HAL
open science

La lutte contre la contrefaçon : Protection industrielle et sécurisation par le Data Matrix

Justine Haond

To cite this version:

Justine Haond. La lutte contre la contrefaçon : Protection industrielle et sécurisation par le Data Matrix. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01731651

HAL Id: hal-01731651

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731651v1

Submitted on 14 Mar 2018

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2012

FACULTE DE PHARMACIE

LA LUTTE CONTRE LA CONTREFACON: PROTECTION INDUSTRIELLE ET SECURISATION PAR LE DATA MATRIX

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 Février 2012

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Justine HAOND**

née, le 24 octobre 1986 à Laxou (54)

Membres du Jury

Président :	M. Pierre LABRUDE,	Professeur, Faculté de Pharmacie Nancy
Juges :	M. Luc FERRARI,	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie Nancy
	M. Olivier le GENTIL,	Docteur en Pharmacie, Assurance Qualité – Laboratoire Sandoz
	Mme Madeleine TOM,	Docteur en Pharmacie, Assurance Qualité – Laboratoire Sando

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Mobilité ERASMUS et Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier : Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER .....Pharmacie clinique
Alain BAGREL.....Biochimie
Jean-Claude BLOCK .....Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON .....Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE .....Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL.....Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER .....Microbiologie environnementale
Max HENRY .....Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU.....Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE .....Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD.....Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR .....Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER .....Biochimie
Pierre LEROY .....Chimie physique générale
Philippe MAINCENT .....Pharmacie galénique
Alain MARSURA .....Chimie thérapeutique
Patrick MENU .....Physiologie
Jean-Louis MERLIN .....Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS .....Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN .....Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON.....Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS .....Parasitologie
Mariette BEAUD .....Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT .....Communication et santé
Isabelle BERTRAND .....Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN .....Chimie thérapeutique
François BONNEAUX .....Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER.....Chimie Physique
Cédric BOURA .....Physiologie
Igor CLAROT .....Chimie analytique
Joël COULON .....Biochimie
Sébastien DADE .....Bio-informatique
Dominique DECOLIN .....Chimie analytique
Roudayna DIAB.....Nanotechnologies pharmaceutiques
Béatrice DEMORE .....Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU .....Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY .....Chimie thérapeutique
François DUPUIS .....Pharmacologie
Raphaël DUVAL .....Microbiologie clinique

Béatrice FAIVRE .....Hématologie - Génie Biologique
Adil FAIZ .....Biophysique-acoustique
Luc FERRARI .....Toxicologie
Caroline GAUCHER DI STASIO .....Expertise biopharmacologique
Stéphane GIBAUD .....Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT .....Chimie organique

Frédéric JORAND .....Santé et environnement
Olivier JOUBERT .....Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ .....Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT .....Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI .....Hématologie biologique
Christophe MERLIN .....Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU .....Pharmacognosie
Maxime MOURER.....Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS .....Informatique
Christine PERDICAKIS .....Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO .....Pharmacologie
Virginie PICHON .....Biophysique
Anne SAPIN.....Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER .....Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY .....Santé publique
Gabriel TROCKLE .....Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER .....Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU .....Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI .....Pharmacie galénique

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Marie SOCHA .....Pharmacie clinique
Julien PERRIN .....Hématologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER .....Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD .....Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET .....Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements :

A Monsieur le professeur Pierre LABRUDE, je le remercie pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse;

A Monsieur Luc FERRARI, mon directeur de thèse, pour sa disponibilité et ses conseils avisés;

A Olivier le GENTIL, mon maître d'apprentissage, pour sa confiance, son implication et son aide au quotidien. Sa grande compétence m'a permis d'enrichir mon travail. Je le remercie du temps qu'il m'a accordé et du savoir partagé;

A Madeleine TOM, Pharmacien Assurance Qualité, mon ancienne maître de stage, pour son aide et son soutien dans ce travail;

A mes grands-parents et mes parents pour leur soutien inconditionnel et leurs encouragements;

A ma sœur Raphaëlle, pour son soutien permanent et son intérêt envers mon travail;

A Julie, Cynthia, Géraldine, Cécile, Amandine, Pierre, Claudia, Amélie, Coralie, Annabelle, Caroline, Thomas, Sébastien, mes meilleurs amis de faculté de Nancy, pour tous les excellents moments passés avec eux, durant les cours et lors de nos soirées;

A Sophie, Linette, Emy, Madé, Claire et Pauline, mes amies de faculté de Paris: les études et la vie parisienne n'auraient certainement pas eu la même saveur sans vous;

A ceux de toujours : Ophélie et Alex.

Au service des Affaires Pharmaceutiques du laboratoire Sandoz et en particulier Carine, Jennifer, Katel, Sandra et Schéfia, avec qui c'est un véritable plaisir de travailler depuis presque 2 ans;

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 4-5
LISTE DES FIGURES 6
LISTE DES ANNEXES 7

INTRODUCTION 8-9
I.Contrefaçon des médicaments……10
1. Définitions 16
1.1. Médicament..... 16
1.1.1. Définition du médicament par le Code de la Santé Publique 16
1.1.2. La spécialité pharmaceutique 16
1.1.3. Le principe actif du médicament 17
1.2. Générique..... 17
1.3. Contrefaçon 18
1.3.1. Au sens général du terme 18
1.3.2. La contrefaçon de médicaments 18
1.3.3. Typologie de la contrefaçon 19
1.3.4. Médicaments contrefaits et médicaments non-conformes 20
2. Commercialisation du médicament..... 21
2.1. En France 22
2.1.1. Organisation du circuit du médicament 22
2.1.2. Sécurité du circuit du médicament 24
2.1.3. L'Agence du médicament : l' ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) 26
2.1.3.1. Organisation 26
2.1.3.2. Missions 28
2.2. En Europe: l' EMA (European Medicines Evaluation Agency) 29
2.2.1. Organisation..... 29
2.2.2. Rôle 30
3. Origines de la contrefaçon..... 31
3.1. Rentabilité du commerce..... 31
3.2. Complexité du marché 33
3.3. Marchés illicites..... 34
3.4. Exportation 35
3.5. Internet 35
3.6. Les importations parallèles 37
4. Lutte contre la contrefaçon..... 39
4.1. Au niveau national..... 39
4.1.1. Moyens législatifs..... 39
4.1.1.1. Protection de la qualité pharmaceutique 39
4.1.1.2. Protection du médicament en tant qu'invention 39
4.1.1.3. L'invention brevetable..... 40
4.1.1.3.1. Un monopole limité dans le temps 42
4.1.1.3.2. Un monopole limité dans l'espace 43
4.1.1.4. Protection du médicament en tant que propriété intellectuelle 43
4.1.2. Réglementation française applicable concernant la contrefaçon 45
4.1.3. Un acteur public essentiel participant à la lutte contre la contrefaçon: l'ANSM..... 47
4.1.4. Moyens de l'industrie pharmaceutique..... 49

4.1.4.1. Lors de la fabrication 49
4.1.4.1.1. Par les caractéristiques physiques 49
4.1.4.1.2. Par des contrôles 50
4.1.4.2. Les douanes 50
4.1.4.2.1. La saisie douanière 50
4.1.4.2.2. La retenue en douane 50
4.1.4.3. Un acteur privé de l'industrie pharmaceutique : Les Entreprises du Médicament (LEEM) 51
4.2. Au niveau communautaire 53
4.2.1. Textes législatifs 53
4.2.2. Un exemple d'organisation européenne : EFPIA (ou European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) 55
4.2.3. Les organisations à vocation sanitaire 56
4.2.3.1. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 57
4.2.3.1.1. Généralités 57
4.2.3.1.2. Rôles 57
4.2.3.2. Pharmaciens Sans Frontières (PSF) 58
II. Protection du circuit du médicament : un enjeu de sécurité sanitaire 59
1. Traçabilité : généralités 59
1.1. Définition de la traçabilité 59
1.1.1. La norme ISO 9001 version 2000 59
1.1.2. Les trois aspects de la traçabilité 60
1.1.2.1. Retrouver l'historique 60
1.1.2.2. Retrouver l'utilisation 61
1.1.2.3. Retrouver la localisation 61
1.2. Les objectifs de la traçabilité 61
1.2.1. Objectif logistique 61
1.2.2. Objectif de sécurité 62
1.2.3. Objectif juridique 62
1.2.4. Objectif économique 63
1.2.5. Objectif de maîtrise et amélioration des processus 63
2. La réglementation de la traçabilité pharmaceutique 64
2.1. Incidence des Directives Européennes dans la santé publique 64
2.1.1. Directive 2001/83/CE 65
2.1.2. Directive 2003/94/CE 66
2.1.3. Directive 2004/10/CE 66
2.2. Le Code de la Santé Publique (CSP) 67
2.3. Les Bonnes Pratiques 67
2.3.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) 67
2.3.2. Les Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL) 68
2.3.3. Les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) 68
3. Les éléments à tracer 69
3.1. Le lot 69
3.2. Les composants : matières premières et articles de conditionnement 69
3.3. Le personnel 70
3.4. Les locaux 70
3.5. Les équipements 70
4. La traçabilité au niveau de la distribution : la traçabilité externe 71
4.1. Traçabilité : identification des produits 71
4.1.1. Le CIP, support de la traçabilité dans la législation française 72

4.1.2. Structure du CIP 72
4.1.3. Séries existantes..... 72
4.2. Evolution de la codification des produits de santé 73
4.2.1. Mise en œuvre de la traçabilité : nouvelle réglementation 73
4.2.2. Marquage des médicaments ayant une AMM attribuée avant janvier..... 2009 ……74
4.2.2.1. Pour les lignes de conditionnement non équipées en Data Matrix 74
4.2.2.2. Pour les lignes de conditionnement équipées en Data Matrix 74
4.2.3. Marquage des médicaments ayant une AMM attribuée après janvier ... 2009 76
4.2.3.1. Pour les lignes de conditionnement non équipées en Data Matrix 76
4.2.3.2. Pour les lignes de conditionnement équipées en Data Matrix 76
5. Le Data Matrix 79
5.1. Historique..... 79
5.2. Description du Datamatrix..... 80
5.2.1. Définition 80
5.2.2. Les standards de Data Matrix existants 80
5.3. Caractéristiques techniques..... 81
5.3.1. Forme 81
5.3.2. Taille 82
5.4. Encodage des données 82
5.5. Structure des données..... 83
5.6. Qualité d'impression 84
6. Système de mise en place du Data Matrix dans l'industrie pharmaceutique: application sur un site exploitant générique..... 86
6.1. Processus de mise à jour des articles de conditionnement..... 87
6.1.1. Définition 87
6.1.2. Initiation d'une demande de modification 87
6.1.3. Evaluation de la modification 89
6.1.4. Circulation de l'épreuve 89
6.1.5. Circuit de validation du BAT 90
6.2. Application de la modification des articles de conditionnement au marquage Data Matrix 92
6.2.1. Exploitant 92
6.2.2. Démarrage des activités 92
6.2.3. Circulation des modèles des étuis 93
6.2.4. Circulation des versions après correction par le service Assurance ..... Qualité 95
6.3. Difficultés rencontrées..... 96
6.4. Enquête auprès des professionnels de santé en officine sur l'impact de l'utilisation du Datamatrix..... 98
6.4.1. Contexte..... 98
6.4.2. Matériel et méthodes 98
6.4.3. Résultats obtenus 98
6.4.4. Discussion..... 106
CONCLUSION 102-103
ANNEXES 104
BIBLIOGRAPHIE 110

LISTE DES ABREVIATIONS

ADC : Article de Conditionnement

AI : Application Identifier

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASCII : American Standard Code for Information Interchange

BAT : Bon à tirer

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CE : Communauté Européenne

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CIP : Code Inter Pharmaceutique

CNAC : Comité National Anti-Contrefaçon

CPI : Code de la Propriété Intellectuelle

CSP : Code de la Santé Publique

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

DGTPE : Direction Générale du Trésor et de la Politique Economique

ECC : Error Correction Codewords

EFPIA: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

EFS: Etablissement Français du Sang

EMA: European Medicines Agency

GMP: Good Manufacturing Practices

HAS: Haute Autorité de Santé

INCa : Institut National du Cancer

InVS : Institut de Veille Sanitaire

LEEM : Les Entreprises du Médicament

OMD : Organisation Mondiale des Douanes

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PFS : Pharmaciens Sans Frontières

RCP : Résumé Caractéristiques Produits

UE : Union Européenne

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma de répartition des contrefaçons selon les classes thérapeutiques (4) 21
Figure 2 : Circuit du médicament (5) 23
Figure 3 : Circuit administratif des médicaments remboursables en ville (6) 25
Figure 4 : Les autorités de santé en France (7) 27
Figure 5 : Fixation du prix du médicament générique (9) 32
Figure 6 : Comparaison du prix de revient d'un médicament original et d'une contrefaçon (9) 33
Figure 7: Marque des conditionnements pour les médicaments non remboursables des lignes équipées en Data Matrix et dont l'AMM est antérieure à 2009 75
Figure 8: Marque des conditionnements pour les médicaments remboursables des lignes équipées en Data Matrix et dont l'AMM est antérieure à 2009 76
Figure 9: Marque des conditionnements pour les médicaments non remboursables des lignes équipées en Data Matrix et dont l'AMM est postérieure à 2009 77
Figure 10 : Marque des conditionnements pour les médicaments remboursables des lignes équipées en Data Matrix et dont l'AMM est postérieure à 2009 77
Figure 11 : Marquage des conditionnements des médicaments à partir de janvier 2011, pour les spécialités non remboursables 78
Figure 12 : Marquage des conditionnements des médicaments à partir de janvier 2011, pour les spécialités remboursables 78
Figure 13: Structure interne du Data Matrix 81
Figure 14 : Tailles de référence pour le Data Matrix « carré » 82
Figure 15 : Exemple de données « en clair » contenues dans un Data Matrix 84
Figure 16: Exemple d'inhomogénéité du marquage 85
Figure 17 : Echelle des grades (37) 86
Figure 18: Initiation d'une demande de modification 88
Figure 19: Circuit de la première version d'un étui avec Data Matrix 94
Figure 20 : Exemple de modèle d'étui avec le Data Matrix et les mentions en clair qui y sont intégrées. 96
Figure 21 : Définition du Data Matrix 99
Figure 22 : Quelles sont les informations contenues dans le marquage Data Matrix? 100
Figure 23 : Quels sont les intérêts du Data Matrix 100
Figure 24 : Le Data Matrix permet-il de remonter jusqu'au patient? 101
Figure 25 : Le Data Matrix : une obligation réglementaire? 102
Figure 26 : Nombre de pharmaciens équipés en lecteur pour Data Matrix 102
Figure 27 : Perception du Data Matrix par les officinaux 103
Figure 28 : Le Data Matrix permet-il une lutte efficace contre la contrefaçon? 104
Figure 29 : Synthèse des réponses au questionnaire se rapportant au marquage Data Matrix 105

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Exemple de formulaire de « Change Request » (page 81).....111
Annexe 1 (suite) : Exemple de formulaire de « Change Request » (page 81).....112
Annexe 1 (suite) : Exemple de formulaire de « Change Request » (page 81).....113
Annexe 2: Formulaire de mise à jour des étuis (page 87) 114
Annexe 3 : Sondage relatif aux connaissances sur le Data Matrix dans les pharmacies d'officine 115

INTRODUCTION

La contrefaçon est définie d'une manière générale comme une atteinte à la propriété intellectuelle, qui est pénalement sanctionnée.
Très rentable, ce phénomène touche aussi bien les pays industrialisés que les pays en voie de développement.
En effet, la contrefaçon de produits pharmaceutiques représente aujourd'hui environ 10% du commerce mondial et constitue un réel fléau pour la société.
La contrefaçon trompe les consommateurs exposés en matière de qualité, efficacité et de sécurité du circuit du médicament.

Le médicament n'est pas un produit comme les autres : l'article L. 511-1 du Code de Santé Publique le définit comme *« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques »*.
Parce qu'il est nécessaire d'assurer la sécurité des consommateurs, le médicament est donc soumis à une réglementation rigoureuse, notamment en Europe où de nombreux textes législatifs assurent la protection de la Santé.
En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) délivre les autorisations de mise sur le marché (AMM) d'un médicament après évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité d'une spécialité pharmaceutique.

Jusqu'à aujourd'hui, aucun cas de contrefaçon de médicament n'a été notifié en France dans le circuit de distribution autorisé des médicaments.
A chaque niveau de la chaîne pharmaceutique française (fabricants, exploitants, dépositaires, grossistes-répartiteurs, pharmacies d'officine,…), une vigilance renforcée s'impose.
L'industrie pharmaceutique recherche aujourd'hui des solutions technologiques visant à garantir la traçabilité des produits et travaille avec les pharmaciens pour sécuriser la distribution.

Afin de garantir l'identité des produits pharmaceutiques, la décision est prise en 2007 de modifier la codification et le marquage des médicaments.
Ceci permet d'une part de pallier une saturation des plages de codes et d'ajouter des informations complémentaires sur le produit et d'autre part, d'améliorer le suivi des médicaments du fabricant jusqu'au patient.
L'obligation de traçabilité dans le domaine pharmaceutique s'appuie sur un code spécifique de 13 caractères, un numéro de lot et la date de péremption du produit.
Compte-tenu de la difficulté d'imprimer la totalité de ces données sur un code-barres classique, les professionnels de santé ont choisi d'inscrire ces informations dans un type de code-barres bidimensionnel nommé Data Matrix.
Ce nouveau marquage présente l'avantage principal de pouvoir contenir un grand nombre de caractères sur une petite surface en garantissant une grande fiabilité de lecture. L'intégration des données sécuritaires dans un code Data Matrix constitue la sérialisation.

Aussi, il a paru intéressant d'étudier les différents aspects de lutte contre la contrefaçon et les moyens de traçabilité employés pour y parvenir.
Le travail qui suit est organisé en deux parties :

- ✓ la première partie s'attachera à décrire la contrefaçon des produits pharmaceutiques et les dispositifs de lutte utilisés,
- ✓ la deuxième partie portera sur le système de traçabilité des médicaments avec notamment l'implémentation du Data Matrix au niveau d'un site exploitant dans l'industrie pharmaceutique.

I. Contrefaçon des médicaments

1. Définitions

1.1. Médicament

1.1.1. Définition du médicament par le Code de la Santé Publique

La définition du médicament est donnée à l'article L. 511 du Code de la Santé Publique (C.S.P.) :
« *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 tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques*. »
Cette définition nationale est l'adaptation d'une définition européenne qui a été instaurée par la Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 modifiée par la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004.
La définition du médicament est commune à l'ensemble des pays de l'Union Européenne, elle est donc essentielle car elle détermine une grande partie des règles qui s'appliquent au médicament en Europe et en particulier l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

1.1.2. La spécialité pharmaceutique

La spécialité pharmaceutique est le médicament tel qu'il est le plus connu du public, c'est en effet le nom donné au médicament préparé industriellement, selon un mode de fabrication parfaitement défini et contrôlé.

1.1.3.Le principe actif du médicament

Le médicament est composé d'un principe actif qui est l'élément actif de traitement ou de prévention recherchée. Le principe actif est une substance d'origine chimique ou d'origine naturelle, caractérisée par un mécanisme d'action précis dans l'organisme.
A ce principe actif sont associés des éléments qui facilitent l'emploi du médicament : les excipients. Ceux-ci sont également des substances d'origine chimique ou naturelle mais qui, individuellement, ne présentent pas d'effet curatif ou préventif.
Ce sont des éléments inertes mais néanmoins essentiels, car ils rendent possible l'utilisation du médicament.
L'ensemble du principe actif et des excipients constitue la forme pharmaceutique, c'est à dire le médicament dans sa forme destinée à être administrée à l'homme, comme par exemple le comprimé pour une administration par voie orale ou le soluté injectable pour une administration par voie parentérale.

1.2.Générique

Il convient de bien définir les médicaments génériques afin de les distinguer clairement des contrefaçons.
En effet, un générique n'est absolument pas une contrefaçon d'un médicament.
Le générique possède un statut juridique et dans la législation française, il est défini par l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique :
On entend par médicament générique d'un autre médicament *« une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ».*
Il faut savoir que le médicament est protégé par un brevet et les données acquises en vue de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sont également protégées pour une durée limitée.
Ces formes de protections garantissent une exclusivité commerciale qui doit permettre le retour sur investissement pour le laboratoire qui a mis au point le médicament.
A l'issue de cette période d'exclusivité, c'est-à-dire quand le médicament tombe dans le domaine public, tout autre laboratoire pharmaceutique peut à son tour produire le

médicament sous une forme qui va copier le médicament original, encore appelé médicament princeps.
C'est cette copie de l'original que l'on désigne par le terme de médicament générique.
Les médicaments génériques ne sont donc pas des contrefaçons et leur qualité est équivalente à celle des autres médicaments.

1.3.Contrefaçon

1.3.1.Au sens général du terme

La contrefaçon, de façon générale, est une violation d'un droit de propriété intellectuelle par le fait de reproduire ou d'imiter quelque chose sans en avoir le droit ou en affirmant ou laissant présumer que la copie est authentique.
La notion de contrefaçon a souvent une connotation péjorative, sous-entendant une chose de mauvaise qualité (1).

1.3.2.La contrefaçon de médicaments

La contrefaçon de médicaments possède sa propre définition donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1992 suite à une réflexion conjointement menée par les représentants de l'industrie pharmaceutique et les experts internationaux en santé publique.

Un médicament contrefait est « *un médicament qui est délibérément et frauduleusement mal étiqueté avec le respect d'identité et/ou de sa source. La contrefaçon peut s'appliquer aux produits de marque comme aux produits génériques et peut être constituée d'ingrédients corrects ou différents, sans principe actif ou en quantité insuffisante ou encore avoir un faux conditionnement »(2).*

Certaines définitions de la contrefaçon pharmaceutique sont cependant parfois inadaptées.
En effet, réduire la contrefaçon à une simple violation des droits de propriété intellectuelle est insuffisant.
Certains médicaments peuvent par exemple, contenir des mentions délibérément erronées concernant l'origine du produit sans qu'il y ait pour autant une copie ou

imitation connue d'un autre produit (pas de violation des droits de propriété intellectuelle).

En fonction des définitions, on peut dégager trois concepts différents, celui de la qualité du médicament, celui de la légalité du produit et celui de l'intention frauduleuse fortement lié aux deux concepts précédents.

1.3.3.Typologie de la contrefaçon

La contrefaçon de médicaments peut prendre diverses formes.
Elle peut toucher le conditionnement extérieur du médicament (l'emballage et les différentes mentions obligatoires) ou le conditionnement primaire qui enveloppe le produit (le blister) ou encore le médicament lui-même.

La contrefaçon touche différents types de produits médicaux : les médicaments, les dispositifs médicaux ou encore les outils de diagnostic.

On peut distinguer généralement trois types de contrefaçons :

- ✓ les produits contenant le ou les bons principes actifs, mais de façon sous-dosée**,**
- ✓ les produits dans lesquels on ne trouve aucune trace de principe actif**,**
- ✓ les produits contenant des impuretés, d'autres produits que ceux annoncés, voire des substances toxiques qui peuvent parfois s'avérer dangereuses (3).

Parmi les médicaments, les antibiotiques constituent la classe thérapeutique la plus copiée : en effet, ces molécules ont un rôle essentiel actuellement notamment pour contrer la prolifération inquiétante des bactéries.
D'autres médicaments coûteux et récents sont également la cible des contrefaçons dans les pays industrialisés. Il peut s'agir des médicaments « style de vie » tels que les hormones, les anorexigènes ou encore les traitements des dysfonctionnements érectiles.
Par exemple, la molécule sildénafil, commercialisée par le laboratoire Pfizer sous le nom du Viagra, constitue la majorité des saisies douanières (4).

Enfin, les antihistaminiques, les corticostéroïdes ou encore les anticancéreux ainsi que les antibiotiques précédemment cités, représentent les classes thérapeutiques faisant l'objet d'une majorité de contrefaçons (Figure 1).

Concernant les dispositifs médicaux, les circuits de distribution apparaissent complexes.
En effet, leur ventes peuvent se faire soit directement du fabricant à l'utilisateur, ou par l'intermédiaire d'un distributeur.
Cette libre circulation peut conduire à des cas de contrefaçons et engendrer des risques sanitaires.
Enfin, des contrefaçons de préservatifs ou de bandelettes de diagnostic ont été également répertoriées.

1.3.4.Médicaments contrefaits et médicaments non-conformes

On appelle médicaments non-conformes « *des produits dont la composition et les principes ne répondent pas aux normes scientifiques et qui sont par conséquent inefficaces et souvent dangereux pour le patient* »(4).

La mauvaise qualité des médicaments n'est pas toujours due à la contrefaçon.
En effet, leurs origines peuvent être très diverses : on peut trouver la malfaçon, liée à de mauvaises conditions de fabrication et/ou de systèmes d'assurance et de contrôle qualité défaillants. Contrairement à la contrefaçon, la malfaçon ne résulte pas d'une falsification volontaire mais d'une négligence liée à une erreur humaine, à une insuffisance financière ou bien encore liée à un manque de personnel.
Par conséquent, la malfaçon engendre des médicaments non-conformes aux spécifications requises.
De plus, la mauvaise qualité d'un médicament peut également résulter de dégradations postérieures à la mise sur le marché pharmaceutique.

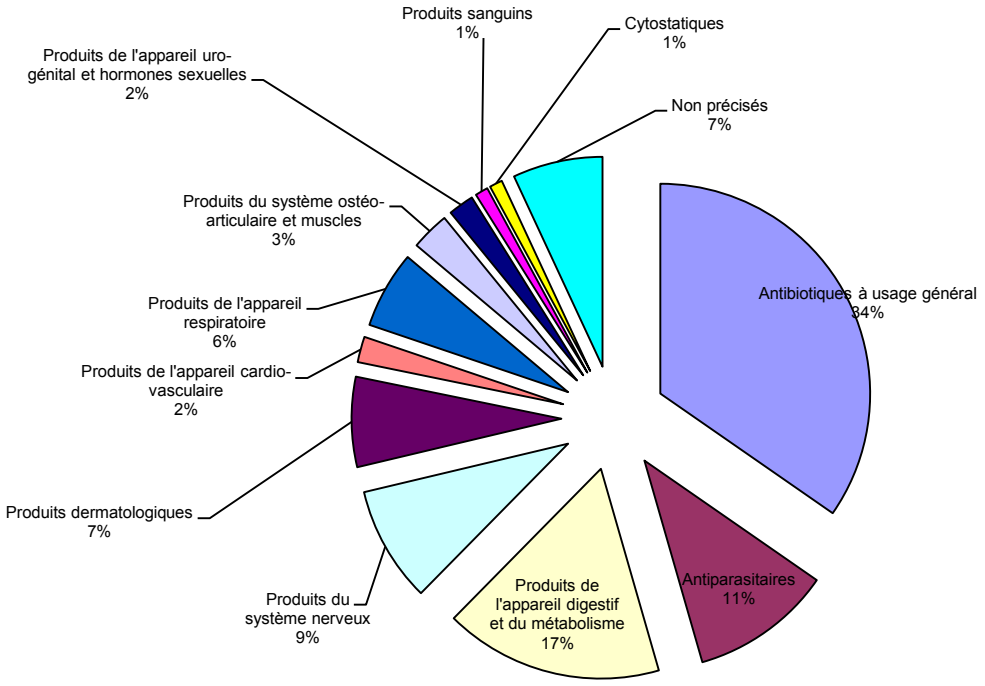

Figure 1: Schéma de répartition des contrefaçons selon les classes thérapeutiques (4)

2. Commercialisation du médicament

La commercialisation des médicaments est une activité qu'il est nécessaire de rentabiliser.

Les différents acteurs de ce circuit ont pour but donc, de développer leurs parts de marché mais également d'en dégager des bénéfices.

Néanmoins, le médicament n'est pas un produit anodin car son rôle est de contribuer à l'amélioration de la Santé Publique.

Les pouvoirs publics organisent le contrôle sur l'ensemble de la chaine de distribution des médicaments, depuis leur fabrication ou leur importation dans l'Union Européenne jusqu'à la délivrance au public, ceci, afin de garantir les conditions adéquates de conservation, transport, manipulation ou encore de distribution des médicaments.

La distribution des médicaments doit être rigoureusement organisée dans la mesure où une rupture de stock peut avoir des conséquences très graves pour la santé publique.
En effet, la mise sur le marché d'un médicament est encadrée par les autorités sanitaires françaises et européennes : l'AMM est un gage de sécurité et de qualité.

2.1.En France

2.1.1.Organisation du circuit du médicament

Les différents acteurs du circuit du médicament sont définis au travers du Code de la Santé Publique.
En effet, selon l'article L.596, « *la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros des médicaments [....], ainsi que l'exploitation de spécialités pharmaceutiques ou autres médicaments, […], ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques ».*

Selon l'article R.5106, est définit comme fabricant, « *toute entreprise ou tout organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments (…). La fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, telles qu'elles sont définies par les bonnes pratiques prévues à l'article L. 511-2 applicable à cette activité. »*

Dans le même article, est défini comme dépositaire, « *toute entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou plusieurs exploitants de médicaments (…) au stockage de ces médicaments en vue de leur distribution en gros et en l'état. »*

Le grossiste-répartiteur est définit comme « *toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments, […], en vue de leur distribution en gros et en l'état. »*

Voici ci-dessous, le schéma du circuit de distribution des médicaments en France allant de la fabrication jusqu'à la délivrance sur le marché (Figure 2):

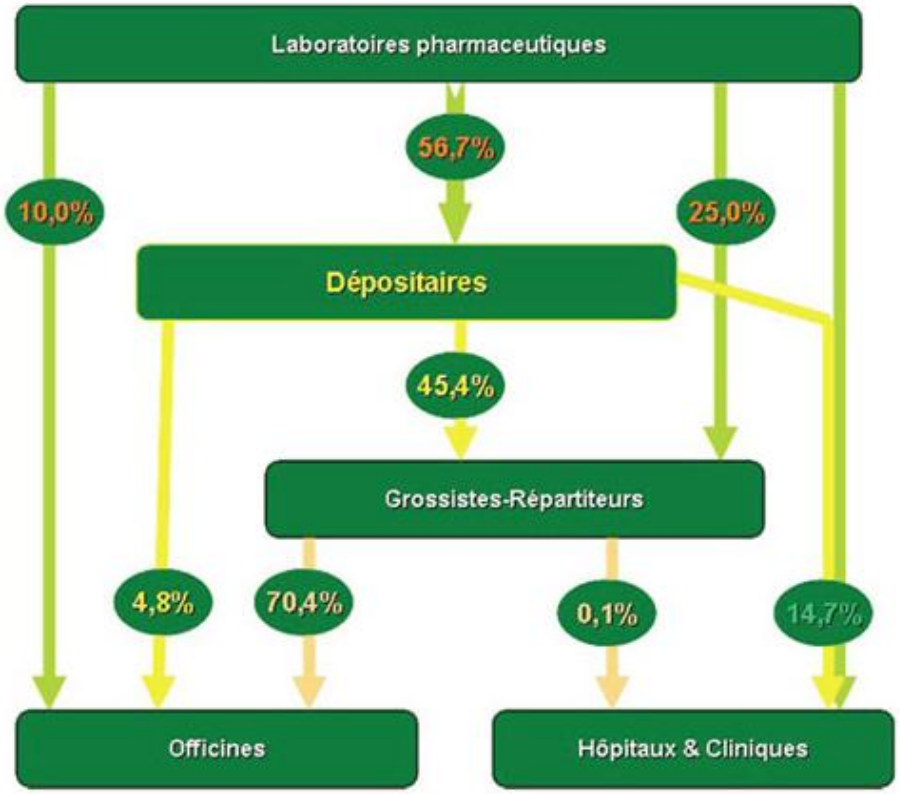

Figure 2 : Circuit du médicament (5)

L'officine, quant à elle, est définie selon l'article L.568 comme « *l'établissement affecté à la dispensation au détail des médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L.512 ainsi qu'à l'exécution des ordonnances magistrales ou officinales ».*

Les établissements pharmaceutiques doivent posséder une autorisation d'ouverture délivrée par les pouvoirs publics. Selon l'article L.5121-9 du Code de la Santé Publique, « *l'ouverture d'un établissement pharmaceutique, quelle que soit son activité, est subordonnée à une autorisation délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. »*

En effet, le Directeur de l'ANSM ou son homologue européen le directeur de l'European Medicines Agency (EMA) délivre les autorisations de mise sur le marché qui sont ensuite publiées au Journal Officiel.

L'Autorisation de Mise sur le Marché est soumise à trois critères principaux : qualité, sécurité, efficacité (article L.5121-9 du Code de la Santé Publique).

Il est nécessaire de vérifier que :

- la composition qualitative et quantitative réelle correspond bien à celle qui est déclarée par le fabricant,
- le médicament n'est pas nocif dans les conditions normales d'emploi,
- l'effet thérapeutique annoncé ne fait pas défaut ou est bien suffisamment justifié par le demandeur.

On cherche à s'assurer que tout médicament est au moins aussi efficace qu'un placebo ou qu'un autre médicament existant.

Seuls les pharmaciens sont habilités à fournir aux particuliers des médicaments, qu'ils soient prescris ou pas par un médecin et qu'ils soient remboursables ou non. Il est donc impossible de se procurer un médicament en dehors des officines ou des pharmacies des hôpitaux.
Les rapports commerciaux entre les différents acteurs de ce circuit sont également régis par des textes réglementaires.

2.1.2. Sécurité du circuit du médicament

Le circuit de distribution et le suivi des médicaments sont tous deux très organisés et réglementés.
En effet, par exemple en France, la sécurité sanitaire et la santé publique sont prises en charge par les pouvoirs publics, ce qui nécessite la maîtrise du commerce des médicaments (Figure 3).
Les acteurs du circuit du médicament sont parfaitement identifiés et participent à la traçabilité des médicaments distribués.

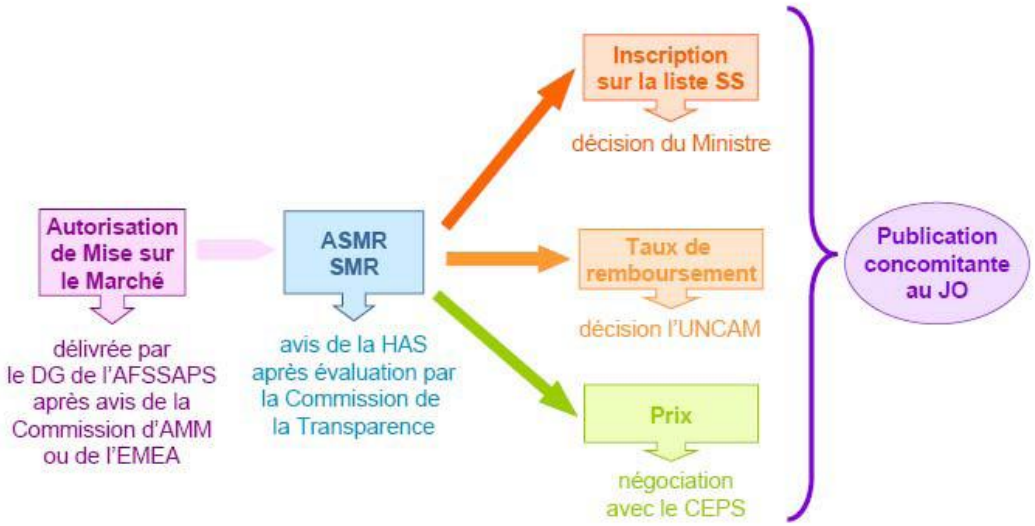

Figure 3 : Circuit administratif des médicaments remboursables en ville (6)

En parallèle de cette organisation clairement définie par les pouvoirs publics, le circuit du médicament doit être doté d'une qualité permettant de garantir la sécurité sanitaire correspondant à un ensemble de moyens et de procédures destinés à prévenir ou contrôler les risques susceptibles d'altérer la santé physique et/ou psychique de tout individu.

La qualité du médicament est tout d'abord garantie par l'ensemble des études réalisées avant sa commercialisation permettant la constitution du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Pour obtenir cette autorisation sur le territoire français, le dossier peut être déposé à l'ANSM ou à l'Agence Européenne du Médicament selon des procédures spécifiques.

De plus, les pouvoirs publics ont accordé aux pharmaciens, un monopole pharmaceutique définit à l'article L.4211-1 du CSP :

« Sont réservées aux pharmaciens : la préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine, (…), la vente en gros, la vente au détail et toute dispensation au public des médicaments. »

Cette constante surveillance du médicament permet de garantir la sécurité de son circuit.

2.1.3.L'Agence du médicament : l'ANSM (Association Nationale de Sécurité du Médicament)

Afin de contrôler efficacement le médicament et son environnement et afin également de veiller au respect des lois, l'État a créé l'Agence du médicament définit par la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 : *« Afin de garantir l'indépendance, la compétence scientifique et l'efficacité des études et des contrôles relatifs à la fabrication, aux essais, aux propriétés thérapeutiques et à l'usage des médicaments, en vue d'assurer, au meilleur coût, la santé et la sécurité de la population et de contribuer au développement des activités industrielles et de recherche pharmaceutiques, il est créé un établissement public de l'État dénommé 'Agence du médicament'. »*

Cette agence est devenue par la suite l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de la Santé (AFSSAPS).
En effet, l'AFSSAPS a été créée par la loi du 1er juillet 1998, relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Elle est placée sous tutelle du Ministre chargé de la Santé. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) devient l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) à la faveur du projet de loi sur la réforme du médicament adopté par l'Assemblée Nationale le 19 décembre 2011.

2.1.3.1.Organisation

L'Agence Nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail est un établissement public de l'Etat à caractère administratif.
Le Directeur Général de l'ANSM exerce ses missions au nom de l'État au titre d'un pouvoir qui lui est délégué par l'autorité ministérielle.

L'ANSM s'inscrit dans le dispositif de santé publique. Dans ce cadre, elle agit sous tutelle de la Direction générale de la Santé et interagit avec les autres agences, ou organismes du champ sanitaire tels que l'InvS, HA, INCa ou encore EFS (Figure 4).
Elle participe, en tant que membre de droit, aux travaux du Haut Conseil de la Santé Publique.

Son organisation repose sur cinq directions scientifiques, trois directions de gestion et d'appui et deux services transversaux. Pour remplir ses missions, l'ANSM s'appuie également sur le concours de plus de 2 000 experts répartis dans onze commissions, deux comités, douze groupes d'experts et trente-quatre groupes de travail.
L'ANSM emploie environ 990 personnes pour un budget de fonctionnement de 115,5 millions d'euros pour 2011. Son mode de financement change puisqu'elle est désormais financée par les subventions de l'État, via les taxes et les redevances de l'industrie pharmaceutique (7).

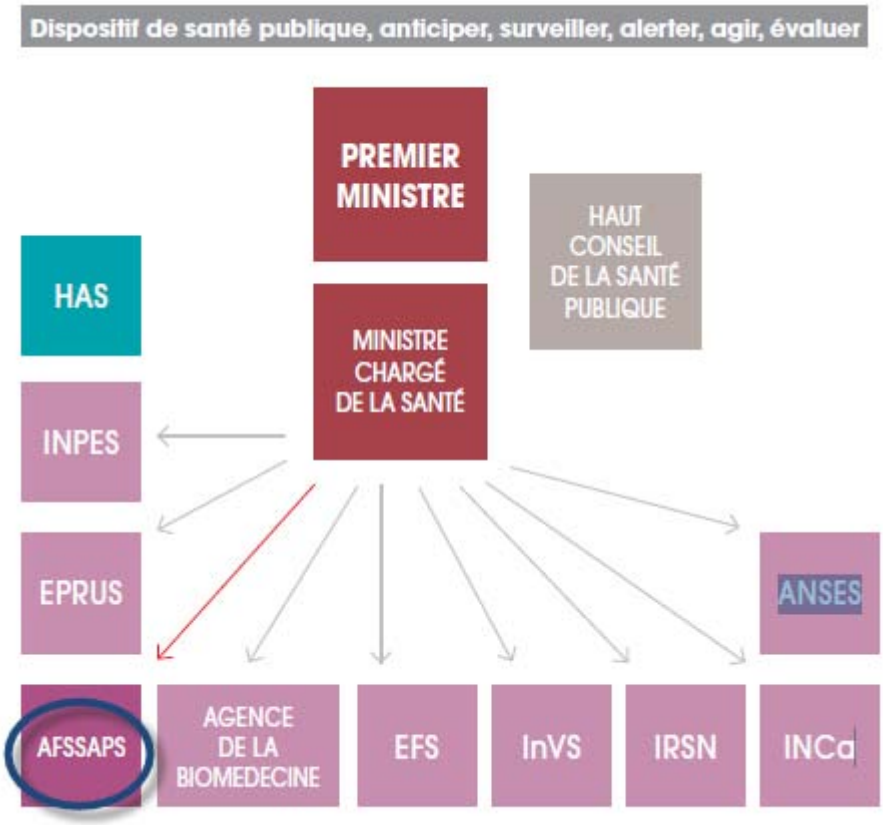

Figure 4 : Les autorités de santé en France (7)

Légende :

ANSES = Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

EPRUS = Etablissement de préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires

EFS = Etablissement Français du Sang

HAS = Haute Autorité de Santé

InVS = Institut de Veille Sanitaire

INCa = Institut National contre le Cancer

INPES = Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

IRSN = Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

2.1.3.2.Missions

L'ANSM a pour mission essentielle d'évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé et, contribuer ainsi par ses diverses formes d'intervention à ce que les risques inhérents à chaque produit puissent être identifiés, analysés et maîtrisés dans toute la mesure du possible, en prenant en compte les besoins thérapeutiques et les impératifs de continuité des soins.

Son rôle principal consiste à assurer la sécurité sanitaire humaine dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation.

Sa compétence s'applique aux médicaments et aux matières premières, aux dispositifs médicaux, aux produits biologiques d'origine humaine (produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules, produits de thérapies génique et cellulaire) et aux produits thérapeutiques annexes, aux produits cosmétiques…

Agence d'évaluation, d'inspection et d'expertise, elle est également une agence de décision dans le domaine de la régulation sanitaire des produits de santé.

Elle met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

Elle assure des missions de veille, de vigilance et de référence. Elle propose aux autorités compétentes toute mesure de nature à préserver la santé publique.

Lorsque celle-ci est menacée par un grave danger, elle recommande à ces autorités les mesures de police sanitaire qui sont nécessaires.

En effet, l'ANSM exerce une surveillance du marché national pour assurer une meilleure protection du consommateur par la détection, la prévention et la gestion des risques.
L'ANSM assure la mise en œuvre des systèmes de vigilances relatifs aux produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle.
Elle évalue et exploite les signalements de vigilance dans un but de prévention et prend le cas échéant des mesures correctives (retrait de produit, de lots,..) ou préventives (informations aux professionnels de santé...).
Enfin, l'ANSM exerce des activités de contrôle effectuées soit dans un contexte national, soit dans un contexte de coordination européenne qui seront explicités plus loin dans ce mémoire.

2.2. En Europe: l' EMA (*European Medicines Evaluation Agency*)

L'EMA est l'autorité de santé pour l'ensemble des procédures européennes d'évaluation des médicaments. Elle est implantée à Londres et a été créée en 1995.
L'agence européenne est responsable de l'évaluation scientifique des demandes d'AMM européennes pour les médicaments humains et vétérinaires selon la procédure centralisée.

2.2.1. Organisation

Elle est constituée de six comités scientifiques, composés de représentants de l'UE, certains, y compris des patients et des médecins : le comité des médicaments à usage humain (CHMP), le comité pour les médicaments à usage vétérinaire (CVMP), le comité de médicaments orphelins (COMP), le comité des médicaments à base (HMPC), le comité pédiatrique (PDCO) et enfin, le comité des thérapies innovantes.

L'agence européenne travaille avec un réseau de plus de 4500 «experts européens » qui siègent en tant que membres des comités scientifiques de l'agence, des groupes de travail ou des équipes d'évaluation scientifique. Ces experts sont mis à la disposition de l'EMA par les autorités nationales compétentes de l'UE : en effet,

chaque État membre nomme un membre et un suppléant du conseil d'administration ainsi qu'un membre et un suppléant dans les comités.

2.2.2.Rôle

L'EMA surveille en permanence la sécurité des médicaments à travers un réseau de pharmacovigilance, et prend les mesures appropriées si les rapports d'effets indésirables suggèrent que la balance bénéfice-risque d'un médicament a changé depuis qu'il a été autorisé.
Compte tenu de la poursuite de la mondialisation du secteur pharmaceutique, elle travaille à établir des de solides liens entre les organisations partenaires à travers le monde, y compris l'Organisation Mondiale de la Santé et les autorités réglementaires des nations non-européennes.
L'EMA est continuellement impliquée dans un large éventail d'activités de coopération avec ses partenaires internationaux, visant à favoriser l'échange rapide d'expertise réglementaire et scientifique et le développement des meilleures pratiques dans le domaine réglementaire.

L'agence européenne est notamment chargée de:

- fournir aux États membres et aux institutions de l'UE les meilleurs avis scientifiques possibles sur toute question relative à l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments à usage humain ou vétérinaire qui lui est soumise,
- coordonner l'évaluation scientifique de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments qui font l'objet de procédures européennes d'autorisation de mise sur le marché ainsi que les ressources scientifiques mises à sa disposition par les États membres en vue de l'évaluation, de la surveillance et de la pharmacovigilance des médicaments,
- coordonner la surveillance des médicaments à usage humain autorisés dans l'UE,
- conserver et transmettre sur demande les rapports d'évaluation ainsi que les informations sur les médicaments autorisés,

- collecter et diffuser les informations sur les effets indésirables potentiels des médicaments à usage humain autorisés dans l'UE par l'intermédiaire d'une base de données consultable en permanence par tous les États membres,
- établir une banque de données sur les médicaments accessible au public (8).

Ces deux instances, au niveau français et au niveau européen, constituent aux côtés d'un ensemble d'acteurs, et de leur travail en réseau, des organismes de lutte contre la diffusion des contrefaçons et autres falsifications de médicaments.

3. Origines de la contrefaçon

Les facteurs favorisant la contrefaçon peuvent être d'ordres socio-économiques et/ou réglementaires.

3.1. Rentabilité du commerce

En France et au moment de l'examen de demande de mise sur le marché, un comité spécialisé, le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), étudie la proposition de prix du laboratoire propriétaire du médicament.

En fonction de l'utilité de la nouvelle spécialité et des accords signés entre l'État et le laboratoire, le comité accorde ou non le prix proposé et son remboursement.
Ce prix doit tenir compte à la fois des coûts de recherche et développement, du coût de production (matières premières, contrôles, main-d'œuvre, matériels et milieu) mais également des frais généraux administratifs, de marketing et de promotion.
Parallèlement aux propositions de prix de médicament par les industriels, il existe des lois nationales propres aux pays dans lesquels les médicaments seront commercialisés. L'article L 162-16-4 du Code de Sécurité Sociale détermine les règles de fixation des prix des médicaments remboursables par la Sécurité Sociale.

Pour les médicaments génériques, le principe de fixation des prix est déterminé par des orientations ministérielles données au CEPS. Le prix d'une spécialité générique se calcule en fonction d'un pourcentage par rapport à une spécialité de référence. En

effet, les médicaments génériques, n'ayant pas à couvrir les coûts de recherche et développement, se voient imposer un prix plus bas que la spécialité de référence.
Actuellement, le générique a une décote de 55% par rapport au prix fabricant hors taxe de la spécialité de référence.
Le prix de médicaments génériques proposé par les industriels est systématiquement inférieur à celui des médicaments originaux. Cette différence de prix n'affecte en rien leur qualité puisqu'elle est la résultante de frais d'administration, de recherche et de marketing moins importants : le prix des génériques autorisé par l'État est donc inférieur à celui des spécialités pharmaceutiques originales (Figure 5).

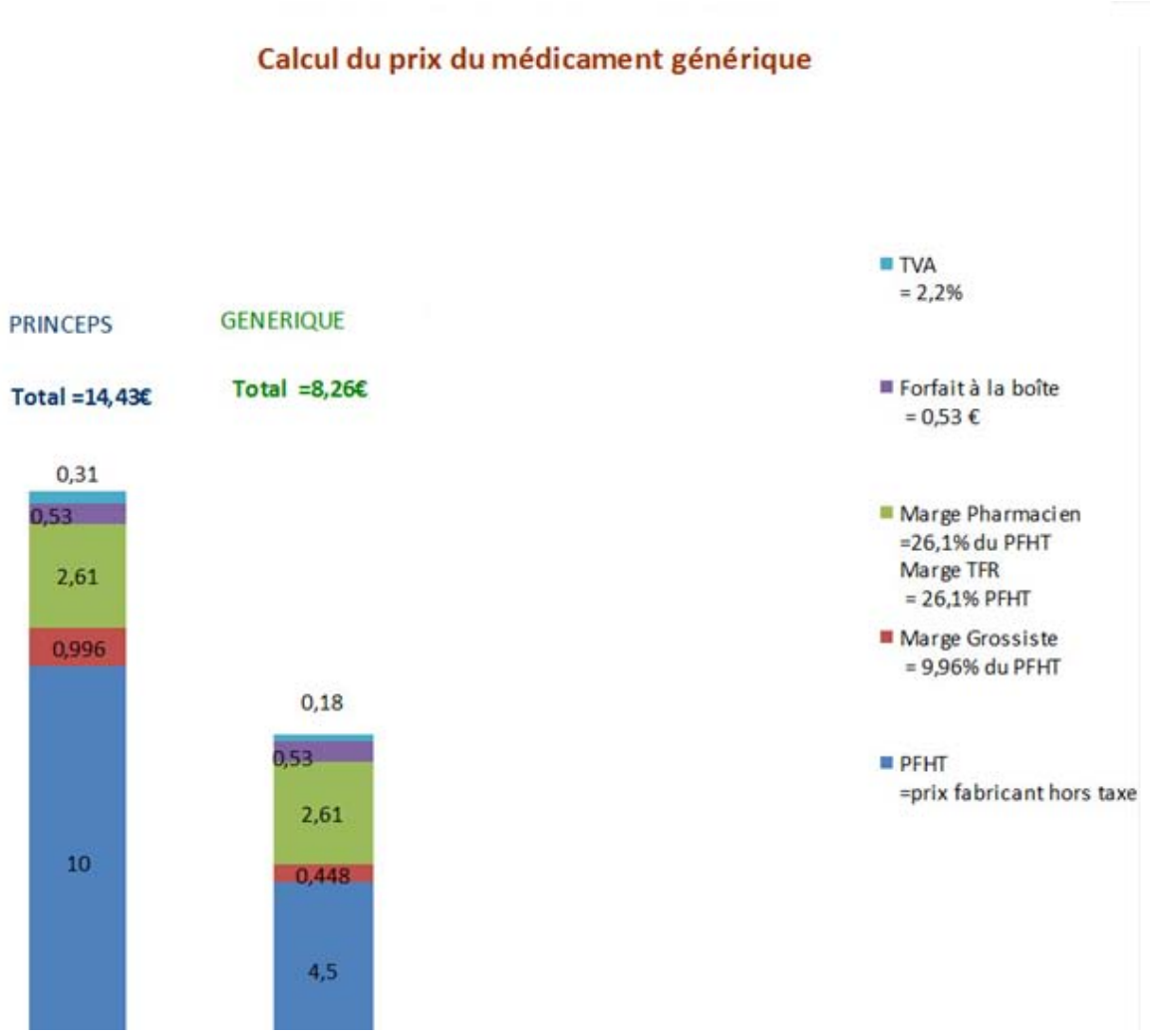

Figure 5 : Fixation du prix du médicament générique (9)

Cependant, le prix d'une contrefaçon peut être encore plus faible que celui d'un générique.
En effet, il n'inclut que les frais de production très réduits puisque la qualité des matières utilisées n'est pas requise. Les médicaments contrefaits peuvent porter des étiquettes indiquant une fausse identité et/ou provenance. Ils peuvent être importés, ou être fabriqués localement par des établissements dotés du matériel le plus moderne, ou dans des locaux de taille réduite et souvent mal équipés.

L'histogramme suivant (Figure 6) permet une comparaison des prix de revient des médicaments précédemment cités.

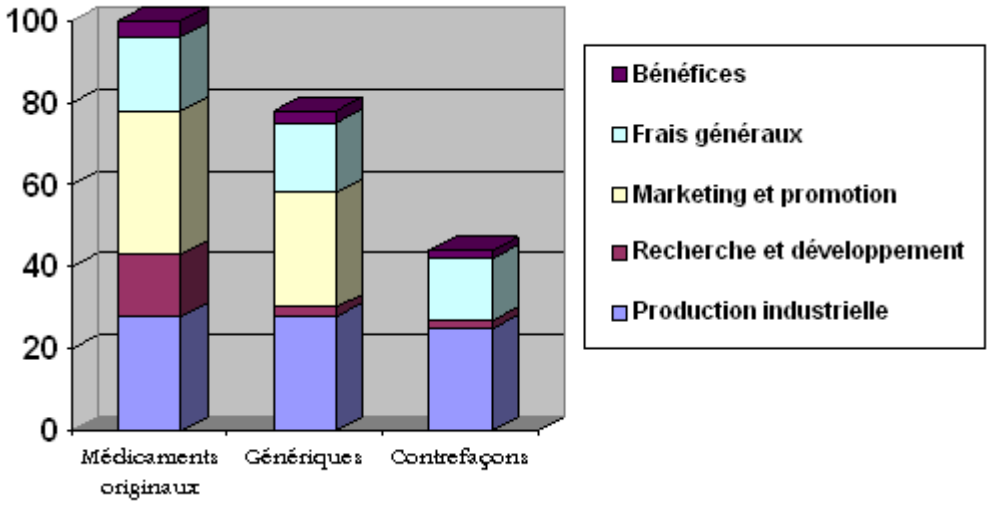

Figure 6 : Comparaison du prix de revient d'un médicament original et d'une contrefaçon (9)

3.2.Complexité du marché

Afin d'accroître la croissance des industries pharmaceutiques, le marché des spécialités pharmaceutiques s'est internationalisé.
Face à ce nouveau marché, des contrôles qualité ont été renforcés.

Aussi, dès lors qu'une transaction internationale est effectuée, un audit initial du fournisseur doit obligatoirement être effectué ainsi que des audits de suivi du maintien de la qualité des produits fournis ultérieurement.

C'est le cas pour les fabricants qui doivent pouvoir justifier à tout moment que tous *les produits qu'ils utilisent, fabriquent et livrent, sont conformes aux caractéristiques auxquelles ils doivent répondre et qu'il a été procédé aux contrôles nécessaires* avant commercialisation du produit (article R. 5115-6 du CSP).

C'est également le cas pour les importateurs lorsque des lots de médicaments ou produits bénéficiant des autorisations ou de l'enregistrement sont importés d'un État *non membre de la Communauté européenne* et non partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou sont fabriqués par un *établissement non autorisé* (article R. 5115-7 du CSP).

3.3. Marchés illicites

Les marchés illicites de médicaments ont pris un essor considérable au cours de ces dernières années.
Certains acheteurs potentiels voient dans l'achat de leur produit par l'intermédiaire d'un marché parallèle, une possibilité d'acquérir un produit dont la vente, en France, n'est pas encore autorisée (ou très réglementée) ou dont l'utilisation qu'ils désirent en faire n'est pas reconnue.
En effet, la législation très stricte sur les AMM ne permet pas l'entrée et l'utilisation des médicaments dont la qualité, la sécurité et l'innocuité n'ont pas été garanties.
D'autre part, la législation n'autorise la vente des médicaments que pour des pathologies précisées dans le dossier d'AMM.
Les personnes désirant acheter ces produits ne peuvent le faire de façon légale en France. Elles sont obligées de recourir à d'autres systèmes de vente.
Un de ces systèmes, interdit en France, est la vente de médicaments sur Internet.
Le second système est la vente par correspondance, également interdite en France mais très appréciée aux États-Unis (4).
Cette vente par correspondance intéresse autant les spécialités pharmaceutiques que les génériques.
Elle peut cependant être un excellent moyen d'introduction de contrefaçons puisqu'il n'existe aucun contrôle national effectué sur les produits vendus par ces deux systèmes. Il n'y a donc aucune garantie que leur qualité multiplie les intermédiaires entre le fabricant et le consommateur.

3.4.Exportation

Les dernières contrefaçons pouvant potentiellement se trouver sur le sol français sont celles de médicaments destinés à l'exportation.
Les fabricants de médicaments destinés à l'exportation sont des établissements pharmaceutiques à part entière et doivent se soumettre aux mêmes réglementations
Des lacunes dans la législation de l'exportation de certains pays européens persistent notamment :

- les procédures de contrôle peu claires concernant les Bonnes Pratiques de Fabrication relatives aux produits exportés,
- les autorisations délivrées uniquement pour l'exportation d'un produit laissant penser que celui-ci a été entièrement homologué,
- les zones de libre-échange insuffisamment contrôlées,
- les informations sur les médicaments devant être exportés n'étant pas en conformité avec celles autorisées sur le marché national,
- les contrôles existants non appliqués.

Ces lacunes offrent un champ potentiel d'exploitation par les faussaires internationaux.

3.5.Internet

Jusqu'alors peu touchés par ce fléau, les pays industrialisés découvrent petit à petit que les faux médicaments envahissent de plus en plus leur territoire, profitant de l'ouverture des frontières au commerce mondial et également du développement d'internet : la contrefaçon de médicament est devenue une menace sérieuse.
Dans ce contexte, le développement de l'achat sur internet constitue dans son état actuel une sorte de voie difficilement contrôlable par rapport au dispositif évolué de sécurisation du médicament.
En effet, de nombreux adeptes d'internet sont inondés de « spams » proposant l'achat de médicaments.
Actuellement, il est impossible de quantifier le montant des contrefaçons vendues sur internet. Le nombre d'achat de médicaments en ligne grandit et se rapporte à tout type de médicament (10).

Par le biais du e-commerce, les patients peuvent se procurer des médicaments pouvant créer des dépendances que leur médecin aurait refusé, par sécurité, de prescrire. Cette voie d'approvisionnement est facile d'accès puisqu'aucune ordonnance n'est requise pour l'expédition des médicaments.
Internet court-circuite donc le rôle de prescription du médicament et de conseil du pharmacien, alors que la législation du droit à la santé, établie par le gouvernement, tel que le Code de la Santé Publique, exige une dispensation se faisant dans un cadre de responsabilité personnelle du pharmacien.
Ce nouveau circuit n'offre aucune garantie sérieuse ni sur la provenance réelle du médicament ni sur ses conditions de conservation durant son acheminement.

En effet, aucun des critères suivants ne peut être assuré :

- ✓ authenticité du produit,
- ✓ qualité de la matière première,
- ✓ présence de matière(s) première(s),
- ✓ dosage de substances actives,
- ✓ absence de substance(s) toxique(s).

La sécurité de la chaîne pharmaceutique française est garantie notamment par la présence de pharmaciens à chaque étape de la chaîne de distribution des médicaments : on parle de monopole pharmaceutique.
En effet, la vente de médicaments, si elle n'est pas réalisée par un pharmacien, est interdite**.** Un contrôle permanent étant très difficile, il est toujours possible d'accéder à des sites Internet proposant toute une gamme de produits vendus comme « médicaments ».
Le risque de recevoir des médicaments frauduleux par ce biais est donc élevé.
Il s'avère particulièrement difficile de remonter les filières des contrefaçons du fait de la courte durée de vie des sites Internet mais aussi de l'hétérogénéité de la législation sur le commerce en ligne entre les différents pays.
C'est dans ce contexte qu'en avril 2010, la Ministre de la Santé en exercice, Roselyne Bachelot a ouvert une réflexion avec les parties prenantes sur la légalisation de la vente de médicaments sur Internet. Celle-ci ne pourrait être envisagée que dans le cadre très précis de l'extension d'une officine pharmaceutique (11).

3.6. Les importations parallèles

Les importations parallèles, bien qu'elles soient licites, ne sont pas sans poser de souci aux autorités de santé publique.
Cette pratique est une forme légale de commerce dans le cadre du marché intérieur, fondée sur l'article 28 du traité CE relatif à la libre circulation des marchandises.
Elles se définissent comme des « *importations de produits en provenance d'un autre état membre ainsi que leur commercialisation dans l'état membre de destination par des circuits autres que les réseaux officiels de distribution du fabricant ou de ses vendeurs agréés.* »

Elles résultent des différences de prix dans les différents états membres et apparaissent quand un produit mis sur le marché dans un pays est acheté par un intermédiaire qui exporte vers un autre pays. Cette forme de commerce consiste, pour les intermédiaires, à acheter des médicaments à moindre prix dans certains Etats membres pour les revendre sur des marchés où ils sont plus chers.
Ces importations, dans le cadre des médicaments, sont autorisées via une autorisation préalable délivrée par le directeur général de l'ANSM et ce, pour une durée de 5 ans.
Celui-ci autorise l'importation si le médicament importé est identique ou suffisamment similaire à un médicament déjà autorisé à la vente dans un Etat membre.
Chaque opération d'importation doit être déclarée à l'ANSM avec le nom du médicament et son numéro de lot, ce qui permet de garantir sa traçabilité.
Cependant, les boîtes de médicaments sont ouvertes et reconditionnées pour recevoir une notice dans la langue du pays importateur et par la même occasion pour changer de nom.
Cette phase de reconditionnement est critique car la sécurité du médicament est dépendante de la rigueur de la législation et des contrôles du pays d'origine (12).

Actuellement, environ 140 millions de médicaments font chaque année l'objet d'importations parallèles entre les pays de l'Union Européenne, sans aucune réelle garantie de la qualité des reconditionnements, des conditions de stockage des produits (8).

En effet, le développement du commerce parallèle a fait apparaître certaines anomalies présentant des risques pour la santé publique.
Elles sont souvent de deux ordres : désorganisation des filières de distribution et altération de la qualité du produit liée au reconditionnement.

Ce dernier point engendre de nombreux problèmes tels que :

- l'étiquetage en langue étrangère masquant partiellement les mentions requises par la législation européenne sur les emballages primaires et secondaires,
- caractères trop petits rendant illisibles les instructions,
- erreurs au niveau du conditionnement (étui/notice/…),
- perte des dispositifs particuliers de lutte contre les contrefaçons telles que les hologrammes et les systèmes d'inviolabilité.

Grâce à un système juridique solide, l'organisation de la commercialisation du médicament peut être efficace et permettre de garantir la qualité des médicaments.
La mise en place de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament permet un contrôle permanent, indépendant et efficace de l'ensemble du circuit.
Devant cet arsenal de protection de la qualité, rares sont les contrefaçons qui s'immiscent dans ce système de commercialisation.
Les contrefacteurs, attirés par l'éventuelle rentabilité de ce marché, en exploitent les failles essentiellement situées au niveau des échanges internationaux.
Ils réussissent parfois, moyennant une organisation internationale, à écouler leurs marchandises auprès des établissements importateurs-grossistes-répartiteurs et par l'intermédiaire de marchés parallèles illicites d'envergure très réduite que sont les ventes de médicaments sur Internet ou par correspondance (9).

4. Lutte contre la contrefaçon

4.1. Au niveau national

4.1.1. Moyens législatifs

4.1.1.1. Protection de la qualité pharmaceutique

La maîtrise du marché par les pouvoirs publics préalablement décrite n'est possible que grâce à la mise en place d'un dispositif permettant de sanctionner tout manquement aux textes de lois.

Des poursuites judiciaires peuvent ainsi être entamées lorsque qu'une personne fabrique, importe, exporte ou vend en gros ou au détail :

- des médicaments sans être pharmacien, il s'agit alors d'exercice illégal de la pharmacie dont la sanction peut être d'une amende associée à un emprisonnement de six mois (article L. 517 du Code de la Santé Publique),
- des substances médicamenteuses falsifiées, encourant alors une amende ainsi qu'un emprisonnement de deux ans (article L. 213-1 du Code de la Consommation).

4.1.1.2. Protection du médicament en tant qu'invention

Il existe deux voies possibles pour protéger une invention technique : l'inventeur peut choisir de conserver son invention secrète, ou alors, il décide de la communiquer au public, et en échange il reçoit un monopole d'exploitation temporaire sur celle-ci par l'obtention d'un brevet.

4.1.1.3.L'invention brevetable

Un brevet correspond à un régime intermédiaire entre le secret gardé au sujet d'une invention et la communication au public. Par le fait, cette communication comporte des risques de dépossession car toute personne peut fabriquer ladite invention.
La protection du principe actif d'un médicament par le secret n'est cependant presque jamais utilisée car un chimiste peu facilement étudier la composition d'un médicament et le reproduire sans encourir de poursuite.

Une invention de procédé de fabrication d'un médicament ou d'une molécule peut être protégée par le secret lorsque :

- le procédé mis au point n'est pas suffisamment nouveau ou inventif pour pouvoir accéder à la brevetabilité : la voie de secret est alors la seule possible,
- le procédé relève d'un très grand savoir-faire, possède une particularité étonnante et qu'il est moins risqué de le protéger par le secret plutôt que de le rendre public en demandant un brevet,
- le procédé répond à un besoin temporaire et que la part du marché visé est trop faible pour qu'il soit rentable de déposer un brevet dont la publication ne permettrait aux concurrents que de mieux le contrefaire.

Dans le secteur pharmaceutique, l'invention brevetable peut concerner :

- le principe actif,
- le procédé de fabrication ou la formule,
- l'application : un même médicament présenté dans une indication thérapeutique différente est considéré comme un médicament nouveau.

Le médicament en tant d'invention peut être protégé par un brevet d'invention, délivré pour une durée de 20 ans à compter du jour du dépôt de la demande (article L. 611-2 du Code de la Propriété Intellectuelle) et à condition de verser une redevance annuelle.
Le médicament est protégé par le brevet pour éviter de recourir au secret industriel. Le brevet représente un mode d'arbitrage : en effet, le monopole temporaire accordé à son titulaire lui fournit les incitations nécessaires à l'innovation, tandis que l'obligation

de divulgation préserve la capacité de la société à tirer rapidement parti de l'invention brevetée (13).

Pour qu'une invention soit brevetable, elle doit présenter une application industrielle (article L. 611-15 du CPI), un critère de nouveauté (article L. 611-11 du CPI), et un critère d'activité inventive (article L. 611-14 du CPI).

Le brevet confère à son titulaire un droit exclusif d'exploitation (article L. 611-1 du CPI), à compter du dépôt de la demande (article L. 613-1 du CPI).
Il est précisé, aux articles L. 613-3 et L. 613-4 du Code de la Propriété Intellectuelle, l'ensemble des interdictions découlant de ce droit.

Selon l'article L. 613-3 :
« Sont interdites, à défaut de consentement du propriétaire du brevet : la fabrication, l'offre, la mise dans le commerce, l'utilisation ou bien l'importation ou la détention aux fins précitées du produit objet du brevet ;

a) l'utilisation d'un procédé objet du brevet ou, lorsque le tiers sait ou lorsque les circonstances rendant évident que l'utilisation du procédé est interdite sans le consentement du propriétaire du brevet ;
b) l'offre de son utilisation sur le territoire français ;
c) l'offre, la mise dans le commerce ou l'utilisation ou bien l'importation ou la détention aux fins précitées du produit obtenu directement par le procédé objet du brevet. »

Selon l'article L. 613-4 :
« Est également interdite, à défaut de consentement du propriétaire du brevet, la livraison ou l'offre de livraison, sur le territoire français, à une personne autre que celles habilitées à exploiter l'invention brevetée, des moyens de mise en œuvre, sur ce territoire, de cette invention se rapportant à un élément essentiel de celle-ci, lorsque le tiers sait ou lorsque les circonstances rendent évident que ces moyens sont aptes et destinés à cette mise en œuvre. »

Mais afin de conserver le monopole d'exploitation, le breveté doit :

- régler des annuités pour le maintenir en vigueur (sinon le brevet tombe dans le domaine public),
- exploiter son invention sinon le breveté peut être soumis au régime de la licence obligatoire.

4.1.1.3.1.Un monopole limité dans le temps

Même si le breveté respecte les obligations précédemment citées, le brevet ne permet pas de protéger l'invention de façon universelle puisqu'il est limité dans le temps (25 ans au maximum Certificat Complémentaire de Protection (CCP) compris).
La protection par le brevet fait l'objet d'une attention particulière dans le domaine pharmaceutique.
En effet, nous avons précédemment expliqué qu'un médicament ne peut être mis sur le marché qu'après obtention d'une AMM. Or, le délai entre l'octroi du brevet et l'obtention d'AMM est d'environ une dizaine d'années, qui sont consacrées à la recherche et au développement du médicament.

Afin d'éviter que les fonds attribués à la recherche ne diminuent de par leur manque de rentabilité, le règlement n°1768-92 du 18 juin 1992 a institué un certificat complémentaire de protection pour les médicaments au niveau communautaire : *« Tout propriétaire d'un brevet d'invention produisant ses effets en France et ayant pour objet un médicament, un procédé d'obtention d'un médicament, un produit nécessaire à l'obtention de ce médicament ou un procédé de fabrication d'un tel produit peut, lorsque ceux-ci sont utilisés pour la réalisation d'une spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une A.M.M., (…), et à compter de sa délivrance, obtenir, (…) un certificat complémentaire de protection. »*

Ce certificat est délivré pour une durée maximale de 5 ans (14).
Grâce à l'instauration de ce titre, la protection du médicament recouvre une partie de son effectivité.

4.1.1.3.2.Un monopole limité dans l'espace

Les droits conférés par le brevet sont territoriaux. Ils ne produisent des effets que pour le ou les pays considérés dans la demande de brevet.

Certains pays sont spécialisés dans la fabrication de produits génériques et ne voient donc pas la nécessité de posséder une loi sur les brevets très protectrice. Or, la contrefaçon s'apprécie selon la loi du pays où elle a lieu.

4.1.1.4.Protection du médicament en tant que propriété intellectuelle

Le brevet et la marque correspondent à des droits de propriété intellectuelle permettant à leur titulaire de céder leur titre ou concéder leur licence.

Selon l'article L. 711-1 du Code de la Propriété Intellectuelle :
« La marque de fabrique, de commerce ou de service est un signe matériel susceptible d'être reproduit, et qui vise à le distinguer des produits ou des services d'une personne physique ou morale.
Elle doit obligatoirement être associée à des produits ou services à désigner explicitement dans le dépôt. Elle est protégée pour une durée de 10 ans, indéfiniment renouvelable.

La marque peut prendre une forme nominale (mots, chiffres, sigles, …), figurative (dessins, étiquettes, combinaison de couleurs…) ou sonore (phrase musicale, …).
Cependant, pour être protégées, les marques doivent respecter certaines conditions :

- elles doivent être distinctives, c'est-à-dire ne pas être constituées exclusivement d'un terme nécessaire ou générique (« comprimé » par exemple), et ne pas se borner à désigner une caractéristique du produit,
- elles doivent être licites, (ne pas comporter d'éléments trompeurs qui pourraient induire le consommateur en erreur sur les caractéristiques du produit ou service ; ne pas comporter de signes interdits par la loi).

La marque peut être soit individuelle (son titulaire et ses licenciés sont seuls autorisés à l'utiliser), soit collective (elle peut alors être utilisée par toute personne qui respecte un cahier des charges ou un règlement d'usage).
Pour être protégée, la marque doit avoir été déposée directement à l'Institut National de la Propriété Industrielle, ou directement auprès du tribunal de commerce (ou tribunal de Grande Instance en tenant lieu).

La contrefaçon de marque consiste dans la reproduction ou l'imitation d'une marque, pour des produits identiques ou similaires à ceux désignés au dépôt.
Dans la pratique, on considère qu'il y a contrefaçon dès que les éléments essentiels et caractéristiques de la marque sont reproduits, même s'il subsiste quelques différences mineures.
On assimile aussi à une contrefaçon toute imitation frauduleuse qui consiste à apposer sur le produit une marque différente de celle qui a été déposée, mais tout de même susceptible d'être confondue avec cette dernière par le public.

L'enregistrement de la marque confère à son titulaire un droit de propriété sur cette marque (article L. 713-1 du CPI).
Il est précisé, aux articles L. 713-2 et L. 713-3 du Code de la Propriété Intellectuelle, l'ensemble des interdictions découlant de ce droit :

« Sont interdits, sauf autorisation du propriétaire :

- *la reproduction, l'usage ou l'apposition d'une marque (même avec l'adjonction de mots tels que « formule, façon, système, imitation, genre, méthode ») ainsi que l'usage d'une marque reproduite, pour des produits ou services identiques, ou similaires (s'il peut en résulter un risque de confusion dans l'esprit du public) à ceux désignés dans l'enregistrement ;*
- *la suppression ou la modification d'une marque régulièrement apposée.*
- *L'imitation d'une marque et l'usage d'une marque imitée, pour des produits ou services identiques ou similaires à ceux désignés dans l'enregistrement »(10).*

Deux aspects sont donc à considérer pour lutter contre la contrefaçon :

1) Il est nécessaire de lutter contre la fabrication de médicaments de mauvaise qualité ; le principal enjeu étant la santé du patient.
2) Il faut combattre les violations aux droits à la propriété intellectuelle ayant un intérêt ici commercial.

4.1.2.Réglementation française applicable concernant la contrefaçon

Les médicaments appartiennent à un des secteurs industriels les plus réglementés.
Dans la plupart des pays, la législation couvre toutes les étapes du développement à la commercialisation des médicaments.
On pourrait penser à tort que l'activité de contrefaçon représente un risque important pour les trafiquants.
Malheureusement, les répressions et les sanctions relèvent plus du domaine théorique que de la réalité dans de nombreux pays (15).

En France, tout médicament destiné à une consommation intérieure, à l'exportation ou à l'importation, doit avoir été fabriqué en accord avec les Bonnes Pratiques de Fabrication.

En effet, selon les BPF, *« toutes opérations de fabrication, ou liée à la fabrication et l'analyse réalisées en sous-traitance doivent être convenablement précisées, convenues et contrôlées en vue d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou à un produit de qualité* insuffisante. » De plus, *« un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, précisant leurs responsabilités respectives dans la fabrication et le contrôle du produit »*(16*).*
Les inspecteurs vérifient ces conditions et ne classeront pas le site conforme aux BPF avant que ces critères ne soient établis.

La commercialisation de produits de santé contrefaits constitue une infraction à différentes réglementations :

- Le code de la propriété intellectuelle,
- Le code de la consommation,
- Le code des douanes,
- Le code de la santé publique.

Les constats d'infractions relèvent :

- Des services de la répression des fraudes,
- Des services des douanes,
- Des officiers de police judiciaire.

Les infractions au Code de la Santé Publique peuvent être constatées par les inspecteurs de l'ANSM.

La lutte contre la contrefaçon repose en partie sur la coopération de la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes), des douanes et des services de police judiciaire avec l'ANSM : une coopération régulière s'est développée.

L'ensemble de la chaîne pharmaceutique d'importation, d'exploitation, de fabrication, de distribution en gros et de vente au détail est soumise aux contrôles des inspecteurs de l'ANSM.

Les établissements pharmaceutiques sont sous la responsabilité de pharmaciens inscrits à l'Ordre national des pharmaciens et les spécialités pharmaceutiques font chacune l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché.

Ce triple régime d'autorisation (établissement, pharmacien, produit) et les inspections régulières, dont ils font l'objet, participent à la lutte contre les faux médicaments et les contrefaçons.

Enfin, tout médicament importé en France, provenant notamment d'un Etat non membre de l'Union Européenne non partie à l'accord sur l'Espace économique européen, doit faire l'objet d'un contrôle du produit fini à son arrivée. Ce contrôle est effectué par l'établissement pharmaceutique importateur. Le respect de cette obligation réglementaire contribue à prévenir la pénétration de médicament contrefait au sein de l'Union Européenne.

En France à ce jour, il y a eu peu de contrefaçons à déplorer au sein du circuit pharmaceutique de distribution autorisé.

La sécurisation de ce dernier est encore assurée grâce au monopole pharmaceutique : la fabrication, la distribution et la commercialisation des médicaments sont sous la responsabilité des pharmaciens (5).
De plus, le système de santé en France n'incite pas les patients à sortir du réseau de distribution légal car les médicaments sont moins onéreux que dans d'autres pays européens.
La France est plutôt un pays exportateur de médicaments ce qui rend difficile l'infiltration de produits contrefaits dans le circuit de distribution autorisé.
Enfin, les patients bénéficient d'une protection sociale dont il faut tenir compte (17).

4.1.3. Un acteur public essentiel participant à la lutte contre la contrefaçon: l'ANSM

Les actions entreprises par l'ANSM dans la lutte contre la contrefaçon des produits de santé s'inscrivent plus généralement dans une stratégie de veille de la licéité des transactions pharmaceutiques et la prévention des détournements de produits de santé.

L'Agence peut d'abord contribuer à la détection des contrefaçons, dans un travail en réseau avec les autres services publics et les acteurs privés concernés.
Un pôle contrefaçon a été organisé au sein de ses laboratoires de contrôle, et elle travaille avec des équipes universitaires pour développer ou affiner des techniques de détection de la contrefaçon. Il s'agit notamment de pouvoir comparer la « signature » d'un produit avec celles de productions autorisées, répertoriées dans des échantillothèques. Sur ces bases, les laboratoires peuvent effectuer des contrôles ciblés sur des gammes de produits à risque pour lesquels des contrefaçons ont été identifiés à l'étranger ou bien qui commencent à faire l'objet d'importations parallèles.
Les inspecteurs de l'Agence peuvent de leur côté prélever des produits et participer dans certains cas à des opérations déclenchées par les autorités policières ou douanières.
En cas de suspicion, l'Agence peut le cas échéant prendre des mesures conservatoires de rappel ou de mise en quarantaine.

L'Agence peut également saisir les parquets territorialement compétents, ainsi que les pôles santé de Paris et Marseille mis en place par le Ministère de la Justice, lorsqu'elle constate des faits qui contreviennent au Code de la Santé Publique mais qui peuvent aussi relever du délit de contrefaçon.

Elle développe des échanges réguliers avec les administrations compétentes chargées de la lutte contre la contrefaçon mais aussi avec des responsables impliqués dans tous types de fraude pouvant concerner, notamment, des produits de santé : justice, douanes, fraudes, brigades de police et de gendarmerie spécialisées tels que:

- Office Central de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique (**OCLAESP**),
- Brigade de Répression de la Délinquance contre la Personne (**BRDP**),
- Direction Nationale des Recherches et du Renseignement Douanier (**DNRED**),
- Service National de la Douane Judiciaire (**SNDJ**),
- Institut National de la Propriété Intellectuelle (**INPI**),
- Comité national anti-contrefaçon (**CNAC**).

De plus, un groupe de travail interministériel de lutte contre la contrefaçon des produits de santé, sous l'égide de l'ANSM, a été constitué en octobre 2007 et associe des représentants des ministères de la Justice, de l'Intérieur et des Finances. Des mesures concrètes d'organisation ont été avancées afin de faciliter la lutte contre la contrefaçon des produits de santé, de proposer des actions de sensibilisation, de bénéficier des retours d'expérience des acteurs tant publics que privés et enfin de proposer des mesures destinées à faciliter la coopération internationale en la matière.
L'ANSM participe également aux séminaires de l'OMS via le groupe IMPACT sur la contrefaçon des « medical products » (médicaments, substances actives et dispositifs médicaux). Le groupe IMPACT, (International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce) est un regroupement volontaire des gouvernements, organisations, institutions, industriels pharmaceutiques, organismes et associations de pays développés et en voie de développement. Les participants partagent l'expertise, l'identification des problèmes, la recherche de solutions, la coordination des activités afin de promouvoir et de renforcer la collaboration internationale pour combattre la contrefaçon des produits dits médicaux.
Le mandat de ce groupe de travail englobe :

- l'élaboration des recommandations sur les infrastructures législatives et réglementaires,
- la mise en place de la réglementation,
- les actions d'investigation et de répression,
- la communication,
- les solutions techniques novatrices avec un souci de transfert de technologie vers les pays en voie de développement (7).

4.1.4.Moyens de l'industrie pharmaceutique

Les industriels sont très discrets lorsqu'ils découvrent des contrefaçons de leur produit car elles peuvent affecter la confiance du public vis-à-vis de leurs médicaments.
La perte de confiance dans une spécialité qui aurait été « falsifiée » peut coûter très cher à l'entreprise d'autant plus que par la suite, le produit n'est parfois plus délivré ou prescrit pendant plusieurs semaines.
En théorie, les fabricants de médicaments donnent le moins de chance possible aux faussaires en créant des médicaments « infalsifiables » ou facilement identifiables. Parallèlement, ils recherchent les contrefaçons, les faussaires et parfois, entament des poursuites judiciaires (9).

4.1.4.1.Lors de la fabrication

4.1.4.1.1.Par les caractéristiques physiques

La contrefaçon atteint toutes les catégories de médicaments.
Qu'ils se présentent sous la forme de comprimés ou de gélules, ils doivent être inspectés pour rechercher les traces d'humidité ou d'abrasion, de craquelures ou de toute autre forme d'altération. L'enrobage doit également être vérifié : on pourra vérifier les éventuelles inscriptions présentes sur le comprimé telles que des lettres, reliefs ; gravures, etc.…

4.1.4.1.2.Par des contrôles

- physico-chimiques du produit : poids, viscosité, densité, solubilité….,
- tests colorimétriques,
- chromatographie en couche mince pour identifier les principes actifs, les quantifier et déceler des substances apparentées pouvant être identifiées comme des impuretés,
- chromatographie gazeuse ou liquide haute performance,
- spectrométrie de masse pour identifier la masse moléculaire d'un objet ; le spectre de masse qui en est issu peut être comparé avec le produit original,
- la résonnance magnétique nucléaire (12).

4.1.4.2.Les douanes

Au niveau international, l'OMD (Organisation Mondiale des Douanes) permet une action conjointe d'une centaine d'organisation douanières nationales qui la constitue.
En Europe, pour lutter contre la contrefaçon, les services douaniers peuvent mettre en œuvre deux types de procédures : la saisie douanière ou la retenue en douane.

4.1.4.2.1.La saisie douanière

Cette procédure s'applique uniquement aux contrefaçons de marque. A l'occasion d'un contrôle, le douanier peut procéder à la saisie des produits si la découverte de médicaments contrefaits est soupçonnée.
Le service des douanes en informe le Procureur de la République et le titulaire de la marque concernée.

4.1.4.2.2.La retenue en douane

Cette procédure s'applique lorsque les produits soupçonnés d'être des contrefaçons de droit intellectuel quel qu'il soit (marque, brevet, etc…) sur la base du règlement communautaire.

Elle ne sera mise en œuvre que si une Demande d'Intervention a été au préalable déposée auprès du service des douanes compétent.

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique identifie une contrefaçon sur l'une de ses spécialités, il doit en informer la douane via un formulaire de Demande d'Intervention.
Les formulaires correspondants ont été publiés au Journal Officiel de l'Union Européenne à l'article L.328 du 30/10/2004.

La Demande d'Intervention doit être accompagnée de la preuve effective du droit invoqué et de la description concise des produits afin de les identifier.
Par la suite, le service des douanes instruit le dossier et informe par écrit, le titulaire de droit des suites réservées.
Lorsqu'une cargaison suspecte est détectée, la douane la retient et le signale à l'industriel.
Ce dernier a alors dix jours ouvrables pour obtenir du Président du Tribunal de Grande Instance, l'autorisation de prendre des mesures conservatoires ou de se pourvoir en justice par voie civile ou correctionnelle, si le cas de contrefaçon est avéré (12).
Cependant, ce type de procédure est rarement employé par les industriels ; une formation des douaniers à la reconnaissance des médicaments contrefaits serait utile pour une meilleure efficacité de cette procédure.

4.1.4.3.Un acteur privé de l'industrie pharmaceutique : Les Entreprises du Médicament (LEEM)

La lutte contre la contrefaçon passe par la mobilisation des acteurs locaux concernés : autorités de santé et judiciaires, douanes, directions pharmaceutiques et médicales, ordre des pharmaciens, grossistes et autres responsables de la chaîne pharmaceutique locale, professionnels de santé et entreprises privées.

Au travers du LEEM, les entreprises sont actives depuis plusieurs années au sein des différentes instances officielles en charge de la lutte contre la contrefaçon, notamment via l'Union des fabricants ou le Comité National Anti-Contrefaçon (CNAC).
Un groupe de travail transverse, spécifique au LEEM (communication, juridique, réglementaire, distribution, affaires internationales et européennes…) se réunit

régulièrement, depuis décembre 2003, afin de suivre l'évolution des réflexions dans la lutte contre la contrefaçon. Il participe à des discussions avec la police, les douanes et l'ANSM.

Le LEEM intervient dans de nombreux débats et colloques sur la thématique de la contrefaçon (auprès du Service des Douanes en avril 2010, de la DGTPE en mars 2010, à la Faculté de pharmacie de René Descartes à Paris le 18/03/2010).
Par ailleurs, le LEEM a eu l'idée de proposer la liste des Pharmaciens Responsables aux autorités publiques (ANSM, Douanes). Cette liste permet aux agents, en cas de suspicion sur un produit, de contacter rapidement la personne en charge du suivi des médicaments. Mais, il faut aussi impliquer étroitement les services de douanes.
Les entreprises recourent également aux demandes d'intervention des douanes de saisies de marchandises arguées de contrefaçon. Ces demandes permettent aux agents douaniers de disposer d'informations sur les caractéristiques des produits. Le LEEM et la Douane ont d'ailleurs renforcé leur coopération et signé une déclaration de principes avec les laboratoires pharmaceutiques le 18 juin 2010.
De plus, le LEEM a suivi également attentivement les travaux sur la traçabilité en lien avec le groupe distribution et plus particulièrement le projet pilote de l'EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) qui tend à harmoniser les systèmes de traçabilité en Europe mené de juillet 2009 à février 2010 en Suède.

Enfin, le LEEM met l'accent sur la communication et la sensibilisation du grand public notamment au travers de congrès, colloques, expositions ou encore à l'aide de travers de brochures (18).

C'est dans ce contexte que se sont déroulées les rencontres LEEM avec les pays francophones lors de la 63ème Assemblée Mondiale de la Santé le 16 mai 2010 sur « L'accès aux médicaments de qualité et lutte contre la contrefaçon ».

4.2. Au niveau communautaire

Il n'existe ni définition ni réglementation spécifique sur le médicament contrefait en Europe.
Cependant, selon la Directive 2001/83/EC, tous les médicaments vendus en Europe doivent obtenir une AMM qui décrit exactement le processus de fabrication, la composition, l'étiquetage et la notice ainsi que le fabricant autorisé.
Par ailleurs, tout médicament commercialisé sans AMM ou par un autre fabricant que celui autorisé, est considéré comme contrefait (19).
Un système d'alerte rapide a été mis en place afin de notifier aux Etats Membres de l'Espace économique européen ou aux partenaires de l'Accord de Reconnaissance Mutuelle, la présence dans le système de distribution et de commercialisation, de produits défectueux, incluant les médicaments contrefaits. La notification doit être envoyée à l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency, EMA), (20).

Les contrefacteurs ont tendance à concentrer la fabrication et la vente de produits contrefaits dans les pays qui seraient les plus laxistes en matière de réglementation des droits de propriété intellectuelle.
La seule réponse solide face à la contrefaçon en Europe passe par une harmonisation des législations au sein de l'Union européenne dans le but d'assurer un niveau de protection élevée, équivalent et homogène de la propriété intellectuelle dans le marché commun (21).

4.2.1. Textes législatifs

Au niveau communautaire, la prise de conscience effective de la contrefaçon est marquée, en octobre 1998, par l'adoption du Livre vert sur la lutte contre la contrefaçon et la piraterie dans le marché intérieur (22).
Ce livre marque le départ d'une large consultation de tous les milieux intéressés des Etats membres et des institutions de l'Union Européenne. Il vise à déterminer l'impact économique de la contrefaçon et de la piraterie du marché intérieur, à évaluer l'efficacité de la législation en la matière et à suggérer un certain nombre d'initiatives éventuelles à prendre pour améliorer la situation.

La Commission Européenne, consciente de l'augmentation du nombre de contrefaçons a adopté un règlement le 21 juillet 2003.
Il s'agit du règlement CE/1383/2003 qui est entré en vigueur le 1er juillet 2004 (23).
Cette réglementation a élargi le champ d'application de la protection et a déterminé les conditions et les modalités d'intervention des autorités douanières en matière de contrefaçon pouvant porter atteinte à certains droits de propriété intellectuelle. Il permet aux douanes des Etats membres, à la demande d'un laboratoire par exemple, d'interrompre la circulation et de réprimer des contrefaçons originaires des pays tiers de l'Union Européenne.

Puis, une nouvelle Directive a été adoptée le 29 avril 2004 ; il s'agit de la Directive 2004/48/CE relative au respect des droits de la propriété intellectuelle, qui depuis a été transposée en droit interne (24).

Les principales dispositions de cette directive sont les suivantes :

- Protection des preuves,
- Droit à l'information,
- Mesures provisoires et conservatoires,
- Dommages et intérêts.

Enfin, devant l'absence d'harmonisation de législation au niveau international, le Conseil de l'Europe a élaboré une convention qui constitue, un instrument juridique contraignant dans le domaine du droit pénal en criminalisant la contrefaçon mais aussi la fabrication et la distribution de produits médicaux mis sur le marché sans autorisation ou en violation des normes de sécurité : il s'agit de la Convention MEDICRIME. Destinée à protéger la santé publique, la Convention introduit des sanctions pénales et des mesures de prévention et de protection des victimes.
L'organisation vise à identifier des solutions aux défis posés aux sociétés d'aujourd'hui (25).

4.2.2. Un exemple d'organisation européenne : EFPIA (ou European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations)

Fondée en 1978 et basée à Bruxelles, la Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques est une organisation professionnelle opérant en Europe. Composée de trente-et-une associations nationales et de quarante-quatre compagnies pharmaceutiques, la fédération agit en tant que porte-parole sur la scène européenne au nom de 2 200 industries pharmaceutiques dédiées à la recherche, au développement et à la disponibilité de nouveaux traitements.

L'EFPIA comporte, en outre, de deux groupes spécialisés :

- l'European Vaccines' Manufacturers (EVM), porte-parole du secteur des industriels du vaccin au niveau européen.
- l'European Biopharmaceutical Enterprises (EBE), porte-parole du secteur des biotechnologies au niveau européen.

La fédération se concentre autour de 4 thèmes majeurs repris au travers du programme AIMS (Access, Innovation, Mobilization, Security).

- ✓ le volet Access (Accès) se donne pour priorité d'accélérer le processus d'approbation et de remboursement pour les nouveaux médicaments mis sur le marché européen. Autre aspect est de supprimer les contrôles gouvernementaux sur les médicaments non remboursés et garantir qu'une politique Health Technology Assessment (HTA) ne devienne un obstacle à l'accès à de nouveaux marchés pour les nouveaux traitements.

- ✓ le volet Innovation (Innovation) porte sur un renforcement de la base scientifique en Europe afin d'en faire un pôle compétitif en matière de recherche. Ce volet porte également sur le fait que l'innovation soit récompensée à sa juste valeur, en y intégrant le concept d'innovation ajoutée. Un autre aspect important est la défense d'un haut niveau de protection en matière de propriété intellectuelle.

- ✓ le volet Mobilization (Mobilisation) porte sur des efforts communs émis par plusieurs acteurs du secteur de la santé afin de concrètement aborder les problèmes liés au vieillissement de la population et s'assurer que des systèmes de santé efficaces et durables soient mis en place. Un autre aspect, au niveau national, est de lutter contre des politiques de restrictions budgétaires en matière de soins de santé. Les patients et les citoyens européens doivent devenir plus autonomes quant à leur santé (site de la Commission Européenne dédié à ce sujet) en leur permettant un meilleur accès à une information médicale en provenance de plusieurs sources fiables.

- ✓ le volet Security (Sécurité) s'articule autour du besoin de renforcer l'intégrité et la transparence au sein de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique en abordant les questions de sécurité liées au commerce parallèle. Il s'agit également de sensibiliser le public aux risques liés à la contrefaçon de médicaments tout en garantissant la traçabilité des produits pharmaceutiques.

La Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA) représente l'industrie pharmaceutique en Europe à travers l'adhésion directe de 31 associations nationales et de 44 entreprises pharmaceutiques.
Les missions principales de l'EFPIA est de promouvoir la recherche et développement pharmaceutiques en Europe ainsi que la création d'un environnement économique favorable, réglementaires et politiques, permettant à l'industrie pharmaceutique de recherche de répondre aux besoins de santé et aux attentes croissantes des patients (26).

4.2.3.Les organisations à vocation sanitaire

Les organismes évoqués exercent une action principalement préventive, et par conséquent complémentaire de celles des services publics.

4.2.3.1.L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

4.2.3.1.1.Généralités

L'Organisation Mondiale de la Santé ou la « World Health Organization » est une des institutions spécialisées des Nations Unies.
L'organisation compte cent quatre-vingt-onze états membres.
Les programmes sont exécutés par le secrétariat de l'Organisation, laquelle a son siège à Genève, six bureaux régionaux dans les différentes régions du globe et, dans le cas des pays en développement, un représentant auprès du ministère de la santé.
L'ensemble de l'effectif de l'OMS s'élève à quatre mille personnes de plus d'une centaine de nationalités.

4.2.3.1.2.Rôles

Dans le domaine pharmaceutique, son rôle « constitutionnel » est d'assumer des fonctions normatives, telles que l'établissement de la pharmacopée internationale et des dénominations communes internationales.

L'OMS a un rôle très important dans la lutte contre la contrefaçon des médicaments, de par sa position centrale dans le domaine de la santé mondiale ; son action s'est organisée de façon progressive.
C'est lors de la conférence d'experts sur l'usage rationnel des médicaments à Nairobi, en 1985, que l'apparition de contrefaçons a été mentionnée pour la première fois comme un problème important.

En novembre 1997, un atelier national d'experts sur les médicaments contrefaits recommande à l'OMS d'élaborer un manuel destiné à aider les gouvernements dans leurs actions préventives. Le « Guide pour l'élaboration des mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits » a alors été publié en 2000, par l'OMS.

Ce guide prévoit qu'il revient à chaque état d'élaborer un plan complet pour lutter contre les médicaments contrefaits. L'évaluation et la reformulation du plan d'actions devront être réalisées régulièrement (27).

4.2.3.2.Pharmaciens Sans Frontières (PSF)

Pharmaciens Sans Frontières est une association humanitaire spécialisée dans le domaine pharmaceutique.

Elle a été créée en 1985 par des pharmaciens français dans le but de faire bénéficier les populations défavorisées de médicaments non utilisés en France. D'autres structures similaires sont instaurées dans des pays européens et aboutissent à la création de Pharmaciens Sans Frontières Comité International dont le siège est basé à Clermont-Ferrand.

L'association est chargée de fournir en médicaments les pays qui en ont besoin ; elle doit s'assurer que son approvisionnement ne contient pas de contrefaçons.

II. Protection du circuit du médicament : un enjeu de sécurité sanitaire

La sécurisation du circuit du médicament au sein même des établissements pharmaceutiques représente la première étape pour lutter contre la contrefaçon.

Dans l'industrie pharmaceutique, la traçabilité constitue une obligation réglementaire. Elle se repose en partie sur un référentiel européen : les GMP (Good Manufacturing Practices).
En France, ces GMP ont été adaptées dans un référentiel : les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication).
Selon ces deux référentiels, il incombe au fabricant de pouvoir retracer l'historique de fabrication de tout lot de médicaments (28).
Dans tout établissement de santé ou dans l'industrie pharmaceutique, la traçabilité peut participer à l'amélioration de la qualité et au suivi de différents objectifs réglementaires.

La traçabilité pharmaceutique s'axe donc autour de quatre obligations :

- exigences réglementaires
- sécurité du patient
- lutte contre la contrefaçon
- notion de performance

1. Traçabilité : généralités

1.1. Définition de la traçabilité

1.1.1. La norme ISO 9001 version 2000

La norme ISO 9001 version 2000 met l'accent sur l'identification et la maîtrise des enregistrements.
§ 7.5.3 « *Lorsque cela est approprié, l'organisme doit identifier le produit à l'aide de moyens adaptés tout au long de sa réalisation.*

L'organisme doit identifier l'état du produit par rapport aux exigences de surveillance et de mesure.
Lorsque la traçabilité est une exigence, l'organisme doit maîtriser et enregistrer l'identification unique du produit ».

§ 4.2.4 ***Maîtrise des enregistrements***
« *Les enregistrements doivent être établis et conservés pour apporter la preuve de la conformité aux exigences et du fonctionnement efficace du système de management de la qualité. Les enregistrements doivent rester lisibles, faciles à identifier et accessibles, [….]* »

Les enregistrements sont les preuves de la réalisation et du suivi, ils constituent également des sources d'informations pour l'analyse des non-conformités et des dysfonctionnements.
Tracer un produit, c'est être capable de retrouver les diverses données qui lui sont associées : origine, composition, traitements subis, destination, conditions de réalisation et ceci doit se faire à travers les enregistrements.

1.1.2.Les trois aspects de la traçabilité

1.1.2.1.Retrouver l'historique

Cet aspect se rapporte à la traçabilité en amont qui se définit comme l'ensemble des procédures et des outils mis en place pour pouvoir retrouver ce qui est advenu, avant que l'acteur devienne responsable légalement ou physiquement des produits.
Il s'agira pour un produit, de retrouver sa composition (nom des fournisseurs de principes actifs, quantité délivrée…), ou toute autre information relative à ce qui a précédé cette étape.
La traçabilité en amont correspond à la capacité à tracer l'origine des produits entrants.

1.1.2.2.Retrouver l'utilisation

Cet aspect se rapporte à la traçabilité en aval ; c'est une démarche symétrique de l'historique.
Elle désigne les procédures et outils mis en place pour pouvoir retrouver ce qui est advenu après le transfert physique, ou encore le transfert de propriété des produits de l'acteur vers un tiers.
Elle est la capacité à tracer la localisation des produits sortants.
Pour un principe actif :

- Dans quel lot de fabrication a-t-il été incorporé ?
- Quelles ont été les conditions de fabrication ?

Pour un lot de produit fini :

- Quelles ont été les conditions de transport ?
- Quelles quantités ont été livrées ?

1.1.2.3.Retrouver la localisation

Il s'agit de pouvoir retracer physiquement un produit.
Un bon suivi de traçabilité associe les flux d'informations aux différentes étapes d'un flux physique.
La traçabilité correspond à la capacité de suivre des produits qualitativement et quantitativement dans l'espace et dans le temps.

1.2.Les objectifs de la traçabilité

On peut citer et définir cinq objectifs associés à la traçabilité :

1.2.1.Objectif logistique

La traçabilité permet de mieux rationaliser les processus liés aux flux logistiques.
En effet, elle associe les flux d'informations aux flux physiques de matière dans le but de pouvoir retrouver à tout moment, les données relatives à un lot.

Elle permet donc une meilleure gestion des stocks et des conditions de stockage des produits.
Une bonne gestion de la traçabilité comprend de bien identifier les matières premières arrivant sur site, stockées, et les matières premières exportées.
La traçabilité permet également de pouvoir maîtriser le process d'acheminement des produits.

1.2.2.Objectif de sécurité

Cet objectif concerne la sécurité des patients ainsi que celle de l'entreprise.
En amont, le fabricant doit obligatoirement informer les autorités compétentes en cas de défaut avéré de fabrication qui pourrait compromettre la sécurité du patient. En effet, le produit pourrait alors l'objet d'un rappel de lots.
Quand les risques liés au médicament deviennent plus importants que les bénéfices escomptés, le retrait du médicament est alors envisagé selon la procédure suivante : les autorités de santé et les industriels du médicament en cause décident d'un commun accord de retirer le médicament du marché. Ils définissent également les modalités de ce retrait ainsi que le suivi des patients traité par le médicament retiré.
Dans une situation de crise, l'objectif fondamental de la traçabilité est de retrouver l'origine et de remonter aux « root causes » du problème ou du danger, ceci, afin de l'identifier et d'assurer sa maîtrise en remédiant aux failles du système de production.
Seul un système de traçabilité efficace permet un rappel ou un retrait de lot ciblé.
Pour le patient, la traçabilité permet de définir clairement les produits pharmaceutiques incriminés.
Du côté de l'entreprise, la traçabilité permet de limiter le périmètre du retrait ou du rappel aux seuls produits considérés à risque.

1.2.3.Objectif juridique

La traçabilité comme on l'a vu précédemment, doit pouvoir permettre d'identifier un produit, un lot de produits afin de pouvoir le retirer très rapidement du marché et avec un maximum de sécurité en cas de danger ou de non-conformité. (Exemple du rappel de lots).

Chaque identité tracée se voit attribuer un identifiant permettant de la distinguer de ses semblables et d'accéder aux informations qui lui sont liées. Il peut s'agir comme identifiant, du numéro de lot.
Les informations constituant la vie du médicament au sein du site de fabrication et les enregistrements réalisés sont conservées au niveau du dossier de lot. Celui-ci constitue un élément de preuve et atteste des faits passés.
En cas de procès de contrefaçon, la traçabilité associée au cahier des charges, sera essentielle pour déterminer les responsabilités des parties.

1.2.4.Objectif économique

Réaliser un suivi par la traçabilité engendre cependant des coûts. Ils peuvent être liés au fonctionnement mais également à l'investissement.
Le système de base de la traçabilité doit permettre lorsqu'il est efficace, de réduire les coûts liés à un rappel de produits par une meilleure organisation.

La réduction des coûts par la traçabilité peut être obtenue par la maîtrise des processus logistiques. En effet, on a pu voir précédemment que la traçabilité permettait un suivi des flux et constituait un point de départ à l'optimisation de la gestion des stocks.

Enfin, même si la traçabilité engendre un certain coût, elle permet néanmoins de générer des gains. En effet, par la transparence qu'elle garantit des caractéristiques des produits commercialisés, elle permet de donner une meilleure image de marque de l'entreprise et instaure une confiance entre les patients et les industriels.

1.2.5.Objectif de maîtrise et amélioration des processus

La traçabilité permet le suivi des procédés et des flux ainsi que les ruptures des flux. Elle identifie les difficultés de ressources en terme d'identification de non-productivité, de mesure du temps ou encore d'outil de management. Par conséquent, la traçabilité constitue un réel support à l'amélioration continue et à l'optimisation du processus de production.

Par l'étiquetage des spécialités pharmaceutiques, la traçabilité fournit des informations fiables et permet de préserver l'identité des produits.
Elle permet l'analyse des dysfonctionnements, des déviations, des anomalies ou encore des écarts. Elle permet également d'identifier des produits de non-qualité et ainsi de contrôler les variabilités des procédés.
Cette analyse permet de mettre en évidence les points à améliorer et de mettre en place les actions correctives et/ou préventives.

En résumé, la traçabilité permet d'améliorer la qualité, le service et l'efficacité globale de l'entreprise.

2. La réglementation de la traçabilité pharmaceutique

On peut citer les principaux enjeux actuels de la traçabilité pharmaceutique (29):

- garantir un rapide rappel de lots en cas de danger
- sécuriser le circuit du médicament jusqu'à la dispensation au patient
- contrôler l'ensemble des flux des médicaments
- prévenir et lutter contre la contrefaçon

Il existe différents moyens réglementaires pour y parvenir :

2.1. Incidence des Directives Européennes dans la santé publique

Une directive européenne lie tout Etat membre destinataire quant au résultat à atteindre mais elle lui laisse libre choix quant à la forme et aux moyens. La directive fixe des objectifs et des règles que les Etats membres doivent inclure dans leur législation interne : les Etats disposent d'un délai de transposition pour cette réalisation.

Deux directives européennes font référence à la notion de traçabilité dans la chaîne du médicament :

2.1.1.Directive 2001/83/CE

La Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain fait référence à la notion de traçabilité :

TITRE VII Distribution en gros des médicaments, article 80 :

« d) posséder un plan d'urgence qui garantisse la mise en œuvre effective de toute action de retrait du marché ordonnée par les autorités compétentes ou engagée en coopération avec le fabricant du médicament concerné ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour ledit médicament ;

e) conserver une documentation qui peut être tenue soit sous forme de factures, […], comportant pour toute transaction d'entrée et de sortie au moins les renseignements suivants :

- *date*
- *dénomination du médicament*
- *quantité reçue*
- *nom et adresse du fournisseur ou du destinataire, selon le cas ;*

f) tenir la documentation visée au point e) à la disposition des autorités compétentes, à des fins d'inspection, durant une période de cinq ans ; »

Ces articles concernent l'activité de distribution en gros de tout établissement ayant une autorisation d'exercer une activité de grossiste en médicaments ou bien, une autorisation de fabrication qui emporte celle de distribuer en gros les médicaments concernés par cette autorisation (TITRE VII, article 77, alinéa 2 et 3) (30).
La directive 2001/83 vise à garantir le fonctionnement du marché intérieur des médicaments tout en assurant un niveau de protection élevé dans l'Union Européenne.

2.1.2.Directive 2003/94/CE

La Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principales lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain précise la notion de traçabilité pour le fabricant (31) :

Article 9, Documentation :

« 1. Tout fabricant met en place et maintient un système de documentation sur la base des spécifications, des formules de fabrication, des procédures et des enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication effectuées. Les documents sont clairs, exempts d'erreurs et tenus à jour, [….]. Cet ensemble de documents permet de retracer l'histoire de chaque lot fabriqué et des modifications apportées au cours de la mise au point d'un médicament expérimental…. »

Article 13, Réclamations, rappel de produits et levée d'urgence

« 1. Dans le cas de médicaments, le fabricant met en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système efficace pour rappeler rapidement et à tout moment les médicaments présents dans le circuit de distribution… »

2.1.3.Directive 2004/10/CE

La Directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques est la directive qui introduit le terme de « traçabilité » dans les textes réglementaires (32) :

Section II, Principes de bonnes pratiques de laboratoire, 8.3.Réalisation de l'étude,

« 1. Il faut donner à chaque étude une identification qui lui soit propre. Tous les éléments relatifs à une étude donnée doivent porter cette identification. Les spécimens de l'étude doivent être identifiés de façon à confirmer leur origine. Cette identification doit permettre la traçabilité, en tant que besoin, du spécimen et de l'étude. »

2.2. Le Code de la Santé Publique (CSP)

Le Code de la Santé Publique (CSP) oblige à tracer les quantités qui s'échangent entre les fournisseurs et les destinataires autorisés.
Cependant, cette obligation de traçabilité ne concerne pas les numéros de lots et ne garantit donc pas une sécurité maximale.
Seules quelques classes particulières de médicaments tels que les stupéfiants ou dérivés du sang font aujourd'hui l'objet d'une complète traçabilité.

2.3. Les Bonnes Pratiques

L'ANSM édite en France trois ouvrages de référence issus de la « traduction » des réglementations spécifiées dans les directives européennes.

2.3.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

La notion de traçabilité est définie au niveau de ce référentiel :

Chapitre 1 § 1.3 : **CONTROLE DE LA QUALITÉ**

*« **1.3.** Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. »*

Afin de pouvoir tracer l'historique complet d'un lot, des dossiers de fabrication doivent être établis pour prouver que les médicaments ont été fabriqués dans le respect des procédures et des spécifications établies au préalable dans le dossier d'AMM.

Chapitre 4 : **DOCUMENTATION**

« Le fabricant doit disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers concernant la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents doit permettre de retracer l'historique de chaque lot fabriqué et des modifications apportées au cours de la mise au point d'un médicament expérimental. Les documents relatifs à un lot de médicaments doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après la libération du lot. »

Chapitre 8 : **RÉCLAMATIONS ET RAPPELS DE MÉDICAMENTS**

Le chapitre 8 établit la nécessité de mettre en place un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel des médicaments en cas de danger ou non-conformité : *« Tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut de fabrication doit être enregistrée et étudiée par le fabricant »* (16).

2.3.2.Les Bonnes Pratiques de Laboratoires

Selon ce référentiel, il incombe au fabricant de pouvoir retracer l'historique de fabrication de tout lot de médicaments. Une fois la libération du lot effectuée, l'exploitant en devient responsable et il lui incombe de connaître à tout moment la localisation et les destinataires de chaque lot (dépositaire, grossiste répartiteur, délégué pharmaceutique ou représentant..).

2.3.3.Les Bonnes Pratiques de Distribution

L'objectif principal des Bonnes Pratiques de Distribution est de regrouper les textes permettant de garantir la qualité des produits pharmaceutiques de leur production jusqu'à leur livraison finale.

Elles complètent ainsi les dispositions des bonnes pratiques auxquelles sont soumis les établissements pharmaceutiques de fabrication et d'importation et constituent un élément d'assurance de la qualité.

3. Les éléments à tracer

3.1. Le lot

Afin d'établir la traçabilité d'un lot suite à une défaillance interne ou sur une requête externe, comme par exemple lors d'une suspicion de contrefaçon, il est nécessaire de disposer des éléments suivants :

- date de fabrication,
- certificat d'analyse,
- certificat de conformité,
- statut de validation du procédé (fabrication, conditionnement),
- date de libération,
- client,
- quantités expédiées.

3.2. Les composants : matières premières et articles de conditionnement

Il est nécessaire de garantir la qualité des éléments utilisés pour fabriquer le produit fini.

Ceci fait l'objet d'une traçabilité des éléments suivants :

- nom du composant,
- nom du fournisseur,
- date de livraison et quantités délivrées,
- numéro de lot,
- certificat d'analyse ou de conformité.

3.3. Le personnel

Il est également nécessaire de définir clairement les rôles et responsabilités de chacun à chaque étape de production du produit.
On doit recenser : le nom de l'opérateur, sa qualification, sa formation et les dates de leurs interventions.

3.4. Les locaux

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, « *les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.* »

Les locaux utilisés sont enregistrés dans le dossier de lot et les informations recensées sont les suivantes :

- nom du laboratoire,
- informations permettant de vérifier la conformité des locaux aux exigences,
- conditions environnementales : température, hygroscopie …,
- actions correctrices prises suite à des anomalies ou des déviations,
- dates d'utilisation.

Un cahier de suivi permet de tracer les opérations effectuées sur les équipements ainsi que les événements ayant eu lieu au cours de la production.

3.5. Les équipements

Certains éléments se rattachant aux équipements doivent faire l'objet également d'une traçabilité.

Il s'agit de :

- la liste des équipements utilisés pour la fabrication, le conditionnement et le stockage du produit,
- des qualifications des équipements,
- des opérations de calibrage,
- des opérations de nettoyage et de maintenance,
- des actions correctrices prises suite à des anomalies ou des déviations

4. La traçabilité au niveau de la distribution : la traçabilité externe

L'amélioration de la traçabilité tout au long du cycle de développement des médicaments constitue une réponse au danger que représente la contrefaçon des médicaments.
Une fois produits, les lots sont acheminés sur la chaîne de distribution
La lutte contre la contrefaçon implique la mise en œuvre de stratégies à différents niveau : juridique, technologique…. Les moyens de lutte utilisés peuvent varier d'un pays à l'autre, en fonction du niveau d'alerte ainsi que du degré d'implication des pouvoirs publics (33).
Les enjeux de cette traçabilité sont en effet très importants pour la sécurité du patient.

4.1. Traçabilité : identification des produits

Les acteurs de la chaîne d'approvisionnement sont conscients de ces enjeux et y répondent en ayant recours aux nouvelles technologies de l'information telle que le code à barres.
En effet, le développement d'éléments de sécurité au niveau du conditionnement des médicaments constitue l'une des composantes clé de toute stratégie de lutte anti-contrefaçon.

Aujourd'hui la traçabilité au lot et à date de péremption est devenue un enjeu de Santé Publique : la traçabilité au lot rend plus facile les rappels et de réduire les risques de dispensation de produits périmés.

Cependant, la traçabilité au lot n'est pas seule suffisante pour lutter contre la contrefaçon.
C'est pourquoi la notion de sérialisation ou traçabilité à la boîte est apparue.

4.1.1.Le CIP, support de la traçabilité dans la législation française

En France, c'est le CIP (Code Identifiant de Présentation) qui sert d'identifiant normalisé des médicaments.
C'est un code octroyé par l'ANSM et qui correspond au numéro d'AMM.

4.1.2.Structure du CIP

Le CIP est un code numérique mentionné dans la décision d'autorisation de mise sur le marché de toute spécialité pharmaceutique à usage humain ainsi que pour identifier les spécialités pharmaceutiques à usage vétérinaire.
Il était auparavant composé de 7 chiffres, uniquement chronologique et ne contenait aucune mention susceptible d'évoluer par nature (prix, taux de TVA, remboursement…).
Chaque code comportait 6 chiffres plus un chiffre de contrôle.

4.1.3.Séries existantes

Chaque série de numéro est utilisée pour une catégorie bien spécifique de produits de santé :

- N° 300 000 à 399 999 : présentations de médicaments à usage humain (AMM),
- N° 500 000 à 549 999 : présentations de médicaments à usage professionnel (AMM)
- N°550 000 0 à 589 999 : présentations de médicaments à usage humain et réservés au circuit hospitalier (AMM) et ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation),
- N° 590 000 à 599 999 : présentations de médicaments importés, réservés au domaine hospitalier,

- N° 600 000 à 699 999 : présentations de médicaments à usage vétérinaire (33).

Cependant le code à 7 chiffres ne permettait pas d'identifier ni le numéro de lot, ni la date de péremption du produit**.**

4.2.Evolution de la codification des produits de santé

La révision de la syntaxe de ce code a été rendue nécessaire dès le 1er janvier 2009 par la saturation prévisible de la nomenclature CIP en 7 caractères et également, par la nécessité d'harmoniser ce code avec les standards internationaux.
Cette évolution réglementaire concerne la traçabilité au numéro de lot, l'inclusion de la date de péremption et du numéro de lot dans le marquage apposé sur le conditionnement.
L'ANSM a retenu le principe du changement du code CIP de 7 à 13 caractères (12 caractères+ 1 chiffre-clé) associé à un marquage Data Matrix que nous détaillerons par la suite.
L'évolution de la codification de 7 à 13 caractères est commune aux médicaments et aux produits de santé. Elle répond à plusieurs objectifs : comme cité auparavant, d'une part, remédier à la saturation prévisible des plages de codes à 7 caractères et d'autre part, de garantir l'unicité des standards et la reconnaissance du code au niveau international.
En effet, il est important de s'inscrire dans le cadre réglementaire d'obligation de traçabilité des médicaments et de certains dispositifs médicaux (34).

4.2.1.Mise en œuvre de la traçabilité : nouvelle réglementation

Aussi, l'article R5124-58 du Code de la Santé Publique a été modifié et publié au JO du 24 août 2008 (Décret n°2008-834 du 22 août 2008-art 2).
Il précise que « pour chaque transaction d'entrée et de sortie doivent être conservés, le numéro et la date de péremption des différents lots avec les quantités fournies et reçues par lot ». Cette obligation est entrée en vigueur le 31 décembre 2010 avec une période transitoire de janvier 2008 au 31 décembre 2010.

Il convient de préciser que les conditionnements secondaires ainsi que les vignettes (étiquetage des produits remboursés) seront concernés par cette nouvelle réglementation.

Les conditionnements extérieurs des médicaments comporteront le code CIP 13, le numéro de lot et la date de péremption en clair et sous forme de marquage.
Le marquage retenu est le Data Matrix ECC200, dont l'encodage des données a été standardisé à l'international et dont l'atout majeur est l'acquisition automatique du CIP 13, du lot et de la date de péremption.

Entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2010, différentes possibilités de marquage ont coexisté. Aussi, une phase transitoire de montée en charge du dispositif a été mise en place et présente les caractéristiques suivantes.

4.2.2.Marquage des médicaments ayant une AMM attribuée avant janvier 2009

4.2.2.1.Pour les lignes de conditionnement non équipées en Data Matrix

Pour le conditionnement, les mentions en clair obligatoires sont : le numéro d'AMM (CIP 7), le numéro de lot, la date de péremption et le marquage du code CIP 7 dans un code à barres 39.
Tous ces éléments doivent être présents pour les spécialités remboursables ainsi que les spécialités non remboursables.

4.2.2.2.Pour les lignes de conditionnement équipées en Data Matrix

Pour les spécialités non remboursables, les mentions en clair sont notamment : le numéro d'AMM (CIP 13), le numéro de lot et la date de péremption (Figure 7).
A ces mentions se rajoutent :

- le marquage du code CIP 13, le numéro de lot et la date de péremption contenus dans un marquage Data Matrix,

- le marquage du code CIP 7 dans un code à barres 39 ou le marquage du code CIP 13 dans un code à barres 39 ou le marquage du code CIP 13 dans un code à barres 128.

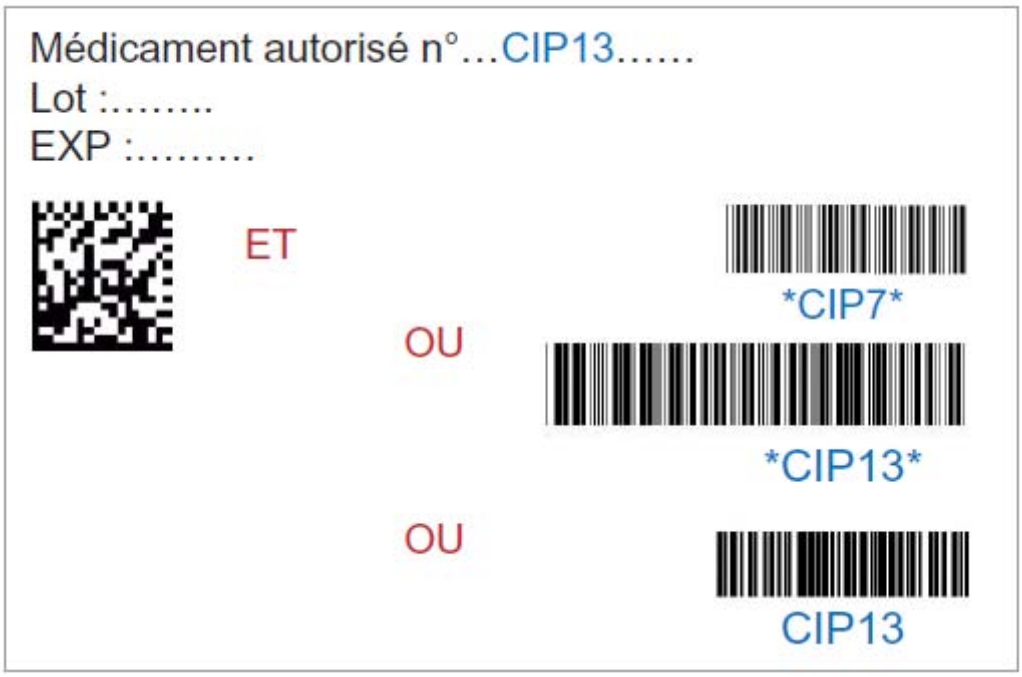

Figure 7: Marque des conditionnements pour les médicaments non remboursables des lignes équipées en Data Matrix et dont l'AMM est antérieure à 2009

Pour les spécialités remboursables, les mentions en clair obligatoires sont les suivantes : numéro d'AMM (CIP 13), numéro de lot et date de péremption.
Le marquage Data Matrix contenant le code CIP 13, le numéro de lot ainsi que la date de péremption doit également y figurer (Figure 8).

Figure 8: Marque des conditionnements pour les médicaments remboursables des lignes équipées en Data Matrix et dont l'AMM est antérieure à 2009

4.2.3.Marquage des médicaments ayant une AMM attribuée après janvier 2009

4.2.3.1.Pour les lignes de conditionnement non équipées en Data Matrix

Pour le conditionnement, les mentions en clair obligatoires sont :

- le numéro d'AMM (CIP 13),
- le numéro de lot,
- la date de péremption,
- le marquage du code CIP 13 dans un code à barres 39 ou le marquage du CIP 13 dans un code à barres 128.

Tous ces éléments doivent être présents pour les spécialités remboursables ainsi que les spécialités non remboursables.

4.2.3.2.Pour les lignes de conditionnement équipées en Data Matrix

Pour les spécialités non remboursables, les mentions en clair sont notamment : le numéro d'AMM (CIP 13), le numéro de lot et la date de péremption (Figure 9).
A ces mentions se rajoutent :

- le marquage du code CIP 13, le numéro de lot et la date de péremption contenus dans un marquage Data Matrix,

- le marquage du code CIP13 dans un code à barres 39 ou le marquage du code CIP 13 dans un code à barres 128.

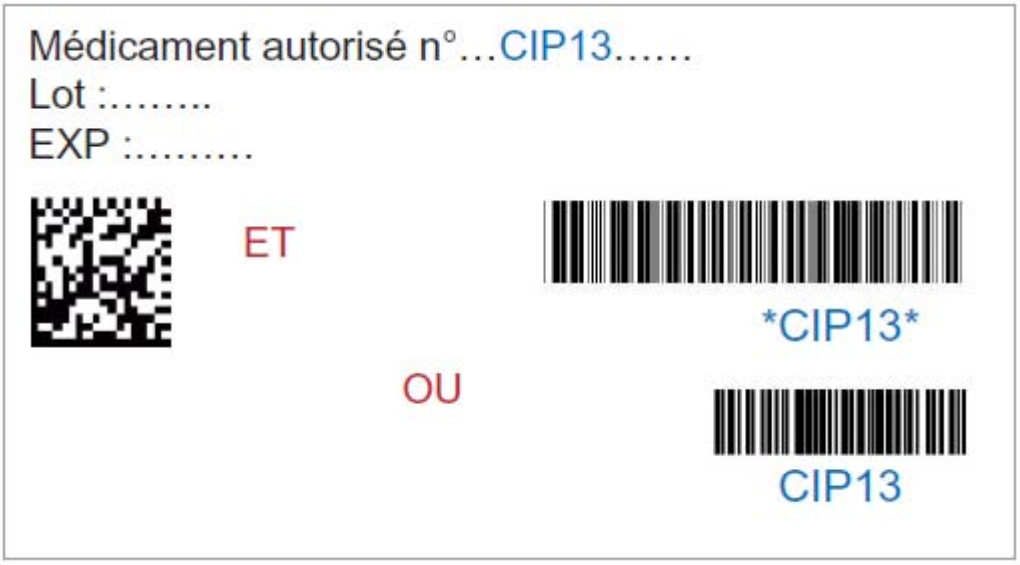

Figure 9: Marque des conditionnements pour les médicaments non remboursables des lignes équipées en Data Matrix et dont l'AMM est postérieure à 2009

Pour les spécialités remboursables, les mentions en clair obligatoires sont les suivantes : numéro d'AMM (CIP 13), numéro de lot et date de péremption.
Le marquage Data Matrix contenant le code CIP 13, le numéro de lot ainsi que la date de péremption doivent également y figurer.

Figure 10 : Marque des conditionnements pour les médicaments remboursables des lignes équipées en Data Matrix et dont l'AMM est postérieure à 2009

Le double marquage sur les articles de conditionnement a permis aux utilisateurs non équipés de lecteurs Data Matrix de continuer à lire en automatique le code produit.

Cette dernière situation a permis d'éviter de changer deux fois les conditionnements sur une période de trois ans.

En effet, les officinaux ont été équipés tardivement des moyens de lecture du Data Matrix, et encore aujourd'hui, toutes les officines ne possèdent pas ce lecteur de code spécifique. Ce point sera détaillé dans une partie de ce mémoire.

A partir de janvier 2011 et jusqu'à aujourd'hui, les spécialités non remboursables (Figure 11) et remboursables (Figure 12) comportent :

- les mentions en clair suivantes : numéro d'AMM (CIP 13), numéro de lot et date de péremption,
- le marquage du CIP 13, le numéro de lot et la date de péremption dans un Data Matrix.

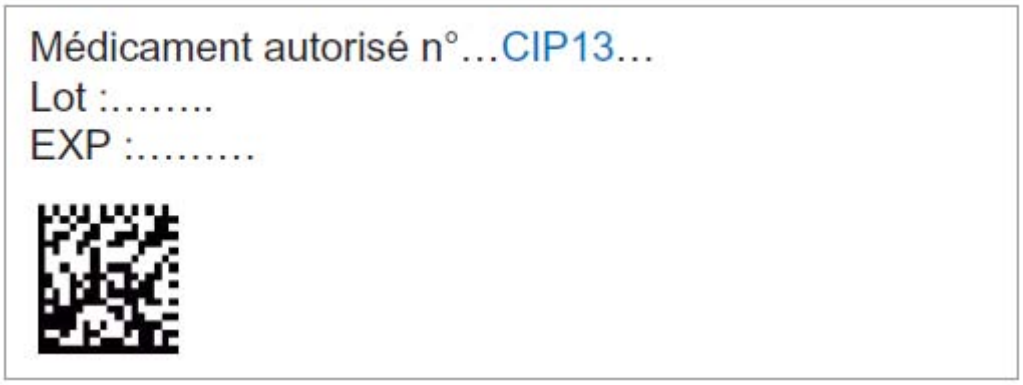

Figure 11 : Marquage des conditionnements des médicaments à partir de janvier 2011, pour les spécialités non remboursables

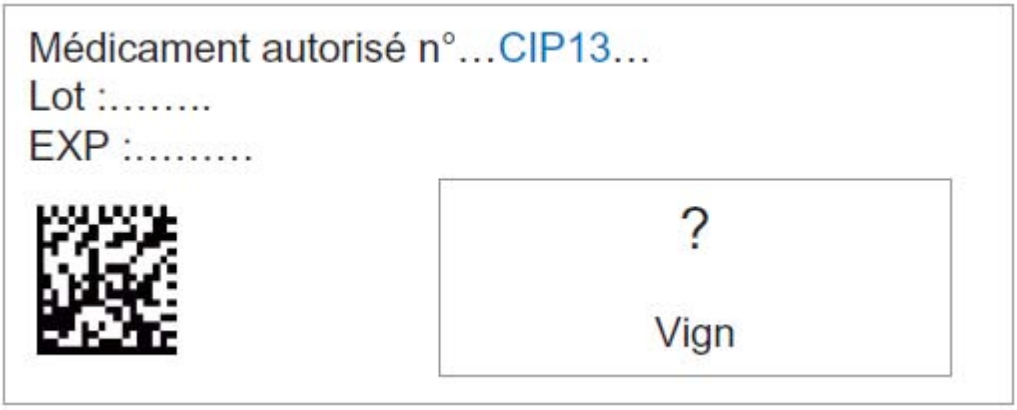

Figure 12 : Marquage des conditionnements des médicaments à partir de janvier 2011, pour les spécialités remboursables

5. Le Data Matrix

5.1. Historique

Afin de lutter contre la contrefaçon, l'EFPIA a recommandé une standardisation de la codification des médicaments pour garantir une chaîne d'approvisionnement plus sûre et efficace.

Le 15 mars 2005, la Commission "Répartiteurs - Fabricants" du Club Inter-Pharmaceutique (CIP) a pris la décision de recommander une nouvelle norme de marquage des spécialités pharmaceutiques, s'appliquant aux autres produits de santé. Cette norme a pour objectif de supporter l'information nécessaire aux besoins de sécurité sanitaire par la traçabilité du fabricant jusqu'au patient, sous une forme codée de manière standardisée à l'international en permettant son acquisition avec des moyens de lecture adéquats.

Puis, l'ANSM a publié au Journal Officiel du 16 mars 2007 un avis aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et aux pharmaciens responsables des établissements pharmaceutiques des fabricants, importateurs, exploitants, dépositaires, grossistes-répartiteurs et distributeurs en gros.

Cet avis a pour objectif l'évolution de la codification et du marquage des médicaments à usage humain pour supporter l'information nécessaire à l'obligation de traçabilité des médicaments du fabricant jusqu'au patient.

Les nouveaux conditionnements extérieurs des médicaments comporteront le code CIP13, le numéro de lot et la date de péremption en clair et sous une forme de marquage selon l'article R5124-58 du CSP du 22 août 2008. Le marquage retenu est le Data Matrix ECC200, qui permettra l'acquisition automatique par lecture du CIP13, du lot et de la date de péremption.

5.2. Description du Data Matrix

5.2.1. Définition

Le Data Matrix est un code à barres matriciel bidimensionnel se présentant sous la forme d'un symbole carré ou rectangulaire. Il est constitué d'un quadrillage ordonné comprenant un cadre et une matrice composée de lignes et de colonnes.
Chaque colonne et ligne est composée de modules qui sont matérialisés par un carré ou un rond. Ces modules carrés ou ronds sont de couleur noir (bit à 1) ou blanc (bit à 0).

Le marquage Data Matrix est un code à barres spécifique qui peut être lu dans plusieurs sens d'où la notion de 2D (Figure 12). Ceci permet ainsi d'encoder une grande quantité d'informations, jusqu'à 100 fois plus qu'un code à barres linéaire (35).

5.2.2. Les standards de Data Matrix existants

Il existe deux standards Data Matrix : l'ECC 000-140 et l'ECC200 : ECC signifie Error Correction Codewords.
L'encodage des données dans le marquage Data Matrix inclue un niveau de sécurité : il permet d'encoder à la fois les informations nécessaires mais aussi des mécanismes de correction en cas d'erreur.
En effet, en cas de détérioration du codage, le lecteur ne pourra reconstituer qu'une partie de l'information.

Il existe différents niveaux de sécurité décrits dans la norme ISO/IEC 16022.

Cependant, seul le code Data Matrix ECC200 est muni d'un code complémentaire : le code correcteur de Reed Salomon qui permet de localiser les erreurs.
De plus, comme le code ECC200 est binaire, le correcteur Reed Salomon va corriger les erreurs en commutant le bit en erreur.

5.3. Caractéristiques techniques

Le cadre graphique de la matrice est déterminé par deux éléments qui sont un « L » plein (Finder Pattern) et un autre « L » en pointillé (Alternating Pattern).

Figure 13: Structure interne du Data Matrix

Ce cadre permet l'identification de la position du marquage ainsi que son orientation dans l'espace. La lecture est indépendante de la position du Data Matrix par rapport au lecteur. Le Data Matrix est donc lisible dans n'importe quel sens.
Ce cadre a une épaisseur d'un module. Il est toujours le même pour une taille de Data Matrix précise quel que soient les données encodées. Le Data Matrix peut parfois être composé de plusieurs cadres et de plusieurs matrices.
De la même façon que les codes à barres linéaires ou en une dimension, le marquage Data Matrix contient une zone de silence ou « Quiet Zone ».
Elle se matérialise par une zone blanche autour du Data Matrix qui ne doit contenir aucun élément graphique pouvant perturber la lecture du code à barres.

5.3.1. Forme

Le choix de la forme et donc de la taille est fonction de la quantité de données à encoder ainsi que de leur nature numérique ou alphanumérique.
Il existe deux formes pour imprimer le Data Matrix : carré et rectangulaire.
Le Data Matrix « carré » est utilisé le plus couramment car il permet d'encoder un nombre de données plus important selon la norme ISO/EC 16022 (36).
Le Data Matrix rectangulaire permet une impression sur une zone plus étroite en hauteur qu'en largeur et il est donc une solution lorsqu'il existe des contraintes de place sur l'étui.

5.3.2.Taille

Le Data Matrix est une technologie d'encodage dont la taille varie selon les données contenues. Certains Data Matrix ne peuvent pas être utilisés pour marquer la traçabilité du fait de leur taille soit trop petite, soit trop grande. Le tableau suivant représente l'ensemble des tailles du marquage bidimensionnel pouvant être utilisables (Figure13).

taille du Data Matrix : lignes x colonnes	nombre maximal de caractères numériques	nombre maximal de caractères alpha-numériques
18x18	36	25
20x20	44	31
22x22	60	43
24x24	72	52
26x26	88	64
32x32	124	91

Figure 14 : Tailles de référence pour le Data Matrix « carré »

5.4.Encodage des données

Le Data Matrix ECC200 supporte différentes structures d'encodage qui permettent d'optimiser le nombre de mots de données en utilisant les schémas les plus performants en fonction des informations à intégrer.

La solution retenue pour la méthode d'encodage pour le Data Matrix est d'utiliser la table ASCII (American Standard Code for Information Interchange).
Il faut noter que ce système d'encodage est le plus couramment utilisé dans nos ordinateurs personnels.
Cette table ASCII établit une correspondance entre la représentation binaire des caractères de l'alphabet latin et les symboles qui constituent cet alphabet : les données sont encodées en octets.

Le marquage Data Matrix ECC200 est la seule version reconnue par les standards développés par le groupe GS1.
Cette version supporte la syntaxe GS1-128 qui correspond à une structure d'un nombre variable de données repérées par des identifiants de données (AI ou «Application Identifier »).
Les identifiants de données constituent la norme et la syntaxe GS1-128 contient les informations nécessaires à la gestion de la traçabilité au lot.

Les identifiants AI se caractérisent par un format standard pour la codification et une architecture de symbole qui permet d'organiser différentes données telles que la date de péremption ou encore le numéro de lot, ceci à l'intérieur d'un symbole unique.
L'AI est un code numérique inscrit entre parenthèses dans la traduction en clair sous le symbole.
Le système GS1-128 se caractérise par l'utilisation en première position d'un caractère appelé FNC1. Ce caractère est exploité par le lecteur bidimensionnel mais n'est pas transmis.

5.5.Structure des données

Les données présentes dans le Data Matrix sont le code de la présentation CIP13, la date de péremption et le numéro de lot.
Nous avons vu précédemment que chaque donnée est précédée d'un identifiant de donnée (AI). Celui-ci permet de savoir avec certitude quelle est la nature de la donnée qui suit.
Les identifiants utilisés dans le cadre de la mise en œuvre de la traçabilité du médicament sont :

- **01** : il identifie le code produit ou GTIN (Global Trade Item Number) qui est de longueur fixe. Ce code produit doit être sur 14 caractères. Aussi un zéro « 0 » est ajouté devant le CIP13. L'ajout d'un zéro ne modifie pas la clé de contrôle du CIP13.

- **17** : il identifie la date de péremption qui est de longueur fixe et qui doit être sur 6 caractères selon le format AAMMJJ. Si le jour n'est pas mentionné il faut le remplacer par « 00 » (zéro zéro). Ce format de date est différent de celui en clair qui est MMAAAA.

- **10** : il identifie le numéro de lot qui peut contenir entre 1 et 20 caractères et qui peut être numérique ou alphanumérique. Ce numéro de lot doit être strictement identique au numéro marqué en clair.

Ce numéro de lot étant de taille variable d'un médicament à un autre, il est conseillé de le placer en dernière position dans les données.

Exemple :

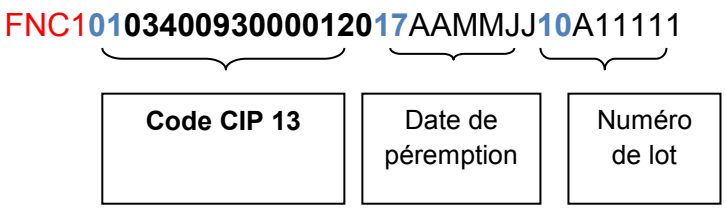

Figure 15 : Exemple de données « en clair » contenues dans un Data Matrix

Pour respecter la syntaxe GS1 128, les parenthèses lors de l'encodage des données dans le Data Matrix sont exclues. Elles ne servent que pour faciliter la lecture lors de l'impression en clair.

5.6. Qualité d'impression

Il existe différentes technologies de marquage du Data Matrix telles que le jet d'encre, le marquage laser, le transfert thermique ou encore la micro-percussion.
Chaque technique a des avantages et des inconvénients. La norme pour les tests de qualités d'impression est l'ISO 15415.

Plusieurs grades d'impression existent : ils reposent sur 7 critères.
Ils correspondent à des critères gradés:

- ✓ **le contraste du marquage**: il s'agit de la mesure de la différence de réflectance entre les zones claires et sombres du marquage. La réflectance est le niveau de réflexion de la lumière sur une surface,

- ✓ **les dommages sur le cadre et sa zone de calme:** il s'agit de la mesure des défauts sur le cadre externe du marquage et la zone de calme,

- ✓ **l'inhomogénéité** : il s'agit de la mesure de la variation de réflectance ou de taille des modules clairs et sombres,

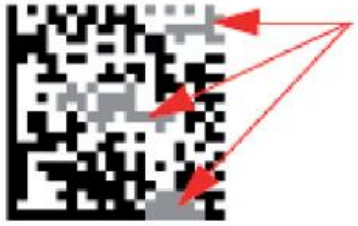

Figure 16: Exemple d'inhomogénéité du marquage

- ✓ **la non-uniformité axiale** : il s'agit de la mesure de la déviation du marquage suivant un des axes principaux (X ou Y),

- ✓ **la non-uniformité de la grille** : il s'agit de la mesure la déviation trapézoïdale la plus importante par rapport aux axes de la grille théorique,

- ✓ **l'évaluation des zones de calcul de Reed-Solomon disponibles**, permettant la mesure du niveau de correction d'erreur non utilisé.

Il faut y ajouter un critère non gradé : **le rapport d'impression** de la taille réelle par rapport à la taille théorique des zones claires et sombres.
Chacun de ces paramètres est évalué par une note qualifiant leur niveau de conformité (37).

Le grade final du Data Matrix sera égal au plus faible grade parmi les sept critères. :
A, B, C : grades décroissants et conformes à l'ISO

D : grade insuffisant lié à un écart de conformité trop élevé

F : grade spécifique qui a un écart rédhibitoire avec la norme

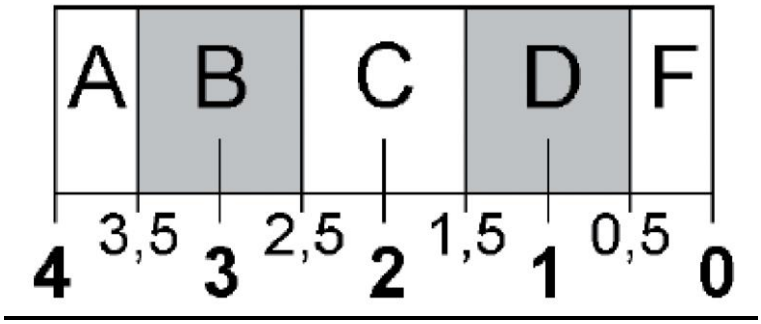

Figure 17 : Echelle des grades (37)

6. Système de mise en place du Data Matrix dans l'industrie pharmaceutique: application sur un site exploitant générique

Dans un contexte officiel qui impose un changement de codification des articles ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM), avant la date limite de janvier 2011, les laboratoires pharmaceutiques se sont engagés dans le projet Data Matrix.

Nous avons pu mener ce projet au travers de la cellule Packaging de l'Assurance Qualité, dont les missions correspondent à l'élaboration et la modification des articles de conditionnement (ou ADC) sur tout le portefeuille produits qui représente environ 500 spécialités.

Le suivi des ADC impose une étroite collaboration avec les sous-traitants et les prestataires du laboratoire, qui correspondent aux interlocuteurs clés pour mener à bien le projet d'implémentation du Data Matrix.

6.1. Processus de mise à jour des articles de conditionnement

6.1.1. Définition

On appelle articles de conditionnement ou ADC des médicaments, le conditionnement primaire (par exemple l'étui) et le conditionnement secondaire (la notice, le blister, l'étiquette ou encore la vignette).
Leur mise à jour est nécessaire et obligatoire.

6.1.2. Initiation d'une demande de modification

La cellule packaging, sur demande ou information d'autres intervenants, est responsable de l'initiation de la création de nouveaux articles de conditionnement, ou des modifications à entreprendre sur les articles existants.

Deux sortes de modifications existent :

- La demande peut être d'origine réglementaire *:* il résulte une obligation d'effectuer le changement dans un délai de six mois à partir du moment où l'on reçoit l'ampliation d'AMM de la part de l'ANSM. Une ampliation correspond à une note administrative reprenant l'ensemble du résumé des caractéristiques produit (RCP), de la notice et de l'étiquetage du médicament,

- Le changement peut également émaner d'une demande interne au laboratoire par les services Affaires Réglementaires, Assurance Qualité, Pharmacovigilance, Marketing, suite par exemple à une remontée de réclamations clients.

Une procédure interne au département des Affaires Pharmaceutiques décrit les modalités d'initiation, d'enregistrement et d'approbation des demandes de modification ainsi que de l'implémentation des changements concernant les articles de conditionnement.
Il s'agit de la procédure « Change Control ». Elle s'applique aux modifications des articles de conditionnement des produits déjà sur le marché.

Les modifications peuvent concerner chaque article de conditionnement et on utilise un formulaire à remplir afin de définir les modalités de changements (Annexe 1).
L'initiateur transmet ensuite le formulaire ainsi que les éventuels documents complémentaires à la cellule packaging, qui enregistre la demande et lui attribue une codification.

Rubrique	***Informations à renseigner***
Initiator	Identification de l'initiateur de la demande
Department	Département auquel est rattaché l'initiateur de la demande
Category of requested change (post launch)	Type d'ADC (notice, étiquette, étui, blister, autres changements de texte)
Concerned marketing authorization/submission/MRP n°	Numéro d'AMM ou de MRP et CIP du ou des produits concernés par la modification
Trade name of pharmaceutical product	Nom commercial du ou des produits concernés par la modification ainsi que leur dosage
Brief description of proposed change	Description de la modification proposée Ceci peut être accompagné de l'épreuve couleur avec les modifications proposées
Rationale for proposed change	Raison du changement (si possible documentée)
Special priority / proposed date of implementation	Degré de priorité et date d'implémentation proposée
Remarks	Autres remarques

Figure 18: Initiation d'une demande de modification

6.1.3.Evaluation de la modification

A l'aide du formulaire rempli, la cellule packaging évalue ensuite la demande de modification.
Suite à la décision de modification, un Bon A Tirer (BAT) modifié doit être créé, conformément à la procédure interne « Création et approbation des bons à tirer des articles de conditionnement ».

Tout nouvel article de conditionnement, ou toute nouvelle version d'un article existant, donne lieu à l'élaboration de ce projet et demande la mise en place :

- d'une feuille de circulation de l'épreuve au niveau interne,
- d'une fiche de responsabilités,
- de la dernière ampliation d'AMM validée et approuvée par le service Affaires Réglementaires ou au minimum le projet de Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) relu par le service Affaires Réglementaires,
- des éléments techniques provenant du sous-traitant concerné.

Le projet peut être complété par tout document susceptible d'apporter des informations nécessaires à l'élaboration correcte de l'épreuve couleur (plans, supports informatiques, courriers électroniques,...).

6.1.4.Circulation de l'épreuve

Une fois la modification de l'ADC acceptée, un circuit est mis en place.
Il faut tout d'abord recueillir les données techniques relatives au changement : pour cela, il est nécessaire de contacter le sous-traitant responsable du conditionnement du produit.
De plus, pour modifier tout article, il faut s'assurer de la faisabilité technique du projet.
C'est pourquoi on doit obtenir la validation technique du sous-traitant avant de lancer les impressions des ADC.
L'épreuve couleur, c'est-à-dire l'ensemble des différentes versions des ADC, peut être réalisée en interne, par le chargé packaging, ou en externe, par un prestataire de service, ou exceptionnellement par certains sous-traitants. Dans ce deuxième cas,

tous les éléments nécessaires à la création de l'épreuve sont transmis au sous-traitant par la cellule packaging sous la forme d'un courrier électronique.

6.1.5.Circuit de validation du BAT

Le prestataire envoie le fichier avec les nouvelles contraintes techniques et les nouvelles corrections à apporter à l'article de conditionnement.
Si aucune correction n'est nécessaire, le circuit peut démarrer.
Cependant, en cas d'erreurs graphiques ou techniques, l'épreuve, si elle est réalisée par un prestataire de service, lui est retournée avant tout circuit interne.

L'épreuve, accompagnée des éléments du projet ainsi que d'une fiche de circulation circule auprès des intervenants suivants :

- Cellule Packaging,
- Marketing,
- Affaires Réglementaires,
- Assurance qualité,
- Pharmacien responsable (si litige).

Par dérogation, lorsqu'il s'agit d'une correction de format ou d'orthographe, sans modification du texte ou de graphisme, l'épreuve ne circule pas auprès des intervenants Marketing et Affaires Réglementaires.
Ce circuit de relecture est nécessaire afin d'éviter toute erreur qui aurait pour conséquence une obligation de retrait de lots mis sur le marché imposée par l'ANSM. En effet, si l'on consulte leur site, on peut prendre l'exemple qu'en date du 26/12/2011, l'ANSM a procédé à une demande de « retrait de lot de la spécialité ELVORINE 100 mg / 10 ml, solution injectable suite à la découverte d'une erreur de paramétrage du code CIP dans le support DATAMATRIX ». En effet, le code CIP dans ce DATAMATRIX correspond à ELVORINE 175 mg / 17,5 ml. Cette erreur pourrait impacter la gestion des stocks dans le cas où la pharmacie utiliserait le DATAMATRIX et par conséquent, un risque d'erreur lors de la dispensation.
La cellule Packaging de l'Assurance Qualité effectue une première vérification de l'épreuve envoyée par le sous-traitant avant mise en circuit.

Puis le dossier est transmis successivement à tous les intervenants.

Un délai pour la circulation complète de l'épreuve est défini au travers d'une procédure.
Sur celle-ci, le vérificateur peut approuver le document, s'il n'a rien à ajouter, ou alors il inscrit ses commentaires et le retourne au service Assurance Qualité/Packaging.
En cas de remarques, les relecteurs indiquent, en fonction de l'importance pour leur partie des corrections à appliquer, s'ils désirent ou non revoir l'épreuve corrigée.
Les services Affaires Réglementaires et Marketing doivent obligatoirement signer sur la fiche de circulation et sur l'épreuve couleur.
Si un litige persiste sur certaines modifications, et que les intervenants concernés ne parviennent pas à s'accorder, la décision finale sur la nature de la modification est prise par le Pharmacien Responsable.

Par la suite, lorsque le dossier revient au service, la cellule Packaging renvoie par mail la version à modifier au prestataire.
Celui-ci retourne le fichier corrigé, et un nouveau circuit de validation est établi de la même façon jusqu'à obtention d'une approbation finale.
Une fois qu'il n'y a plus aucun commentaire de formulé par les vérificateurs, l'épreuve couleur est approuvée par le Pharmacien Assurance Qualité.
Cette épreuve finale est envoyée par la cellule Packaging soit au sous-traitant chargé de la fabrication du packaging, soit directement aux fournisseurs correspondants (cartonniers, imprimeurs,...) si cela a été défini préalablement.

A réception de l'épreuve finale, le sous-traitant envoie un bon à tirer (BAT) pour approbation. Il s'agit du fichier qui servira de modèle pour la création de l'article de conditionnement.
Le sous-traitant vérifie le BAT et s'il approuve, il le transmet au Pharmacien Assurance Qualité en charge de l'approbation finale.
Le sous-traitant envoie par la suite le « fichier natif » (version originale) du fichier imprimé qui sera archivé en interne, si nécessaire, afin de pouvoir mettre à jour toutes les réalisations et garder les traces pour les prochaines versions.

Enfin, l'ensemble des documents est conservé au sein du service Assurance Qualité, dans des classeurs réservés à cet usage, pendant toute la durée de vie de l'ADC concerné. Une fois l'ADC obsolète, il est alors archivé.

6.2. Application de la modification des articles de conditionnement au marquage Data Matrix

Le marquage par Data Matrix constitue une opération pharmaceutique de fabrication (avec Contrôle Qualité) car elle inclut le numéro de lot et la date de péremption. Ce marquage est obligatoire pour tous les lots sortant de fabrication (avant leur libération) depuis le 31 Décembre 2010. Le marquage Data Matrix est destiné à remplacer le code à barres et doit être apposé sur les étuis des médicaments.

6.2.1. Exploitant

Un site exploitant possède des filiales de production ou sous-traite la fabrication des médicaments : l'implémentation du Data Matrix telle qu'elle est expliquée, se fera donc du côté exploitant et non pas fabricant.
De plus, un laboratoire générique commercialise de nombreuses spécialités pharmaceutiques : dans le cas cité, le portefeuille rassemble environ 500 produits.

Nous allons donc étudier la mise en place du marquage bidimensionnel sur un site exploitant qui commercialise de nombreux médicaments.

6.2.2. Démarrage des activités

Pour permettre l'implémentation du Data Matrix sur tous les étuis des médicaments génériques libérés par un laboratoire générique exploitant, il faut tout d'abord établir une liste des produits impactés par la nouvelle codification.
L'ensemble du portefeuille des produits est géré par environ 60 fabricants.

Ensuite, chacun des fabricants doit être contacté pour être informé de la nécessité de la nouvelle codification par le Data Matrix.
Ceux-ci doivent donc s'équiper avec le matériel approprié et, par la suite, les sous-traitants procèdent à la fabrication de lots dits « pilotes » et exposent au laboratoire

leurs contraintes techniques concernant le positionnement du Data Matrix et des mentions variables sur l'étui.
En effet, l'apposition du marquage Data Matrix sur les étuis impose un espace à libérer sur la patte et donc une modification de l'article de chaînes de conditionnement permettant une lisibilité du code bidimensionnel avec une impression de qualité.

Afin de suivre l'évolution de l'implémentation du marquage bidimensionnel, un tableau est créé représentant les avancées de chacun des sous-traitants.
En effet, il n'existe aucun standard car chaque fabricant possède ses propres modèles de lignes de conditionnement.
De plus, le marquage Data Matrix est une opération complexe de par la nature des conditionnements extérieurs qui seront utilisés (étui, vignette).
Enfin, afin de suivre le lancement du marquage sur les produits, une fiche de suivi intitulée « Mise jours des étuis » est élaborée (Annexe 2).
Elle a pour but de visualiser ce qui a été réalisé et ce qui reste à effectuer sur le produit.
La mise en place du Data Matrix impose un circuit étroit de communication entre le service d'Assurance Qualité / Packaging, le prestataire et les sous-traitants.

6.2.3. Circulation des modèles des étuis

L'apposition de ce nouveau nécessite de réaliser plusieurs commandes aux prestataires graphistes.
Chaque sous-traitant envoie sa liste de produits nécessitant une implémentation du Data Matrix.

Un circuit de validation de l'étui est alors mis en place (figure 19) :

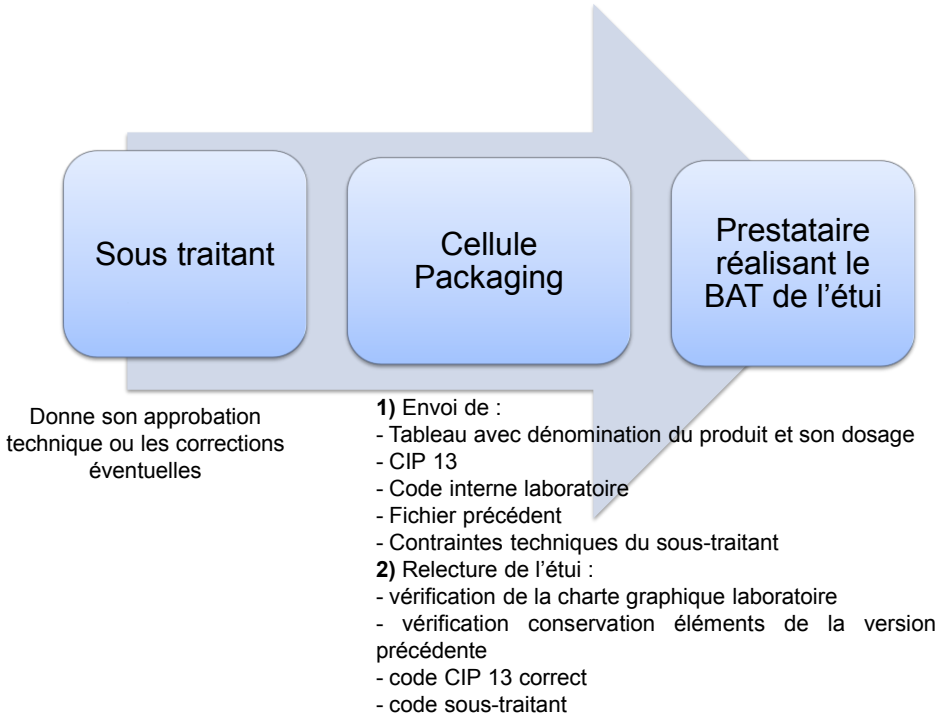

Figure 19: Circuit de la première version d'un étui avec Data Matrix

Après ce circuit établi, la cellule Packaging réunit les documents nécessaires pour constituer un dossier c'est-à-dire les fichiers précédents, l'édition des présentations de la spécialité avec les codes CIP 13 à partir d'un logiciel spécifique et la fiche de mise à jour des étuis.

Le prestataire reçoit un tableau indiquant la dénomination et le dosage du produit ainsi que son code CIP 13 et le code interne du laboratoire.
Afin de réaliser le BAT, les contraintes techniques imposées par le sous-traitant ainsi que leurs propres codes qui sont à imposer sur l'étui du médicament sont transmises au prestataire graphiste. Le prestataire renvoie ensuite la première version de l'étui c'est-à-dire le fichier avec les nouvelles contraintes techniques et les nouvelles corrections à apporter à l'article de conditionnement.
Le service Assurance Qualité / Packaging relit les étuis envoyés par le prestataire : il s'agit de vérifier que la charte graphique du laboratoire est bien appliquée, que les éléments de la version précédente ont été conservés, que le code barre CIP 13 est inséré et que les codes du sous-traitant sont correctement imprimés.

Ensuite, il est nécessaire d'obtenir l'approbation technique du sous-traitant avant de lancer les impressions des ADC : en effet, il faut que le modèle validé puisse être fabriqué selon les équipements que possède le fabricant.
Celui-ci indique par courrier électronique les remarques ou corrections éventuelles qu'il faut réaliser sur la première version de l'étui si nécessaire.

6.2.4. Circulation des versions après correction par le service Assurance Qualité

Les corrections établies par le sous-traitant sur les étuis sont retournées au prestataire graphiste par la cellule Packaging.
Le prestataire graphiste renvoie les modifications effectuées et le fichier est de nouveau consulté par le sous-traitant pour une nouvelle approbation technique.
L'épreuve fait la navette entre ce dernier et la cellule Packaging tant que des corrections sont demandées par le sous-traitant.
Une fois l'approbation finale obtenue, la cellule Packaging demande les fichiers « natifs » au prestataire avant de les renvoyer au sous-traitant par courrier électronique.

Celui-ci, par la suite, retourne un BAT devant obtenir validation du service Assurance Qualité avant de lancer les impressions d'étuis.
Puis, le BAT signé est renvoyé au fabricant qui en retour, joint le fichier « natif » (version originale) pour archivage en interne.
Cette version archivée pourra être réutilisée, si besoin, pour mettre à jour toutes les réalisations effectuées et de garder la trace de ce qui a été créé pour les prochaines versions de l'étui.
L'implémentation du marquage Data Matrix sur les étuis des articles de conditionnement au niveau d'un site exploitant, reprend le processus de mise à jour des ADC.

Figure 20 : Exemple de modèle d'étui avec le Data Matrix et les mentions en clair qui y sont intégrées.

6.3. Difficultés rencontrées

De la même façon que pour la mise à jour des articles de conditionnement, l'implémentation du Data Matrix sur les étuis impose un circuit de validation entre le sous-traitant et le service Assurance Qualité / Packaging.

Tout d'abord, la première des difficultés rencontrées a été de modifier sur une période définie et relativement courte, l'ensemble du portefeuille produits qui représente environ 500 spécialités pharmaceutiques dans le cas présent.
Il faut également respecter le plus précisément possible les contraintes techniques du fabricant et comme les laboratoires peuvent travailler avec de très nombreux sous-traitants, il est nécessaire de bien vérifier à chaque fois, que leurs demandes sont respectées.
De plus, certains sont des sous-traitants travaillant à l'étranger. Par conséquent il a fallu leur faire prendre conscience du caractère obligatoire de la nouvelle réglementation française en matière de codification.

Il faut savoir également que l'implémentation du Data Matrix impose un espace à libérer sur l'étui et donc une nouvelle mise en forme de celui-ci.
L'emplacement des pictogrammes peut être modifié et chaque étui nécessite d'être visualisé par la cellule Packaging de l'Assurance Qualité et par le sous-traitant avant de pouvoir établir un BAT final.
De plus, les prestataires graphistes peuvent se tromper dans le code CIP 13 à imprimer sur l'étui ce qui entraîne des erreurs de codification des médicaments et un défaut de traçabilité.

L'apposition du Data Matrix sur les articles de conditionnement nécessite d'établir une relation contractuelle entre le laboratoire exploitant et le sous-traitant : il s'agit d'un cahier des charges pharmaceutique.
Ce cahier des charges correspond à une annexe du contrat de fourniture signé entre le sous-traitant et le laboratoire exploitant : des coûts sont donc imputés à ce contrat pour modifier la nouvelle codification.

Enfin, parfois le sous-traitant réalise lui-même les modifications nécessaires pour intégrer le marquage Data Matrix sur l'étui du médicament. Cependant, il se peut qu'il ne respecte pas totalement la charte graphique du laboratoire et par la suite, il faut corriger les versions que le sous-traitant envoie.
Ces erreurs peuvent engendrer du retard dans la conduite du projet Data Matrix, d'autant plus que des centaines de spécialités pharmaceutiques sont impactées par ce nouveau marquage.
L'ensemble des vérifications de lisibilité et concordance de la codification demande du temps de travail et engendre un coût important pour les laboratoires pharmaceutiques.

6.4. Enquête auprès des professionnels de santé en officine sur l'impact de l'utilisation du Data Matrix

6.4.1. Contexte

Afin de se rendre compte de l'intérêt porté à la nouvelle codification des spécialités pharmaceutiques par les professionnels de santé en contact direct avec le médicament, une mini-enquête a été réalisée auprès des pharmaciens officinaux.

6.4.2. Matériel et méthodes

J'ai tout d'abord établi un questionnaire, constitué de 8 questions fermées et l'ai adressé à une dizaine d'officines localisées en Lorraine.
A ce questionnaire peuvent répondre les pharmaciens titulaires, les pharmaciens adjoints ou délégués ainsi que les préparateurs.
Le panel d'individus choisis représente l'ensemble des interlocuteurs clés dans la dispensation du médicament auprès du patient.
En effet, les pharmaciens ou préparateurs sont les derniers acteurs de la chaîne du médicament avant sa réception par le patient, pour lequel une traçabilité des médicaments reçus est mise en place.

Ce questionnaire (Annexe 3) est découpé en différents items qui se rapportent à :

- ✓ la définition du Data Matrix
- ✓ l'intérêt du Data Matrix
- ✓ l'obligation réglementaire
- ✓ les moyens à disposition
- ✓ l'avis personnel sur ce nouveau système

6.4.3. Résultats obtenus

Au cours de cette enquête, 22 questionnaires ont été complétés.
Les individus interrogés correspondent à 6 pharmaciens titulaires, 8 pharmaciens assistants et 8 préparateurs pour un total de 10 officines. Les réponses obtenues sont détaillées ci-dessous.

Ce sondage est également analysé selon la hiérarchie des responsabilités dans l'officine : pharmacien titulaire, pharmacien adjoint puis préparateur/préparatrice.
Les questions sont reprises une à une et traduites de façon graphique (Figures 21 à 28) :

Question 1 : Qu'est-ce-que le Data Matrix pour vous?

- ✓ 52% des personnes interrogées ont répondu de façon exacte : le Data Matrix est un code à barres bidimensionnel.
- ✓ 26% des individus répondent que le Data Matrix correspond à un logo
- ✓ 22% ont répondu que le Data Matrix correspond à un code à barres.

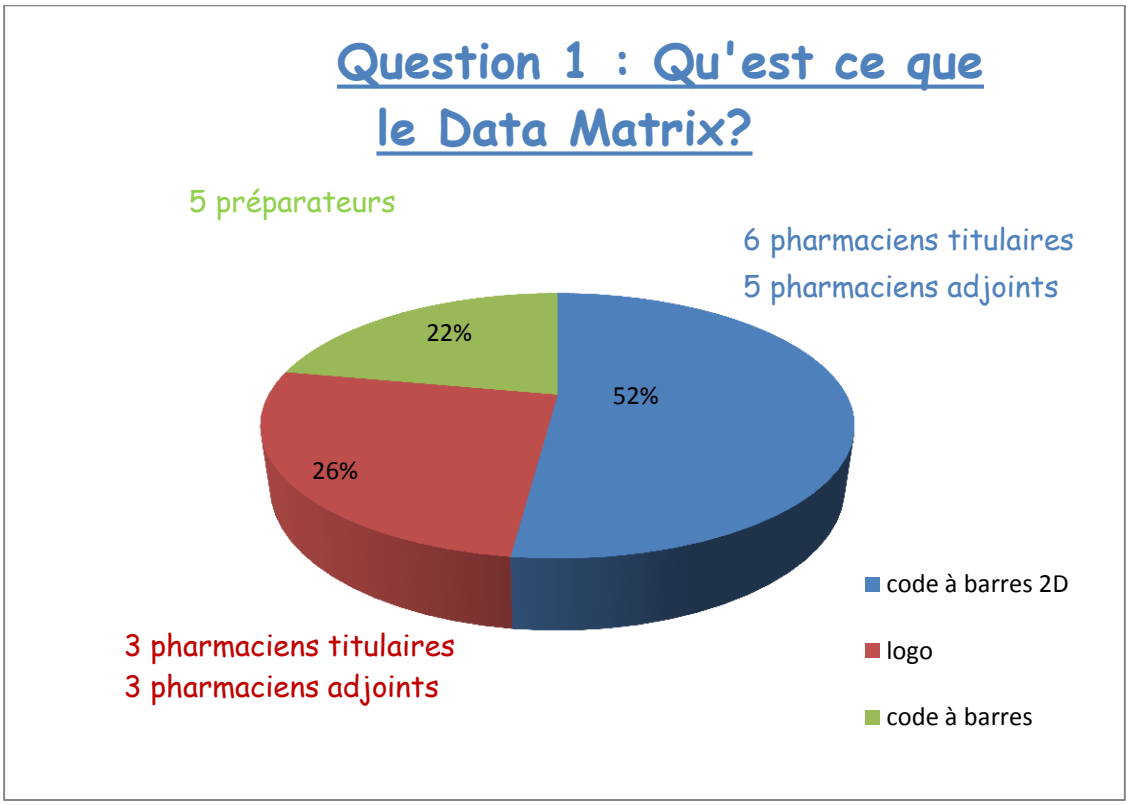

Figure 21 : Définition du Data Matrix

Question 2 : Quelles sont les informations contenues dans le Data Matrix?

- ✓ 60% des personnes interrogées ont répondu de façon exacte : les informations contenues dans le marquage Data Matrix sont le numéro de lot, la date de péremption et le code CIP 13.
- ✓ 40% ont répondu que le Data Matrix contenait seulement le numéro de lot et la date de péremption

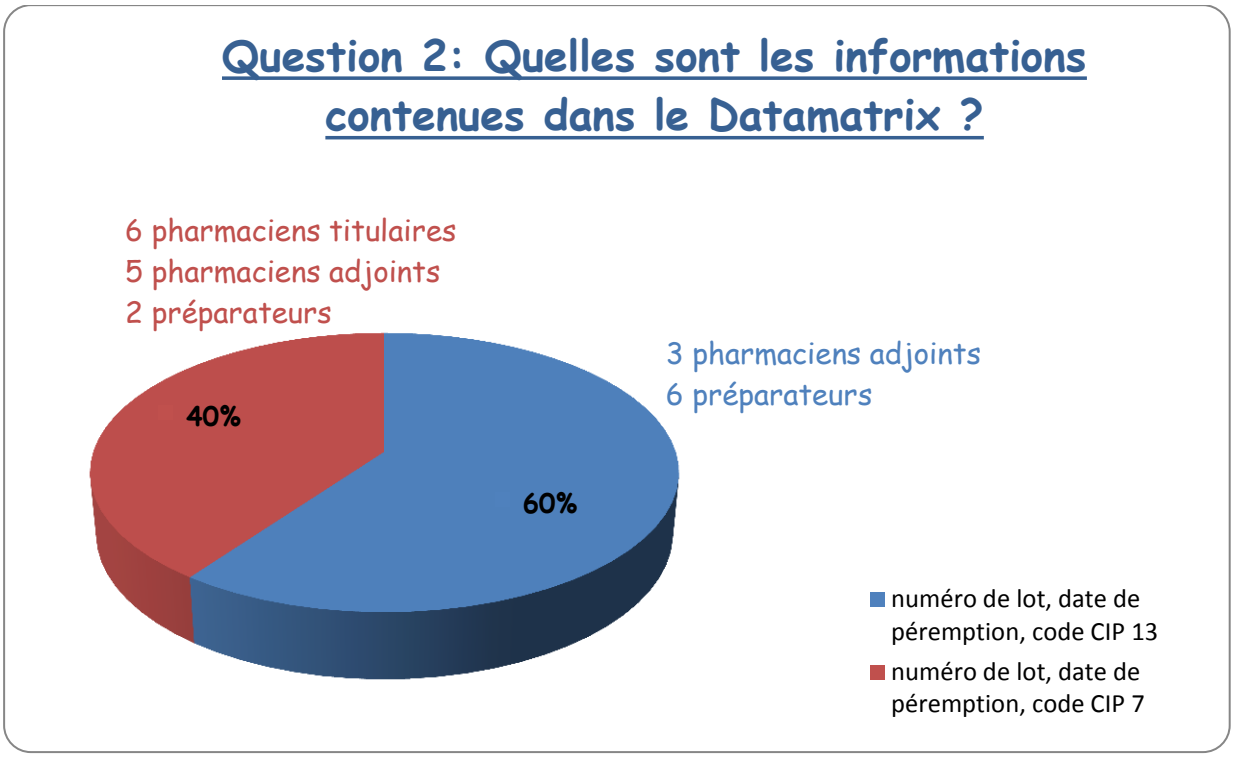

Figure 22 : Quelles sont les informations contenues dans le marquage Data Matrix?

Question 3 : Quels sont les intérêts du Data Matrix?

- ✓ 46% ont répondu seulement la traçabilité
- ✓ 32% ont répondu que le Data Matrix ne présentait aucun intérêt
- ✓ 22% des personnes interrogées ont répondu : la traçabilité et la lutte contre la contrefaçon

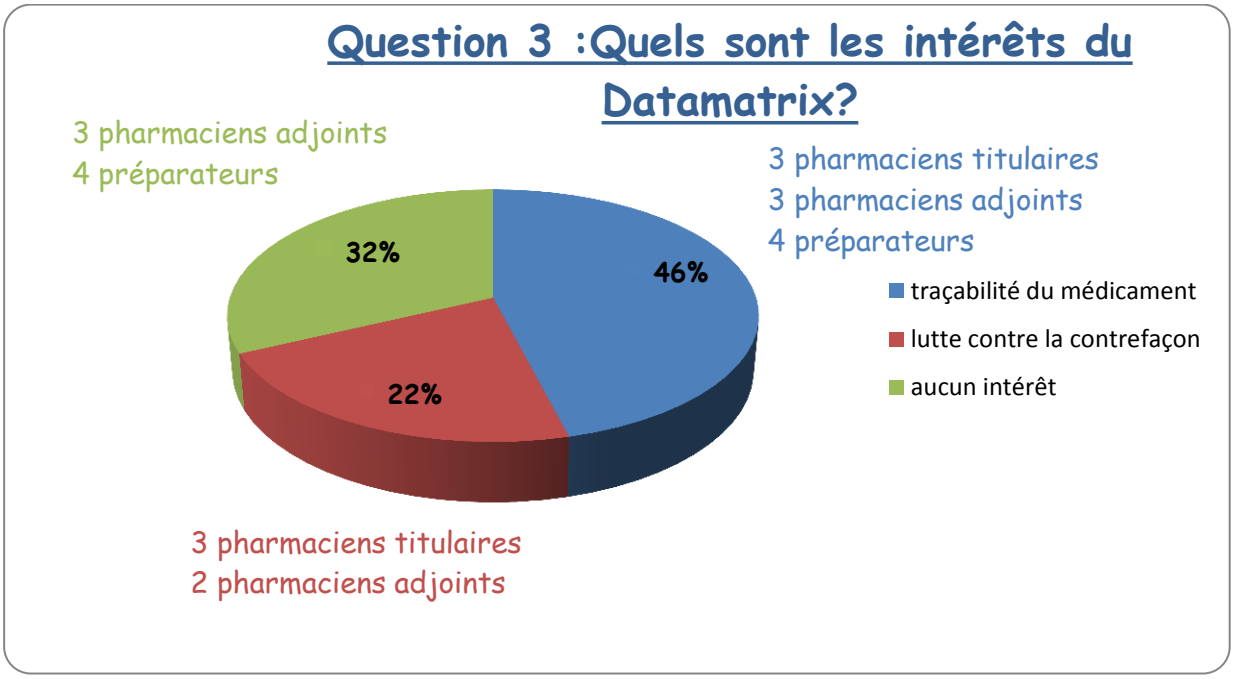

Figure 23 : Quels sont les intérêts du Data Matrix

Question 4 : Peut-on remonter jusqu'au patient avec le Data Matrix?

- ✓ 81% des personnes interrogées ont répondu que le marquage Data Matrix permet de remonter jusqu'au patient
- ✓ 19% ont répondu négativement

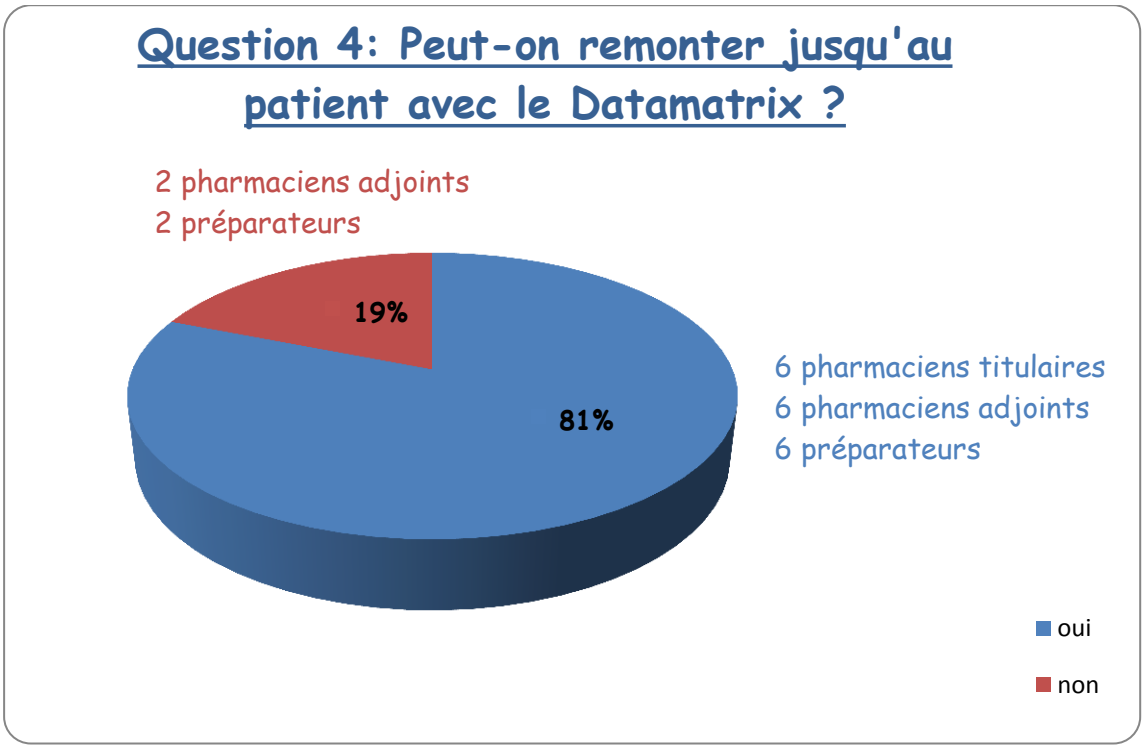

Figure 24 : Le Data Matrix permet-il de remonter jusqu'au patient?

Question 5 : Le Data Matrix est-il une obligation réglementaire sur les articles de conditionnement?

- ✓ 72% des personnes interrogées ont répondu que le Data Matrix correspond à une obligation réglementaire
- ✓ 28 % ont répondu négativement

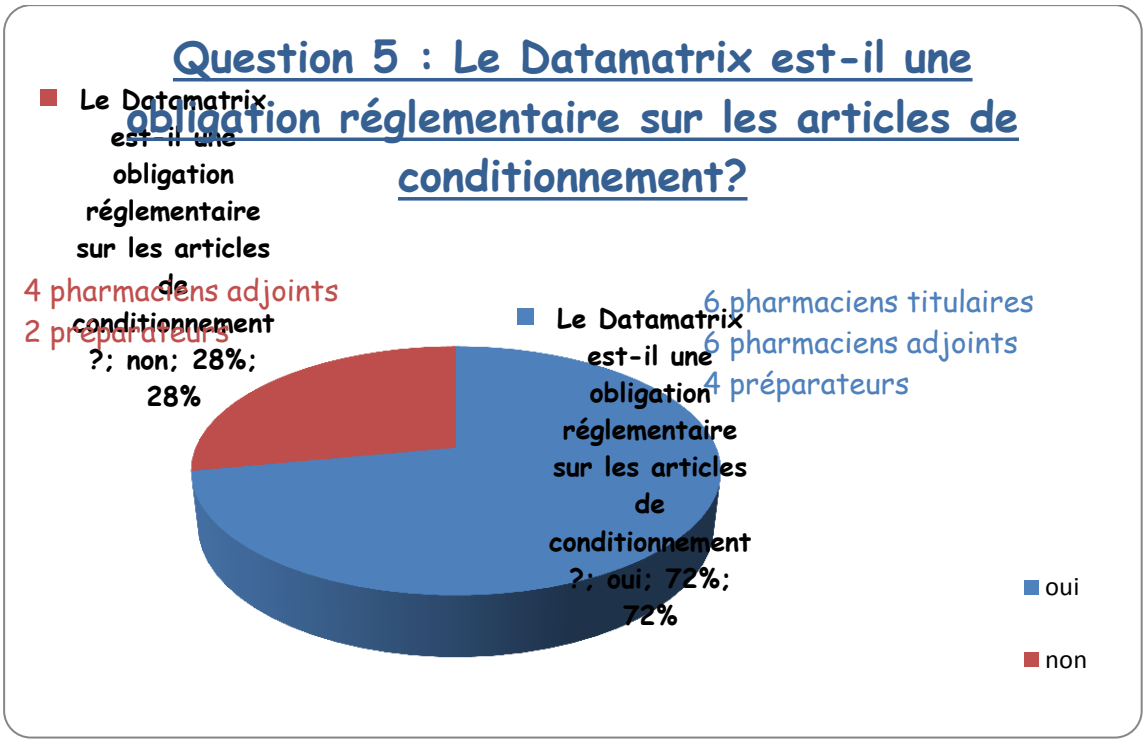

Figure 25 : Le Data Matrix : une obligation réglementaire?

Question 6 : Possédez-vous un lecteur pour lire le Data Matrix?

- ✓ 78% des personnes interrogées ont répondu qu'elles ne possèdent pas de lecteur ;
- ✓ 22% des personnes interrogées sont équipées en lecteur

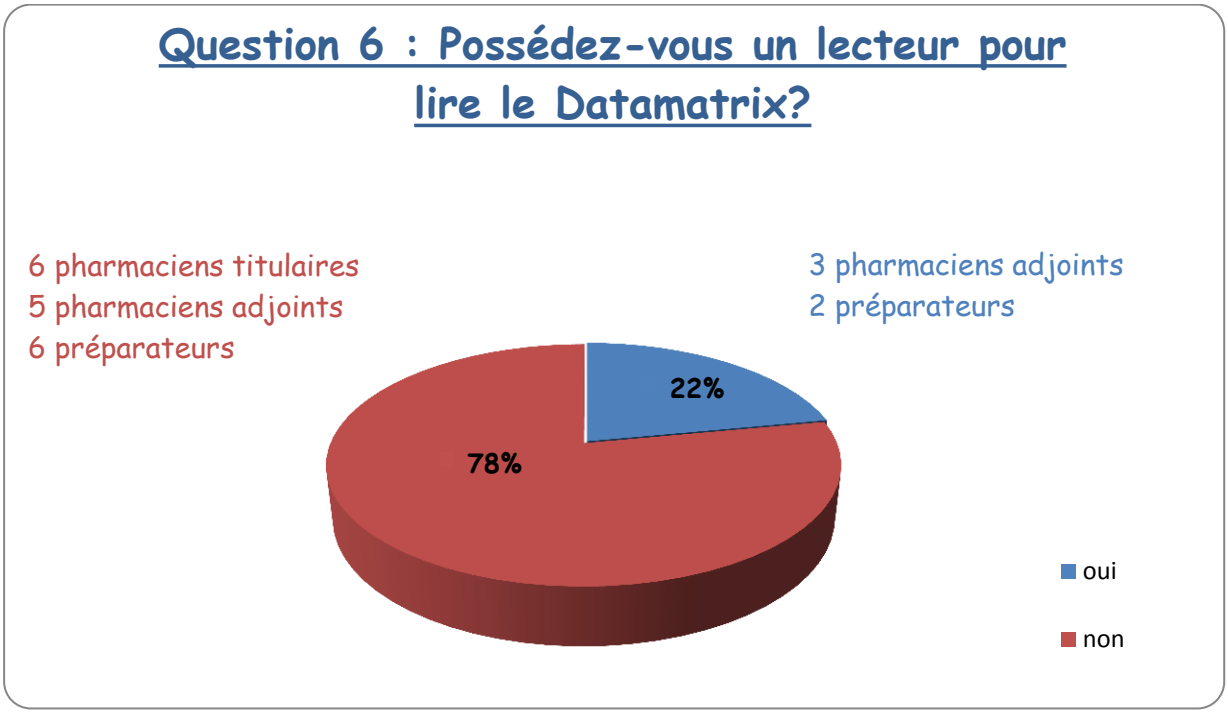

Figure 26 : Nombre de pharmaciens équipés en lecteur pour Data Matrix

Question 7 : Comment caractériseriez-vous le Data Matrix?

- ✓ 68% des personnes ont répondu qu'il s'agit d'un investissement utile
- ✓ 27% ont répondu qu'il s'agit d'un investissement engendrant des frais
- ✓ 5% n'ont pas d'avis sur la question

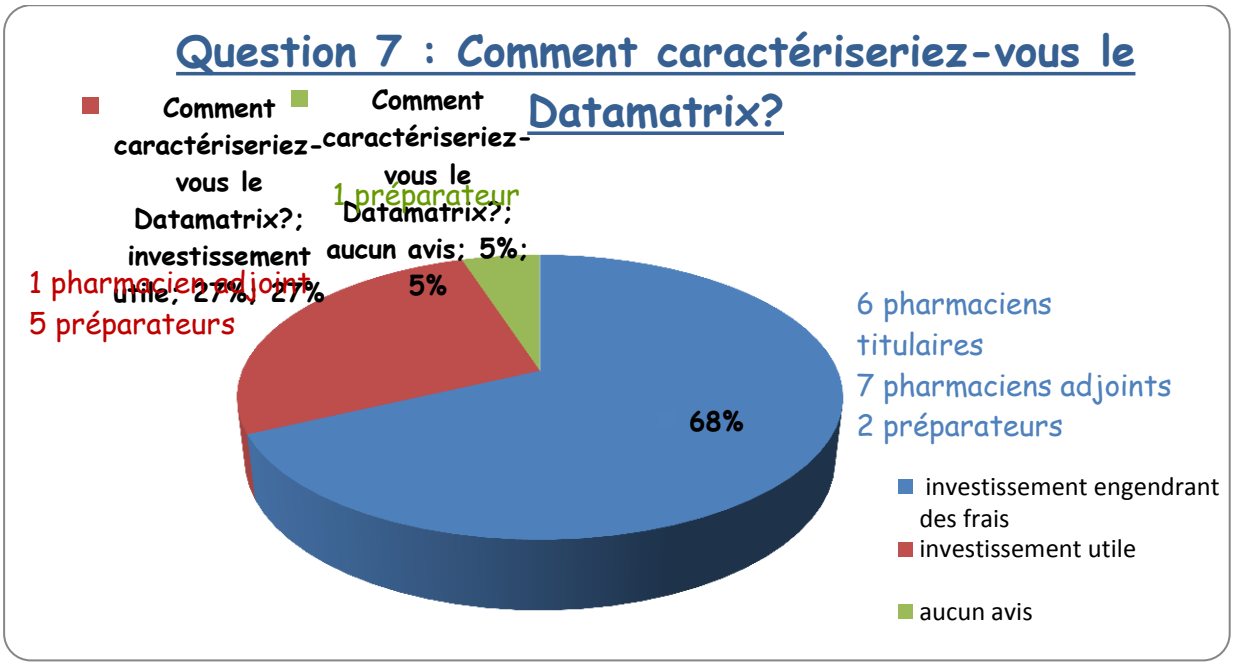

Figure 27 : Perception du Data Matrix par les officinaux

Question 8 : Pensez-vous que le Data Matrix permet une lutte efficace contre la contrefaçon?

- ✓ 82% des personnes pensent que le Data Matrix permet de lutter contre la contrefaçon
- ✓ 18% pensent qu'il ne permet pas une lutte efficace contre la contrefaçon

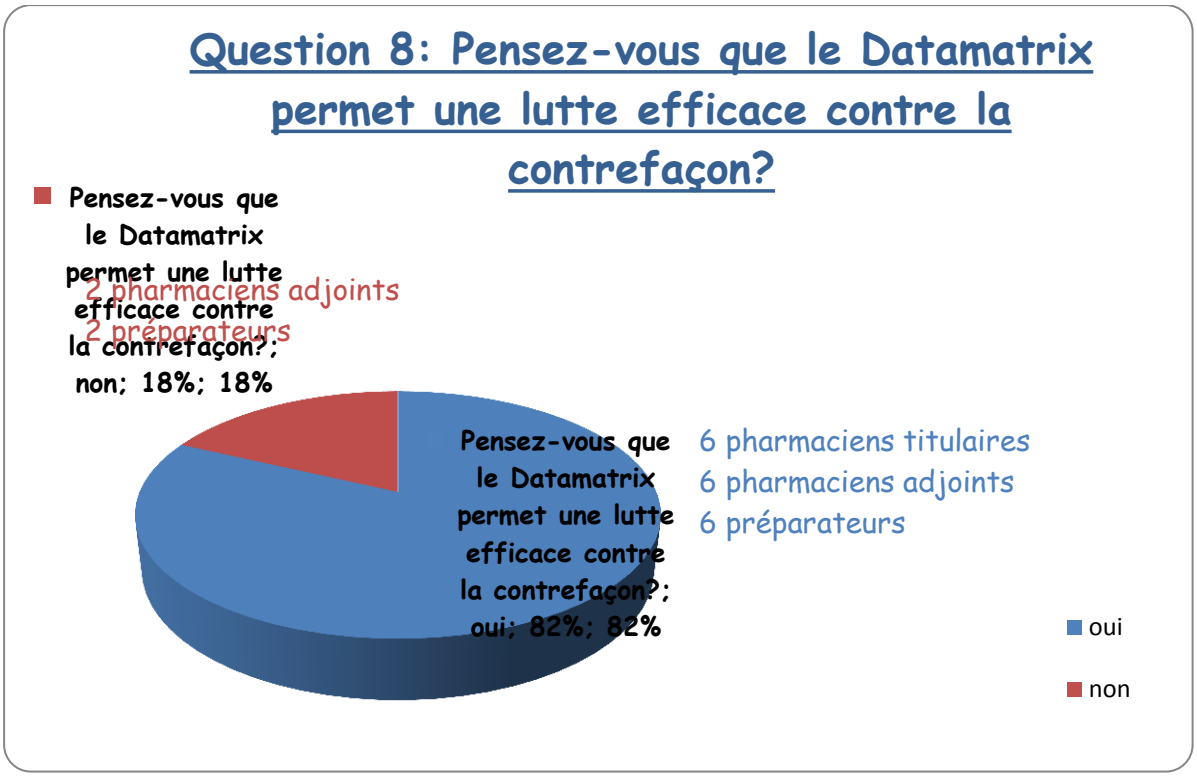

Figure 28 : Le Data Matrix permet-il une lutte efficace contre la contrefaçon?

Les réponses à ce questionnaire sont présentées ci-dessous par question, par officine et par fonction (Figure 20).

Légende :

Ph. Titulaire = Pharmacien Titulaire
Ph. Adjoint =Pharmacien Adjoint
Préparateur

Questions		1	2	3	4	5	6	7	8
Officines		Réponses obtenues							
A	Ph.Titulaire	code 2D	n°lot, date péremption, CIP 13	traçabilité	oui	oui	oui	utile	oui
	Ph. Adjoint	code 2D			oui	oui	oui	utile	oui
B	Ph. Adjoint	logo	n°lot, date péremption, CIP 13	traçabilité, lutte contre la contrefaçon	oui	non	non	utile	oui
	Préparateur	code 2D	n°lot, date péremption		oui	oui	non	frais	oui
C	Ph.Titulaire	code 2D	n°lot, date péremption, CIP 13	traçabilité	oui	oui	oui	utile	oui
	Préparateur	logo	n°lot, date péremption	aucun intérêt	oui	oui	oui	frais	oui
D	Ph. Adjoint	code à barres	n°lot, date péremption	aucun intérêt	non	non	non	utile	oui
	Préparateur	code à barres		aucun intérêt	non	non	non	frais	oui
E	Ph.Titulaire	code 2D	n°lot, date péremption, CIP 13	traçabilité, lutte contre la contrefaçon	oui	oui	oui	utile	oui
	Ph. Adjoint	code 2D			oui	oui	oui	utile	oui
	Préparateur	logo		traçabilité	oui	oui	oui	utile	oui
F	Ph.Titulaire	code 2D	n°lot, date péremption, CIP 13	traçabilité, lutte contre la contrefaçon	oui	oui	oui	utile	oui
	Ph. Adjoint	code 2D			oui	oui	oui	utile	oui
	Préparateur	code à barres		traçabilité	oui	oui	oui	utile	oui
G	Ph.Titulaire	code 2D	n°lot, date péremption, CIP 13	traçabilité, lutte contre la contrefaçon	oui	oui	oui	utile	oui
	Ph. Adjoint	code 2D		traçabilité	oui	oui	oui	utile	oui
	Préparateur	logo	n°lot, date péremption	traçabilité	oui	oui	oui	frais	non
H	Ph. Adjoint	code à barres	n°lot, date péremption	aucun intérêt	oui	non	non	frais	non
	Préparateur	code à barres		aucun intérêt	oui	oui	oui	frais	non
I	Ph. Adjoint	code à barres	n°lot, date péremption	aucun intérêt	non	non	oui	utile	non
	Préparateur	logo		aucun intérêt	non	non	oui	pas d'avis	non
J	Ph.Titulaire	code 2D	n°lot, date péremption, CIP 13	traçabilité	oui	oui	oui	utile	oui

Figure 29 : Synthèse des réponses au questionnaire se rapportant au marquage Data Matrix

6.4.4.Discussion

Tout d'abord, il apparaît au travers des réponses que le marquage Data Matrix n'est pas encore connu de tous : seule la moitié des personnes interrogées a répondu de façon exacte à la question de définition du Data Matrix. En effet, les préparateurs semblent être les personnes qui connaissent le moins le Data Matrix.

Cependant, les pharmaciens ou préparateurs ayant pris connaissance de ce nouveau marquage, définissent de façon précise et juste les informations supportées par ce code barre bidimensionnel.

S'ils ne connaissent pas tous la définition exacte du Data Matrix, une grande majorité des pharmaciens et/ou préparateurs sait que ce marquage est une obligation réglementaire et que cette sérialisation permet de remonter jusqu'au patient.

De plus, environ deux tiers des individus estiment que le Data Matrix représente un investissement utile permettant une plus grande traçabilité du médicament ainsi qu'une lutte efficace contre la contrefaçon (pharmaciens titulaires, pharmaciens adjoints et préparateurs confondus).

Enfin, il apparaît que les officines ne sont pas toutes équipées en nouveaux lecteurs de code car les pharmaciens n'y sont pas réglementairement obligés.

En effet, le Data Matrix est imposé aux industriels et non pas aux officinaux : au 1er janvier 2011, les officinaux n'ont pas nécessairement mis en place cette interface.

La difficulté réside principalement dans le fait que sur les conditionnements des médicaments figurent deux codes à barres : un code logistique remplacé par le Data Matrix et un code à barres qui sert aux échanges avec les patients représentés par les organismes payeurs.

La règlementation oblige à lire le code à barres présent sur la vignette de remboursement pour les transmissions électroniques.

En outre, au niveau de l'investissement, l'acquisition d'un lecteur pour lire le nouveau marquage représente environ 2 000 euros par officine.

Les syndicats d'officinaux indiquent que la traçabilité prédictive ne règle pas leur problématique de transmission d'informations à la sécurité sociale : le Data Matrix ne contient pas les mêmes éléments qu'une vignette notamment le prix et le taux de remboursement éventuel du médicament.

Cependant, l'ANSM précise que la traçabilité se fait sur les éléments prévus (numéro de lots et péremption) et que les lecteurs de code actuellement commercialisés sont capables de lire tous les codes CIP 7, CIP 13 et, Data Matrix et restent d'un coût abordable (38).

Au travers de ce questionnaire, on peut constater que même si l'implémentation du Data Matrix est effective au niveau industriel, l'utilisation de ce nouveau marquage reste cependant encore très faible dans les pharmacies d'officine.
Par conséquent, une information plus importante des avantages de ce nouveau code barre pourrait être envisagée auprès des pharmaciens et préparateurs en officine. En effet, un des prérequis pour une adhésion des officinaux à la traçabilité serait la garantie d'une absence de déperdition d'informations et éviter la double saisie au moment de la dispensation des médicaments aux patients.

CONCLUSION

La lutte contre la contrefaçon passe par la mobilisation des acteurs nationaux concernés : autorités de santé et judiciaires, douanes, ordre des pharmaciens, grossistes, professionnels de santé et entreprises privées.
Parce qu'il s'agit d'un fléau, la réponse à l'éradication de la contrefaçon des médicaments doit être plurielle : elle passe par une législation renforcée et des contrôles accrus. De plus, au-delà de ces moyens, l'élaboration d'une stratégie technologique devient désormais inévitable.

Nous avons pu voir que différents moyens réglementaires existent pour prévenir la contrefaçon. Afin de lutter contre la contrefaçon, l'EFPIA a recommandé une standardisation de la codification des médicaments pour garantir une chaîne d'approvisionnement plus sûre et efficace.
En liaison avec les représentants des entreprises pharmaceutiques, l'ANSM a retenu le principe du changement du code CIP de 7 à 13 caractères associé à un marquage Data Matrix ECC 200 qui permet l'acquisition automatique par lecture du CIP13, du lot et de la date de péremption.
Au-delà de la seule identification du numéro de lot, la sérialisation répond à deux problématiques:

- la lutte contre la contrefaçon (les faux médicaments représentent 10 % du marché pharmaceutique mondial)
- la sécurisation de la dispensation, l'objectif dans ce cas étant de fournir au pharmacien les outils nécessaires pour qu'il ait l'assurance de délivrer le bon médicament au bon patient.

Nous avons pu observer que la mise en place du Data Matrix s'avère être un projet complexe et nécessitant une étroite collaboration entre les partenaires industriels pharmaceutiques.

Enfin, ayant voulu évaluer la connaissance des pharmaciens d'officine sur le marquage bidimensionnel, il apparaît que Data Matrix semble encore peu connu et que sa maîtrise reste incomplète. En effet, du fait d'une absence de réglementation

concernant l'acquisition de lecteurs de Data Matrix dans les officines, peu d'entre elles sont équipées pour lire ce nouveau marquage et ainsi, la traçabilité des médicaments n'est pas complètement assurée.

Une adaptation des systèmes informatiques en officine et des échanges informatiques avec les caisses d'assurance maladie semble nécessaire car l'implication des pharmaciens demeure essentielle pour pouvoir assurer un suivi du médicament jusqu'au patient.

Or, si aujourd'hui, cette traçabilité s'effectue pour l'identification de lots ou de quantités importantes de produits, l'objectif est qu'elle se fasse au niveau de la boîte de médicament.

Aussi, pour assurer une sécurisation optimale du circuit de distribution du médicament, il est essentiel que la réglementation pharmaceutique poursuive son évolution.

ANNEXES

Annexe 1 : Exemple de formulaire de « Change Request » (page 81)

Change Request Form for PPM Changes (part 1)		***CR number:***
Initiator:	***Affiliâtes / Site / Business Unit:***	***Department:***

Category of requested change (post launch)
☐ *Secondary packaging change (print only)* ☐ *Package Insert* ☐ *Label* ☐ *Folding box* ☐ *Primary packaging change (print only)* ☐ *Othe texte changes*

Concerned marketing authorization/submission/MRP no.	**Trade name of pharmaceutical product**
Product code: Global Master Data System material number	
III. BRIEF DESCRIPTION OF CURRENT SITUATION	
IV. BRIEF DESCRIPTION OF PROPOSED CHANGE	

Annexe 1 (suite) : Exemple de formulaire de « Change Request » (page 81)

Change Request Form for PPM Changes (part 2)

CR number:

RATIONALE FOR PROPOSED CHANGE (PLEASE ADD SUPPORTING DATA IF APPLICABLE)	
CONSEQUENCES FOR OLD PACKAGING MATERIAL:	CONSEQUENCES FOR PRODUCTS ON STOCK:
☐ *dispose immediately* ☐ *use until deadline* *deadline date:* ☐ *use until exhaustion*	☐ *dispose immediately* ☐ *use until deadline* *deadline date:* ☐ *use until exhaustion*

Special priority/proposed date of implementation

Remarks

Date:	*Signature of initiator:*

Annexe 1 (suite) : Exemple de formulaire de « Change Request » (page 81)

Change Request Form for PPM Changes (part 3)

CR number:

EVALUATION OF THE CHANGE AND PROPOSED ACTIVITIES	
Date:	*Signature of Local Change Manager (Country Organization):*

DECISION	
☐ *Yes* *Additional comments:*	☐ *No -> Information to Country Organization* *Reason for rejection of change:*
Date:	*Signature of Responsable Person:*

IMPLEMENTATION OF DEFINED ACTIVITIES	
Date:	*Signature of Packaging Site Coordinator:*

CLOSING OF CHANGE REQUEST	
Date:	*Signature of Local Change Manager (Country Organization):*

Annexe 2: Formulaire de mise à jour des étuis (page 87)

Mise à jour des étuis

Produit :

Référence :

Date de la commande au sous-traitant:

Référence du dernier BAT validé :

Approbation technique demandée le :

Approbation technique reçue le :

Informations réglementaires

Inscription au répertoire des génériques	**oui □ non □**
Lisibilité du code à barres ok □CIP 13	**chiffres ok □**

Mises à jour

Emplacement Data Matrix	**oui □ non □**	
Date et Exp		
Traduction Braille	**exacte**	**inexacte**
Couleurs	**exactes**	**inexactes**

Mise à jour des informations

Date envoi fichier au sous-traitant *

Création vignette

Etiquette oui □ non □

Contrôle : Nom **Date** **Signature**

Annexe 3 : Sondage relatif aux connaissances sur le Data Matrix dans les pharmacies d'officine (page 92)

Questions	Réponses		
Qu'est-ce-que le Datamatrix pour vous?	☐ **code barre**	☐ **logo**	☐ **code barre bidimensionnel**
Quelles sont les informations contenues dans le Datamatrix?	☐ **numéro de lot, date de péremption, code CIP 13**	☐ **numéro de lot, date de péremption, code CIP 7**	☐ **numéro de lot, date de péremption**
Quels sont les intérêts du Datamatrix?	☐ **traçabilité du médicament**	☐ **lutte contre la contrefaçon**	☐ **aucun intérêt**
Peut-on remonter jusqu'au patient avec le Datamatrix?	☐ **oui**	☐ **non**	
Le Datamatrix est-il une obligation réglementaire sur les articles de conditionnement?	☐ **oui**	☐ **non**	
Possédez-vous un lecteur pour lire le Datamatrix?	☐ **oui**	☐ **non**	
Comment caractériseriez-vous le Datamatrix?	☐ **investissement engendrant des frais**	☐ **investissement utile**	☐ **aucun avis**
Pensez-vous que le Datamatrix permet une lutte efficace contre la contrefaçon?	☐ **oui**	☐ **non**	
Fonction du professionnel de santé:			

BIBLIOGRAPHIE

1. Définition de la contrefaçon
   http://fr.wikipedia.org/wiki/Contrefaçon (consulté le 30/08/11)

2. Manual on combating counterfeit pharmaceuticals, November 1997, World Health Organization.

3. Les Entreprises du Médicaments: Typologie de la contrefaçon
   http://www.leem.org/article/definition-typologie-de-contrefacon-de-medicament (consulté le 09/09/11)

4. TSHOUONGANG Anne Marie
   La contrefaçon pharmaceutique : fléau et organisation des moyens de lutte. 34-56. Th : Ph : Paris XI : 2008.

5. Circuit du médicament : http://www.lomag-man.org/logistique-hospitaliere/images-log-hospitalier/acteurs-flux-log-sante-big.jpg (consulté le 07/09/11)

6. http://www.gsk.fr/avenirdelasante/fiche_pratique/medicament/images/marche_medicament3.jpg (consulté le 10/09/11)

7. ANSM : Structure, www.afssaps.fr (consulté le 10/09/11)

8. European Medicines Agency
   http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home (consulté le 01/10/11)

9. PENNAFORTE Sophie
   La contrefaçon des médicaments. 56-61. Th : Ph : Paris V : 1999.

10. ANSM : Falsification des produits de santé
    http://www.ANSM.fr/Activites/Falsifications-de-produits-de-sante/Risques-lies-a-l-achat-de-medicaments-sur-Internet/ (consulté le 02/10/11)

11. Règlement CE n°1891/2004 : article L.328 21, octobre 2004.

12. DREGE Stéphanie
    Contrefaçon des médicaments par la traçabilité. 114-134. Th : Ph : Paris XI : 2008.

13. http://fr.wikipedia.org/wiki/Propri%C3%A9t%C3%A9_intellectuelle (consulté le 19/09/11)

14. SCHMIDT P. et BLOCH J.F., Le certificat complémentaire de protection institué par le règlement n°1768-92 du 18/06/92, *Gazette du palais,* 26 octobre 1993.

15. HUA Line
Médicaments contrefaits : la situation dans le monde. 84-104. Th : PH : Paris V : 2002.

16. Bonnes Pratiques de Fabrication du bulletin officiel n°2011/8 bis.

17. SILVAN F. et DIQUERO I., Contrefaçon des médicaments: danger sans frontière, *Le Moniteur des Pharmacies* du 18 janvier 2003, n°2473.

18. Les Entreprises du Médicaments : actions en matière de contrefaçon
http://www.leem.org/article/les-actions-du-leem-en-matiere-de-contrefacon
(consulté le 08/10/11)

19. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use*, Official journal of the European Communities,* 2002.

20. European commission, *Compilation of Community procedures on administrative collaboration and harmonization of inspections*, May 2001.

21. CEIPI (Centre d'Etudes Internationales de la Propriété Intellectuelle), *Impacts de la contrefaçon et de la piraterie en Europe*, 9 juillet 2004.

22. Commission européenne, *Livre vert intitulé La lutte contre la contrefaçon et la piraterie dans le marché intérieur*, 15 octobre 1998.

23. Règlement CE n°1383/2003 du Conseil du 22 juillet 2003 concernant l'intervention des autorités douanières à l'égard des marchandises soupçonnées de porter atteinte à certains droits de propriété intellectuelle.

24. Directive 2004/48/CE du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 relative au respect des droits de propriété intellectuelle.

25. Convention MEDICRIME
http://www.coe.int/t/dghl/standardsetting/medicrime/Default_fr.asp
(consulté le 30/08/11)

26. Les Entreprises du Médicaments: organisation de l'EFPIA
http://www.leem.org/article/efpia (consulté le 14/10/11)

27. OMS : Guide pour l'élaboration des mesures visant à éliminer les médicaments contrefaits, 2000, 64 pages.

28. Avis aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et aux pharmaciens responsables des établissements pharmaceutiques mentionnée à l'article R.5124-2 CSP du Journal Officiel du 16/03/07.

29. Contrefaçon de médicaments : de la nécessité de pérenniser une réglementation stricte du circuit de distribution pharmaceutique, dans l'intérêt de la santé publique, Académie nationale de Pharmacie, 9 mai 2007.

30. Directive 2001/83/CE et du Conseil du 6 novembre 2001, relative à l'activité de distribution en gros de tout établissement ayant une autorisation d'exercer une activité de grossiste en médicaments, Journal officiel de l'Union européenne du 18/11/2001.

31. Directive 2003/94/CE et de la Commission du 8 octobre 2003, établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain, Journal officiel de l'Union européenne du 24/10/2003.

32. Directive 2004/10/CE et du Conseil du 11 février 2004, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des bonnes pratiques de laboratoire, Journal officiel de l'Union européenne du 20/02/2004.

33. Eurojuris L., Leonetti I. : Lutte contre la contrefaçon de médicaments et harmonisation communautaire, 17/12/2009.

34. Evolution de la codification et du marquage des produits de santé*, Les Cahiers du CIP n°3,* Juillet 2009.

35. Data Matrix : Support de la traçabilité du Médicament, Caractéristiques techniques, *Les Cahiers du CIP n°1,* Novembre 2007.

36. GS1 Data Matrix ECC200 : Recommandations pour la définition d'un standard d'application dans votre secteur d'activité, 2008.

37. Mise en œuvre de la traçabilité du Médicament V1.1*, Les Cahiers du CIP n°2*, Décembre 2008.

38. Réunion ANSM du 26 juin 2009 : Suivi de la mise en place de la nouvelle codification et de la traçabilité des médicaments à usage humain.

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 10 février 2012

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par Justine HAOND Sujet : La lutte contre la contrefaçon : protection industrielle et sécurisation par le Data Matrix Jury : Président : Monsieur LABRUDE Directeur : Monsieur FERRARI Juges : Monsieur le GUNTIL, Docteur en Pharmacie, Laboratoire SANDOZ Madame TOM, Docteur en Pharmacie, Laboratoire SANDOZ	Vu, Nancy, le 11.01.12 Le Président du Jury — Le Directeur de Thèse M. LABRUDE — M. FERRARI
Vu et approuvé, Nancy, le 11.01.12 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, *Francine PAULUS*	Vu, Nancy, le 17.01.2012 ~~Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,~~ L'administrateur Provisoire de l'UHP. *Jean-Pierre FINANCE* N° d'enregistrement : 3976

N° d'identification :

TITRE

LA LUTTE CONTRE LA CONTREFACON: PROTECTION INDUSTRIELLE ET SECURISATION PAR LE DATA MATRIX

Thèse soutenue le 10 février 2012

Par Justine HAOND

I.RESUME :

La contrefaçon des produits pharmaceutiques, une atteinte à la propriété intellectuelle, pénalement sanctionnée, est devenue depuis ces dernières années un fléau ayant un impact direct sur la Santé Publique.

A chaque étape de la vie du médicament, le pharmacien se doit d'en garantir la qualité et la sécurité. Actuellement, la traçabilité est une obligation à tous les stades de fabrication et de distribution du médicament et constitue le système optimal pour garantir l'identité des produits pharmaceutiques.

De plus, l'apparition de nouvelles technologies comme le codage Data Matrix, permet une authentification du médicament tout au long de son circuit et permet de prévenir la contrefaçon.

Suite au sondage réalisé auprès des officines, il est apparu que les pharmaciens utilisaient encore peu le nouveau marquage Data Matrix.

Aussi, pour permettre une traçabilité efficace, trois principes de base sont à considérer : une harmonisation des codifications et de l'identification des boîtes de médicaments, une utilisation optimale des nouvelles technologies d'identification et également une formation spécifique à la nouvelle codification par le Data Matrix auprès des pharmaciens officinaux.

MOTS CLES : CONTREFACON - TRACABILITE – LUTTE – CODIFICATION -

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Luc FERRARI : Maître de Conférences		**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☑ **Thème** **3**

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament
4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie
6 – Pratique professionnelle