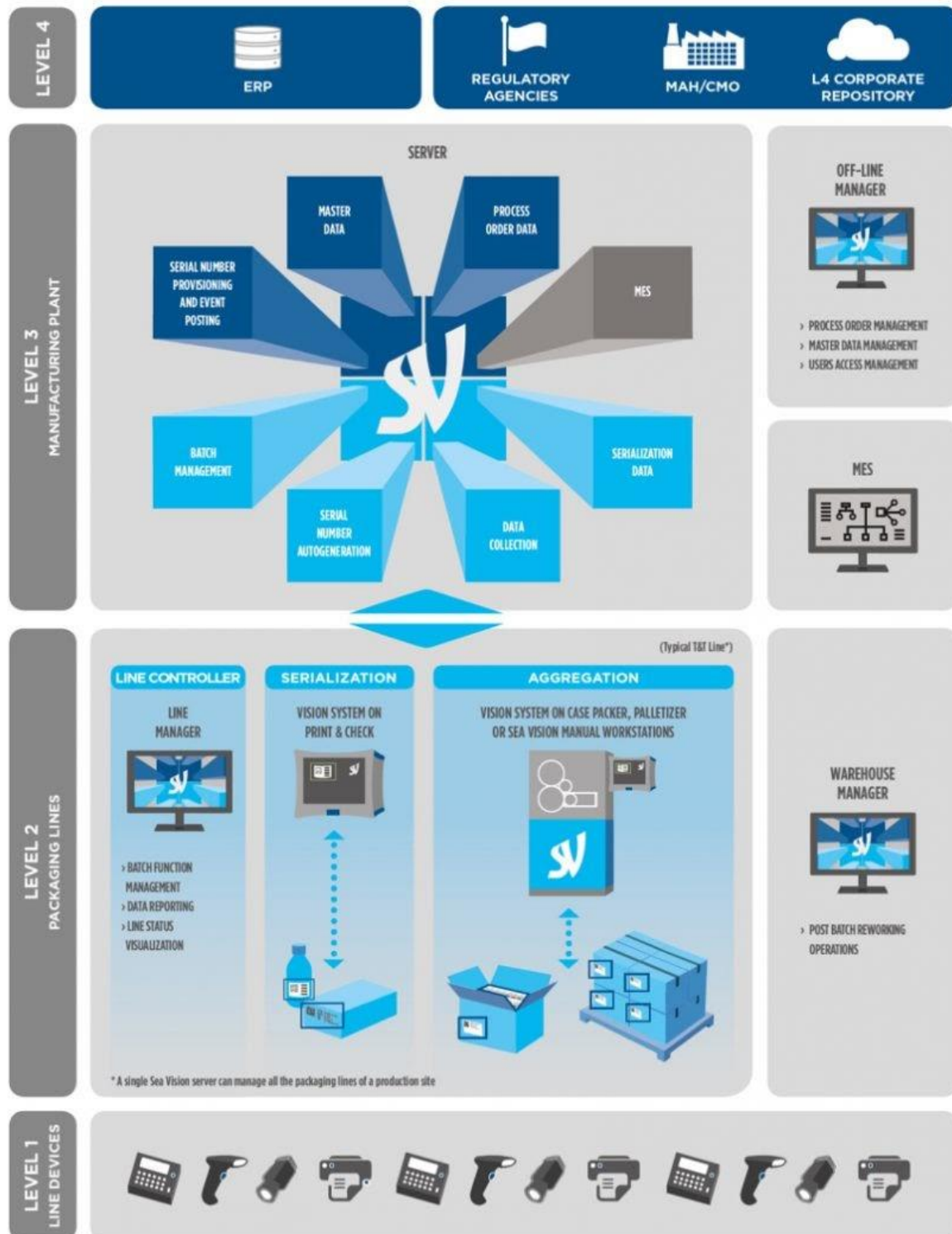


Figure 33 Les différents niveaux de Track and Trace proposés par SEA VISION

3. Fonctionnement : application des différents niveaux à la solution Sea Vision

Le Track and Trace est le fait de suivre le cycle de vie d'un produit de commissionnement jusqu'à sa fin de vie, c'est-à-dire sa dispensation ou sa destruction. Le processus commence par le pré-commissionnement, c'est-à-dire la préparation des masters data puis le lancement du lot de fabrication et la préparation des numéros de série associés.

Le plus souvent, les niveaux 1 et 2 se confondent car l'un ne fonctionne pas sans l'autre. Le système OCV est installé sur le module de sérialisation et sur le module d'agrégation avec 2 caméras. Une caméra pour la lecture de l'impression sur l'étui comme présenté en figure 34, et une caméra pour le contrôle de l'étiquette d'inviolabilité. Le système pilote une imprimante pour l'impression des données sur l'étui. Une caméra est installée sur le mode d'agrégation pour lire les numéros de série des étuis et les agréger entre eux. Un scanner est raccordé à la station d'agrégation pour gérer l'agrégation des caisses et des palettes.

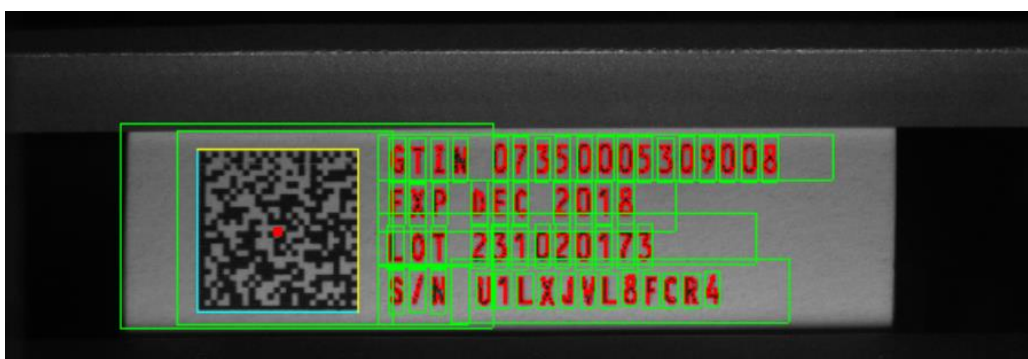


Figure 34 Image de contrôle des caractères de la caméra

Le serveur SVS récupère les données de SAP pour générer les ordres de production. Il récupère toutes les informations à imprimer et à vérifier en fonction du produit qui sera conditionné. Les principales fonctions de la ligne correspondant au niveau 2 sont la gestion du début et de la fin des lots avec génération de rapports personnalisés. Le niveau 2 correspond également au système de vision : caméra de lecture des numéros de série, caméra de détection de présence de l'étiquette d'inviolabilité. Le système communique avec des automates via une interface numérique en temps réel. Grâce à un échange de signaux, un processus de mise hors service automatique est réalisé lorsque d'un produit est jugé non conforme par la machine (mauvaise impression, absence d'étiquette d'inviolabilité).

Concernant le niveau 3, le serveur de site SVS crée lui-même les codes SSCC pour les caisses et les palettes. Le Niveau 3 gère également les lots et permet la gestion centralisée des opérations de lot sur les machines et les systèmes de vision. C'est dans ce niveau des numéros de séries sont auto générés lorsque la configuration le demande (cf. niveau 4), et qu'ils sont exportés vers les systèmes de ligne (têtes d'impression). Il coordonne également la récolte des données (compteurs, alarmes).

Pour le niveau 4, le serveur de site Sea Vision (SVS) communique avec Tracelink pour l'approvisionnement des numéros de série par rapport à un GTIN de produits définis. Le centre européen (EMVO) est le dépositaire chargé de collecter les numéros de série auprès des différents fabricants et de les mettre à la disposition du centre national de chaque pays

(NMVO). Il y a deux scénarios possibles : soit le fabricant (Pierre Fabre) utilise le serveur de Sea Vision pour générer les numéros de série et les afficher directement sur le Hub européen, soit les numéros de série sont générés et postés par un logiciel externe (ex : Tracelink) où le site de fabrication est interfacé avec cette plateforme via Sea Vision. Dans ce cas, Sea Vision est chargé de télécharger les numéros de série générés par le logiciel externe et de les renvoyer à la plateforme européenne. En effet, lorsque le fabricant n'est pas propriétaire des produits qu'il fabrique, mais qu'il est sous-traitant, c'est au client de décider quelle plateforme sera utilisée pour générer les numéros de série, comme montré par la figure 36.

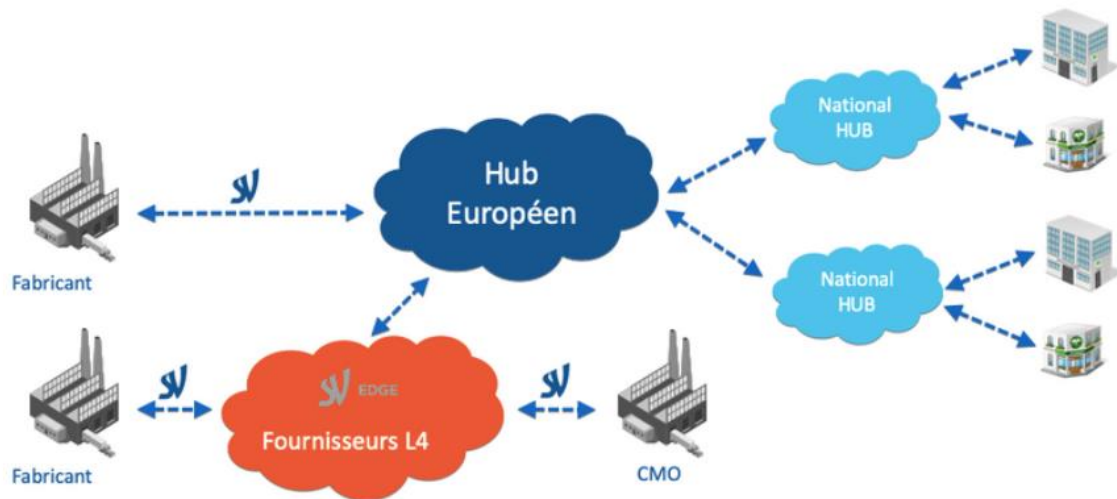


Figure 35 Echanges entre la solution sérialisation et les autorités

Il y a plusieurs manières de demander des numéros de série :

- En mode asynchrone : un seuil est configuré (une combinaison du préfixe de l'entreprise et du code de référence est donnée au préalable) et le système redemande automatiquement des numéros lorsque le seuil est atteint.
- En mode synchrone : au démarrage du lot, le nombre de cartons à produire est spécifié, un approvisionnement est réalisé avec le nombre de numéro de série demandé pour produire le lot précisément.
- En mode manuel : l'opérateur demande au système un nombre de numéro de série qu'il choisit.

Les hôpitaux ou pharmacies vérifieront l'authenticité des numéros de séries en contrôlant l'appartenance du produit distribué dans la base de données nationale du HUB. Ils devront par la suite déclasser le produit, afin qu'il ne puisse plus être réutilisé.

Enfin, le niveau 5 correspond aux organismes nationaux et européen de réglementation.

C. GESTION DU PROJET

1. Lancement du projet

Afin de mener à bien le projet et de respecter les échéances, une préparation en amont des équipes et du planning est nécessaire. En premier lieu, il est important d'informer la direction afin que chaque responsable donne de la disponibilité aux membres de leurs équipes concernées par le projet.

Le lancement est donné par le siège qui informe la direction du site. Le site désigne un référent ainsi qu'un responsable de projet. Une équipe est montée au niveau du siège qui aura pour but de suivre l'évolution de l'avancement du projet de l'équipe site.

Une présentation du lancement du projet est présentée au comité de direction.

2. Déroulement du projet

Toute la partie conception, budgétaire et sélection des différents fournisseurs est à la charge du groupe et comporte de nombreux challenges : la sérialisation agrégation est un marché émergent avec des fournisseurs émergents. Le prix des médicaments reste le même, mais sont produits avec des équipements plus coûteux et nécessitant une ressource plus importante. Cela nécessite de trouver le meilleur fournisseur qualité prix. De plus, avec les mises à jour de la réglementation, les dates d'implémentations changent et les stratégies des pays aussi.

Ces tâches sont déjà établies avant l'initiation du projet sur le site concerné. A partir du moment où le projet est lancé, le déroulement des étapes est à la charge du chef de projet du site. Les différentes étapes sont décrites via la figure 37 :

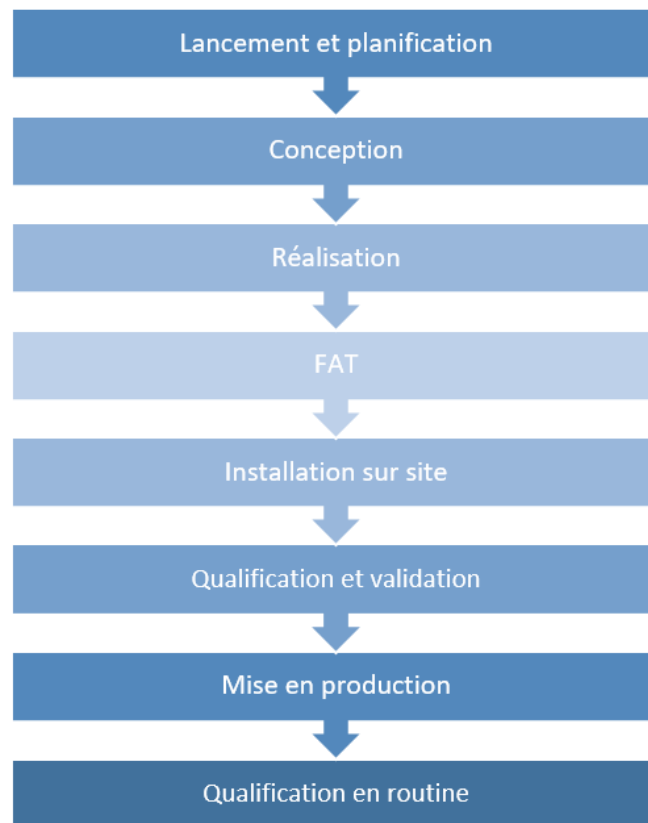


Figure 36 Etapes de déroulement du projet

Une fois la réunion de lancement présentée, la conception est rediscutée avec le site en question, qui détient l'expertise de son activité (connaissance des procédés de fabrications, gestion des locaux, gestion des travaux neufs, taille des productions, gestion du personnel). Ces points sont abordés lors de comités hebdomadaires entre l'équipe groupe et l'équipe site. La réalisation est à la charge du site, toujours supervisée par le groupe. Une fois les équipes et le planning déterminés, une FAT (Factory Acceptance Test) est réalisée. La FAT est la réception de la machine dans l'usine de production. L'équipe projet se déplace dans l'usine dans laquelle la machine a été fabriquée en présence des fournisseurs, et approuve le fonctionnement sur place. La FAT comprend différents tests d'exécution, et l'approbation de l'ensemble de la documentation machine. C'est lorsque la FAT est approuvée, que l'envoi de la machine sur le site est programmé. Une fois la machine réceptionnée sur le site, des qualifications d'installation, opérationnelles et de performance sont exécutées. Ces étapes seront détaillées dans la partie qualification validation.

En parallèle, chaque secteur nécessaire au bon déroulement du projet travaille sur leurs différentes tâches. Un référent par secteur est responsable des actions, il fait partie de l'équipe projet.

3. L'équipe projet

Comme écrit précédemment, les responsables de chaque secteur désignent un référent pour le projet, en accord avec la charge de travail estimée pour chaque service. Une fois l'équipe montée, il est nécessaire de définir précisément les tâches de chacun. La figure 38 présente l'organigramme à établir pour former l'équipe projet :

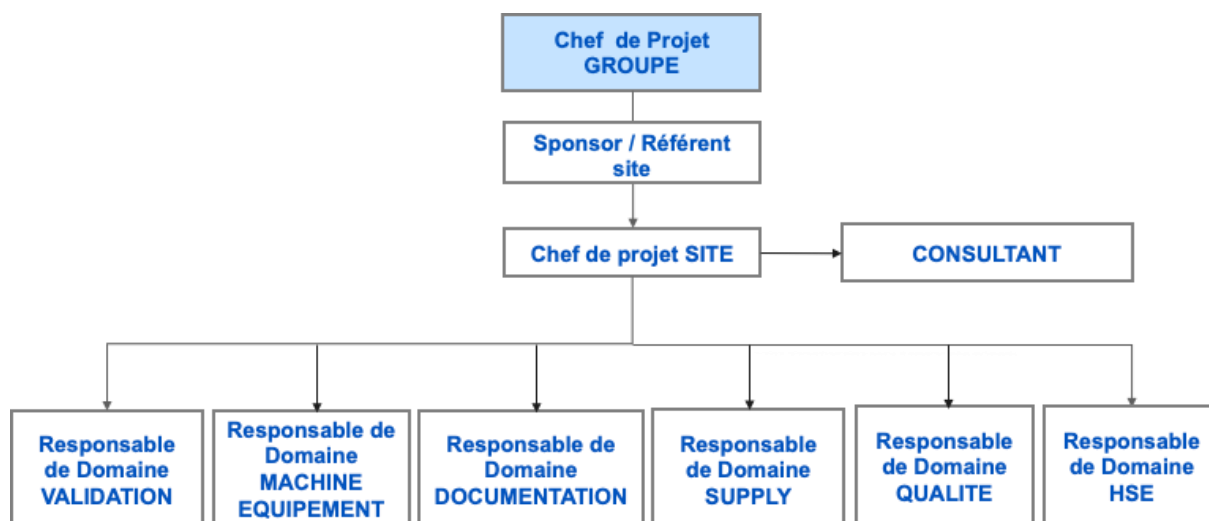


Figure 37 Organigramme du projet

Les tâches de chaque référent sont établies dans le change control usine, un document enregistré dans le système qualité du site, qui énumère les différentes tâches et les délais d'action.

Le chef de projet groupe doit définir le projet, recenser les besoins, établir le cahier des charges et encadrer l'équipe de réalisation. Il doit suivre l'avancement du projet via des réunions hebdomadaires et définir les orientations stratégiques et tactiques du projet. Le référent site doit suivre l'avancement du projet à l'échelle du site, faire les commandes, évaluer et suivre les risques. Le chef de projet site doit mettre en place un rétro planning et s'assurer que les différentes tâches sont effectuées dans les délais. Il doit maintenir un suivi avec le chef de projet groupe et est manager transverse de l'équipe. Il peut également être le superviseur des qualifications et validations. Il peut également faire appel à un consultant s'il y a un besoin de ressources supplémentaires. Le référent qualification validation suit les qualifications et validation, rédige les protocoles et est responsable et signataire de l'ensemble des documents de validation. Le référent maintenance est en charge du suivi de l'installation des nouveaux équipements et est le formateur légitime du reste de l'équipe à l'utilisation des machines. Il doit analyser les différents paramétrages caméra / impression, et est responsable des échanges avec le fournisseur en cas de dysfonctionnements. Il gère également les stocks de pièces de rechange et doit établir une maintenance préventive des équipements. Le référent documentation rédige les procédures, modes opératoires et les instructions de production. Le référent logistique analyse les flux internes (produit / articles / systèmes informatiques), les stocks liés aux qualification validation, planifie la reprise de la production en fonction de l'avancement projet, créer les différentes recettes nécessaires au lancement des ordres de fabrication, crée les différents modèles d'étiquettes en fonction des

pays. Le référent qualité est signataire des documents de validation, gère les audit trail et le lien avec Tracelink. Il est toujours nécessaire d'avoir un référent HSE qui doit évaluer l'ergonomie du poste de travail. Chaque référent organise la réalisation de leurs tâches en fonction du planning.

4. Le planning

Le projet s'étend sur 6 semaines, avec immobilisation de la ligne. Durant ces 6 semaines, différents intervenants agissent sur la ligne de conditionnement manuelle. Le fournisseur Sea Vision est en présentiel les 3 premières semaines. Chaque dépassement du délai correspond à une journée de production perdue. Il est donc nécessaire de respecter le temps imparti.

Une fois les équipes formées, un rétro planning permet un suivi précis des tâches à réaliser avant échéance. Ce planning est construit selon les priorités en commençant par l'installation, les tests, les qualifications (d'installation, opérationnelle, production). Il doit également comprendre les formations, la rédaction des différents documents, la création des recettes, création des worst cases.

Avant la réception sur site des équipements, un certain nombre de points doivent être anticipés. Ils sont suivis via le GANTT du projet. C'est un planning qui évolue en fonction des aléas et qui est régulièrement mis à jour. Chaque membre du projet doit le consulter et le faire vivre. Le GANTT énumère les étapes par ordre de priorité et met en évidence le délai des actions. Le principe du GANTT est également de faire apparaître visuellement les points bloquants qui empêchent de passer à une autre tâche.

La figure 39 présente un diagramme de GANTT simplifié réparti sur les 6 semaines de projet. Dans ce diagramme peut également apparaître le besoin en ressource. Il n'y a pas de règle quant à la conception du diagramme, il reste un outil et une ligne de temps visuelle qui permet de suivre les tâches et les anticiper dans le temps.

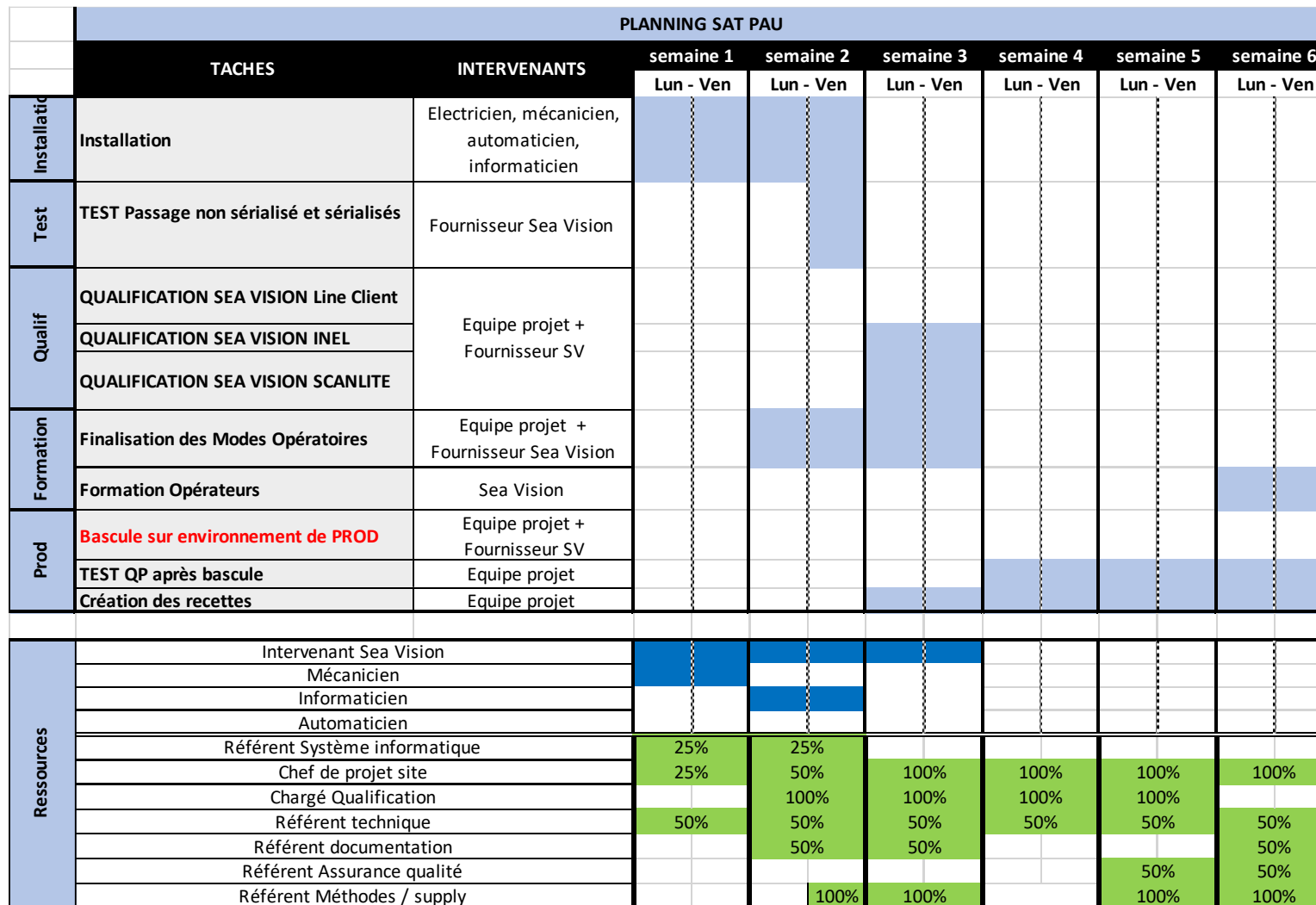


Figure 38 Exemple de diagramme de GANTT

5. L'installation des équipements

L'installation des équipements dans le cadre de la mise en place d'une solution de sérialisation agrégation est très importante. Il s'agit de machine d'un volume et d'un prix conséquent, et le bon déroulement de l'installation conditionne toute la suite du déroulement du projet. Chaque retard pris sur les jours d'installation est un retard accumulé à la fin du projet. Des facteurs extérieurs non maitrisables peuvent interrompre le démarrage du projet (retard dans la livraison, intempéries, problèmes logistiques).

C'est pourquoi chaque point doit être anticipé et prêt le jour de l'arrivée des équipements. L'installation comprend :

- Le retrait dans la machine de sérialisation Laetus du commander, de la caméra, des câblages, du pupitre IHM
- Un montage mécanique : installation des nouvelles caméras, câblages, pupitre
- Dépose de la nouvelle machine d'agrégation manuelle
- Un montage électrique : raccordements électriques et informatiques
- Vérification du réseau : adresse IP, connexion au serveur, test de connexion
- La mise sous tension de la machine de sérialisation et de la machine d'agrégation
- Mise au point de l'automatisme avec vérification des fonctionnalités de la dépose des étiquettes d'inviolabilité, de l'impression des mentions, de l'IPC, des sauvegardes, de l'audit trail
- Mise au point de l'automatisme entre Sea Vision et le système existant et vérification des fonctionnalités
- La connexion entre le système de sérialisation et le système d'agrégation

L'installation doit être accompagnée de différents tests. Avec des étuis de médicaments « témoins », des faux passages d'étuis en mode non sérialisés et sérialisés sont réalisés sur la machine de sérialisation. Cela a pour but de vérifier les fonctionnalités qui seront ensuite validées. Ce sont des tests de convoyage, avec impression de numéros de séries « fictifs » et vérification du contrôle de la caméra. Les numéros de séries et les mentions peuvent être imprimés sur différentes faces de la boîte de médicament, en fonction des formats. La machine est composée de 4 têtes d'impression qui permettent d'imprimer sur différentes faces (dessus, sur le côté), en simultanée ou seule. La fonctionnalité de la dépose des étiquettes d'inviolabilité ainsi que le contrôle de présence doivent également être testés. La fonction d'agrégation avec des code SSCC fictifs doit également être testé. Une fois la mise sous tension et les premiers tests réalisés, les équipements sont prêts pour être qualifiés. Avant de détailler la partie qualification validation, il est nécessaire de comprendre plus précisément l'agencement des deux machines ainsi que leurs rôles. La partie suivante va porter sur la description technique des équipements.

D. Présentation de l'équipement

1. Module INEL - Sérialisation

Le module MV70 INEL est capable d'imprimer sur la face "dessus" de l'étui ainsi que sur les pattes avant ou arrière en fonction de la configuration de la machine. Le marquage peut contenir les mentions variables constantes avec ou sans Data Matrix et avec ou sans sérialisation. Il possède comme fonctionnalité de déposer sur les fermetures de l'étui une étiquette TE (Témoin d'Effraction) d'invulnérabilité. Dans les modules INEL destinés à l'agrégation, le système de vision Laetus a été remplacé par le système de vision Sea-Vision. La partie technique est régit par Technord.

A l'origine, le module INEL était conçu comme un système de contrôle des caractères. Il est aujourd'hui devenu un système multifonctionnel capable d'effectuer une variété de contrôles (caractères, code à barre, codes 2D) et son application s'étend également à la détection de corps étrangers et de contrôle des formes. Etant de base un système de vision, l'INEL a été équipé d'une carte E/S permettant d'échanger des signaux numériques en temps réel avec des machines, un ensemble de fonctionnalité a été développé en parallèle pour permettre une meilleure intégration avec les logiques des mécanismes. Enfin, le module a été équipé d'une fonction de sérialisation et de suivi de traçage. C'est donc un équipement qui combine à la fois des fonctionnalités de vision, d'automatisation et de suivi de traçabilité. La figure 40 présente une des caméra Sea Vision qui a été intégré au module existant.



Figure 39 Photographie d'une caméra SEA VISION

De plus, une communication intégrée fiable et efficace existe entre la machine et le système de vision. Par exemple, si le système de vision reconnaît l'étui comme étant « BON » du point de vue de l'inspection des mentions et du datamatrix, mais que la machine le rejette pour une autre raison (manque étiquette d'inviolabilité), sans communication, l'article resterait marqué « BON » dans la base de données de Sea Vision et générerait une incohérence. Ce problème est résolu car le système de vision reçoit des informations de la machine sur les rejets qui sont indépendant de son contrôle, ainsi tous ces rejets sont déclassés, comme le montre la figure 41.

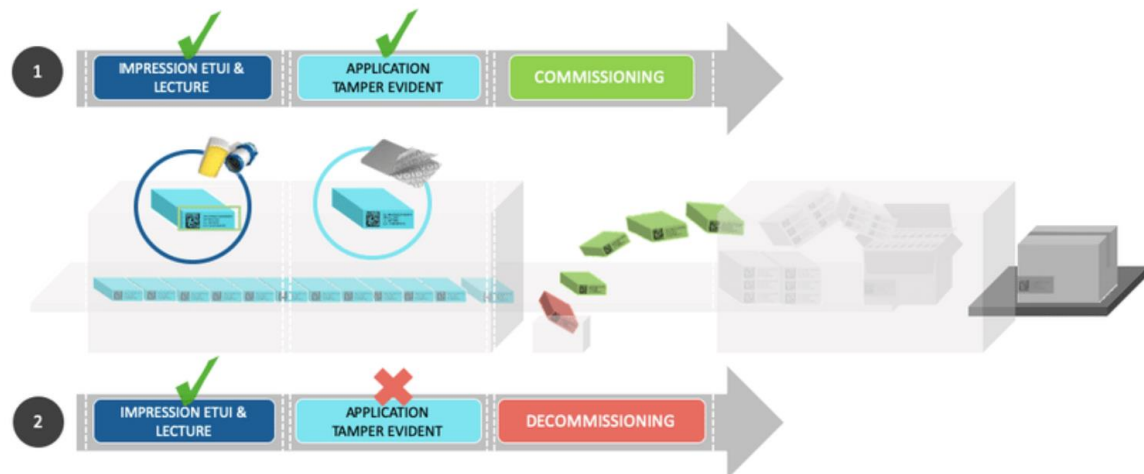


Figure 40 Communication entre la machine et le système de vision sur les rejets

Le module réalise différents types de marquage :

- **Marquage en “batch constant”** : Consiste à imprimer les mentions variables communes à tout le lot, sans impression de numéro de série. (CIP, LOT, EXP)
- **Marquage avec “sérialisation”** : Imprime un numéro de série unique sur chaque étui avec impression du code Data matrix encodant : le code produit GTIN, le code de remboursement NHRN (si exigé), la date d'expiration, le numéro de lot, le numéro de série composé de 14 caractères alpha-numériques.
- **Marquage avec “agrégation”** : imprime un numéro de série unique sur chaque étui et sur chaque caisse et palette tout en établissant dans le système de sérialisation une hiérarchie “parent-enfant” entre chaque contenant (parent) et les objets (enfants) qu'il contient. Ce marquage nécessite un module d'agrégation, en plus du module de sérialisation MV70 - INEL.

Enfin, un dernier acteur important au suivi de traçage est le T&T engine. Cette application gère la logique complète du processus de sérialisation et d'agrégation. Elle est gérée par la définition de trois objets principaux :

- La définition des objets, qui représente l'unité physique impliqué dans le processus (étui, carton, palette)
- Les opérations de T&T : lecture d'un ID avec une fenêtre d'une caméra spécifique

- La mémoire virtuelle FIFO (First In First Out) pour stocker la position de l'objet pendant la production.
Toutes les opérations de la sauvegarde en temps réel sont basées sur une requête en mémoire. Cela permet de traiter un nombre illimité d'articles, et un nombre illimité de types d'objets.

La gestion de la traçabilité des articles en FIFO est présentée en figure 42.

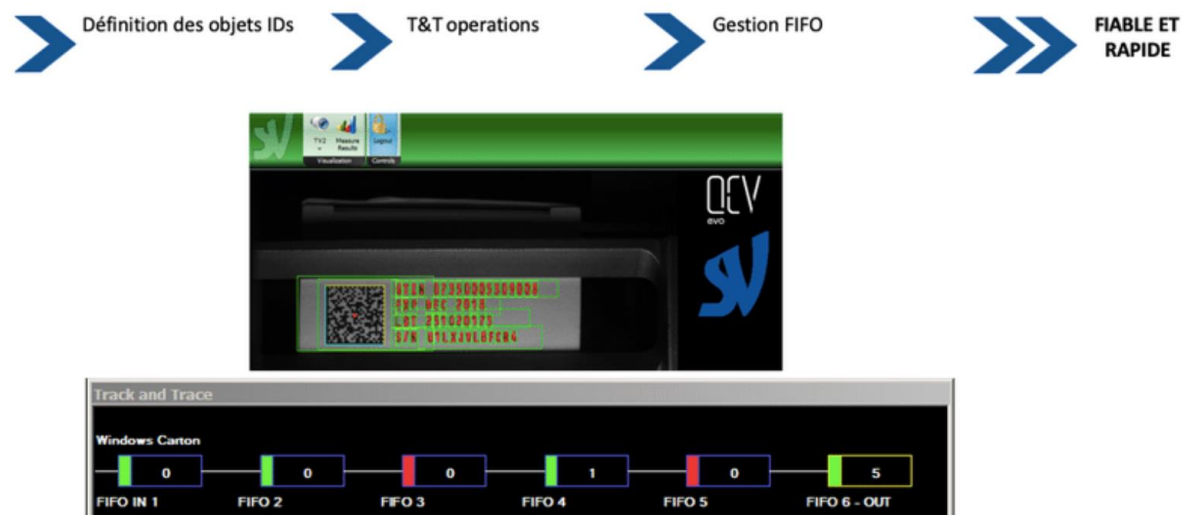


Figure 41 Illustration de la gestion de traçabilité des articles en FIFO

2. La Scan Lite : Machine d'agrégation

a) Description

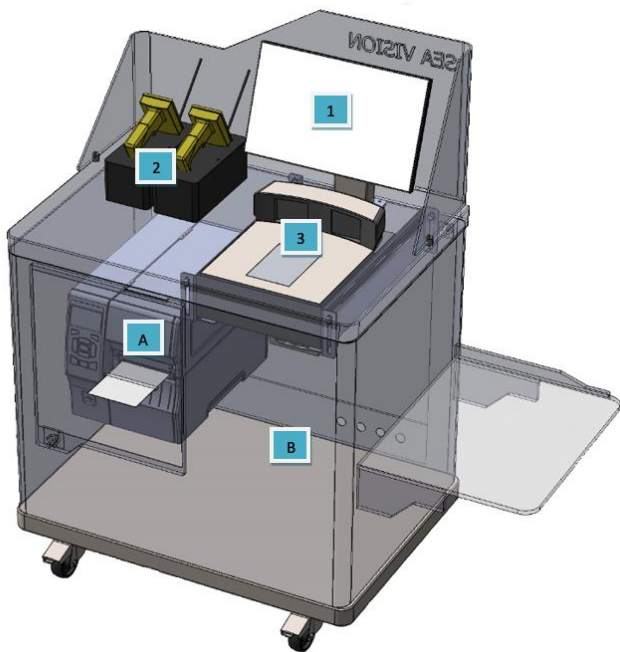
La Scan Lite est une station d'agrégation manuelle permettant de charger manuellement des étuis imprimés dans des caisses d'expédition et de les regrouper selon les exigences de sérialisation sur les palettes.

La station possède un système de vision OCV ainsi que 3 scanners :

- Scanner libre (Magellan 9800i) : C'est un scanner intégré qui est utilisé pour vérifier le statut étui provenant de la machine de sérialisation en amont.
- Scanner d'agrégation (PowerScan PM9500 - avec écran) : Douchette sans fil permettant l'agrégation des cartons et des palettes.
- Scanner d'état (PowerScan PM9500 - sans affichage) : Douchette sans fil permettant de vérifier l'état des contenants et permettant le décommissionnement.

L'OCV est connecté à l'imprimante pour imprimer les données sur les étiquettes d'expédition et sur les étiquettes des palettes. L'OCV est doté d'un panneau IHM à écran tactile. Le tableau VI présente un schéma de la machine d'agrégation Scan Lite.

Tableau V Schéma légendé de la machine d'agrégation Scan Lite

Schéma machine Scan Lite agrégation manuelle	Légende
	<p>1 Ecran interface homme machine</p> <p>2 2 lecteurs de code sans fil</p> <p>3 Zone de lecture des produits (scanner multi-plan)</p> <p>A Imprimante industrielle des étiquettes carton</p> <p>B Armoire électrique</p>

Le HMI ainsi que tous les dispositifs externes sont gérés par le logiciel Optical Character Verifier (OCV). Le système OCV est installé sur le PC de ligne et est connecté aux 3 scanners (le scanner intégré ainsi que les deux autres sans fils) ainsi qu'à l'imprimante.

L'utilisation de la station d'agrégation est la suivante :

- L'opérateur passe le produit sur le scanner ;
- Le code imprimé sur le carton est lu par le scanner ;
- Le code acquis est traduit en une chaîne décodée qui est transférée à l'OCV ; celui-ci se charge de l'évaluation du code selon sa configuration Track and Trace.
- L'OCV identifie le code lu comme un BON ou un MAUVAIS article.

Le signal de l'objet MAUVAIS reste à "0" (état bas) pour communiquer un résultat d'évaluation d'image négatif (c'est-à-dire FAUTE ou mauvais objet). Le signal du bon objet est réglé sur "1" (état haut) impulsion (de durée programmable) pour communiquer un résultat d'évaluation positif (signifiant PASSER ou bon objet).

Les résultats sont communiqués dès qu'ils sont disponibles.

Les étuis sont pré-sérialisés et sont présentés à la station d'agrégation comme une séquence de regroupement unique d'étuis.

Chaque carton doit être étiqueté avec une étiquette d'expédition imprimée avec son propre code sérialisé. Les étiquettes d'expédition sont imprimées par l'imprimante Zebra (intégrée à la station) et appliquées manuellement sur la caisse. Chaque carton est rempli manuellement avec les étuis vérifiés un par un. À la fin des opérations de contrôle, si les contrôles de qualité sont positifs, l'OCV associe automatiquement les cartons à la caisse d'expédition et les

mémoire dans la base de données. Une recette correspond à un produit. Par exemple la Navelbine BRESIL possède une recette en fonction des demandes du pays (côté d'impression, GTIN, nombre de mentions imprimées et nombre de mentions encodées dans le datamatrix). Dans la recette est indiquée également le nombre d'étuis nécessaires pour remplir un carton complètement. Lorsque l'opérateur a bipé le nombre exact d'étuis conformes nécessaires pour remplir le carton, l'imprimante imprime automatiquement l'étiquette à coller sur le carton.

De même pour les caisses : lorsque l'opérateur a rempli l'intégralité des caisses, le nombre de caisses par palette est enregistré dans la recette, ainsi lorsque l'opérateur a bipé toutes les caisses pour les incrémenter, l'étiquette palette sort automatiquement de l'imprimante.

Les caisses bonnes et rejetées doivent être manipulées manuellement : l'absence d'un dispositif de rejet automatique rend l'opérateur responsable de la bonne manipulation des caisses et des cartons. L'OCV informe l'opérateur du résultat des associations et affiche tout type d'alarme.

b) Fonctionnement de la machine :

La fonction de démarrage par lots permet de sélectionner l'article de travail et la configuration du lot, de saisir les données requises (données variables : numéro de lot, date de fabrication, date de péremption) et permet à l'OCV d'accéder au mode de travail automatique et de démarrer la ligne de production.

Un nouveau lot du même article ne peut pas être démarré tant que le lot actuel n'est pas terminé avec la fonction Fin de lot.

Les données des lots sont saisies manuellement à l'aide du clavier virtuel ou en scannant les codes à l'aide d'un scanner à main.

La séquence des opérations est la suivante :

- Sélection de l'article de travail et de la configuration du lot. La Scan Lite a été programmé pour que chaque article de travail corresponde au numéro du lot de fabrication.
- Saisie des données de lot. Les données de lot variables doivent être saisies. Les données vides ne sont pas acceptées, afin de s'assurer que toutes les mentions ont bien été rentrées.
- Importation de codes sérialisés (numéros de série). Pour les produits sérialisés, OCV importe les codes sérialisés pour chaque niveau d'agrégation, selon la configuration de Track & Trace.
- Programmation de l'imprimante : l'imprimante Zebra est connectée à l'OCV et est programmée avec la bonne étiquette correspondant à la configuration du lot.

Agrégation manuelle des cartons : L'opérateur scanne manuellement (en tenant le produit et en passant sur le plateau) un produit sur le scanner. Sur l'écran du Scan Lite, un message concernant le résultat de la lecture des étuis s'affiche. Une fois que le carton est plein, une nouvelle étiquette d'expéditeur est imprimée. L'opérateur scanne manuellement l'étiquette imprimée à l'étape précédente.

Agrégation manuelle des palettes : L'opérateur place les caisses d'expédition sur la palette. Après avoir placé un nombre prédéfini de caisses d'expédition sur la palette, l'OCV envoie automatiquement l'étiquette de la palette à l'imprimante et l'opérateur colle l'étiquette sur la palette. L'opérateur scanne l'étiquette de la palette à l'aide du scanner manuel. En cas d'échec de l'inspection de l'OCV : Un message d'erreur est affiché à l'écran. Si le contrôle par OCV est bon : Un message vert est affiché à l'écran.

La figure 43 illustre une cartouche d'encre qui imprime les mentions variables sur l'étuis de médicament, ainsi qu'une caméra qui contrôle les mentions imprimées.



Figure 42 Illustration cartouche encre et caméra

E. Étapes d'installation du matériel : qualifications

1. Généralités

Le milieu pharmaceutique suit une approche réglementée dans la validation de ses méthodes et la qualification de ses équipements. Le service qualification – validation des industries pharmaceutiques suivent le modèle illustré en figure 44 pour la satisfaire leur système qualité :

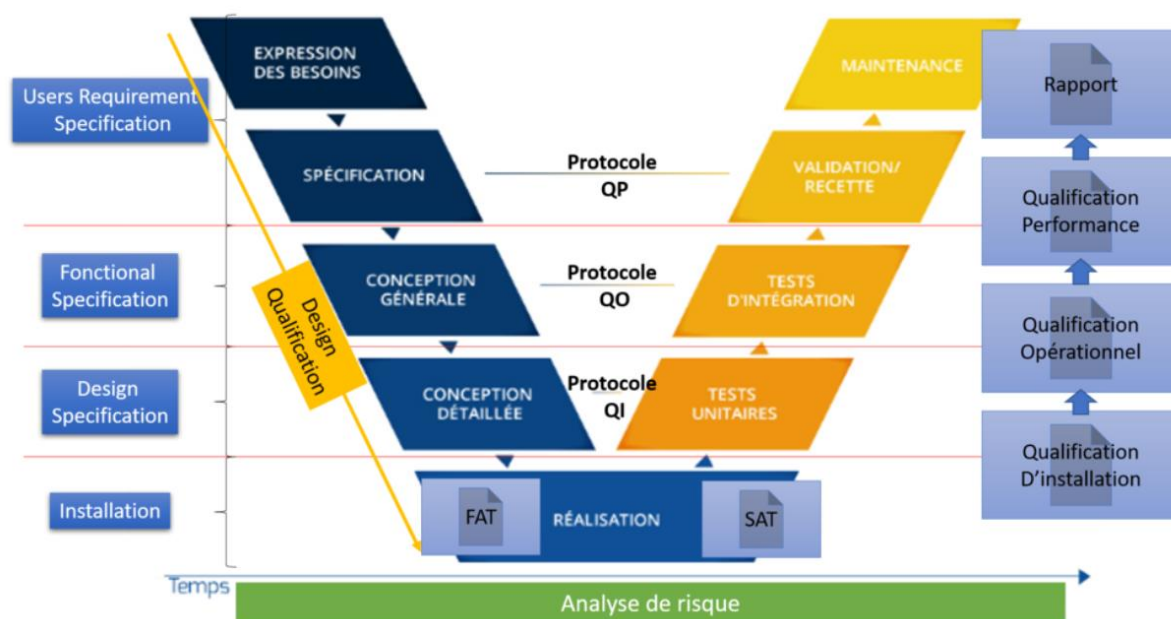


Figure 43 Schéma de réalisation qualification validation

La Factory Acceptance Test (FAT) est réalisée sur place dans l'usine de fabrication et démontre que le système est conforme aux spécifications attendues (tests statiques et dynamiques). Seule la station d'agrégation Scan lite est testée lors de la FAT chez le fournisseur, car la machine de sérialisation est déjà en place sur le site de Pierre Fabre.

Pour réaliser la FAT, il suffit de suivre le mode opératoire rédigé par le fournisseur. Le document définit les tests auxquels le système de contrôle Optical Character Verifier - OCV doit être soumis afin de démontrer la conformité aux spécifications fonctionnelles, spécifications de conception du matériel et spécifications de conception du logiciel.

La FAT est supervisée par le responsable projet du site, le chargé de validation et le fournisseur SEA Vision, sur le site du fournisseur en Italie. Les protocoles – rapports avec fiches de test sont rédigés par le fournisseur SEA Vision et approuvés par Pierre Fabre. La validation de la FAT autorise la livraison des équipements sur le site industriel de Pau.

La SAT ou Site Acceptance Test est réalisée par le fournisseur sur le site, ce qui permet de vérifier que la solution est toujours conforme aux exigences une fois installée en environnement client. Une fois la SAT réalisée et approuvée, il est possible de démarrer les qualifications. La SAT représente l'ensemble des qualifications d'installation, opérationnelle et de performance qui sont réalisées sur le site exploitant.

La Qualification d'Installation (QI) : Établir par des preuves objectives que tous les aspects essentiels de l'installation de l'équipement de traitement et du système auxiliaire sont conformes aux spécifications approuvées par le fabricant et que les recommandations du fournisseur de l'équipement sont dûment prises en compte.

La Qualification Opérationnelle (QO) : Établir par des preuves objectives les limites de contrôle du processus et les niveaux d'actions qui permettent aux produits de répondre à toutes les exigences prédéterminées.

La Qualification de Performance (QP) : Établir par un processus de preuve objective que, dans des conditions prévues, il produit de façon constante un produit qui répond à toutes les exigences prédéterminées. Les essais composant la QP devront, suivant le type de système à qualifier, au minimum contenir un essai de reproductibilité. Cet essai consiste à effectuer au moins 3 essais consécutifs dans les conditions les plus défavorables et vérifier que l'installation répond toujours aux spécifications décrites dans le cahier des charges. Les conditions défavorables peuvent être représentées par : une quantité de données ou d'articles maximums, une vitesse maximum, un nombre maximum de fonctions utilisées en simultané, des capteurs placés aux endroits les plus défavorables pour la régulation ou la détection, les limites des seuils d'alarme...

Chaque qualification est matérialisée par un protocole qui dicte l'ensemble des tests à réaliser ainsi que les paramètres à respecter.

2. Déroulement



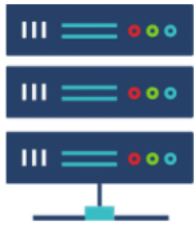
Le personnel désigné déroule les essais conformément au protocole approuvé. Il s'assure que les conditions préalables à chaque essai sont rassemblées (pré requis). Au fur et à mesure des essais, il recueille les données brutes. La réalisation des essais peut être confiée au fournisseur de l'équipement ou à un sous-traitant.

Les rapports sont approuvés avec des déviations éventuelles documentées. Dans le processus de qualification, l'autorisation de passer à l'étape suivante de qualification est donnée en l'absence de déviation bloquante. La qualification ne peut être déclarée terminée que si toutes les déviations bloquantes sont soldées et les non bloquantes sont acceptées.

L'autorisation de mise en service est donnée par les signataires du protocole, lors de l'approbation des rapports de qualification. Le rapport de qualification doit être rédigé dans le mois suivant la fin de la réalisation des essais de qualification, y compris pour les qualifications sous-traitées.

Le tableau VII énumère l'ensemble des qualifications à réaliser par équipement.

Tableau VI Ensemble des qualifications à réaliser selon les équipements

Equipements à qualifier	Qualifications à réaliser
 <p>Machine de sérialisation MV 70 - INEL</p>	<p>Qualification d'installation (QI) Qualification Opérationnelle (QO) Qualification de Performance (QP)</p>
 <p>Machine d'agrégation Scan Lite + Imprimante ZEBRA intégrée</p>	<p>Qualification d'installation (QI) Qualification Opérationnelle (QO) Qualification de Performance (QP)</p>
 <p>Serveur OCV</p>	<p>Qualification d'installation (QI) Qualification Opérationnelle (QO) Qualification de Performance (QP)</p>

3. Vision macro

La figure 45 propose une vision macro de l'organisation de qualification sur le site de Pau, en fonction des niveaux. Pour le niveau 1 et 2 concernant les équipements et le logiciel de site, ainsi que pour le niveau 3 concernant le serveur commun.

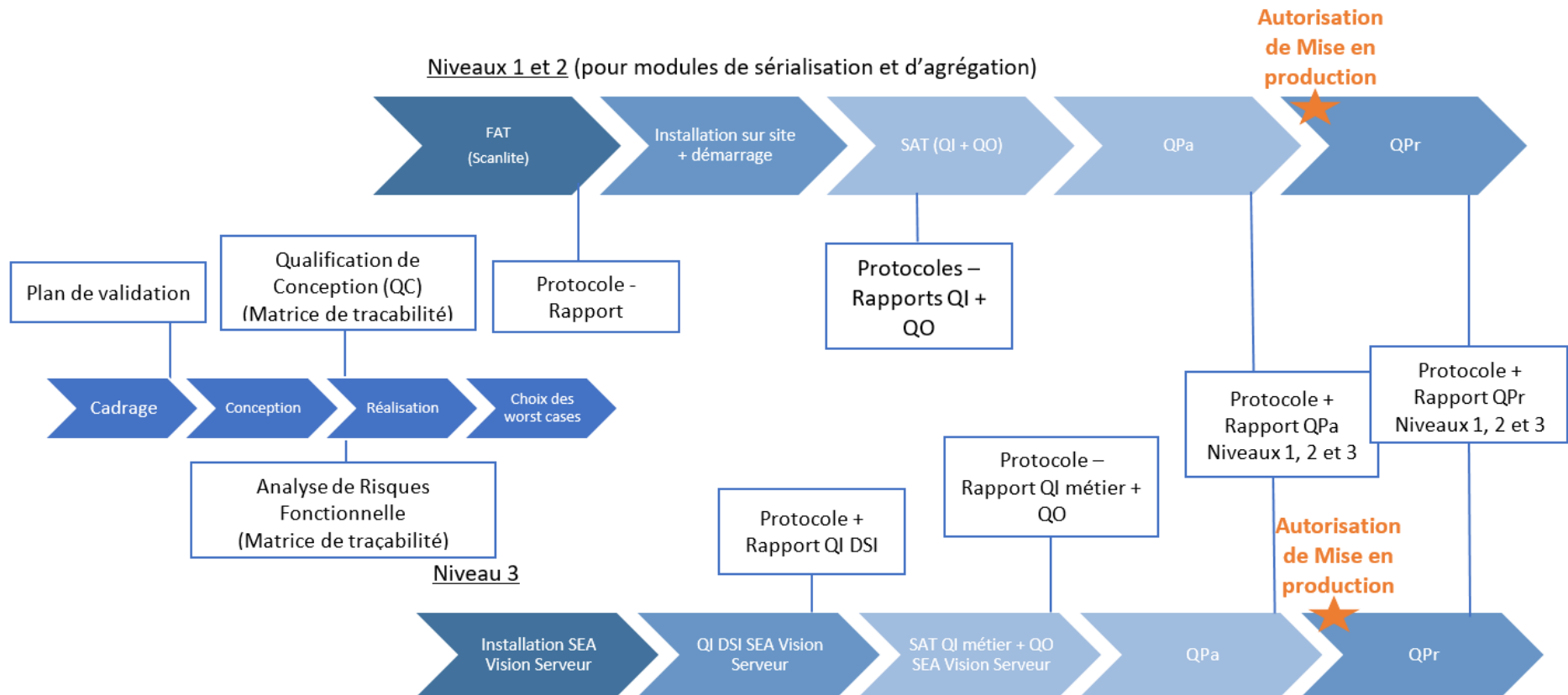


Figure 44 Vision macro de l'organisation de qualification sur le site de Pau

4. Pré-qualification : choix des worst case

L'installation de la solution de sérialisation agrégation doit répondre aux fonctionnalités suivantes :

- Pour les lots sérialisés : Impression des mentions variables, du numéro de série, du GTIN et du datamatrix
- Lecture et vérification des mentions imprimées
- Apposition de l'étiquette d'inviolabilité et vérification de la présence
- Apposition des vignettes Bolino pour les lots italiens
- Pour les lots agrégés : agrégation des numéros de série dans des caisses, et / ou des palettes.

Afin d'être sûre de tester toutes les spécificités possibles, l'équipe projet met en place un tableau répertoriant les différents cas rencontrés. Parmi les différents cas, les cas les plus utilisés, complexes, seront testés lors des qualifications. Si lors de la qualification, la méthode est validée avec les cas les plus complexes, alors cela garantit la validation de l'ensemble des cas.

Les périmètres de validation retenus sont au minimum l'ensemble des produits réalisés sur la ligne manuelle de conditionnement, ainsi que les produits Russie qui devront être agrégés. Mais également un périmètre plus étendu comprenant l'ensemble des produits sur le site qui pourraient être sérialisés et agrégés à l'avenir.

Ainsi, des worst case (faux cas) ont été créés, répondant à l'ensemble des caractéristiques retrouvées sur l'ensemble des produits de la ligne manuelle de conditionnement. De plus, il faut prendre en compte les différentes tailles d'étuis et donc les différents formats à créer sur les deux machines. Le tableau ci-dessous liste les différents cas choisis :

Dans notre cas, aucune modification mécanique du module de sérialisation n'a été effectuée suite à l'implantation Sea Vision dans le MV70. Les formats mécaniques Worst-case ne sont pas à tester car ils ont été validés lors de la qualification initiale de la machine.

L'ensemble des fonctionnalités du module vont être testées sur cinq worst-case :

- Impression sur étuis sérialisés et agrégés ;
- Impression FRONT/impression TOP/impression FRONT et TOP sur étuis sérialisés ;
- Impression sur étuis Italie

Les caractéristiques retenues à tester dans notre cas, sont les dimensions, la source de génération de code, l'endroit d'impression.

Explications complémentaires pour la prise en compte des interfaces SAP et Tracelink :

Parmi les worst-cases (techniques) définis dans les explications ci-dessus, certaines fonctionnalités supplémentaires à tester ont été ajoutées dans ces worst-cases afin de répondre également aux critères worst-cases des interfaces SAP et Tracelink.

Ainsi les différents cas worst-cases SAP sont pris en compte :

- produit sérialisé Europe avec NHRN






- produit sérialisé et agrégé Russie
- produit non sérialisé

De même, les différents cas worst-cases Tracelink sont pris en compte :

- produit sérialisé Europe avec générateur de SN Sea Vision
- produit sérialisé Europe avec générateur de SN Tracelink
- produit sérialisé et agrégé Russie avec générateur de SN, cryptocodes Tracelink et générateur de SSCC Sea Vision.

Afin d'illustrer les propos, le tableau VII ci-dessous décrit deux des cinq worst cases choisis, avec en colonne de gauche, les différentes spécificités à tester. Une fois les worst case créée, les qualifications peuvent débuter.

Tableau VII Exemple de deux worst cases avec leurs spécificités

Spécificités	Worst case 1	Worst case 2
Photo + dimension de l'étui	<p>dimension : 35*35*70</p> 	<p>Dimension : 192*92*72</p> 
1 tête d'impression	X	NA
2 tête d'impression	NA	NA
3 tête d'impression	X	NA
4ème tête d'impression	X	X
Impression FRONT / TOP	Front	Top
Format impression	Portrait	Paysage
Dépose TE	2	1
Dépose vignette Bolino	NA	
Nb de lignes	5	4
Data matrix	X	X
Sérialisation	X	X
Agrégation	Caisse	Palette
Génération code	Sea Vision	Trace Link
Prix	X	NA
Masque d'impression	 <p>PC: xxxxxxxxxxxxxx SN: xxxxxxxxxxxxxx NN: xxxxxx Lote: Gxxxxx VAL: mm/aaaa</p>	<p>PC: xxxxxxxxxxxxxx SN: xxxxxxxxxxxxxx Ch.-B.: xxxxxx Verw.bis: MM/AAAA</p> 

5. Qualification de conception

La qualification de la conception est réalisée par le groupe. La Qualification de la conception (QC ; DQ pour Design Qualification) est la vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés. La qualification de la conception est un prérequis pour la qualification d'installation.

6. Qualifications d'installation

La définition de la qualification d'installation est la suivante : Vérification documentée que l'équipement ou le système installé (ou modifié) est conforme aux exigences prédéterminées par le constructeur. Il doit vérifier que l'objet ou le matériel correspond bien aux spécifications d'achat et que tous les plans, manuels, listes de pièces détachées, adresses des vendeurs, coordonnées et autres informations pertinentes sont disponibles.

La Qualification d'Installation des niveaux 1 et 2 démontre que l'installation du système est conforme aux spécifications du fournisseur.

Les prérequis de la QI sont les suivants :

- Rapport de FAT conforme approuvé (avec plan d'action éventuellement)
- Intégration du système SEA Vision dans le module de sérialisation INEL réalisée (caméras remplacées, Line Client disponible, IHM modifié, connexion avec le niveau 3)
- Installation et démarrage du module d'agrégation réalisé (utilités connectées, équipements installés dans l'espace prévu, connexion avec le niveau 3).

La Qualification d'Installation des niveaux 1 et 2 est réalisée dans le cadre de la SAT, par le métier, le chargé de validation opérationnelle et le fournisseur SEA Vision. Cette qualification se déroule sur l'environnement de validation, sur la ligne de conditionnement associée. Le protocole – rapport avec fiches de test est rédigé par le fournisseur SEA Vision et approuvé par Pierre Fabre. La validation de l'installation des niveaux 1 et 2 autorise le passage à la qualification opérationnelle des niveaux 1 et 2.

La qualification d'installation du niveau 3 démontre que l'installation du serveur est conforme aux spécifications attendues. Cette qualification du niveau 3 – Plant Server (SVS) est prise en charge par la DSI Pierre Fabre selon leurs procédures habituelles. Le protocole de qualification du serveur est rédigé et exécuté par la DSI Pierre Fabre. La validation de l'installation du Plant Serveur autorise le passage à la qualification opérationnelle du niveau 3.

7. Qualification Opérationnelle

La Qualification Opérationnelle fournit la preuve documentée que le système fonctionne conformément aux spécifications fonctionnelles et que les risques de défaillances fonctionnelles identifiés lors de l'analyse de risque fonctionnelle sont maîtrisés. Elle démontre que les fonctionnalités répondent aux exigences réglementaires. Le niveau de test est établi

en adéquation avec la criticité des exigences. Une QO sera réalisée pour chaque système fourni par SEA Vision (INEL et Scanlite).

Les prérequis de la qualification opérationnelle sont les suivants :

- Rapport de QI de niveau 1 et 2 est conforme et approuvé
- Rapport de QI niveau 3 conforme et approuvé (avec plan d'action éventuellement)
- Les données nécessaires à l'exécution des tests de la QO sont disponibles
- Les accès nécessaires à l'exécution des tests de la QO sont mis en place (gestion des profils)
- Les produits worst-cases définis pour chaque ligne de conditionnement
- Les échantillons produits pour les tests de la QO disponibles

Cette Qualification Opérationnelle sur l'ensemble des niveaux 1, 2 et 3, est réalisée dans le cadre de la SAT, par le métier, le chargé de validation opérationnel et le fournisseur SEA Vision. Cette qualification se déroule sur l'environnement de validation, sur la ligne de conditionnement associée. Le protocole – rapport avec fiches de test est rédigé par le fournisseur SEA Vision et approuvé par Pierre Fabre.

Plus précisément, des tests complets seront réalisés sur les parties SI et SA (recettes, gestion des accès, rapport de lot, audit trail, test d'intégration avec interface SAP, test de l'interface avec Tracelink, test de défaillance, test de stress...). Des tests de produits portant sur les données critiques (worst-cases identifiés pour les différents modes de production) seront également exécutés : mode convoyage, marquage/relecture CIP13, marquage/relecture mentions lisibles, sérialisation, cryptocode Russe, agrégation, dépose TE, dépose vignette et impression vignette. Le rapport de SAT QO approuvé avec déviations éventuelles documentées.

La validation opérationnelle des niveaux 1, 2 et 3 autorisera le passage à la Qualification de Performance avant démarrage des niveaux 1, 2 et 3.

8. Qualification de Performance avant mise en production

La Qualification de Performance avant mise en production (QPa) permet de démontrer que le système est maintenant sous contrôle et que les éléments nécessaires à son maintien en état validé sont mis en place. Il s'agit ainsi de balayer l'ensemble des éléments indispensables à la mise à disposition de la solution aux utilisateurs.

Le prérequis de la QPa est un rapport de QO conforme et approuvé (avec plan d'action éventuellement).

Cette Qualification de Performance avant mise en production sur l'ensemble des niveaux 1, 2 et 3, est réalisée par le chargé de validation. Le protocole avec fiches de test et le rapport est rédigé par Pierre Fabre.

Les éléments testés et / ou vérifiés dans le cadre de cette qualification sont les suivants :

- La documentation du système doit être à jour
- Les procédures opérationnelles et de support sont en application

- Les contrats de niveau de services internes et externes sont en place
- Les utilisateurs et le personnel d'administration et d'exploitation du système ont été formés à l'utilisation du système et aux procédures associées
- Les processus de gestion des accès sont en place
- La conformité des qualifications précédentes et l'état d'avancement des actions correctives suite aux déviations de qualification.

Les qualifications de performance avant mise en production sont réalisées sur chaque worst case désigné. Chaque worst case devra être réalisé trois fois pour démontrer la reproductibilité, et chaque worst case sera validé si l'ensemble des trois run sont conformes. Si un des run est non conforme, il faut recommencer.

Le livrable de la QPa est le Rapport de QPa niveaux 1, 2 et 3 approuvé avec déviations éventuelles documentées. L'approbation de la QPa permet de réaliser la Qualification de Performance en routine (QPr).

9. Autorisation de mise en production

Dès lors que le système peut être utilisé dans des activités de production, un rapport d'autorisation de mise en production sera signé par les personnes concernées et approuvé par l'Assurance Qualité.

Les prérequis de l'autorisation de mise en production sont les suivants :

- Rapport de QP avant mise en production conforme et approuvé (avec plan d'action éventuellement)
- Toutes les déviations bloquantes sont traitées et résolues ou une solution compensatoire est mise en place

Une Autorisation de Mise en Production sera réalisée pour le SEA Vision Serveur (niveau 3) et les PC de lignes (Offline et Line), et pour chaque équipement déployé (niveaux 1 et 2).

Les livrables de l'autorisation de mise en production sont :

- Autorisation de Mise en Production SEA Vision Serveur (niveau 3) et Clients (Offline et Line)
- Autorisations de Mise en Production des équipements déployés (niveaux 1 et 2)

Les Autorisations de Mise en Production approuvées, autoriseront le passage à la Qualification de Performance de routine.

10. Qualification de performance après mise en production du niveau 1, 2 et 3

La qualification de suivi des Performances dans le temps des niveaux 1, 2 et 3 permet d'apporter la preuve documentée que le système exploité selon les procédures en vigueur peut atteindre le niveau de performance attendu et cela de manière reproductible.

Ainsi, un suivi des performances dans le temps, de la stabilité et de la disponibilité des systèmes sera réalisé après mise en production, au travers d'indicateurs pertinents et sur une durée adaptée.

Les prérequis de la QPr sont les suivants :

- Autorisation de Mise en Production niveau 3 approuvée
- Autorisations de Mise en Production des équipements déployés (niveaux 1 et 2) approuvées
- Les éléments à mettre sous surveillance sont clairement établis

Cette Qualification de Performance après mise en production sur les niveaux 1, 2 et 3 est réalisée par le métier et supervisée par le chargé de validation. Le protocole avec fiches de test et le rapport sont rédigés par Pierre Fabre.

Cette qualification de routine sera réalisée sur des lots commerciaux. Les lots commerciaux seront officiellement libérables qu'après validation et signature des rapports de qualification de routine. Cette méthode permet de gagner du temps sur la reprise de production.

Les livrables sont les rapports de QPr approuvés avec déviations éventuelles documentées.

F. FORMATIONS ET ACCES

La mise en place d'un nouveau système implique la mise en place de formations du personnel. Pour aider à la mise en place du plan de formation, il est judicieux de créer en amont une matrice des compétences. Celle-ci décrit en fonction du poste de chacun, les rôles dans l'utilisation des différentes machines. Ainsi, un opérateur de production ne réalisera pas les mêmes tâches qu'un technicien de maintenance, qui ne réalisera pas les mêmes tâches qu'un technicien qualité.

Une fois la matrice des rôles construite, les interlocuteurs doivent suivre des formations qui leur donnera la compétence pour réaliser les tâches. A l'issue des formations, le service qualité donnera les accès nécessaires aux nouveaux formés, pour effectuer les tâches sur la machine.

Différents groupes sont formés, en fonction des différents services. Dans notre cas, trois groupes ont été créés : le groupe opérateur de production, le groupe technicien et gestionnaire de production et le groupe assurance qualité.

a) Le groupe opérateur de production

La formation des opérateurs de production consiste en la présentation du principe général de la sérialisation et de l'agrégation. Ils devront savoir se connecter avec leur compte utilisateur, lancer un ordre de fabrication, suivre son avancement et le clôturer une fois le lot terminé. Ils devront également consulter le statut des étuis en cours de production, des caisses et des palettes. Les compteurs en cours et en fin de production devront être interprétés. Les opérateurs de production doivent savoir effectuer un décomissionnement et un recommissionnement, savoir réaliser les différents formats mécaniques.

b) Le groupe technicien / gestionnaire de production

Ce groupe doit savoir comment créer un ordre de fabrication manuellement, si celui-ci ne redescend pas depuis SAP. Chaque ordre production créée manuellement devra être vérifié, ce qui n'est possible qu'avec un accès réglementé.

Ce groupe devra gérer les alarmes et connaître les anomalies les plus fréquentes. Lorsqu'une anomalie n'est pas clôturable, les techniciens s'adressent au fournisseur.

c) Le groupe assurance qualité

Le groupe assurance qualité a la responsabilité de valider les recettes. A chaque produit correspond une recette. Cette recette est programmée pour imprimer les mentions sur le bon côté de l'étui, imprimer les informations demandées par le client (nombre de lignes, mentions à imprimer, éléments encodés dans le datamatrix et dans le bon ordre).

Le groupe doit pouvoir consulter et extraire les audits trail. Il doit également effectuer les QA release, c'est-à-dire, libérer les numéros de série imprimés et les confirmer dans la base de données.

d) Le groupe technicien de maintenance

Le groupe technicien de maintenance détient les accès pour accéder aux paramètres. Il peut modifier informatiquement les formats, la vitesse du convoyeur, effectuer des réglages caméra et faire de l'apprentissage de caractères. C'est ce groupe qui est en charge de la création des recettes. Il doit connaître les principales alarmes et comment lever les anomalies. Il est responsable de la partie automation, doit connaître les données des formats et est en charge du suivi de la maintenance préventive.

Une fois les formations réalisées, chaque groupe détient un accès personnel qui lui donne la possibilité d'effectuer les tâches en fonction du niveau de formation. C'est ce qu'on appelle la gestion des profils, qui est maîtrisée et suivie.

G. Conclusion de la troisième partie

La seconde partie expliquait les différents niveaux de track and trace. La troisième partie a décrit les différents niveaux appliqués au fournisseur choisi, avec les équipements spécifiques de sérialisation et agrégation.

Sur le terrain, l'installation de la solution répond à la directive et au règlement délégué : les numéros de séries sont imprimés et vérifiés, les numéros de série étuis sont incrémentés sur des numéros de série cartons qui sont incrémentés sur des numéros de séries palette. La traçabilité est appliquée. Les numéros sont conformes, car envoyés depuis une plateforme sécurisée et vérifiés via les caméras. Le cryptocode russe est imprimé et lu. Grâce à l'automate, les étiquettes d'inviolabilité sont déposées et la présence est vérifiée par les caméras. Cependant, l'installation de la solution doit également répondre aux exigences de l'industrie pharmaceutique et notamment des BPF. Ainsi, les machines doivent être qualifiées en suivant plusieurs étapes, de l'installation à l'utilisation en routine. Le personnel doit également être qualifié pour répondre aux tâches qui lui sont attribuées.

Un projet de cette ampleur fait appel à tous les corps de métiers de l'industrie pharmaceutique, cela nécessite la mise en place d'une équipe et la gestion de celle-ci. Pour mener la mission dans les délais, un planning de GANTT est suivi, les événements bloquants sont anticipés, des retours fréquents à la direction sont indispensables. Le poste de chef de projet nécessite d'avoir ou d'acquérir une vision globale : il doit s'assurer que l'ensemble des tâches sont réalisées dans les délais et anticipe les éventuels retards pour remanier le planning. Le chef de projet n'a pas l'expertise technique des différents référents de services, cependant il doit acquérir les compétences nécessaires, lui permettant de comprendre tous les points abordés. La diversité technique représente toute la complexité de la mission. La mission demande en peu de temps, de s'attribuer le sujet et d'assimiler un certain nombre d'informations. L'adaptation, le management transversal et l'acquisition des données techniques est un atout dans la montée en compétences.

IV. CONCLUSION GENERALE

La lutte contre la falsification des médicaments en France agit sur plusieurs niveaux et dans différents domaines. Elle dispose de systèmes de prévention avec l'OMS, Interpol et l'IRACM, qui surveillent, enquêtent et forment les populations.

Elle dispose d'un système réglementaire européen qui met en place des outils de traçabilité, d'authenticité et d'inviolabilité. Le système réglementaire s'applique aux industries de production des médicaments avec la mise en place de la sérialisation et l'agrégation. Elle s'applique également à la distribution et à la dispensation dans les officines et les PUI avec la mise en place de logiciels de lecture de numéros de séries reliés aux agences de vérification européennes et nationales.

Concernant les médicaments vendus sur internet, L'IRACM propose des formations et délivre des conseils aux populations qui achètent en ligne. Les consommateurs doivent être vigilants et vérifier un certain nombre de points :

- Les spams publicitaires pour des médicaments;
- L'absence de certificat, de logo
- La présence de la notice d'information
- Les erreurs d'orthographe ou de grammaire sur le conditionnement;
- Les sites n'indiquant pas d'adresse physique ou de numéro de téléphone fixe de l'officine à laquelle il se rattache
- Les sites proposant l'achat de médicament, sans ordonnance, à prescription obligatoire
- Les produits à un prix étrangement bas

La réglementation demande pour chaque site de vente de médicament en ligne une habilitation particulière et un logo spécifique. La figure 46 ci-dessous illustre l'organisation française de lutte contre la falsification médicamenteuse.

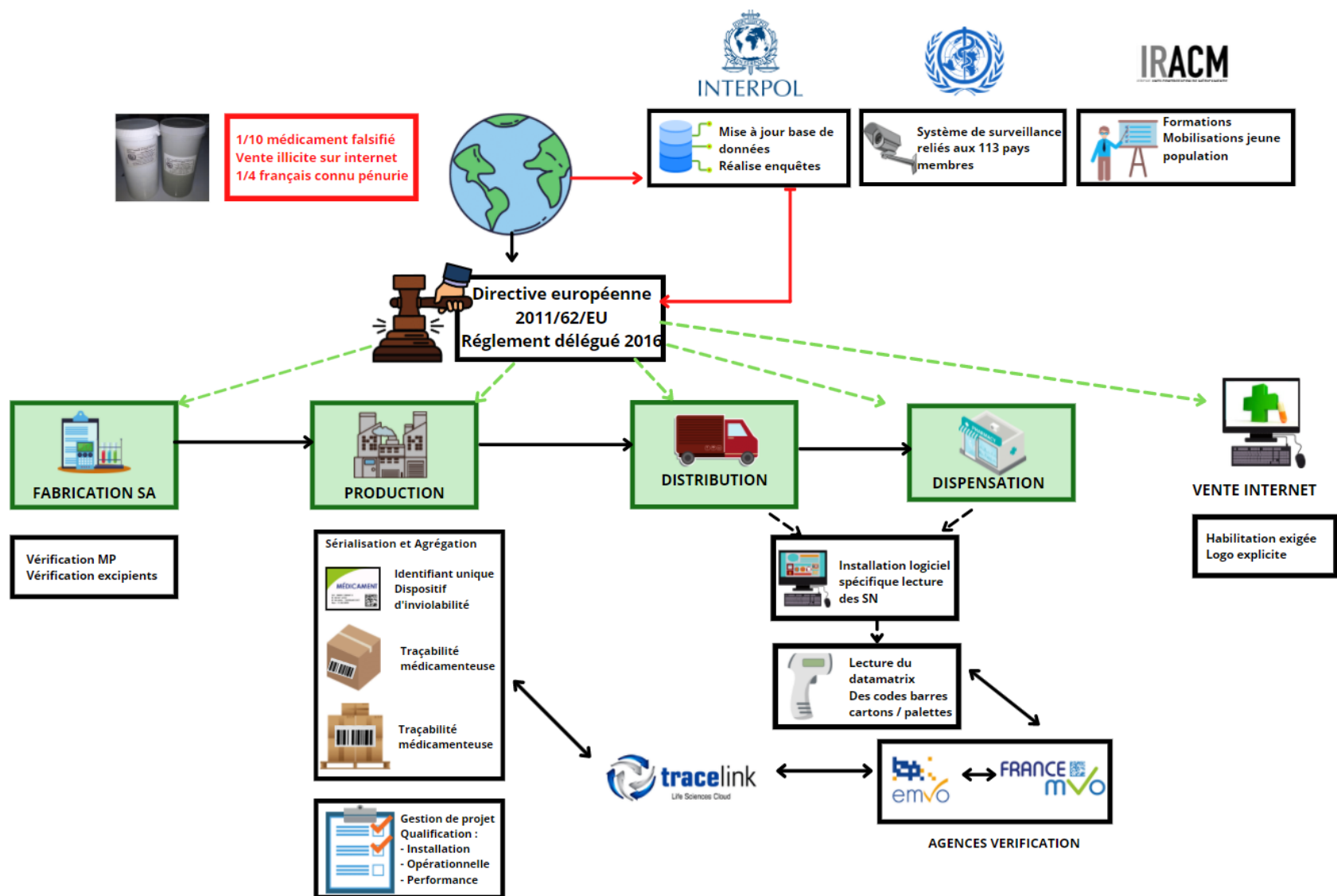


Figure 45 Schéma général anti-contrefaçon médicamenteuse en France

Le système anti-contrefaçon en France bien qu'il soit solide et maîtrisé n'est pas infaillible. En cas d'atteinte à la loi, des sanctions sont mises en place.

La France est connue pour être l'un des seuls pays où aucun médicament contrefait n'ait été retrouvé dans le circuit de médicament réglementé. Il est très compliqué de franchir les barrières de sécurité du circuit de fabrication français du médicament (12). En effet, la France est un pays industrialisé avec un cadre juridique robuste et des sanctions pénales en place. De plus, la réglementation qui encadre la production pharmaceutique est stricte et rigoureuse. Un pharmacien est désigné responsable à chaque étape de fabrication du médicament. La France bénéficie d'un système de couverture sociale, qui permet le remboursement de l'ensemble des médicaments prescrits sous ordonnance. L'accès aux traitements est facile, tout comme l'accès aux médicaments génériques.

Il ne faut pas oublier que la France sert de lieu de transit, elle peut être victime de l'itinéraire des contrefacteurs pour approvisionner les médicaments falsifiés d'un point à un autre. De plus, il existe des menaces qu'il faut anticiper. En effet, le déremboursement progressif de certaines spécialités peut constituer une menace, tout comme la survenue de pénuries liées aux crises sanitaires, l'achat de médicaments sur internet ou encore le manque de connaissance sur la contrefaçon. Aujourd'hui, le système anti contrefaçon en France est efficace, mais aucune action ne serait possible sans la collaboration de tous les acteurs du médicament. Toutes les pharmacies d'officine ne disposent pas du logiciel de vérification des numéros de séries, mais tendent vers leur obtention. Dans tous les cas, il est obligatoire de vérifier l'intégrité de la vignette de sécurité avant toute délivrance de la boîte au patient.

Pour maintenir la lutte contre les inégalités, la sérialisation doit s'étendre aux pays en voie de développement, qui subissent les effets de la falsification sans avoir les moyens de prévention, ni les accès aux soins nécessaires. Cependant, dans les pays en voie de développement, l'accès aux médicaments est un problème, et l'existence d'un marché parallèle est parfois la seule façon d'y avoir accès. Si le produit contrefait est proche du produit d'origine, c'est dans ces conditions que la contrefaçon des médicaments peut être une façon d'améliorer la qualité de vie de la population. En revanche, si les clients sont plus pauvres, alors le trafic est moins lucratif, et donc moins stable (32). Contrairement au trafic de stupéfiants, dont la conséquence n'est que criminelle, la contrefaçon du médicament est parfois un moyen d'amélioration de la qualité de vie pour les plus démunis. Avant d'étendre la sérialisation aux pays en voie de développement, qui est une stratégie onéreuse, la résolution d'un certain nombre de problèmes doit être envisagée, comme notamment le manque d'accès aux soins qui ne serait pas résolu par l'anti-contrefaçon, bien au contraire...

BIBLIOGRAPHIE :

- (1) Pr Marc GENTILINI, Dr Quentin DUTEIL. « LES MEDICAMENTS FALSIFIES, CRIME SANS CHATIMENT » International Journal of Medicine and Surgery, suppl. Special Issue; Casablanca Vol. 4, N° 1, (2017): 86.
- (2) « LOI n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit Communautaire dans le domaine du médicament et liens vers les décrets d'application Dossiers législatifs - Légifrance »
- (3) France MVO – Sérialisation. Consulté le 15 août 2021. <https://www.france-mvo.fr/comment/>.
- (4) BA, S. (2006). La contrefaçon des médicaments: un phénomène en pleine Expansion. Médecine tropicale, 66(6), 529
- (5) Cronier, Marie. « Recherches sur l'histoire du texte du De materia medica de Dioscoride ». These de doctorat, Paris, EPHE, 2007.
- (6) Guitard, Eugène-Humbert. « La terre sigillée : M. Bouvet, in La Pharmacie Française, 1925 ». *Revue d'Histoire de la Pharmacie* 15, n° 54 (1927): 390-390.
- (7) Bonnemain, Bruno. « La fraude et le pharmacien : un vieux compagnonnage de l'Antiquité à nos jours ». *Revue d'Histoire de la Pharmacie* 101, n° 382 (2014): 175-84.
- (8) « Loi Kouchner 2002 : tout savoir sur cette loi ». Consulté le 02 septembre 2021. <https://association-aide-victimes-france.fr/accueil-association-daide-a-lindemnisation-victimes/responsabilite-medicale-accident-medical/loi-kouchner-2002>.
- (9) Selmi, Alyssa. « La lutte contre les médicaments falsifiés dans le circuit d'approvisionnement légal du médicament en France en 2019: contexte et enjeux », s. d., 143.
- (10) « NOTE D'INFORMATION N° DGS/PP2/DGOS/PF2/2019/144 du 25 juin 2019 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes - Légifrance ». Consulté le 13 septembre 2021. <https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/44786>.
- (11) France Assos Santé. « Pénurie de vaccins et de médicaments : les inquiétudes de France Assos Santé confirmées par une enquête exclusive ». Consulté le 15 octobre 2021. https://www.france-assos-sante.org/communiqu%C3%A9_presse/penurie-de-vaccins-et-medicaments-inquietudes-de-france-assos/.

- (12) Plançon, Aline. « Faux médicaments : un crime silencieux » Cerf , (janvier 2020)
- (13) « L'Organisation mondiale des douanes obtient l'accès à la base de données iARMS d'INTERPOL ». Consulté le 13 septembre 2021. <https://www.interpol.int/fr/Actualites-et-evenements/Actualites/2020/L-Organisation-mondiale-des-douanes-obtient-l-acces-a-la-base-de-donnees-iARMS-d-INTERPOL>.
- (14) « 10 faits sur le paludisme ». Consulté le 15 octobre 2021. <https://www.who.int/fr/news-room/facts-in-pictures/detail/malaria>.
- (15) DGS_Céline.M, et DGS_Céline.M. « Paludisme ». Ministère des Solidarités et de la Santé. Consulté le 21 octobre 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/paludisme>.
- (16) « Paludisme : informations et traitements - Institut Pasteur ». Consulté le 9 octobre 2021. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme>.
- (17) « L'OMS appelle à relancer la lutte contre le paludisme ». Consulté le 13 décembre 2021. <https://www.who.int/fr/news/item/30-11-2020-who-calls-for-reinvigorated-action-to-fight-malaria>.
- (18) Le portail de la direction générale des douanes et droits indirects. « OPÉRATION PANGAEA XI contre les trafics de médicaments ». Consulté le 9 octobre 2021. <http://www.douane.gouv.fr/actualites/operation-pangea-xi-contre-les-trafics-de-medicaments>.
- (19) Nayyar, Gaurvika ML, Joel G Breman, Paul N Newton, et James Herrington. « Poor-Quality Antimalarial Drugs in Southeast Asia and Sub-Saharan Africa ». *The Lancet Infectious Diseases* 12, n° 6 (1 juin 2012): 488-96.
- (20) « L'OMS appelle à relancer la lutte contre le paludisme ». Consulté le 13 octobre 2021. <https://www.who.int/fr/news/item/30-11-2020-who-calls-for-reinvigorated-action-to-fight-malaria>.
- (21) « Une opération mondiale met au jour une augmentation des faux produits médicaux dans le contexte de la COVID-19 ». Consulté le 13 octobre 2021. <https://www.interpol.int/fr/Actualites-et-evenements/Actualites/2020/Une-operation-mondiale-met-au-jour-une-augmentation-des-faux-produits-medicaux-dans-le-contexte-de-la-COVID-19>.

- (22) « Escroqueries en ligne aux vaccins : mise en garde d'INTERPOL et du Service d'enquête pour la sécurité intérieure ». Consulté le 30 septembre 2021. <https://www.interpol.int/fr/Actualites-et-evenements/Actualites/2021/Escroqueries-en-ligne-aux-vaccins-mise-en-garde-d-INTERPOL-et-du-Service-d-enquete-pour-la-securite-interieure>.
- (23) « Produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products>.
- (24) BA, S. (2006). La contrefaçon des médicaments: un phénomène en pleine Expansion. Médecine tropicale, 66(6), 529
- (25) CIP. « Sériation ». Consulté le 05 septembre 2021. <http://cip.dhealthg.com/serialisation/>.
- (26) « Healthcare | GS1 ». Consulté le 10 septembre 2021. <https://www.gs1.org/industries/healthcare>.
- (27) « End-to-End Supply Chain Solutions | TraceLink ». Consulté le 20 octobre 2021. <https://www.tracelink.com/>.
- (28) France MVO - Sériation. « On Boarding EMVO pour la Sériation - France MVO ». Consulté le 20 octobre 2021. <https://www.france-mvo.fr/on-boarding-emvo-serialisation-pharmaceutique/>.
- (29) « La lutte contre les médicaments falsifiés - Les patients - Ordre National des Pharmaciens ». Consulté le 11 novembre 2021. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-patients/Vente-de-medicaments-sur-Internet-en-France/La-lutte-contre-les-medicaments-falsifies>.
- (30) « Contrefaçon de médicaments : comment lutter contre ce fléau en pleine expansion ? » Consulté le 20 décembre 2021. <https://www.leem.org/presse/contrefacon-de-medicaments-comment-lutter-contre-ce-fleau-en-pleine-expansion>.
- (31) Marini Djang'Eing'A, R., Ziemons, E., Sacre, P. Y., & Hubert, P. (2017). Le fléau des faux médicaments.
- (32) Gaucher, Frédéric. « La contrefaçon de médicaments dans le monde, étude exploratoire », novembre 2015.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

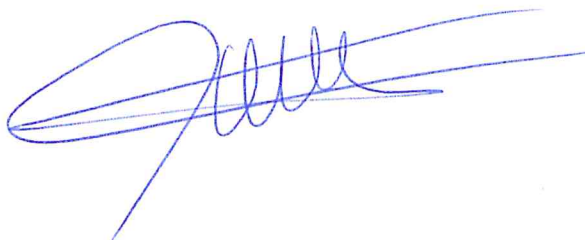
Je, soussigné (e) Lou REISINGER

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 :

le 21/03/2022



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21101533

N° Thèse : 2.....

Nom et Prénom : REISINGER Lou

Sujet : Comment combattre la contrefaçon médicamenteuse en France ?

.....
.....

12/01/2022
Tours, le :

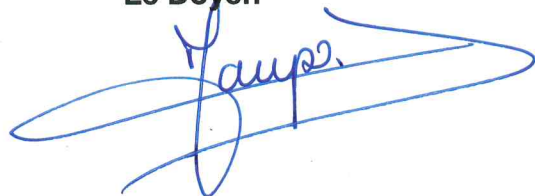
Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Madame Jackie VERGOTE



Vu et Transmis :

Le Doyen



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : REISINGER, LOU	N° 2
TITRE DE LA THESE : Comment combattre la contrefaçon médicamenteuse en France ?	
<p>RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>Un mode d'emploi anti contrefaçon sera évoqué à travers différentes questions. Qu'est-ce que la falsification, et les différentes formes retrouvées dans le domaine des médicaments ? Où en est la contrefaçon aujourd'hui ? Quels sont les chiffres et l'incidence sur les humains ? Quelles sont les lois appliquées en France, et quels sont les acteurs ? Quels sont les moyens utilisés et comment les installer ? Enfin, comment lutter contre la contrefaçon en France et le moyen existant anti contrefaçon est-il effectif ?</p> <p>Afin de mieux comprendre la mise en place des lois, il est important de retracer l'histoire de la falsification pour comprendre la chronologie des événements qui ont amené à la création des réglementations et directives. Les points historiques des événements qui ont eu lieu en France et dans le monde, seront présentés tout en amenant progressivement les différentes définitions nécessaires à la compréhension du sujet. Puis, les moyens de lutte mis en place seront traités : invention d'un code unique, la sérialisation et l'agrégation. Enfin, comment mettre en place un dispositif anti-contrefaçon sur un site de production pharmaceutique sera décrit. En effet, pour tout lecteur intéressé par le sujet, cette dernière partie va constituer un mode d'emploi complet sur les actions à entreprendre pour obtenir un dispositif fonctionnel et qualifié.</p> <p>Tout futur chef de projet devant mettre en place une solution de sérialisation-agrégation sur un site pharmaceutique, trouvera ici le fil directeur pour mener à bien sa mission.</p>	
<p>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</p> <p>La contrefaçon médicamenteuse, la falsification médicamenteuse, la sérialisation, l'agrégation.</p>	
<p style="text-align: center;"><u>JURY</u></p> <p>Président : Madame Katel AUBERT (enseignant de la Faculté de Pharmacie de Tours – HDR)</p> <p>Membres :</p> <p>Madame Jackie VERGOTE (Pharmacienne, Maître de conférence)</p> <p>Monsieur Hervé MARCHAIS (Pharmacien, Maître de conférence)</p> <p>Madame Caroline BOURCHET (Ingénieur amélioration continue, FAREVA – PAU)</p> <p>Monsieur Maxime BAUDOUIN (Pharmacien, Pharmacie du Grand Marché, TOURS)</p>	
<p>DATE ET LIEU DESOUTENANCE : Le 12 Janvier 2022 à 16h, dans la salle des actes de la Faculté de Pharmacie de Tours.</p>	