

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE : 2022/TOU3/2049

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Solène ISTIN

Née le 10 février 1995 à Paris (19E)

**FAUX PRODUITS MÉDICAUX, VRAIS RISQUES :
QUELS DÉFIS POUR L'HÔPITAL ?**

Le vendredi 16 septembre 2022 à Toulouse

Directeurs de thèse : Docteur CASTEL-MOLIERES Marion et Docteur DUTEIL Quentin

JURY

Présidente : Professeur SALLERIN Brigitte
1er assesseur : Docteur CASTEL-MOLIERES Marion
2ème assesseur : Docteur DUTEIL Quentin
3ème assesseur : Docteur JUILLARD-CONDAT Blandine
4ème assesseur : Docteur CONCE-CHEMTOB Marie-Catherine



PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Émérites

Mme BARRE À.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI À.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN À.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN À.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires		
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT À.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE À. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL À.	Toxicologie
		Mme GADEA À.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER À-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR À.	Toxicologie
		M. LEMARIE À.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE À-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO À.	Pharmacie Galénique
		(*)	Pharmacognosie
		Mme VANSTEELANDT M.	Mathématiques
		Mme WHITE-KONING M. (*)	

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)		
M. AL SAATI À	Biochimie	Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie		
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique		
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme LARGEAUD L	Immunologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

AUTEUR : Solène ISTIN

TITRE : FAUX PRODUITS MÉDICAUX, VRAIS RISQUES : QUELS DÉFIS POUR L'HÔPITAL ?

DIRECTEURS DE THÈSE : Dr. CASTEL-MOLIERES Marion et Dr. DUTEIL Quentin

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Paul Sabatier Toulouse III, le 16 septembre 2022

RÉSUMÉ

Le trafic de faux produits médicaux (médicaments, vaccins, dispositifs médicaux) constitue une menace grave pour la santé publique mondiale. L'Organisation Mondiale de la Santé estime que les médicaments falsifiés représenteraient entre 1% et 10% du marché. En Europe, peu de données sont disponibles sur la circulation de faux produits médicaux dans le circuit légal. Cependant, la multiplication des exemples préoccupants du trafic inquiète, y compris dans des pays considérés sûrs, dans un circuit ébranlé par les ruptures d'approvisionnement et la crise sanitaire récente. Pourtant cette menace reste peu étudiée et mal réprimée, d'autant plus lorsqu'il s'agit du circuit hospitalier. Plusieurs mesures de protections sont envisagées aux échelles mondiale, européenne et nationale pour apporter des solutions spécifiques au circuit hospitalier des produits médicaux et assurer la mission première des pharmaciens hospitaliers : fournir des produits sûrs et efficaces aux patients.

ABSTRACT

The traffic of counterfeit medical products (medicines, vaccines, medical devices) is a serious threat to global public health. The World Health Organisation estimates that falsified medicines represent between 1% and 10% of the market. In Europe, little data is available on the circulation of fake medical products in the legal circuit. However, the multiplication of worrying examples of trafficking is a cause for concern, including in countries considered to be safe, especially in a circuit shaken by disruptions and the recent health crisis. Yet this threat remains little studied and poorly repressed, even more so when it concerns the hospital circuit. Several protective measures are being considered at the global, European, and national levels to provide specific solutions to the hospital circuit of medical products and to ensure the primary mission of hospital pharmacists: to provide safe and effective products to patients.

DISCIPLINE administrative : Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES : Faux médicaments, Falsification, Pharmacie hospitalière, Circuit pharmaceutique, Santé publique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 Chemin des Maraîchers
31 062 Toulouse Cedex

Remerciements

A la Présidente du jury,

Au Professeur Brigitte SALLERIN,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre gentillesse et votre accessibilité depuis mon tout premier stage à Ranguel. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon respect.

Aux membres du jury,

Au Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. C'est un plaisir d'avoir travaillé avec vous ce semestre et de pouvoir vous compter parmi les membres de mon jury. Merci pour votre gentillesse au quotidien et vos conseils avisés.

Au Docteur Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai eu le plaisir d'assister à vos enseignements à la faculté de Rouen, et connaissant votre intérêt pour le sujet, je vous suis reconnaissante de participer à ce jury.

À mes co-directeurs de thèse :

Au Docteur Marion CASTEL-MOLIERES,

Merci infiniment d'avoir accepté de codiriger cette thèse. Merci pour ton accompagnement pendant la rédaction de ce travail, ta disponibilité et ton investissement. C'est un plaisir d'avoir été ton interne, et d'avoir pu continuer à travailler avec toi cette année.

Au Docteur Quentin DUTEIL,

Un très grand merci de m'avoir introduite aux faux médicaments il y a maintenant plus de trois ans, je n'ai eu de cesse de m'y intéresser depuis. Merci pour les nombreux échanges, les conseils et ton enthousiasme toujours intact. J'espère continuer à pouvoir travailler avec toi à l'avenir sur ce sujet.

Un grand merci à l'équipe que vous avez formé avec Marion, pour votre excellent encadrement et tous vos conseils, je n'aurai pas pu souhaiter mieux.

À mes parents Anne et Olivier,

Merci infiniment pour votre soutien et votre amour inconditionnel. Je mesure chaque jour la chance que j'ai de vous avoir. Je vous aime très fort.

À ma sœur Camille et mon frère Victor,

Merci d'avoir été des modèles exemplaires à suivre depuis l'enfance pour votre petite sœur. Je suis très fière de pouvoir compter sur vous et vos conseils à tout instant, peu importe la distance qui nous sépare.

À mes autres frère et sœur, Romain et Mathilde (par ordre d'apparition),

Merci d'avoir été à mes côtés depuis si longtemps et de m'avoir toujours accueillie chez vous, de Rouen aux îles du Pacifique.

À mamie Irène, et mes autres grands-parents disparus bien trop tôt,

Merci d'avoir toujours veillé sur nous.

À mes nièces et neveux adorés Augustine, Martin, Apolline, Marie et Jean,

Vos naissances ont rythmé mes années d'études, de la 1^{ère} année jusqu'à l'internat, en passant par l'examen de chimie thérapeutique où j'ai confondu mon nom avec la molécule sous le coup de l'émotion. Votre dévouée Tata Soso.

À ma très grande famille, mes oncles et tantes, cousines et cousins,

Merci pour tous ces moments partagés ensemble et tous ces souvenirs de vacances et de fêtes à vos côtés, au plaisir d'en revivre encore et encore. Mention spéciale à ma cousine Pauline, qui a donné de sa personne dans les nombreux brainstormings qu'a nécessité cette thèse.

À Charline,

Ton amitié et ton soutien sans faille n'ont pas de prix, merci pour tout.

À Clémence,

Merci pour ton soutien depuis notre première année, pour toutes nos petites soirées et tous les bons souvenirs encore à venir.

À mes chères amies de la fac,

À Clémence,

La meilleure des binômes, celle qui m'a suivie jusqu'au bout du monde. Merci pour ces années de fac inoubliables, pour toutes les aventures vécues ensemble et celles qui viendront.

À Clémentine, Marie, Émeline, Marion et Claire,

La vie à Rouen aurait été bien triste sans vous, mille mercis pour toutes ces joyeuses années et ces innombrables fous-rires, j'ai hâte de vous revoir !

À mes très chers cointernes, ceux qui m'ont accompagnée et tant appris pendant cet internat, édition spéciale covid,

À mes inoubliables cointernes de la 1^{ère} vague : **Clara, Roxanne, Cyrielle, Solène, Lucile, Claire B., Pauline M, Claudia et Eléonore ;**

À **Claire V.** entre deux vagues ;

Au stage confiné de la PV, **Julia, Sophie et Laure ;**

À la nième vague, **Roxanne, Pauline P., Léa, Claudia, Cyrielle, Calypso, Lucile et Sammy ;**

Puis sur les vraies vagues de Tahiti, **Anouck et Wendy ;**

Enfin, entre deux rappels : **Audrey, Khevin, Eni, Luc, Cécile, Candice, Pauline P., Mélanie et Carole ;**

À la meilleure des promos (vous reconnaîtrez l'ordre) : **Réjane, Tanguy, Côme, Dalil, Bérengère, Laure, Cyrielle, Sam, Guillaume, Léa, Souf, Lucas, Sophie, Sarah, Marianne et Solène** la déserteuse qu'on aime quand même.

À Laure et Réjane, mes amies avant même d'avoir commencé à Toulouse. Merci pour toutes les balades et la super coloc, sans oublier **Nono** le chien savant pour le support émotionnel toujours bienvenu.

À mes chers amis,

À mes amies de toujours, Blandine, Violette et Pauline, aux copains du Havre et nos souvenirs de vacances d'été, à tous mes amis des bancs de la fac et mes amis du Sud-Ouest et du Sud-Pacifique, merci d'avoir donné toute leur saveur à ces études.

FAUX PRODUITS MEDICAUX, VRAIS RISQUES : QUELS DEFIS POUR L'HOPITAL ?

Table des matières

LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES ABRÉVIATIONS	13
INTRODUCTION.....	16
1. TRAFIC DE FAUX MÉDICAMENTS ET CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE DU CIRCUIT EUROPÉEN DES PRODUITS MÉDICAUX.....	18
1.1 DÉFINITION DU FAUX MÉDICAMENT ET ORGANISATION DU TRAFIC MONDIAL.....	18
1.1.1 <i>Faux médicaments et faux produits de santé, définitions plurielles</i>	18
1.1.2 <i>Organisation du trafic mondial</i>	21
1.2 ASPECTS RÉGLEMENTAIRES DU CIRCUIT DES PRODUITS DE SANTÉ SUR LE MARCHÉ EUROPÉEN	24
1.2.1 <i>Le circuit des produits de santé en Europe</i>	24
1.2.2 <i>Les opérateurs économiques du circuit des produits de santé européens et leur place dans le monopole pharmaceutique</i>	26
1.3 LE COMMERCE PARALLÈLE EUROPÉEN	29
1.3.1 <i>Définitions et cadre réglementaire du commerce parallèle</i>	29
1.3.2 <i>Impact du commerce parallèle européen</i>	32
2. ÉTAT DES LIEUX DU TRAFIC DE FAUX MÉDICAMENTS ET AUTRES PRODUITS DE SANTÉ DANS LE MONDE.....	35
2.1 EXEMPLES DE FAUX MÉDICAMENTS DISPENSÉS PAR DES PHARMACIES HOSPITALIÈRES EUROPÉENNES	35
2.1.1 <i>Vols dans les pharmacies hospitalières italiennes</i>	35
2.1.2 <i>L'opération Volcano</i>	36
2.1.3 <i>Ailleurs en Europe</i>	39
2.2 DISPOSITIFS MÉDICAUX FALSIFIÉS EN EUROPE : EXEMPLE DE DISPOSITIFS MÉDICAUX IMPLANTABLES (DMI) FALSIFIÉS UTILISÉS DANS LES HÔPITAUX PUBLICS ESPAGNOLS.....	44
2.3 COVID-19 ET PRODUITS FALSIFIÉS : FRAGILITÉS DU CIRCUIT HOSPITALIER EN SITUATION DE CRISE.....	45
2.3.1 <i>Opportunisme et réactivité des trafiquants</i>	45
2.3.1.1 <i>Trafic de produits médicaux falsifiés relatifs à la pandémie de covid-19</i>	45
2.3.1.2 <i>Trafic des équipements de protection individuelle, des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro</i>	48
2.3.2 <i>Risques associés aux mesures de gestion de crise</i>	53
2.3.2.1 <i>Conséquences des réquisitions de stocks et autres mesures en période de crise sur la fragilisation du circuit</i> 53	
2.3.2.2 <i>Ruptures : quels sont les risques associés aux spécialités d'importation et au circuit d'importation parallèle européen ?</i>	56
3. CIRCUIT HOSPITALIER EUROPÉEN : MESURES DE PROTECTION DIRECTES ET INDIRECTES CONTRE LE TRAFIC DE PRODUITS DE SANTÉ FALSIFIÉS ET MAILLONS FAIBLES DE LA CHAÎNE.....	60
3.1 LA LOGISTIQUE « D'AMONT » : LES MISSIONS DE LA PHARMACIE HOSPITALIÈRE, DE L'ACHAT À L'APPROVISIONNEMENT	60
3.1.1 <i>Généralités sur le circuit du médicament à l'hôpital et le rôle du pharmacien</i>	60
3.1.2 <i>Particularités du circuit d'achat et d'approvisionnement des produits de santé dans les départements et régions d'outre-mer et collectivités d'outre-mer (DROM-COM)</i>	63
3.2 MESURES DE PROTECTION DIRECTES ET INDIRECTES CONTRE LE TRAFIC DE PRODUITS DE SANTÉ FALSIFIÉS ET MAILLONS FAIBLES DE LA CHAÎNE	66
3.2.1 <i>À l'échelle locale et nationale</i>	66
3.2.1.1 <i>Mutations du circuit hospitalier des produits de santé : de l'isolement au collectif</i>	66
3.2.1.2 <i>Constitution d'un stock de sécurité pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur</i>	68
3.2.2 <i>À l'échelle européenne</i>	69
3.2.2.1 <i>Directive européenne médicaments falsifiés</i>	69
3.2.2.3 <i>Encadrement de la vente en ligne des médicaments</i>	78
3.2.2.4 <i>Améliorer la gestion d'une crise sanitaire : instrument d'aide d'urgence et accords de passation conjointe de marché de l'UE</i>	78

3.2.2.5	Autres initiatives européennes	80
3.2.2.5.1	Signalement des médicaments suspects et falsifiés	80
3.2.2.5.2	Le projet PADLOck : coopération entre les autorités sanitaires, les industries pharmaceutiques et les professionnels de santé.	81
3.2.2.5.3	La plateforme Fakeshare	81
3.2.3	<i>À l'échelle mondiale</i>	82
3.2.3.1	Convention Médicrime du Conseil de l'Europe.....	82
3.2.3.2	Opérations PANGEA.....	84
3.2.4	<i>Fragilités du circuit hospitalier européen</i>	86
3.2.4.1	Augmentation des dépenses de santé	86
3.2.4.2	Contraintes et conséquences liées à l'application de la Directive <i>médicaments falsifiés</i> et à la nouvelle réglementation des DM et DMDIV dans les établissements hospitaliers européens	89
CONCLUSION		93
BIBLIOGRAPHIE		96
TABLE DES ANNEXES		108
SERMENT DE GALIEN		111

Liste des figures

Figure 1 : Classification des produits médicaux utilisée par le système de surveillance et de suivi de l'OMS, 2017	19
Figure 2 : Catégories des médicaments falsifiés les plus trafiqués saisis par les douanes, 2014-2016, OCDE/EUIPO	22
Figure 3 : Comparaison du prix d'un panier composé de 150 produits pharmaceutiques dans les États membres de l'UE et les États-Unis ; indice des prix 2009 où le Royaume-Uni = 100, source Parlement européen, 2009.....	29
Figure 4 : Estimation des parts de marché des importations parallèles dans les principaux États membres importateurs de l'UE en 2016, source EFPIA.....	33
Figure 5 : Le commerce parallèle dans le marché européen en 2019, sources EFPIA et LEEM	33
Figure 6 : Destinations possibles des médicaments volés dans les hôpitaux italiens, source : <i>Transcrime Research in Brief</i> , mars 2015.....	36
Figure 7 : Carte du monde des incidents de médicaments falsifiés répertoriés par le CIS, source : Tim K. Mackey et al., <i>Counterfeit Drug Penetration into Global Legitimate Medicine Supply Chains: A Global Assessment</i> (48).....	40
Figure 8 : Chaîne d'approvisionnement des produits de santé et points d'accès potentiels des produits falsifiés, source : C. J. Shaw, Second Global Congress for Combating Counterfeiting, Lyon, France, novembre 2005	41
Figure 9 : Masques 3M falsifiés, source DHS, 2021	49
Figure 10 : Certificat de conformité de masques FFP2 falsifié, source : SDIS 21, juin 2020 .	50
Figure 11 : Exemple n°1 de sollicitations douteuses pour l'achat d'EPI, source : Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse, mars 2020.....	52
Figure 12 : Exemple n°2 de sollicitations douteuses pour l'achat d'EPI, source : CHU de Toulouse, avril 2020.....	52
Figure 13 : Exemple n°3 de sollicitations douteuses pour l'achat d'EPI, source : Centre Hospitalier de Polynésie Française, novembre 2021	53
Figure 14 : Différences de conditionnement entre le midazolam français et le midazolam d'importation chinoise, source ANSM avril 2020	57
Figure 15 : Midazolam en ampoules, reçues par palette dans un centre hospitalier français, avril 2020.....	58

Figure 16 : Illustration d'un reconditionnement au niveau de l'emballage secondaire et du blister d'un médicament destiné au marché parallèle européen, source personnelle, 2020	59
Figure 17 : Dispositifs d'authentification du médicament, source France MVO	69
Figure 18 : Authentification le long de la chaîne du médicament, source France MVO	71
Figure 19 : Exemples de changement de classe lors du passage au règlement, source : Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM), 2021	75
Figure 20 : Exemple de Certificat de conformité permettant le marquage CE d'un dispositif médical, source : CHU de Toulouse, 2022.....	77
Figure 21 : Logo commun aux États membres de l'UE pour les sites Internet autorisés pour l'activité de commerce électronique de médicaments, source ANSM	78
Figure 22 : Carte des pays ayant signé ou ratifié la Convention Medicrime, source : Conseil de l'Europe, 22 août 2022.....	84
Figure 23 : Infographie sur les résultats de l'opération PANGAEA XIV, source : INTERPOL, 2021	86
Figure 24 : Répartition des achats hospitaliers du CHU de Toulouse en 2020, source CHU de Toulouse	87
Figure 25 : Décomposition du coût des achats dans un établissement français, source : Bourgeon et al., 2001	88
Figure 26 : Décomposition du coût des achats dans un établissement néerlandais, source : Bourgeon et al., 2001	88

Liste des tableaux

Tableau 1 : Méthodes d'organisation des trafiquants mises en place à la suite de l'opération Volcano, selon l'AIFA, 2019	39
Tableau 2 : Liste des cas de médicaments falsifiés relevant de la compétence de la BfArM et présentant un lien avéré ou potentiel avec l'Allemagne, source BfArM	43
Tableau 3 : Alerte OMS n°4/2021 concernant du <i>remdesivir</i> falsifié	46
Tableau 4 : Alertes des produits médicaux falsifiés depuis 2020, OMS (mise à jour le 24/08/2022)	47
Tableau 5 : Normes à respecter pour les appareils de protection respiratoire, source : OMEDIT Ile-de-France	51
Tableau 6 : Normes à respecter pour les masques chirurgicaux et non sanitaires, source : OMEDIT Ile-de-France	51
Tableau 7 : Liste des médicaments faisant l'objet d'une réquisition par l'État, décret 2020-477	55
Tableau 8 : Définitions des principaux <i>Incoterms</i> [®] utilisés dans l'approvisionnement des PUI d'Outre-Mer, source : Douanes françaises (98), 2020	65
Tableau 9 : Échéancier de la mise en place d'EUDAMED, source : Commission européenne, Juin 2022	74
Tableau 10 : Contenu minimal des certificats de conformité des dispositifs médicaux	76

Liste des abréviations

AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé belge
AIFA	Agence du médicament italienne (<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>)
AIP	Autorisation d'Importation Parallèle
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAP	Agence nationale de la performance sanitaire et médico-sociale
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
ASSORAM	Association italienne des opérateurs économiques et logistiques de la santé (<i>Associazione Operatori Commerciali e Logistici</i>)
BfArM	Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux allemand (<i>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte</i>)
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPPH	Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
Code QR	Code à réponse rapide (<i>Quick response code</i>)
Covid-19	Maladie à Coronavirus 2019
CSBM	Consommation de soins et de biens médicaux
DAP	Rendu au lieu de destination (<i>Delivered At Place</i>)
DCI	Dénomination commune internationale
DDP	Rendu droits acquittés (<i>Delivered Duty Paid</i>)
DEQM	Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé
DHS	Département de la Sécurité intérieure des États-Unis (<i>Department of Homeland Security</i>)
DM	Dispositif médical
DMDIV	Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
DMI	Dispositif médical implantable
DROM-COM	Départements et régions d'outre-mer et collectivités d'outre-mer
EEE	Espace Économique Européen
EFPIA	Fédération des industries pharmaceutiques européenne
EMA	Agence Européenne du Médicament
EMVO	Organisation européenne de vérification des médicaments

EPI	Équipements de Protection Individuelle
EPRUS	Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires
ETP	Équivalent temps plein
EUDAMED	Base de données européenne sur les dispositifs médicaux
EudraGMDP	Base de données de la Communauté européenne des autorisations de fabrication et des certificats de bonnes pratiques de fabrication
EXW	À l'usine (<i>Ex works</i>)
FARMINDUSTRIA	Association des entreprises pharmaceutiques italiennes (<i>Associazione delle imprese del farmaco</i>)
FCA	Franco transporteur (<i>Free Carrier</i>)
GCS	Groupement de coopération sanitaire
GCS-ASO	Groupement de coopération sanitaire régional - Achats en santé d'Occitanie
GHT	Groupement hospitalier de territoire
HAS	Haute Autorité de Santé
HERA	Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire
HPST	Loi Hôpital Patient Santé Territoire
IDDO	Observatoire des données sur les maladies infectieuses (<i>Infectious Diseases Data Observatory</i>)
INCOTERMS®	Termes de commerce internationaux (<i>International commercial terms</i>)
INTERPOL	Organisation internationale de police criminelle
IUD	Identifiant unique des dispositifs
IUD-ID	Identifiant unique des dispositifs – Identifiant dispositif
IUD-IP	Identifiant unique des dispositifs – Identifiant production
LEEM	Syndicat des Entreprises du Médicament français
LMSS	Loi de modernisation de notre système de santé
MHRA	Agence des médicaments et produits de santé du Royaume-Uni (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
MITM	Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur
NMVO	Organisation nationale de vérification des médicaments
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économiques

OLAF	Office européen de lutte antifraude
OMD	Organisation Mondiale des Douanes
OMÉDIT	Observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques
OMPI	Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONDAM	Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie
ONG	Organisation Non Gouvernementale
ONU	Organisation des Nations Unies
PADLOck	Projet d'adaptation du niveau de sécurité des pharmacies hospitalières contre le risque de vol (<i>Project of Adaptation of HP safety levels against the risk of theft and definition of technical standards</i>)
PSI	Institut de sécurité des produits pharmaceutiques (<i>Pharmaceutical Security Institute</i>)
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
SAMU	Service d'Aide Médicale d'Urgence
SDIS	Service départemental d'incendie et de secours
SNITEM	Syndicat national de l'industrie des technologies médicales
SPF	Santé Publique France
SPOC	Point de contact unique (<i>Single Point of Contact</i>)
SSSM	Service de Santé et de Secours Médical
UE	Union Européenne
UNIHA	Centrale d'achat de l'Union des Hôpitaux pour les Achats
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Les médicaments falsifiés représenteraient entre 1% et 10% du marché mondial des médicaments et plus de 30% dans certains pays pauvres d'après les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1). Sur Internet, un médicament sur deux serait falsifié sur les sites dissimulant leur identité. Parmi les médicaments les plus touchés par le trafic se trouvent en première place les antibiotiques, suivis par les médicaments traitant les dysfonctionnements érectiles, les antalgiques et les antipaludiques (2). La falsification ne se limite pas aux médicaments mais s'étend aux autres produits médicaux comme les vaccins et les dispositifs médicaux (DM).

En Europe, peu de données sont disponibles sur la circulation des faux produits de santé dans le circuit légal. D'après la Commission européenne, la part de médicaments falsifiés dans la chaîne de distribution légale serait de 0,005% (3). Cette estimation rassurante pourrait toutefois être sous-évaluée, compte tenu de la difficulté de repérer et d'identifier un faux médicament. De plus, elle ne porte que sur les médicaments et ne prend pas en compte les autres produits médicaux falsifiés. Dans tous les cas, la survenue régulière d'affaires de falsification nous appelle à la vigilance. Entre 2006 et 2014, par exemple, une pharmacie hospitalière italienne sur dix a été victime de vols de médicaments, réintroduits par la suite dans le circuit européen et retrouvés dans plusieurs États membres (Royaume-Uni, Finlande, Allemagne) (4,5).

Les crises sanitaires, notamment la pandémie de covid-19, ont mis en difficulté les circuits d'approvisionnement européens avec de multiples tensions et ruptures d'approvisionnement, ouvrant l'opportunité pour les trafiquants d'infiltrer le marché avec leur marchandise falsifiée (antalgiques, dispositifs médicaux, équipements de protection individuelle (EPI)...). L'existence de produits médicaux falsifiés dans le circuit européen interroge et nécessite de s'intéresser aux mécanismes permettant l'introduction de ces faux produits de santé dans un circuit pourtant réputé sûr et exigeant.

En effet, malgré une prise de conscience progressive en Europe depuis le début des années 2010, la menace croissante des faux médicaments reste peu abordée à l'hôpital, pourtant visé par les trafiquants comme nous tenterons de l'expliquer par ce travail.

Dans un premier temps, cette thèse s'attachera à comprendre ce qu'est un produit falsifié et l'organisation du trafic des faux produits médicaux, puis nous étudierons les différents circuits des produits médicaux au sein de l'Union Européenne (UE) ainsi que les rôles exercés par les opérateurs économiques au sein de ces circuits. Dans un deuxième temps, ce travail exposera

des exemples de faux produits médicaux ayant infiltré le circuit légal européen par les pharmacies hospitalières et comment la gestion d'urgence de la pandémie de covid-19 a pu contribuer à fragiliser ce circuit. Enfin, dans une dernière partie, ce travail s'appliquera à présenter les réflexions et évolutions de la réglementation et des pratiques pour protéger le circuit hospitalier européen. Une discussion sera menée pour comprendre les défis que doivent relever les hôpitaux européens pour se protéger contre cette menace : identifier les maillons faibles potentiels de la chaîne d'approvisionnement et trouver les solutions adaptées pour renforcer le circuit. Cette thèse tâchera de répondre à la question suivante : face à la prolifération des faux, comment les hôpitaux européens et leurs pharmacies, peuvent-ils assurer leur mission première : fournir des produits sûrs et efficaces aux patients ?

1. Trafic de faux médicaments et contexte réglementaire du circuit européen des produits médicaux

1.1 Définition du faux médicament et organisation du trafic mondial

1.1.1 Faux médicaments et faux produits de santé, définitions plurielles

Le trafic mondial de faux produits de santé s'étend au-delà de l'expression « faux médicaments » et concerne tout produit falsifié, de qualité inférieure, non autorisé et/ou volé. Le trafic atteint tous les produits, ceux dits « de confort » et plébiscités par le grand public (médicaments traitant les dysfonctionnements érectiles, anorexigènes), mais aussi les médicaments vitaux comme les anticancéreux, les antipaludiques... Les médicaments génériques, comme les *princeps*, font l'objet de falsification, ajoutant à la défiance souvent préexistante dans l'opinion publique. Les médicaments en vente libre sont eux aussi concernés. Les dispositifs médicaux (des lentilles de contact jusqu'aux dispositifs de bloc opératoire) ne font pas exception, mais sont plus difficilement identifiés par une législation qui a longtemps été moins contraignante que celle des médicaments (voir paragraphe 3.2.2.2).

Qu'est-ce qu'un faux médicament ou, plus largement un faux produit de santé ? Plusieurs termes coexistent pour les qualifier : médicaments falsifiés, faux, contrefaits, de qualité inférieure... La multiplication des termes, le plus souvent utilisés de manière interchangeable, contribue à la confusion pour appréhender l'ampleur de cette menace et entrave d'autant la cohésion des actions menées contre le trafic.

En mai 2017, à l'occasion de l'Assemblée Mondiale de la Santé, l'OMS adopte une nouvelle définition dans le but de renforcer la coordination et la collaboration des acteurs internationaux luttant contre le trafic. Elle distingue trois catégories (Figure 1) (6) :

- « **Produits médicaux de qualité inférieure** », ou « non conformes aux spécifications » : produits autorisés qui ne répondent pas aux normes de qualité, aux spécifications ou à aucune des deux.
- « **Produits médicaux non enregistrés/non homologués** » : produits n'ayant pas été évalués et/ou approuvés par l'autorité nationale et/ou régionale de réglementation pour le marché sur lequel ils sont commercialisés/distribués ou utilisés, sous réserve des conditions autorisées par les réglementations et la législation nationales ou régionales.

- « **Produits médicaux falsifiés** » : produits médicaux dont l'identité, la composition ou la source est représentée de façon trompeuse, que ce soit délibérément ou frauduleusement. Les aspects de propriété intellectuelle n'entrent pas dans cette définition.
 - Le terme « identité » fait référence au nom, à l'étiquetage, au conditionnement ou aux documents qui établissent l'authenticité d'un produit médical autorisé.
 - Le terme « composition » fait référence aux ingrédients ou aux composants du produit médical conformément aux spécifications applicables autorisées ou reconnues par l'autorité nationale ou régionale de réglementation.
 - Le terme « source » fait référence à l'identification, nom et adresse compris, du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, du fabricant, de l'importateur, de l'exportateur, du distributeur ou du détaillant, selon ce qu'il convient. Selon l'OMS, les produits médicaux ne doivent pas être considérés comme falsifiés au seul motif que leur commercialisation n'est pas autorisée dans un pays donné.

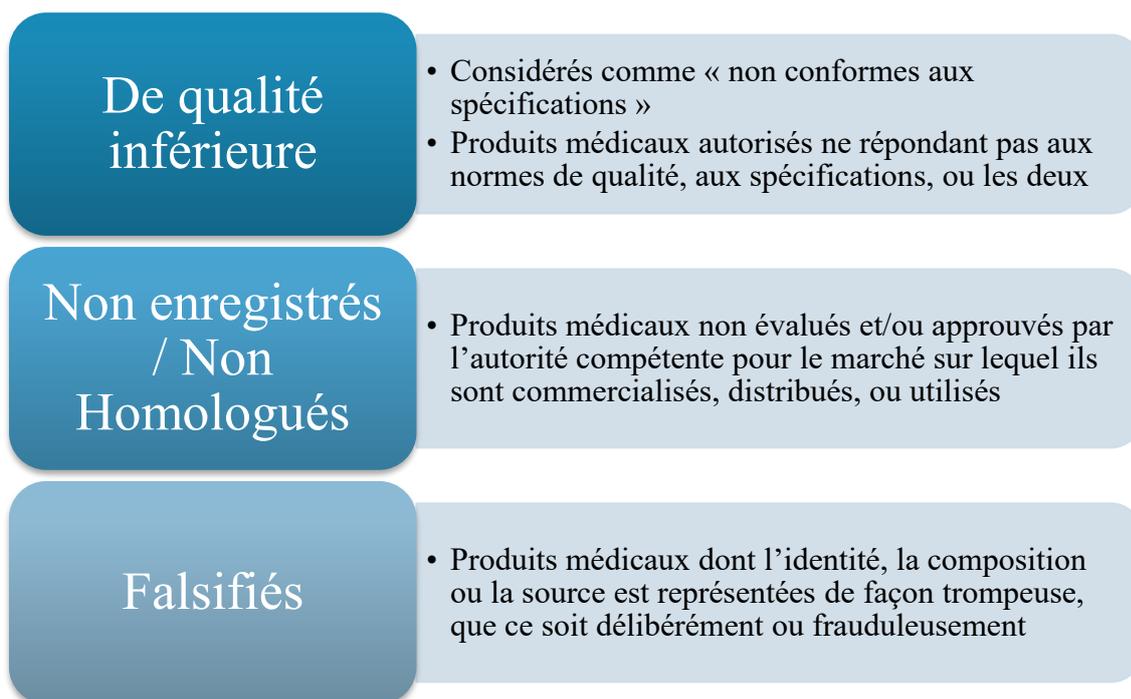


Figure 1 : Classification des produits médicaux utilisée par le système de surveillance et de suivi de l'OMS, 2017

Pour éviter la confusion avec les questions de violation des droits de propriété intellectuelle, cette nouvelle définition les exclut explicitement et l'OMS évite désormais l'utilisation des termes « contrefaçon / produits contrefaits », longtemps paralysante. La standardisation des définitions par l'OMS pourrait permettre, à l'avenir, de comparer les études publiées depuis le consensus et de faciliter le recueil et l'analyse des données sur le trafic à l'échelle mondiale.

Toutefois, sur le terrain, ces différentes définitions peuvent se recouper et l’OMS traite le plus souvent les médicaments falsifiés et de qualité inférieure de manière similaire, ce qui pourrait rendre délicate l’interprétation des données et l’estimation du trafic.

En outre, en 2020, l’Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE), dans son rapport sur le trafic mondial de produits médicaux falsifiés, rappelle que, bien que les médicaments falsifiés soient souvent de qualité inférieure, leur qualité ne peut définir à elle seule la notion de falsification (2). En effet, le trafic concerne également des médicaments authentiques ayant été volés ou détournés puis réintroduits dans le marché sans l’accord des titulaires du brevet. L’intention de tromper est en fait la notion primordiale qui aidera à définir la notion de falsification.

D’après l’Institut de Sécurité des produits Pharmaceutiques (*Pharmaceutical Security Institute* (PSI)), les détournements illégaux surviennent lorsqu’un produit authentique, approuvé et destiné à la vente dans un pays donné, est vendu dans un autre pays, où les autorités compétentes n’ont pas encore autorisé sa vente, ce qui rejoint la définition des « produits médicaux non enregistrés/homologués » de l’OMS (7). De la même manière un détournement peut avoir lieu dans un même pays ou zone géographique, en retirant des produits destinés à une population particulière en faveur d’une autre population cible. Par exemple, de tels détournements ont eu lieu en Amérique latine lorsque des médicaments financés par le gouvernement à destination des hôpitaux publics ont été détournés pour être vendus à la sauvette sur les marchés en plein air.

Cette définition est applicable à une utilisation détournée du système européen des importations et de la distribution parallèles (cf. paragraphe 1.3).

Pour résumer, en dépit de l’adoption de nouvelles définitions concernant les produits médicaux falsifiés, leur utilisation n’est pas encore harmonisée. L’expression « faux médicaments », elle, ne repose pas sur une base juridique mais relève d’une volonté pragmatique de désigner l’ensemble des médicaments illicites et potentiellement dangereux. Ceci s’applique également aux « faux dispositifs médicaux ».

Dans cette thèse, les expressions « médicaments falsifiés », « dispositifs médicaux falsifiés » ou « produits médicaux falsifiés » seront utilisées pour fluidifier la lecture, mais pourront couvrir les produits médicaux de qualité inférieure, non enregistrés/homologués ou falsifiés, comme définis par l’OMS.

1.1.2 Organisation du trafic mondial

L'OMS estime que les produits médicaux falsifiés représentent entre 1 et 10% du marché mondial des médicaments. Un rapport de l'Organisation internationale de police criminelle (INTERPOL) précise que le trafic pourrait représenter jusqu'à 30% du marché dans certains pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique latine et environ 20% du marché dans les pays de l'ex-Union Soviétique (8). En outre, un médicament sur deux vendu par Internet serait falsifié (1). Il s'agit donc d'un trafic très étendu, prenant de multiples aspects et difficile à réguler par les autorités compétentes.

Entre 2014 et 2016, les produits pharmaceutiques figuraient au 10^{ème} rang des produits les plus falsifiés parmi 97 catégories (9). En 2016, l'OCDE estimait que l'échelle du trafic s'élevait à 4,4 milliards de dollars, représentant 3,3% du commerce mondial des médicaments. Plus récemment, il a été estimé que la croissance du trafic serait de 55% depuis 2019 dans le contexte de la crise sanitaire mondiale (2). Les produits médicaux falsifiés représenteraient 45% de cette croissance et les produits volés 55% (10).

Parmi les cinq classes de médicaments les plus falsifiés entre 2014 et 2016 (Figure 2) se trouvent en première place les antibiotiques, représentant plus de 35% des produits pharmaceutiques trafiqués, suivis par les médicaments traitant les dysfonctionnements érectiles (plus de 15%), les antalgiques et les antipaludiques (2). Antipaludiques, antibiotiques et antalgiques falsifiés sont les trois classes thérapeutiques faisant l'objet du plus grand nombre de signalements de falsification au système mondial de surveillance de l'OMS (11).

La présence des antibiotiques et des antipaludiques dans ce classement inquiète non seulement pour la protection et le soin des populations, mais aussi par rapport aux phénomènes d'antibiorésistance et de résistance aux antipaludiques, faisant partie des grands enjeux de santé mondiale pour les années à venir. Une étude de Newton et al fait le lien entre le trafic de faux antipaludiques et la résistance à l'artémisinine en Asie (12). De l'autre côté du spectre, touchant plutôt les pays économiquement développés, l'étude de Campbell et al. estime que 77% des médicaments vendus comme étant du *sildénafil* sur Internet sont en fait des médicaments falsifiés (13).

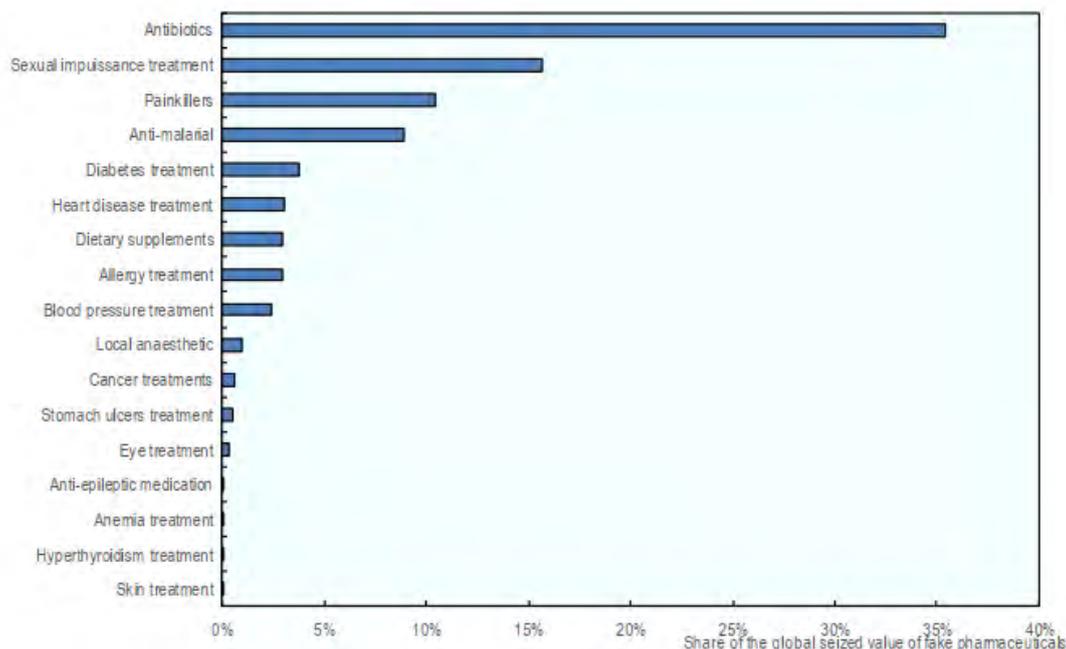


Figure 2 : Catégories des médicaments falsifiés les plus trafiqués saisis par les douanes, 2014-2016, OCDE/EUIPO

La production de produits médicaux falsifiés peut tout aussi bien avoir lieu à l'échelle industrielle qu'à très petite échelle. Tous les continents sont concernés : un médicament falsifié, ou son emballage secondaire, peuvent être fabriqués chacun dans un pays différent avant d'être livrés vers une autre destination pour l'assemblage et la distribution. Le passage d'un pays à l'autre, d'un acteur à l'autre, rend l'identification du trafic et la traçabilité des produits médicaux falsifiés difficiles, voire presque impossibles. Le reconditionnement des produits, par exemple, rend obsolètes les mesures de suivi de code à réponse rapide (*Quick response code*, ou Code QR) sur l'emballage secondaire par le fournisseur. Les trafiquants séparent leur marchandise en plusieurs envois, plaçant les blisters dans une boîte et les emballages secondaires dans une autre et tentent de dissimuler leurs « paquets » frauduleux en les libellant comme des emballages de téléphones ou d'autres marchandises courantes.

Comme un effet miroir de la production autorisée des médicaments, l'Inde est le principal pays producteur de faux produits médicaux, représentant 53% de la valeur totale des médicaments falsifiés saisis au niveau mondial, suivie de la Chine, 33%, des Émirats Arabes Unis et de Hong Kong (2). Dans une moindre mesure, le nombre total de saisies douanières au niveau mondial, révèle que Singapour, l'Allemagne, la Suisse et l'Australie font également partie des pays de saisie clés des produits médicaux falsifiés. Par ailleurs, l'Égypte et certains pays d'Asie du Sud-Est (Pakistan, Philippines, Indonésie et Vietnam) prennent une place croissante dans le trafic et sont devenus une source majeure de faux médicaments.

Les produits médicaux falsifiés poursuivent ensuite leur route vers des pays de transit avant d'atteindre leur destination finale. Les principaux pays de transit sont Hong Kong, les Émirats Arabes Unis et l'Égypte.

À l'échelle mondiale, alors que le transport maritime était privilégié par les trafiquants, les médicaments falsifiés sont désormais acheminés majoritairement par voie postale (2). La voie aérienne représentait près de 25% des transports entre 2014 et 2016, suivie par les transports routiers. L'intérêt des trafiquants est de limiter les pertes en cas de saisies, puisque la quantité de produits saisis sera minime. En outre, ils tentent ainsi de dissimuler leur trafic au sein de l'explosion des volumes de commandes sur Internet, liées à l'essor des grandes plateformes de commerce en ligne, rendant d'autant plus difficile la saisie des produits falsifiés.

L'organisation des trafiquants prend souvent une forme tentaculaire. En Europe, un grossiste suisse a alerté les autorités sur la découverte de *ponatinib* (ICLUSIG®) falsifié (14). Il avait acheté ces produits à un grossiste turc et en avait vendu une partie à destination de l'Argentine. Après contrôle analytique, les comprimés contenaient de faibles doses de *paracétamol* et aucune trace du principe actif *ponatinib*. Une enquête approfondie menée par les autorités suisses en collaboration avec l'OMS a découvert que ces médicaments falsifiés avaient également été vendus sur Internet et donc distribués au niveau mondial (15).

Les principales victimes des produits médicaux falsifiés sont les populations des pays pauvres, en particulier en Afrique, continent le plus touché par le trafic. Ces produits y sont vendus dans la rue, sur les marchés, facilement accessibles. La campagne de sensibilisation de la Fondation Chirac le martelait dès 2015 avec son slogan : « le médicament de la rue tue » (16). Mais les circuits légaux de distribution des pays pauvres, moins sécurisés, sont également infiltrés par les produits falsifiés, y compris parfois les dispensaires financés par des organisations non gouvernementales (ONG), les dons internationaux...

Les conséquences du trafic de produits médicaux falsifiés sont innombrables.

À l'échelle individuelle, les patients mettent leur santé en jeu, pensant à tort se soigner. En prenant pour exemple la pneumonie de l'enfant : selon l'OMS, en supposant que 10% des antibiotiques sont falsifiés, jusqu'à 72 430 décès d'enfants par pneumonie pourraient être attribués à l'utilisation de produits falsifiés insuffisamment dosés en principe actif. Et cette estimation passe à 169 271 décès si la quantité de principe actif contenue dans le médicament falsifié est nulle (6). Les populations défavorisées et vulnérables, contraintes d'acquérir des médicaments à bas prix, sont celles qui risquent le plus d'être confrontées aux médicaments falsifiés. Ceci

engendre des coûts supplémentaires humains et économiques (effets indésirables, infections résistantes, prolongation de la maladie, incapacité de travailler, etc.), le tout formant un cercle vicieux bénéficiant seulement aux trafiquants.

À l'échelle collective, le trafic de faux médicaments participe de la défiance des populations envers les autorités et les professionnels de santé. Le trafic concernant parfois même les produits dispensés par des établissements autorisés, la population perd confiance et se replie vers des traitements empiriques, traditionnels et les pseudo-médecines. Les grandes politiques de santé mondiale de lutte contre les maladies infectieuses (paludisme, virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et plus récemment la pandémie liée au virus SARS-CoV-2) sont minées par la prolifération des produits de santé falsifiés.

Parmi ses conséquences les plus graves, le trafic de produits de santé falsifiés peut également participer au financement de grandes organisations criminelles et à leurs activités associées (blanchiment d'agent, trafic d'armes, exploitation humaine et proxénétisme, terrorisme) (8).

1.2 Aspects réglementaires du circuit des produits de santé sur le marché européen

1.2.1 Le circuit des produits de santé en Europe

Le marché intérieur commun de l'Union européenne repose sur quatre grandes libertés : libre circulation des marchandises, des services, des capitaux et des personnes (17). Les produits de santé sont catégorisés comme des marchandises et doivent se soumettre à cette libre circulation, garantie par la suppression des droits de douane et des restrictions quantitatives aux échanges.

Cependant, les produits de santé, médicaments et dispositifs médicaux, ne peuvent être considérés comme de simples marchandises et doivent répondre à des exigences spécifiques pour garantir sécurité et efficacité d'utilisation.

La définition du médicament est décrite ainsi par l'article L5111-1 du Code de la santé publique (18) : « *On entend par médicament à usage humain toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* ». Cette définition est commune à l'ensemble des pays de l'Union européenne.

Pour être mis sur le marché, le médicament doit détenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Plusieurs types de procédures sont applicables au sein de l'UE selon le médicament (19) :

- **Procédure centralisée** : commercialisation d'un médicament sur la base d'une évaluation unique à l'échelle de l'Union par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et d'une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union. Une fois octroyée par la Commission européenne, l'AMM centralisée est valide dans tous les États membres de l'UE. La procédure centralisée est obligatoire pour la plupart des médicaments innovants, y compris pour le traitement des maladies rares.
- **Procédure décentralisée** : lorsqu'un médicament ne relève pas de la procédure centralisée, une autorisation simultanée dans plusieurs États membres est possible, s'il n'a pas encore été autorisé dans un pays de l'UE.
- **Procédure de reconnaissance mutuelle** : peut être utilisée par les entreprises dont un médicament est autorisé dans un État membre et souhaitant demander la reconnaissance de cette autorisation dans d'autres pays de l'UE. Cette procédure permet aux États membres de s'appuyer sur les évaluations scientifiques des autres États membres.

L'AMM du médicament est donc octroyée soit par la Commission Européenne (AMM centralisée, ou communautaire), soit par l'autorité compétente d'un État membre (AMM nationale), comme l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en France. Cette AMM est accordée pour une durée de 5 ans initialement (20).

Les fabricants, les importateurs et les distributeurs de médicaments dans l'UE doivent être titulaires d'une licence pour pouvoir exercer ces activités. Les autorités réglementaires de chaque État membre sont chargées d'octroyer ces licences pour les activités exercées sur leur territoire.

Les fabricants mentionnés dans le dossier de demande d'AMM sont contrôlés par une autorité compétente de l'UE, y compris s'ils sont établis hors UE (sauf s'il existe un accord de reconnaissance mutuelle avec le pays du fabricant). Pour pouvoir être importé au sein de l'UE, un principe actif doit faire l'objet d'une confirmation écrite délivrée par l'autorité compétente du pays de fabrication, attestant que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) appliquées sont au moins équivalentes aux normes de l'UE (21). Une exemption est prévue pour les pays dont les systèmes de réglementation destinés à la surveillance des fabricants des principes pharmaceutiques actifs ont été évalués et jugés équivalents au système de l'UE. Avant de pouvoir être mis sur le marché, chaque lot de médicament doit faire l'objet d'une certification attestant qu'il a

été fabriqué et qu'il a subi des tests de qualité conformément aux BPF et à l'AMM. Si le médicament est fabriqué en dehors de l'UE et importé, il doit faire l'objet d'un test analytique complet.

Concernant les dispositifs médicaux, ils sont définis par l'article L5211-1 du Code de la santé publique (22) : « *On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.* ».

La mise sur le marché des dispositifs médicaux doit satisfaire aux exigences du règlement (UE) 2017/745 (voir paragraphe 3.2.2.2) (23).

Pour être commercialisés dans l'UE, les dispositifs médicaux doivent obligatoirement être certifiés et obtenir le marquage CE. C'est au fabricant qu'incombe l'obligation de déclarer le produit conforme aux exigences européennes (24). Le fabricant choisit librement un organisme notifié parmi ceux habilités pour la catégorie de dispositif médical concernée, sauf s'il s'agit d'un dispositif de classe I (DM non invasif, tel que les seringues (sans aiguille), scalpels, électrodes pour ECG, gants d'examen, etc.) auquel cas le fabricant est autorisé à s'auto-certifier. Le certificat de marquage CE médical est délivré par l'organisme notifié pour une durée de 5 ans maximum.

1.2.2 Les opérateurs économiques du circuit des produits de santé européens et leur place dans le monopole pharmaceutique

Les « opérateurs économiques » désignent l'ensemble des acteurs participant au circuit des produits de santé. Ils sont définis par le Code de la santé publique à l'article R5124-2 pour les médicaments et à l'article R5211-4 pour les dispositifs médicaux (25,26). Les principaux acteurs sont présentés ici :

- **Fabricant** : l'entreprise ou l'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. Pour le dispositif médical, le fabricant est responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif médical en vue de sa

mise sur le marché en son nom propre, que ces opérations soient effectuées par cette personne ou pour son compte par une autre personne.

- **Importateur** : l'entreprise ou l'organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de médicaments et produits de santé.
- **Exploitant** : l'entreprise ou l'organisme se livrant à l'exploitation de médicaments ou dispositifs médicaux et assurant la responsabilité juridique de cette activité. L'exploitant peut mener des opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes. L'exploitation est assurée par le titulaire de l'AMM soit pour le compte du titulaire, soit pour le compte du titulaire et de l'exploitant, chacun se répartissant alors plusieurs catégories d'opérations en lien avec le médicament.
- **Dépositaire** : l'entreprise se livrant, pour le compte d'un ou plusieurs exploitants, fabricants, importateurs, au stockage des médicaments et produits de santé en vue de leur distribution en gros et en l'état.
- **Grossiste-répartiteur** : l'entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, en vue de leur distribution en gros et en l'état.
- **Distributeur en gros** : l'entreprise se livrant à l'achat et au stockage de produits de santé en vue de leur distribution en gros et en l'état. Ses activités peuvent se décliner en plusieurs catégories : distributeur en gros à l'exportation, distributeur en gros à vocation humanitaire, ...
- **Centrale d'achat pharmaceutique** : l'entreprise se livrant, soit en son nom et pour son compte, soit d'ordre et pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine ou d'établissements de santé, à l'achat et au stockage des médicaments autres que des médicaments expérimentaux, à l'exception des médicaments remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie, en vue de leur distribution en gros et en l'état à des pharmaciens titulaires d'officine.
- **Mandataire** : toute personne physique ou morale établie dans un État membre de l'Union européenne qui, après avoir été expressément désignée par le fabricant, agit et

peut être contactée par les autorités administratives compétentes en lieu et place du fabricant de dispositif médical en ce qui concerne les obligations qui lui sont imposées.

En France, ces professions sont pour la plupart soumises au monopole pharmaceutique, défini par le Code de la santé Publique à l'article L4211-1 (27) : « *Sont réservées aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles du présent code :*

1° La préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine ;

2° La préparation des objets de pansements et de tous articles présentés comme conformes à la pharmacopée ;

3° La préparation des générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés à l'article L. 5121-1 ;

4° La vente en gros, la vente au détail, y compris par internet, et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets mentionnés aux 1°, 2° et 3° ;

[...]

8° La vente au détail et toute dispensation de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro destinés à être utilisés par le public, à l'exception des tests destinés au diagnostic de la grossesse ainsi que des tests d'ovulation. ».

En revanche, sont exclues du monopole les activités de courtage de médicament. Cette réglementation fait de la France un des pays européens où l'exercice de la pharmacie y est le plus encadré.

Au sein de l'UE, chaque État membre est souverain pour définir l'organisation de son système de santé, donc du monopole pharmaceutique sur son territoire. Trois modèles coexistent : le modèle dérégulé (Royaume-Uni, Pays-Bas, Suède), le modèle strictement réglementé (France, Espagne, Grèce) et le modèle mixte (Allemagne, Italie, Portugal) (28).

Le modèle dérégulé s'appuie sur un argument principalement économique (ouverture du capital des pharmacies d'officine par exemple). Il a pour objectif d'augmenter la compétitivité et favoriser la baisse des prix des médicaments par la mise en concurrence des officines. Le modèle strictement réglementé français vise la sécurisation maximale du circuit pharmaceutique en vue d'assurer la protection de la santé publique. Il repose, entre autres, sur l'application du monopole pharmaceutique à toutes les étapes de la vie du médicament (de la fabrication à la dispensation).

Ces différences de législation sur le plan de la santé publique et du monopole pharmaceutique entraînent une grande variabilité des prix des produits pharmaceutiques entre les États membres. D'après une étude de 2010 commandée par le Parlement européen sur les différences

de coût et d'accès aux produits pharmaceutiques en Europe, le prix d'un « panier » de 150 produits pharmaceutiques affichait jusqu'à 25% de différence entre l'État membre où il était le moins cher et celui où il était le plus cher (29). Ceci est illustré dans la figure ci-dessous (Figure 3) :

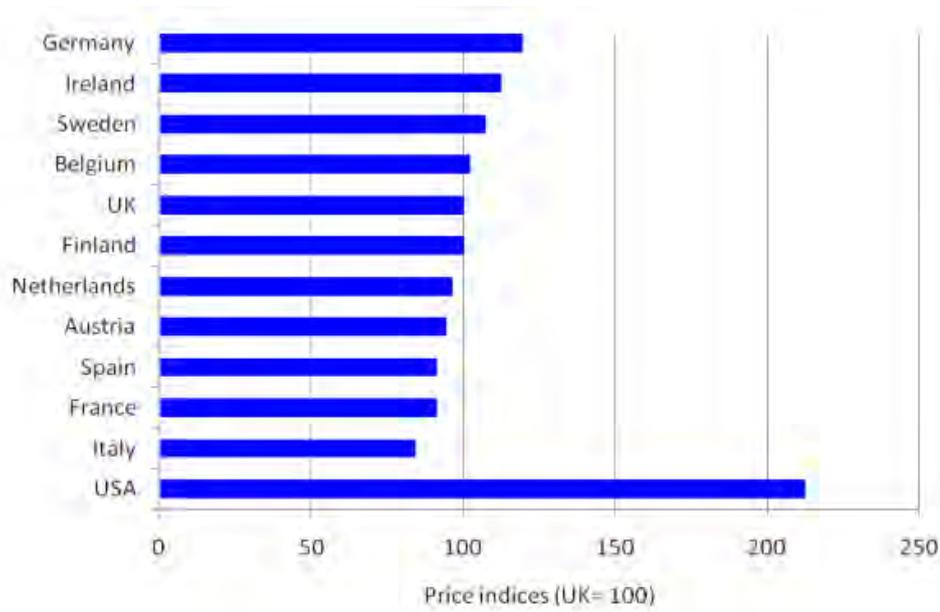


Figure 3 : Comparaison du prix d'un panier composé de 150 produits pharmaceutiques dans les États membres de l'UE et les Etats-Unis ; indice des prix 2009 où le Royaume-Uni = 100, source Parlement européen, 2009

1.3 Le commerce parallèle européen

1.3.1 Définitions et cadre réglementaire du commerce parallèle

Le marché unique européen permet aux opérateurs économiques du circuit d'acheter des produits de santé dans des États membres où ils sont moins chers et de les revendre dans d'autres où les prix sont plus élevés (30).

Au sein de l'Union Européenne, deux circuits dits « parallèles » coexistent concernant la distribution des médicaments. Si leur autorisation de mise sur le marché a été délivrée au niveau européen (AMM communautaire) par la Commission européenne, il s'agira alors du circuit de **distribution parallèle** (31). En revanche si cette autorisation a été délivrée au niveau national (des États membres de provenance et de destination), cela concernera le circuit **d'importation parallèle**.

En d'autres termes, un médicament détenant une autorisation de mise sur le marché communautaire peut être mis sur le marché d'un autre État (que celui pour lequel il a été prévu initialement) *via* le circuit de distribution parallèle, sans l'autorisation préalable du titulaire de l'AMM.

Le Code de la Santé publique, en France, définit les spécialités concernées par la distribution parallèle (32) :

- Bénéficiant d'une AMM communautaire, valable dans tous les États membres.
- Composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) et en excipients, forme pharmaceutique et effets thérapeutiques identiques à ceux de la spécialité commercialisée.
- Se différenciant d'un État membre à un autre uniquement par :
 - o la version linguistique de la notice et de l'étiquetage,
 - o les spécificités nationales figurant sur le conditionnement extérieur en plus des mentions prévues par l'AMM,
 - o le cas échéant par le contenu du conditionnement effectivement commercialisé (présentation).

L'objectif de l'EMA est de vérifier la conformité des produits circulant *via* la distribution parallèle avec les conditions fixées par la législation communautaire sur les médicaments et par l'autorisation de mise sur le marché du produit. Tous les médicaments circulant sur le marché de l'UE *via* la distribution parallèle doivent respecter les conditions imposées par la législation européenne et par les autorisations de mise sur le marché décrites par le Règlement européen 726/2004 (33). Les médicaments détenant une autorisation de mise sur le marché centralisée peuvent être distribués, sous le même nom, dans tous les États membres, à condition qu'ils respectent les exigences de l'AMM.

Les distributeurs de médicaments du circuit parallèle doivent obtenir de l'EMA une lettre d'autorisation avant d'introduire leur produit sur le marché. Cette lettre atteste de leur inscription à un registre européen qui a pour but de promouvoir la transparence des échanges, de faciliter l'identification de la distribution parallèle, de rendre accessibles ces informations à tous les acteurs concernés (autorités compétentes, titulaires de l'AMM, grossistes, ...) et de faciliter la surveillance du circuit (34).

Une autorisation de distribution en gros et/ou une autorisation de fabrication d'un reconditionnement sont nécessaires pour permettre la distribution parallèle. En effet, le reconditionnement du produit doit être conforme à la législation du pays destinataire et notamment à la langue de ce pays, il en va de même pour la traduction de la notice. Tous les acteurs impliqués, distributeurs parallèles et entreprises de reconditionnement, doivent détenir les autorisations appropriées pour les activités dans lesquelles ils sont engagés. Les activités de reconditionnement peuvent être effectuées soit par le distributeur parallèle, soit par une autre société, à condition que ces sociétés disposent d'autorisations de fabrication valides. Toutes les autorisations doivent être disponibles sur le site Internet de la base de données de la Communauté européenne des autorisations de fabrication et des certificats de bonnes pratiques de fabrication (EudraGMDP) (35).

Les distributeurs parallèles sont autorisés à identifier plus d'une entreprise de reconditionnement dans leur notification de distribution parallèle. Sur l'étiquetage extérieur proposé, le distributeur parallèle ne peut indiquer qu'une seule entreprise de reconditionnement (et éventuellement l'adresse), celle qui est responsable de la libération d'un lot particulier.

Selon les Bonnes Pratiques de Distribution européennes, les médicaments réétiquetés ou reconditionnés dans le cadre de la distribution parallèle doivent être conformes à toute législation ou Directive nationale spécifique concernant le(s) numéro(s) de lot devant figurer sur les emballages commercialisés distribués en parallèle (36). Au minimum, l'emballage extérieur ne doit comporter qu'un seul numéro de lot, attribué par le commerçant parallèle. Ce numéro de lot doit comporter deux éléments :

- Le numéro de lot de l'emballage d'origine,
- Un code unique identifiant le cycle de reconditionnement/ré-étiquetage.

Toute dérogation à cette approche doit être présentée à l'autorité de contrôle et autorisée par celle-ci. La traçabilité entre le numéro de lot original et le numéro de lot du commerçant parallèle doit être documentée dans les dossiers de reconditionnement du fabricant. De plus, le numéro de lot apparaissant sur l'emballage primaire (par exemple sur le blister) pendant l'opération de reconditionnement doit être identique à celui appliqué au conditionnement extérieur du produit reconditionné/réétiqueté. L'ANSM publie sur son site une liste des spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une demande de distribution parallèle (37).

Le circuit d'importation parallèle, lui, concerne les médicaments ayant reçu une AMM nationale (38). L'importation parallèle est autorisée par l'autorité nationale compétente de l'État

membre d'importation sur la base de la similarité avec le produit distribué dans l'État membre de destination par le titulaire de l'AMM.

Pour être commercialisé dans l'UE, le médicament d'importation parallèle doit disposer d'une autorisation spécifique d'importation parallèle (AIP) délivrée par l'agence du médicament (en France, l'ANSM) (39).

Le Code de la Santé publique précise que (40) : « *Lorsqu'une entreprise envisage d'assurer la distribution parallèle en France d'une spécialité pharmaceutique au sens de l'article L. 5124-13-2, elle informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de cette intention et transmet au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé la notification de distribution parallèle émise par l'Agence européenne des médicaments en application du o de l'article 57 du règlement 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.* ». L'autorisation d'importation parallèle est donnée pour 5 ans (39).

L'importation sera jugée conforme si la composition quantitative et qualitative en principes actifs et en excipients, la forme pharmaceutique et les effets thérapeutiques de la spécialité importée sont identiques à ceux de la spécialité déjà autorisée par l'ANSM. Les excipients peuvent néanmoins différer ou être présents dans des quantités différentes, à condition que cela n'ait aucune incidence thérapeutique et n'entraîne pas de risque pour la santé publique. Tout opérateur intervenant dans le circuit du médicament suivant l'importation parallèle doit être autorisé en tant qu'établissement pharmaceutique.

1.3.2 Impact du commerce parallèle européen

En France, les produits d'importation parallèle proviennent essentiellement du Royaume-Uni, d'Espagne, d'Italie et du Portugal. Toutefois, d'après le LEEM, la France reste surtout un pays d'exportation parallèle, représentant 31,6 milliards d'euros en 2019, les prix des médicaments y étant généralement inférieurs à ceux pratiqués dans les autres pays de l'UE (41).

En 2016 (Figure 4), la part de marché des importations parallèles des produits pharmaceutiques dans les principaux États membres importateurs variait entre 1,6 % en Belgique et 25,5 % au Danemark selon la Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA) (31).

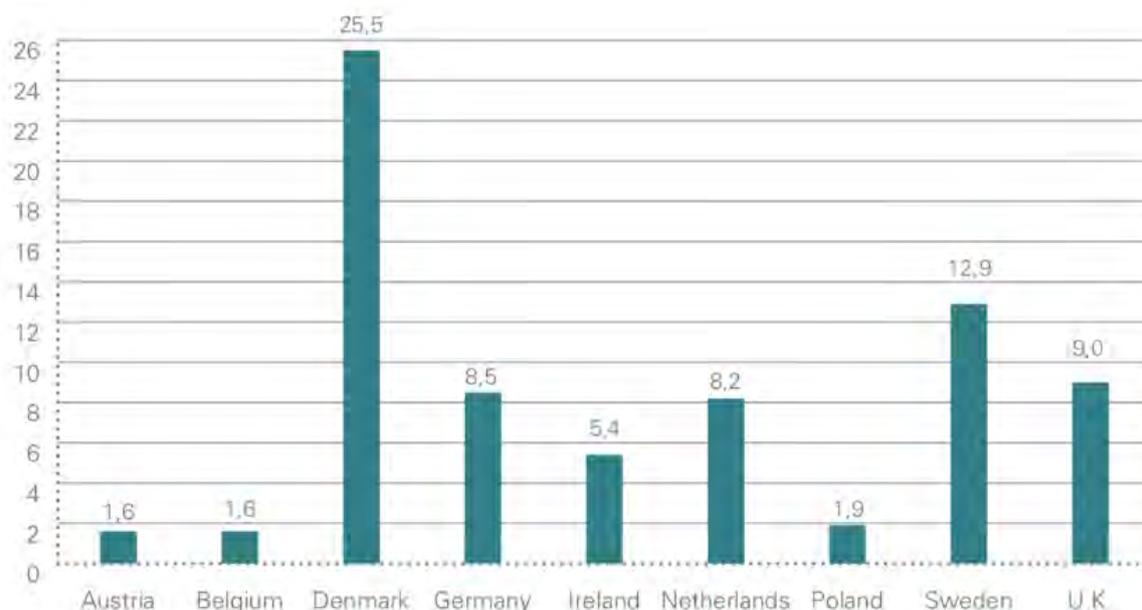


Figure 4 : Estimation des parts de marché des importations parallèles dans les principaux États membres importateurs de l'UE en 2016, source EFPIA

Ces données sont juxtaposables aux données de 2019, où la part des médicaments provenant du commerce parallèle atteint de nouveau 25% du marché des médicaments en ville, comme au Danemark (Figure 5) (41).

35 LE COMMERCE PARALLÈLE DANS LE MARCHÉ EUROPÉEN EN 2019

(en % du marché ville et en millions d'euros)

Source : EFPIA

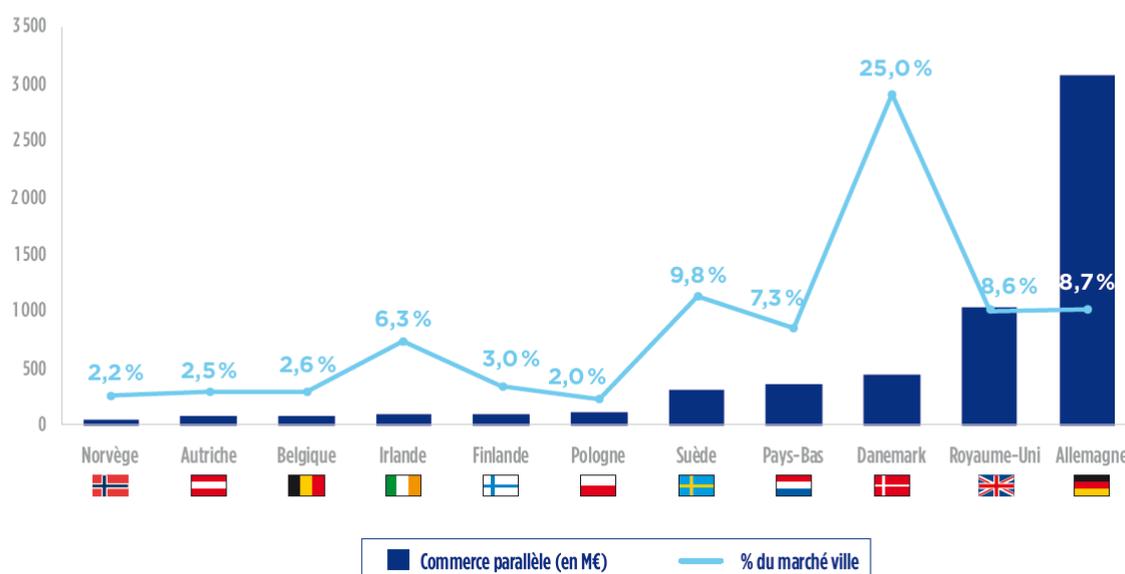


Figure 5 : Le commerce parallèle dans le marché européen en 2019, sources EFPIA et LEEM

En 2009, la part de marché du circuit parallèle était estimée à 5,2 milliards d'euros d'après l'EFPIA et son évolution est stable (estimée à 5,6 milliards d'euros en 2019 d'après le LEEM) (41,42).

Cette pratique, qui a été examinée et confirmée par la Cour de justice de l'Union européenne, est citée parmi les mécanismes susceptibles de réduire les prix sur les marchés de vente (30). Cependant, d'après une étude de Kanavos et al. publiée en 2010 et analysant les prix dans six États membres de l'UE, le commerce parallèle n'a pas d'effet significatif sur le prix de vente final, c'est-à-dire que la différence de prix profite essentiellement aux intermédiaires (43). Cette conclusion est partagée par l'analyse du LEEM réalisée en 2022, confirmant que le commerce parallèle ne profite qu'aux intermédiaires, quant aux patients, ils sont exposés à des ruptures d'approvisionnement sur le marché français (41). Cette situation représente une aubaine pour les trafiquants, qui exploitent la complexité du circuit du commerce parallèle européen pour l'infiltrer *via* de multiples sociétés écrans et rechercher de nouveaux bénéficiaires.

2. État des lieux du trafic de faux médicaments et autres produits de santé dans le monde

2.1 Exemples de faux médicaments dispensés par des pharmacies hospitalières européennes

2.1.1 Vols dans les pharmacies hospitalières italiennes

Entre 2006 et 2014, une pharmacie hospitalière italienne sur dix a été victime de vols de médicaments, avec une perte évaluée entre 250 000€ et 330 000€ par vol (44). Voilà qui dresse le tableau inquiétant du possible trafic de produits médicaux falsifiés en Europe. En tout, entre 2011 et 2013, la perte économique totale s'élevait à plus de 18 millions d'euros pour les pharmacies hospitalières italiennes.

Les médicaments ciblés principalement par ces vols étaient les anticancéreux, suivis par les immunosuppresseurs et les médicaments dérivés du sang, tous ayant pour point commun un prix élevé. En effet, les différences de prix pour un même médicament pratiquées au sein de différents pays de l'UE ont fait de l'Italie (où les prix des médicaments remboursés par l'État sont négociés directement avec les industriels) un pays propice à l'exportation par les trafiquants de médicaments volés à destination de l'Allemagne, du Royaume-Uni ou des Pays-Bas où les prix sont plus élevés (4).

Les points faibles du circuit hospitalier italien s'avèrent être le transport et le stockage dans les hôpitaux. Les produits volés ont été réintroduits dans le circuit de distribution européen *via* des grossistes non autorisés liés à des organisations criminelles italiennes. Ces grossistes frauduleux basés à Chypre, en Grèce et dans plusieurs pays d'Europe de l'Est produisaient de fausses factures pour prétendre revendre (et ainsi blanchir) les produits volés à des opérateurs économiques autorisés en Italie et à Malte (44). Ces derniers ont profité des faiblesses du système des importations parallèles et du manque de mesures contrôlant les bonnes pratiques de distribution. Un schéma réalisé par l'organisation *Transcrime* illustre le devenir potentiel des médicaments volés au sein de l'UE et hors de l'UE (Figure 6). Les vols ont eu lieu de préférence dans les hôpitaux de grande taille, avec un roulement important et une surveillance plus difficile du personnel. Les régions les plus touchées par les vols sont également les régions où la présence de la mafia italienne est la plus importante (45).

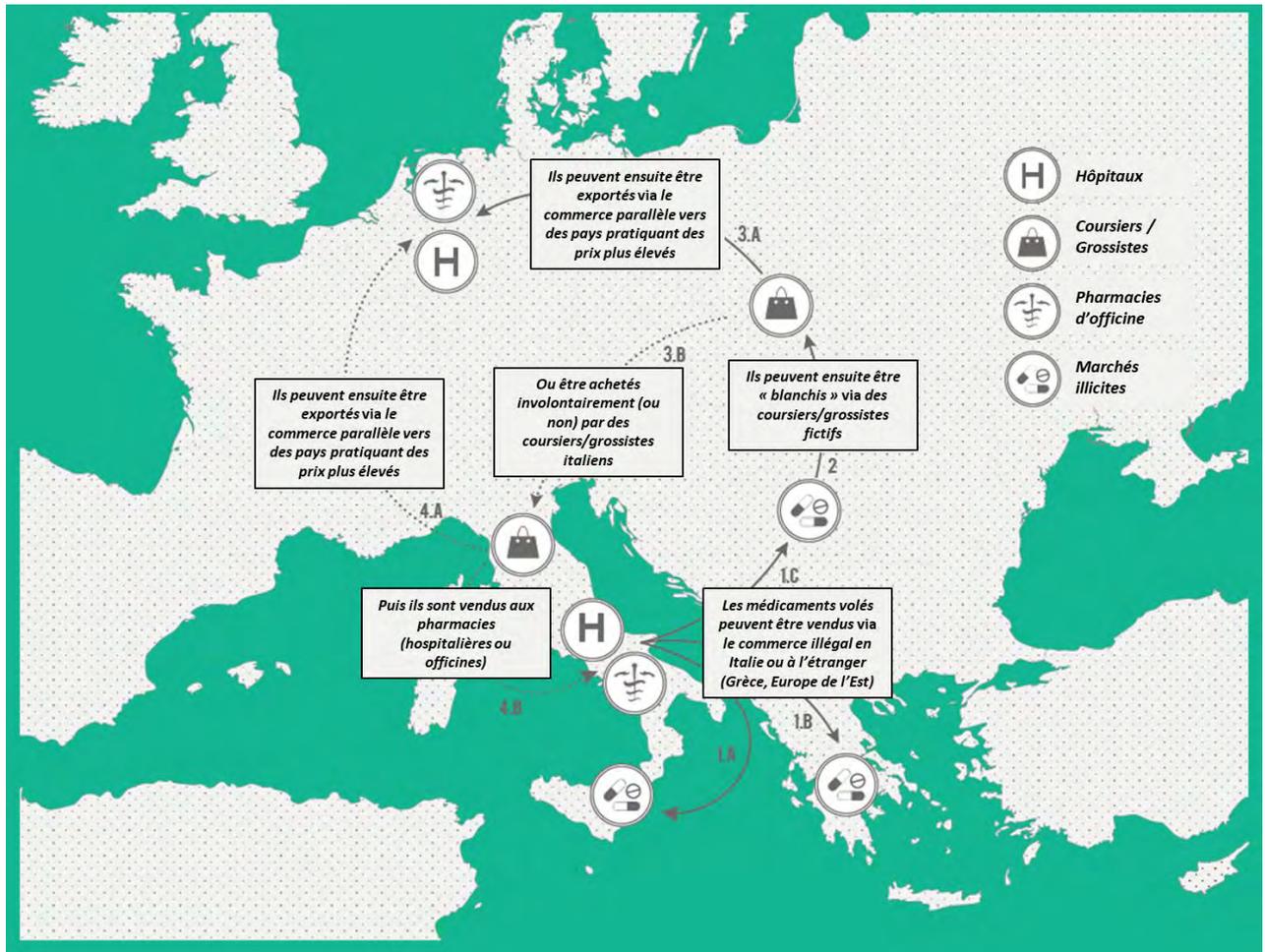


Figure 6 : Destinations possibles des médicaments volés dans les hôpitaux italiens, source : *Transcrime Research in Brief*, mars 2015

Ces vols dévoilent par leur ampleur, un trafic organisé, constitué de criminels capables d'identifier, de voler, de stocker et transporter les médicaments les plus chers du marché, au courant des problématiques et des failles du système de distribution légal du médicament en Europe, exploitant les faiblesses des importations parallèles sans vergogne.

2.1.2 L'opération Volcano

En réponse à ces nombreux vols, l'agence du médicament italienne (*Agenzia Italiana del Farmaco*, AIFA) a mis en place un dispositif de surveillance pour retrouver la trace des médicaments volés. Ce dispositif a été développé dès 2013 en collaboration avec l'industrie pharmaceutique italienne, représentée par l'association des entreprises du médicament italienne (*Associazione delle imprese del farmaco* (FARMINDUSTRIA)), l'association représentant les opérateurs économiques et logistiques du domaine de la santé (*Associazione Operatori Commerciali e Logistici* (ASSORAM)), la police italienne (*Carabinieri NAS*) et le ministère de la Santé (14).

L'objectif principal de cette opération était de partager entre tous ces acteurs les informations concernant les produits volés : numéro de lot, dénomination commune internationale (DCI), fabricant, etc. Ainsi, il a été possible d'enquêter et de comprendre les stratégies mises en place par les trafiquants à la suite des nombreux vols constatés en Italie. Plusieurs hypothèses ont été envisagées sur le sort réservé aux produits médicaux volés : revendus sur le marché noir (italien, européen, extra-européen, ou sur Internet), ou réinfiltrés dans le circuit de distribution légal italien ou européen. L'hypothèse la plus probable retenue par l'AIFA a été la ré-infiltration potentielle du circuit de distribution légal européen. Une surveillance particulière a été mise en place en mettant à contribution les outils de la police italienne, des industriels et de l'AIFA, avec notamment la diffusion en Europe d'une liste noire (« *blacklist* ») contenant les informations des médicaments volés.

C'est ainsi qu'un premier signal fut détecté en Allemagne le 30 mars 2014 par un distributeur importateur parallèle allemand. Ce dernier alerta le fabricant (Roche) après avoir reçu un flacon de *trastuzumab* (HERCEPTIN®) 150 mg défectueux en provenance d'un grossiste du Royaume-Uni *via* le système des importations parallèles. Le fabricant alerta à son tour l'AIFA en temps réel puisque le numéro de lot du médicament en question faisait partie de la liste noire. Au total, trois numéros de lots étaient concernés. Les contrôles analytiques menés sur les flacons en provenance du Royaume-Uni ont montré que le numéro de lot du flacon ne correspondait pas à celui de l'emballage secondaire, certains produits étaient partiellement sous forme liquide alors qu'il s'agit normalement d'une poudre à reconstituer, des résidus de produit ont été observés sur l'extérieur de certains flacons et d'autres semblaient déjà avoir été ouverts puis refermés.

En utilisant les outils mis en place par l'AIFA, il a été possible de relier ces numéros de lots à un vol de camion en Italie. Les flacons volés ont été réintroduits dans le circuit de distribution légal sous une fausse identité par des opérateurs non autorisés. Les autorités compétentes nationales des pays membres ont effectué des saisies en Allemagne, en Finlande et au Royaume-Uni. Ces dernières ont permis de découvrir que plusieurs médicaments identifiés comme volés en Italie étaient concernés (notamment le *pemetrexed* (ALIMTA®) et l'*infiximab* (REMICADE®)), tous réintroduits dans le circuit légal européen avec des fausses informations sur leur provenance. Les grossistes non autorisés participant à ce circuit ont été identifiés, principalement basés en Europe de l'Est (Roumanie, Hongrie, Slovaquie, Slovénie...). En éditant des documents frauduleux sur l'origine du médicament, ces opérateurs réussissaient à blanchir leur marchandise en la revendant à des grossistes autorisés italiens. Ces derniers pouvaient ensuite

les exporter au sein de l'UE *via* le circuit de distribution légal. En effet, les Bonnes Pratiques de Distribution européennes obligent seulement les grossistes à vérifier l'identité de leur fournisseur direct, ainsi les grossistes européens pouvaient se contenter du certificat d'autorisation des grossistes italiens (46).

Les enquêtes montrèrent par la suite que ces réseaux de distribution clandestins se sont développés dans d'autres pays membres de l'UE (par exemple une filière Roumanie-Malte a été découverte) et concernaient plusieurs types de médicaments falsifiés : *trastuzumab* (HERCEPTIN[®]), *peginterferon alfa-2a* (PEGASYS[®]), *bévacizumab* (AVASTIN[®]) (5). Au total, entre 2013 et 2015, l'opération Volcano a abouti à l'arrestation de plus de 60 trafiquants et à la réduction nette des vols dans les pharmacies hospitalières italiennes (passant de 3 vols par semaine jusqu'en mai 2014 à zéro vol en juin 2014) (5).

L'AIFA a également établi une liste des médicaments disponibles uniquement à l'hôpital à surveiller en collaboration avec les fabricants (Annexe 1). Ces produits sont normalement vendus directement aux hôpitaux sans passer par un grossiste, ainsi tout grossiste proposant ces médicaments à la vente doit être considéré comme suspect et provoquer le déclenchement d'une enquête.

Malgré le succès de l'opération Volcano, une résurgence de vols dans les pharmacies italiennes a eu lieu dès 2017, les trafiquants ayant adapté leurs méthodes après cette opération d'envergure, en ciblant par exemple d'autres pays membres de l'UE. Trois organisations principales adoptées par les trafiquants se distinguent (Tableau 1) (47) :

- **Une filière spécialisée**, ciblant spécifiquement des maillons de la chaîne de distribution protégés : plateformes logistiques centralisées, transports sécurisés, Cette méthode d'organisation vise des produits onéreux, principalement des médicaments de la réserve hospitalière. Les produits sont ensuite préférentiellement distribués vers les pays pauvres. Par exemple, des produits en provenance de la plateforme logistique DELPHARMA, volés en 2019, ont été retrouvés en vente sur Internet et sur certains marchés en Égypte, Turquie, Inde et Ukraine (5).
- **Une criminalité organisée**, s'attaquant surtout à des maillons de la chaîne de distribution peu sécurisés (vol de cargo, cambriolage de pharmacie hospitalière). Cette organisation cible principalement les médicaments onéreux hospitaliers, mais aussi les médicaments officinaux, y compris les médicaments en vente libre. Les produits sont exportés *via* le système de distribution parallèle, par le biais d'opérateurs tiers étrangers

(Égypte) ou de grossistes non autorisés dans l'UE. C'est ainsi que des médicaments volés dans des PUI de la région Calabraise en mai 2019 ont été réinjectés dans le circuit de distribution parallèle européen par un opérateur égyptien.

- **Une criminalité locale**, subtilisant de petites quantités de produits par le biais de contacts internes aux structures cibles (vols directement dans des services hospitaliers, vols d'échantillons, perte de marchandise pendant le transport). Ce type d'organisation s'intéresse aux médicaments dits « de confort » et d'usage courant (produits dopants, stéroïdes, toxine botulinique), se revendant facilement sur les marchés noirs locaux, ou sur Internet.

En 2019, un sondage a été organisé par l'AIFA à destination des États membres de l'UE, en collaboration avec le groupe d'experts européen, concernant les mesures de sécurité pour les produits médicaux (47). Ce sondage a révélé que cinq pays indiquent avoir subi plus de 30 vols par an de produits pharmaceutiques : l'Italie, la Belgique, la France, l'Espagne et la Suède. Ceci démontre qu'un système efficace de surveillance et d'alerte concernant le trafic de produits médicaux falsifiés doit être mis en place et renforcé par l'UE dans tous les États membres, à l'instar de celui organisé en Italie.

Tableau 1 : Méthodes d'organisation des trafiquants mises en place à la suite de l'opération Volcano, selon l'AIFA, 2019

	Circuit spécialisé	Criminalité organisée	Criminalité locale
Maillon de la chaîne détourné	Plateformes logistiques centralisées, transports sécurisés	Cambriolage de PUI, transport standard	Services hospitaliers, vol d'échantillons, pertes de cargaison
Produits ciblés	Médicaments onéreux (réserve hospitalière principalement)	Médicaments onéreux (réserve hospitalière et officine), médicaments en vente libre	Médicaments facilement revendables (stéroïdes, produits dopants) à forte demande
Destination	Pays pauvres, vente sur Internet	UE via le circuit de distribution parallèle, pays pauvres	Marché noir local, Internet, circuit de distribution parallèle

2.1.3 Ailleurs en Europe

Une étude menée par Mackey et al. a analysé les signalements de médicaments falsifiés retrouvés dans le circuit légal de distribution à travers le monde, à partir de la base de données des incidents liés aux produits falsifiés (*Counterfeit incident System database*, CIS), de l'Institut de sécurité des produits pharmaceutiques (48). D'après la base de données, 69 pays ont rapporté

de tels incidents, les cinq premiers étant la Chine, le Pérou, l'Ouzbékistan, la Russie et l'Ukraine (Figure 7). Le nombre d'incidents déclarés diminue d'autant qu'augmente le revenu national brut par habitant.

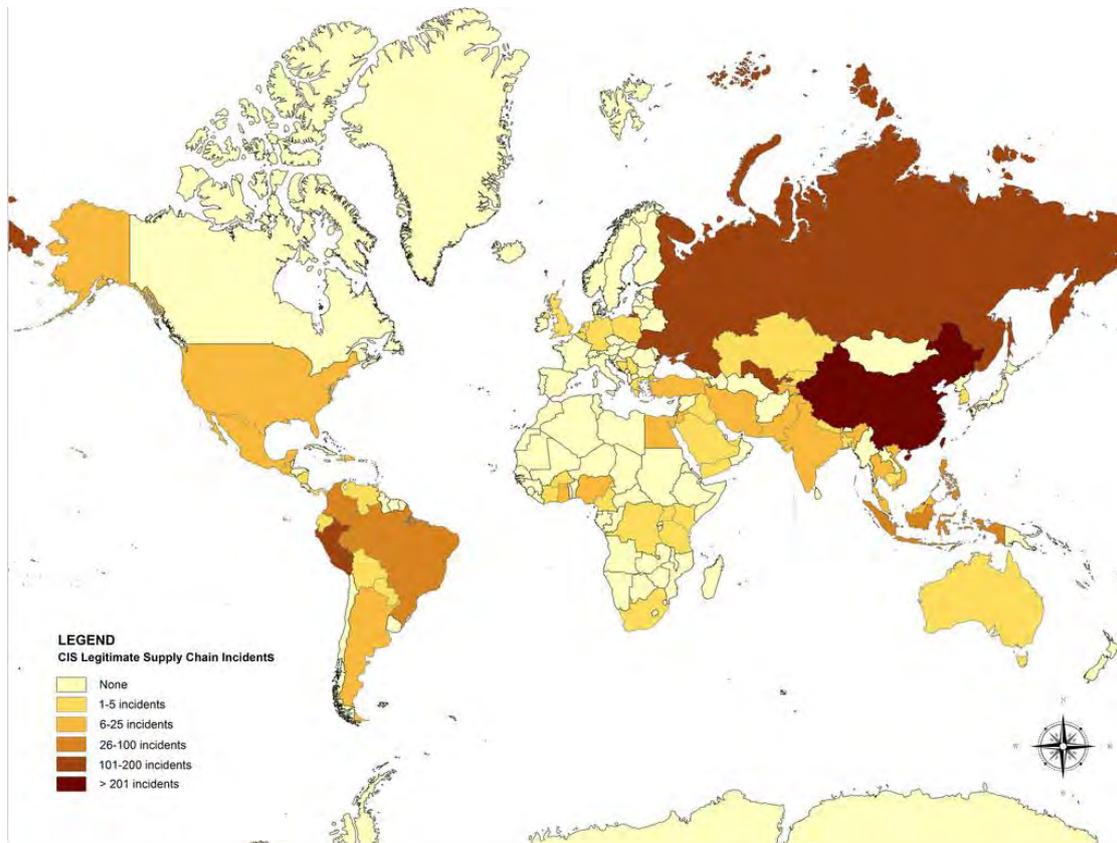


Figure 7 : Carte du monde des incidents de médicaments falsifiés répertoriés par le CIS, source : Tim K. Mackey et al., *Counterfeit Drug Penetration into Global Legitimate Medicine Supply Chains: A Global Assessment* (48)

En Europe, l'étude d'impact de la Directive *médicaments falsifiés* réalisée par la Commission européenne a estimé la prévalence des médicaments falsifiés par rapport à l'ensemble des médicaments du marché européen à 0,005% (3). Le rapport d'impact de la Directive, publié en 2015, avertit toutefois que, si cette prévalence est relativement faible par rapport à celle des autres régions du monde, une tendance à la hausse de la présence des produits falsifiés dans le circuit européen légal est observée depuis 2012 (2 cas rapportés en 2012 contre 12 en 2013 et 5 en 2014) (49). En effet, une étude hongroise de Vajda et al. publiée en 2021, estime que cette part des médicaments falsifiés pourrait être extrapolée à 0,01% des produits médicaux dispensés *via* le circuit légal en 2020, en se basant sur les données nationales (50).

Cette infiltration du trafic dans le circuit légal a abouti à la mise en place de plusieurs outils au niveau européen, notamment la Directive *médicaments falsifiés* (présentée au paragraphe 3.2.2).

Le circuit des produits de santé dans les pharmacies et établissements de santé et les possibles points d'infiltration de produits falsifiés *via* les importations parallèles, ont pu être schématisés (Figure 8) lors du deuxième congrès mondial sur la lutte contre la contrefaçon et le piratage, organisé à Lyon en novembre 2005 par INTERPOL, l'Organisation Mondiale des Douanes (OMD) et l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) (51) :

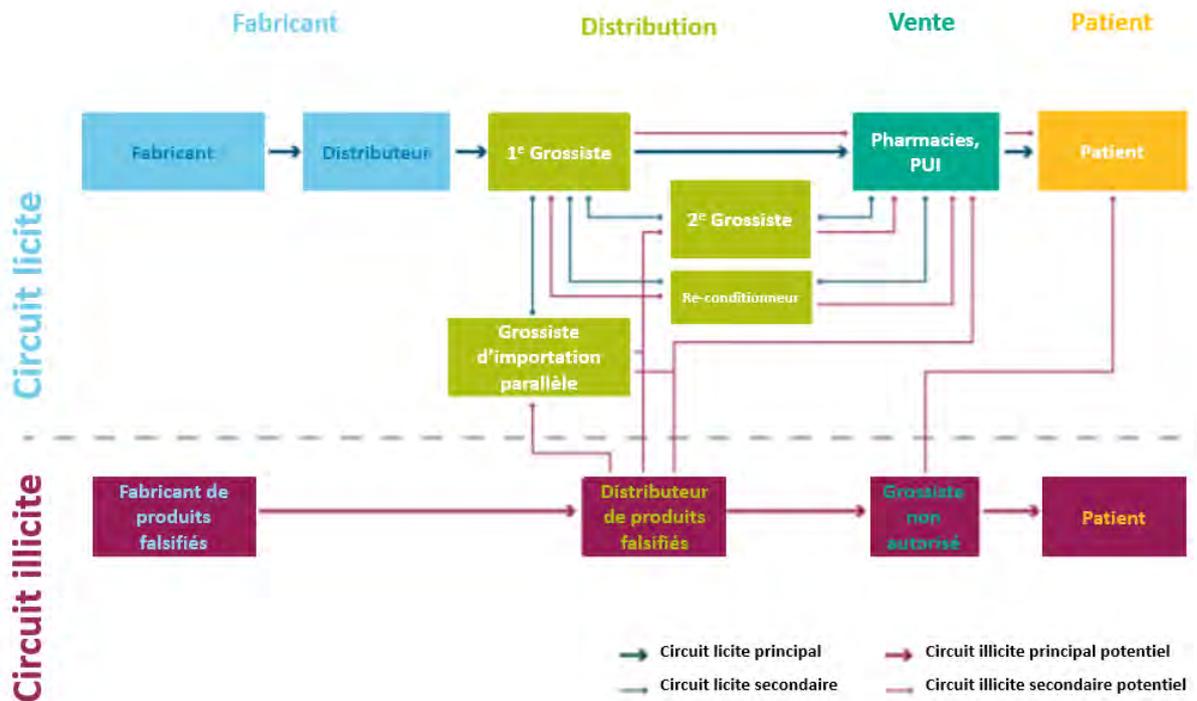


Figure 8 : Chaîne d'approvisionnement des produits de santé et points d'accès potentiels des produits falsifiés, source : C. J. Shaw, Second Global Congress for Combating Counterfeiting, Lyon, France, novembre 2005

En 2017, une étude menée par l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux allemand (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)*) recense les cas de médicaments falsifiés observés en Allemagne (52). Les alertes concernent principalement des médicaments coûteux (traitements des hépatites B et C, du VIH, de la mucoviscidose) ainsi que les médicaments traitant les dysfonctionnements érectiles, confortant les tendances relevées par l'OCDE (2).

En 2014, la BfArM émet une mise en garde concernant des gélules en provenance de Roumanie de *sunitinib* (SUTENT®), un inhibiteur de protéines kinases indiqué notamment dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales et du cancer du rein avancé ou métastatique (53). Ces gélules portaient les numéros de lots suivants : U299B, U674C, U049C, U977C. Elles ont été découvertes chez deux importateurs parallèles lors du contrôle des produits à la réception.

Leur présentation se distinguait par plusieurs éléments de celle des gélules de *sunitinib* fabriquées par l'entreprise Pfizer : inscription du logo sur le film de fermeture des flacons, couleur des gélules (roses et non couleur caramel (pour le dosage 50 mg) ou couleur caramel et orangé (25 mg)), taille supérieure des gélules, etc. Après analyse des gélules falsifiées, certaines contenaient une poudre blanche au lieu de granulés orange et ne contenaient pas de *sunitinib*.

Dans un deuxième exemple, la BfArM a été informée en 2015, *via* les autorités bavaroises et le système d'alerte rapide de l'UE (cf. paragraphe 3.2.2.5.1), de l'introduction potentielle en Allemagne de *pegfilgrastim* (NEULASTA®) falsifié (52). Une pharmacie allemande a reçu une offre d'un grossiste néerlandais pour du *pegfilgrastim* en quantité inhabituellement importante à un prix plus bas que celui du marché allemand. L'offre écrite contenait des photos du médicament, en apparence authentique et le numéro de lot correspondait à un lot mis sur le marché français. En raison de ses quantités et prix proposés suspects, cette offre a été signalée aux autorités de surveillance allemandes et la BfArM a publié une alerte en mars 2015 (54). Par la suite, l'enquête a révélé que le grossiste néerlandais n'avait reçu qu'une offre écrite avec photos d'un grossiste slovaque sans avoir passé de commande. D'autres offres ont été découvertes chez des grossistes slovaques avec des numéros de lot identiques à l'offre allemande, ainsi que des lots fictifs. La chaîne d'approvisionnement passait ainsi par plusieurs grossistes européens, au total 16 distributeurs parallèles potentiels ont été identifiés (en République Tchèque, Pays-Bas, Royaume-Uni, Danemark, Hongrie, Allemagne, Pologne). Cependant aucun produit n'a pu être saisi, les auteurs évoquent la possibilité que cette opération ait pu être un essai de nouveau modèle commercial n'ayant pas abouti pour les trafiquants.

La liste des cas de médicaments falsifiés signalés par la BfArM est présentée ci-dessous (Tableau 2). L'étude conclut que, même si le nombre d'alertes relevées au sein de la chaîne de distribution légale reste faible (18 cas rapportés entre 2013 et 2017), des mesures doivent être mises en place pour renforcer la sécurisation de la chaîne, à l'instar de la Directive européenne *Médicaments falsifiés* (55). Les auteurs recommandent une transparence complète sur la chaîne d'approvisionnement du produit (de sa fabrication à sa dispensation) pour minimiser les risques de fraude *via* le commerce parallèle européen.

Tableau 2 : Liste des cas de médicaments falsifiés relevant de la compétence de la BfArM et présentant un lien avéré ou potentiel avec l'Allemagne, source BfArM

Année	Pays d'origine	Princeps	DCI	Découverte
2017	Bulgarie	Xeplion150 mg LP [®]	<i>Palipéridone</i>	Contrôle de l'entrée de marchandises chez des importateurs parallèles en Allemagne, marchandises de pays tiers probablement reconditionnés illégalement
2017	France, Danemark, Mexique, présentation allemande	Omnitrope 15 mg/1,5 ml [®]	<i>Somatotropine</i>	Particulier, chaîne d'approvisionnement présumée illégale
2017	Portugal, produit de présentation allemande	Harvoni 90 mg/400 mg [®]	<i>Lédipasvir/sofosbuvir</i>	Pharmacie allemande, probablement marchandise reconditionnée en provenance d'un pays tiers
2017	Présentation allemande	Epclusa 400 mg/100 mg [®]	<i>Velpatasvir/sofosbuvir</i>	Offre de grossistes allemands
2016	Présentation turque, commerce illégal, vente sur Internet	Norditropin SimpleXx 15 mg/1,5 ml [®]	<i>Somatotropine</i>	Particulier
2016	Présentation roumaine	Viread 245 mg [®] et Truvada 245 mg/200 mg [®]	<i>Ténofoviridisoproxil et ténofoviridisoproxil/emtricitabine</i>	Plusieurs États membres
2016	Présentation grecque	Cialis 20 mg [®]	<i>Tadalafil</i>	Deux pharmacies grecques, commerce parallèle possible mais pas d'exportation vers l'Allemagne
2015	Présentation allemande, Turquie	Petnidan 50 mg/ml [®]	<i>Ethosuximide</i>	En pharmacie turque, pas d'exportation vers l'Allemagne prouvée
2015	Présentation anglaise	Viagra 100 mg [®]	<i>Sildénafil</i>	Douane italienne, commerce parallèle possible, pas d'exportation vers l'Allemagne prouvée
2015	Présentation polonaise	Pulmozyme 2500 U./2,5 ml [®]	<i>Dornase alpha</i>	Contrôle de l'entrée de marchandises chez des importateurs parallèles en Allemagne
2015	Présentation grecque	Viread 245 mg [®]	<i>Ténofoviridisoproxil</i>	Contrôle de l'entrée de marchandises chez des importateurs parallèles en Allemagne
2015	Présentation allemande	Neulasta 6 mg [®]	<i>Pegfilgrastim</i>	Offre écrite en Allemagne
2015	Présentation italienne, Inde	Cialis 20 mg [®]	<i>Tadalafil</i>	Italie, importation parallèle possible, mais pas d'exportation en Allemagne prouvée
2015	Vol chez un grossiste allemand	Sildaristo [®]	<i>Sildénafil</i>	Introduction possible du produit original dans la chaîne de distribution légale mais pas de preuve concrète
2014	Présentation italienne	Cialis 20 mg [®]	<i>Tadalafil</i>	Importation parallèle aux Pays-Bas, pas d'exportation en Allemagne prouvée
2014	Présentation roumaine	Sutent 25 mg et 50 mg [®]	<i>Sunitinib</i>	Contrôle à l'entrée des marchandises chez l'importateur parallèle
2014	Présentation anglaise	Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml [®]	<i>Somatotropine</i>	Réclamation auprès d'un pharmacien à Berlin, trafic illégal, commerce sur Internet
2013	Présentation bulgare	Pegasys 180 microgrammes/0,5 ml [®]	<i>Interféron alfa-2a pégylé</i>	Contrôle de la réception des marchandises chez l'importateur parallèle

2.2 Dispositifs médicaux falsifiés en Europe : exemple de dispositifs médicaux implantables (DMI) falsifiés utilisés dans les hôpitaux publics espagnols

Une affaire espagnole de DMI falsifiés illustre la façon dont la corruption de professionnels de santé et de l'industrie a permis d'introduire dans le circuit légal des produits falsifiés et donc de mettre en danger des patients. Entre 2007 et 2014, la société *Traiber* a versé des pots-de-vin à 47 chirurgiens exerçant dans des établissements privés et publics en échange de la pose de DMI (prothèses de genou, de hanche, du rachis...) (56). Au total, plus de 5 000 prothèses ont été implantées alors que l'entreprise et les médecins savaient qu'elles présentaient des défauts de qualité. Le centre hospitalier le plus impliqué a déboursé 2,97 millions d'euros pour ces prothèses pour la seule année 2007, les commandes étaient passées directement, sans appel d'offres public. Le chef de l'entreprise se servait de son influence auprès de femmes et d'hommes politiques (tels des adjoints au maire) pour faire entrer les prothèses falsifiées dans les blocs opératoires et offrait aux chirurgiens des voyages de luxe et des compensations en nature pour la pose des prothèses et pour acheter leur silence concernant la qualité des produits. Certains documents utilisés pendant le procès révèlent que ce fabricant aurait appliqué ces méthodes dans plusieurs pays de l'UE (Portugal, France, Italie, Allemagne, Grèce, ...).

Le signal d'alerte a été donné aux autorités espagnoles par la responsable technique de l'entreprise. Celle-ci a révélé, par exemple, que *Traiber* achetait les matières premières à des fournisseurs non homologués et que les prothèses étaient vendues sans autorisation sanitaire. Dans les registres de l'établissement, des implants fabriqués en 1998 et utilisés jusqu'en 2014 ont été identifiés alors que leur péremption est de 5 ans. Les prothèses étaient réétiquetées afin de repousser la péremption. Le juge à la tête de l'enquête rappelle dans son rapport que « *les prothèses périmées, sans homologation ou en mauvais état, n'étaient pas implantées dans un bar en plein air ni à l'abri au fond d'un sous-sol. Elles étaient implantées, entre autres, dans un énorme hôpital public [...], par des médecins, dans la plupart des cas, du système public de santé. Il s'agit non seulement d'un problème de possible corruption mais aussi d'une grave mise en danger de la santé des citoyens* ».

2.3 Covid-19 et produits falsifiés : fragilités du circuit hospitalier en situation de crise

2.3.1 Opportunisme et réactivité des trafiquants

2.3.1.1 Trafic de produits médicaux falsifiés relatifs à la pandémie de covid-19

Du 1^{er} janvier 2020 au 1^{er} juin 2021, plus de 1 800 articles de presse ont évoqué les médicaments falsifiés liés à la covid-19 d'après l'Observatoire des Données sur les Maladies Infectieuses (*Infectious Diseases Data Observatory* (IDDO)), soit plus d'une centaine par jour (57). La désorganisation des systèmes de santé nationaux (touchant les pays économiquement développés comme les pays pauvres), les ruptures de stock et la peur provoquées par la pandémie de covid-19 ont profité aux trafiquants, leur permettant à la fois d'infiltrer les circuits de distribution légaux fragilisés et de proposer de prétendus remèdes miracles aux populations se sentant désarmées contre ce virus.

Depuis 2020, l'OMS a émis 21 signalements concernant des produits médicaux falsifiés et près de la moitié d'entre eux, 9 signalements, portent sur des médicaments ou dispositifs médicaux en lien avec la pandémie de covid-19 (Tableau 4) (58). Bien que ne disposant pas d'AMM pour traiter la covid-19, une alerte fait état de la falsification de la *chloroquine*. Quatre alertes concernent des vaccins falsifiés contre la covid-19, usurpant l'identité de divers fabricants : AstraZeneca, Pfizer et BioNTech, Serum Institute of India (COVISHIELD®). Ces produits ont été signalés en Afrique (Tchad, Nigeria, République Démocratique du Congo), Asie (Inde, Myanmar, Iran) et en Amérique Centrale (Mexique). Ils ont été pour la plupart retrouvés chez des particuliers, ou distribués *via* un circuit illicite. À noter que le *remdesivir* a également été retrouvé dans des hôpitaux ainsi qu'en vente sur Internet, il s'agissait de la forme injectable du médicament, du fabricant Gilead, identifiée au Mexique avec des numéros de lots différents (Tableau 3).

L'efficacité de la *chloroquine* dans le traitement de la covid-19 n'a pas été démontrée et, en 2020, son utilisation est déconseillée par l'OMS quel que soit le stade de la maladie à la lumière des résultats de l'essai Solidarity (59). Mais ceci illustre le fait que les trafiquants exploitent la peur et les fausses informations pour vendre leurs produits, détournant les patients d'une prise en charge médicale sécurisée, efficace et de qualité.

Tableau 3 : Alerte OMS n°4/2021 concernant du remdesivir falsifié

ProductName	remdesivir injection100mg/20ml (5mg/ml)	
Stated manufacturer	GILEAD	
Stated active ingredient	remdesivir	
Batch / Lot	EN2005A2-B	EN2009D7-Q
Exp date	06/2023	Non stated
Packaging language	English	Non stated
Identified in	Mexico	Mexico

Les allégations mensongères et « *fake news* » relayées par les médias participent au développement du trafic de médicaments falsifiés. Une étude de Niburski et al. montre que la promotion par Donald Trump, alors Président des États-Unis, de médicaments non approuvés dans le traitement de la covid-19 en avril 2020 a été suivie d’une augmentation de 200 % des achats de ces médicaments (*hydroxychloroquine, azithromycine, chloroquine* et *remdesivir*) sur les plateformes de commerce en ligne (60).

Une opération menée par INTERPOL en mars 2021 a également permis de démanteler un réseau de trafic de faux vaccins entre la Chine et l’Afrique du Sud (61). En Chine, un site de fabrication de vaccins falsifiés avait été découvert par les autorités, conduisant à l’arrestation de 80 trafiquants et à la saisie de plus de 3 000 vaccins sur le site. L’équivalent de 2 400 doses de vaccins falsifiés appartenant à ce même réseau ont été identifiées par les autorités sud-africaines dans un entrepôt du pays.

Tableau 4 : Alertes des produits médicaux falsifiés depuis 2020, OMS (mise à jour le 24/08/2022)

Date	N°	Alerte	En lien avec la covid-19	Zone de signalement	Opérateurs concernés
09/03/20	1/2020	Falsified antimalarials displaying an outdated WHO Essential Drugs Program logo	Non	Tchad, Cameroun, Nigeria	
12/03/20	2/2020	Medical Product Alert N°2/2020: Falsified HIV rapid diagnostic tests	Non	Guyana, Kenya	Particuliers
31/03/20	3/2020	Falsified medical products that claim to prevent, detect, treat or cure covid-19	Oui	Non applicable	Non applicable
09/04/20	4/2020	Falsified Chloroquine (Update)	Oui	Burkina Faso, Cameroun, République Démocratique du Congo, France, Nigeria	Particuliers
07/05/20	5/2020	Falsified and contaminated Defibrotide	Non	Argentine, Australie, Lettonie, Malaisie, Arabie Saoudite	Circuit autorisé (Lettonie), grossistes (Singapour, Suisse, Royaume-Uni), particuliers (Australie)
30/10/20	6/2020	Falsified Fluzone® Quadrivalent Influenza Vaccine	Non	Mexique	Pas de données
08/12/20	7/2020	Falsified HARVONI (Ledipasvir/sofosbuvir)	Non	Brésil, Turquie	Particuliers
10/03/21	1/2021	Falsified Vitamin A	Non	Tchad	Pas de données
26/03/21	2/2021	Falsified covid-19 Vaccine BNT162b2	Oui	Mexique	Circuit illicite
10/08/21	3/2021	Falsified CYTOTEC	Non	Cameroun, République Démocratique du Congo, Ghana, Nigeria	Grossistes, particuliers
13/08/21	4/2021	Falsified Remdesivir	Oui	Mexique	Hôpitaux, vente illicite sur Internet, particuliers
31/08/21	5/2021	Falsified COVISHIELD vaccine	Oui	Ouganda, Inde, Myanmar	Particuliers
04/11/21	6/2021	Falsified Pfzier-BioNTech covid-19 Vaccine	Oui	Iran	Circuit illicite
04/11/21	7/2021	Falsified covid-19 Vaccine AstraZeneca	Oui	Iran	Circuit illicite
09/03/22	02/2022	Falsified DESREM (Remdesivir)	Oui	Guatemala, Inde	Pas de données
27/05/22	03/2022	Falsified Intratect (Human normal immunoglobulin)	Non	Brésil, Inde, Bolivie, Égypte	Pas de données
19/08/22	02/2022	Falsified DYSPOREX (Clostridium botulinum type A toxin-haemagglutinin complex)	Non	Jordanie, Turquie, Koweït, Royaume-Uni, Pologne	Pas de données

2.3.1.2 Trafic des équipements de protection individuelle, des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

Les trafiquants ont profité de la crise sanitaire pour inonder le marché mondial de produits falsifiés, là où les fournisseurs autorisés faisaient face à des difficultés d'approvisionnement importantes, voire à des ruptures de stocks. Devant le nombre croissant d'alertes concernant la découverte d'équipements de protection individuelle (EPI) et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) suspects ou falsifiés relatifs à la covid-19, l'OMS a publié une note d'information en mars 2020 pour avertir le public et les professionnels de santé de cette menace (62). Cette note rappelle l'existence d'une liste d'utilisation d'urgence de DMDIV approuvés par l'OMS pour une utilisation clinique et enjoint les utilisateurs à vérifier et comparer les étiquetages de ces produits (nom, référence, date de péremption, notice d'utilisation ...) aux informations publiées par les autorités compétentes (63).

D'après une note de l'OCDE datant de décembre 2020, plus de 70 000 sites Internet frauduleux en rapport avec la covid-19 ont été répertoriés aux États-Unis (64). Ces sites étaient tout aussi bien dirigés vers le grand public que vers les instances et établissements de santé officiels. Ceci a poussé l'administration américaine à mettre en place l'opération « *Stolen Promise 2.0* » en avril 2020 pour lutter contre le trafic de produits médicaux relatifs à la covid-19 (65). Le département de la Sécurité intérieure américain (*Department of Homeland Security* (DHS)), en collaboration avec le fabricant 3M, a ainsi pu démanteler un réseau de trafic de masques falsifiés de type N95, équivalent aux masques FFP2 selon la norme européenne EN 149+A1:2009 (66,67). Plus de 11 millions de masques ont été saisis, tous présentés comme fabriqués par l'entreprise 3M (Figure 9). En un an, cette opération a permis la saisie de plus de 3 000 produits falsifiés (tests diagnostiques, médicaments, masques et EPI) d'une valeur de plus de 54 millions de dollars. Plus d'une centaine de saisies de vaccins falsifiés ont eu lieu dans le cadre de cette opération, représentant une valeur de 3 millions de dollars (65).



Figure 9 : Masques 3M falsifiés, source DHS, 2021

La vigilance des professionnels de santé est indispensable pour sécuriser l’approvisionnement en matériel de protection respiratoire. En France, l’Ordre des Pharmaciens a publié en juin 2020 un document rédigé par les pharmaciens du Service de Santé et de Secours Médical (SSSM) du service départemental d’incendie et de secours (SDIS 21) reprenant les étapes importantes de vérification lors de la commande et la réception de stocks d’EPI (68). La rédaction de ce document fait suite à la découverte de masques FFP2 falsifiés d’origine chinoise. Plusieurs éléments ont alerté les pharmaciens sur l’authenticité de ces produits : l’achat n’avait pas été réalisé par la filière habituelle dans un contexte de tension ; à la réception, l’emballage du produit s’est avéré douteux, des erreurs de normes ont été repérées sur l’étiquetage (Norme KN95 « certifiée » en norme FFP3 au lieu de FFP2) ; enfin la Directive mentionnée sur le certificat de conformité était erronée (Figure 10) (69).

Dans son rapport annuel de 2021, l’office européen de lutte antifraude (OLAF) a rapporté avoir identifié 270 entreprises ayant réalisé de fausses déclarations de conformité au marquage CE (70). Les analyses conduites par l’OLAF ont permis d’arrêter la distribution de plus de 100 millions de produits médicaux falsifiés (ou contrefaits) en 2021.



Figure 10 : Certificat de conformité de masques FFP2 falsifié, source : SDIS 21, juin 2020

En effet, le marquage CE seul ne suffit pas à garantir l'authenticité du produit. Il existe plusieurs directives et règlements européens propres à chaque catégorie de produits qui fixent les exigences relatives à la conception, la fabrication et la mise sur le marché. Une note de la matériovigilance de l'Occitanie, publiée en mai 2020, rappelle que les EPI tels les appareils de protection respiratoire (masques FFP1, FFP2, FFP3) doivent répondre aux exigences du règlement (UE) 2016/425, les DM à la Directive 93/42/CEE ou au règlement (UE) 2017/745 et les DMDIV au règlement (UE) 528/2012 (71). L'Observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques (OMÉDIT) d'Ile-De-France a publié un tableau récapitulatif des normes européennes et internationales à respecter pour les EPI et masques chirurgicaux (Tableau 5, Tableau 6) (67).

Tableau 5 : Normes à respecter pour les appareils de protection respiratoire, source : OMEDIT Ile-de-France

Masques	Définition	Statut	Types	Durée utilisation*	Norme harmonisée Européenne	Normes étrangères équivalentes (équivalent : NF EN 149)
 <p>Appareil de protection respiratoire</p>	<p>Destiné à protéger celui qui le porte contre l'inhalation de gouttelettes et des particules en suspension dans l'air pouvant contenir des agents infectieux. Se présentent sous différentes formes : masques à plis, masque coque, masque bec de canard. <i>En pratique utilisation dans les services d'urgence, d'accueil de patients COVID-19, soins critique</i></p>	<p>Equipement de protection individuel – EPI</p>	<p>FFP1 filtrant au moins 80 % des aérosols (fuite totale vers l'intérieur < 22 %)</p> <p>FFP2 filtrant au moins 94 % des aérosols (fuite totale vers l'intérieur < 8 %)</p> <p>FFP3 filtrant au moins 99 % des aérosols (fuite totale vers l'intérieur < 2 %)</p>	<p>8h</p>	<p>NF EN 149 : 2001+A1:2009</p>	<p>Norme américaine NIOSH 42 CFR 84 (N95, P95 et R95 / N99, N100, P99, P100, R99, R100)</p> <p>Norme chinoise GB2626-2006 (KN95 ainsi que KP95 / KN100 ainsi que KP100)</p> <p>Norme australienne et néozélandaise AS/NZS 1716:2012 (P2 / P3)</p> <p>Norme coréenne KMOEL -2017-64 (1ère classe)</p> <p>Norme japonaise Japan JMH/LW-Notification 214, 2018 (DS2, DL2 / DS3, DL3)</p> <p>Norme brésilienne ABNT/NBR 13698:2011 (PFF2 / PFF3)</p> <p>Norme mexicaine NOM-116-2009 (N95, P95, R95 / N99, N100, P99, P100, R99, R100)</p>

Tableau 6 : Normes à respecter pour les masques chirurgicaux et non sanitaires, source : OMEDIT Ile-de-France

Masques	Définition	Statut	Types	Durée utilisation*	Norme harmonisée Européenne	Normes étrangères équivalentes (équivalent : NF EN 14683)
 <p>Masque chirurgical</p>	<p>Destiné à éviter la projection vers l'entourage des gouttelettes émises par celui qui porte le masque. Protège également celui qui le porte contre les projections de gouttelettes émises par une personne en vis-à-vis. Ne protège pas contre l'inhalation de très petites particules en suspension dans l'air. <i>En pratique utilisation dans les établissements médico-sociaux, (EHPAD...), services de soins (hors urgences et soins critiques), HAD, prestataire distribuant des DM à domicile...</i></p>	<p>Dispositif médical de classe I</p>	<p>Type I : efficacité de filtration bactérienne > 95 % (n'ont pas d'utilisation pour des gestes chirurgicaux ou médicaux invasifs)</p> <p>Type II : efficacité de filtration bactérienne > 98 %</p> <p>Type IIR : efficacité de filtration bactérienne > 98 % et résistant aux éclaboussures</p>	<p>4h</p>	<p>EN 14683:2019</p>	<p>Normes américaines ASTM F2100-19 (level 1 / level 2 / level 3) (résistance au filde) et ASTM F2101-01 (pour le niveau de filtration)</p> <p>Normes chinoises YY/T 0969-2013 et YY 0469-2011 (type I)</p>
<p>Masque non sanitaire</p>	<p>Offrent une protection adaptée pour certaines activités professionnelles, en dehors du domaine médical en complément des gestes barrières Catégorie 1 : personnels affectés à des postes ou des missions comportant un contact régulier avec le public (masque individuel) Catégorie 2 : personnels ayant des contacts occasionnels avec d'autres personnes (masque de protection à visée collective pour protéger l'ensemble d'un groupe)</p>	<p>Non Applicable</p>	<p>Catégorie 1 : filtrant au moins 90 % des particules de 3 µm</p> <p>Catégorie 2 : filtrant au moins 70 % des particules de 3 µm</p> <p>Tests de filtration et de perméabilité conduits par la DGA</p>	<p>4h</p>	<p>Doivent répondre aux spécificités techniques décrites dans l'Annexe I de la note d'information interministérielle du 29 mars 2020</p>	<p>Non Applicable</p>

*La durée de port d'un masque est préconisée par le fabricant mais elle est tributaire de son « humidification » qui va réduire le pouvoir filtrant. Il est aussi important de ne pas remettre un masque une fois enlevé.

Par ailleurs, il faut vérifier que l'organisme notifié est habilité à fournir le certificat de conformité pour cette catégorie de produits : tous les organismes notifiés pour les EPI ne sont pas habilités à fournir les certificats (68). C'est pourquoi la Commission Européenne met à disposition sur son site Internet un moteur de recherche pour vérifier la conformité des organismes notifiés (72). L'agence fédérale des médicaments et produits de santé belge (AFMPS) propose un document rassemblant des exemples de certificats falsifiés circulant sur le marché européen pour les masques FFP2 et les masques chirurgicaux (73). La Fédération Européenne de sécurité (*European Safety Federation*) tient également à jour une liste des documents falsifiés concernant les EPI circulant en Europe (74).

Les établissements de santé ont reçu toutes sortes de sollicitations de la part de nouveaux interlocuteurs pendant la crise sanitaire, proposant justement de fournir des EPI alors en rupture

chez les fournisseurs habituels. Ces sollicitations parfois grossières doivent inciter les professionnels de santé à être vigilants, à ne pas céder à la promesse d'un approvisionnement rapide et en quantité au détriment de la qualité. Toute tentative ou offre de fourniture de produits médicaux falsifiés est qualifiée d'infraction pénale par la Convention Médicrime, ratifiée par la France (paragraphe 3.2.3.1).

Objet : Vente masques chirurgicaux 3 plis

Madame, Monsieur,

Faisons suite à ma conversation téléphonique hier avec un de vos collaborateurs, je vous prie de trouver comme convenu les éléments (certifications, conditionnement, photos des masques à plat...) relatifs aux masques chirurgicaux 3 plis intissés :

- **Quantité :** 3 Millions d'unités*
- **Mise à disposition :** Vendredi 27 ou Samedi 28/03 à Canton, Chine
- **Prix :** 0,30 USD l'unité FOB (Franco à Bord).
- **Norme :** EN 149:2001

*dès aujourd'hui, possibilité 40 millions sous 4 semaines (10 millions par semaine).

Nous restons à votre disposition si vous aviez des questions supplémentaires.

Figure 11 : Exemple n°1 de sollicitations douteuses pour l'achat d'EPI, source : Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse, mars 2020

Dans le premier exemple ci-dessus (Figure 11), l'interlocuteur propose à la vente des « masques chirurgicaux 3 plis » répondant à la norme EN 149:2001, alors que cette norme correspond aux masques FFP1, FFP2, FFP3 dits « appareils de protection respiratoire ». Les masques chirurgicaux doivent, eux, répondre à la norme EN 14683:2019.

Chère consœur, cher confrère,

Nous sommes [REDACTED] et [REDACTED] deux chirurgiens-dentistes espagnols qui exercent en France depuis quelques années.

La situation actuelle entraîne une pénurie de matériels médicaux sur l'ensemble du territoire français, espagnol et ainsi que dans le reste de l'union européenne.

Nous sommes partenaires de LMT, une entreprise espagnole-chinoise en charge de l'importation de masques FFP2, des gants et d'autres matériels de protection individuelle et utiles pour lutter contre l'épidémie du coronavirus. Nous avons déjà commencé à importer du matériel médical en Espagne, et nous pouvons également le faire pour la France.

Je vous laisse ci joint le catalogue de notre matériel disponible : [REDACTED]

Je reste à votre entière disposition pour tout complément d'information, je vous joins également le mail de mon confrère: [REDACTED]

Veuillez agréer, chère consœur, cher confrère, l'expression de notre profond respect.

Figure 12 : Exemple n°2 de sollicitations douteuses pour l'achat d'EPI, source : CHU de Toulouse, avril 2020

Dans le second exemple (Figure 12), il s'agit cette fois de prétendus professionnels de santé exerçant *a priori* pour le compte d'une société d'importation sino-espagnole. Cette démarche s'inscrit en dehors du circuit autorisé et interroge : ces professionnels sont-ils mandataires ou

distributeurs pour cette société ? Cette société a-t-elle les autorisations nécessaires pour vendre ses produits sur le marché européen ?

Objet : OFFRE GANTS ET MASQUES

Bonjour [REDACTED]

Suite à notre entrevue de ce matin ci-joint les offres pour les masques et gants.
Je me suis noté de te recontacter début Mars ou au besoin contacte moi avant.
Je redemanderai les offres à jour car cela peut plus ou moins fluctuer.
Ces offres sont sur du FULL conteneur 20pieds, à voir dès maintenant si l'hôpital a la capacité de stocker un tel volume et faire l'avance financière car la chine demande 50% à la commande et 50% à l'embarquement.

Bien cordialement,

Figure 13 : Exemple n°3 de sollicitations douteuses pour l'achat d'EPI, source : Centre Hospitalier de Polynésie Française, novembre 2021

Enfin, dans un dernier exemple (Figure 13), l'expéditeur du courriel agit pour le compte d'une société d'importation. Le nom du fabricant des produits n'est pas explicitement cité, à la place il est vaguement mentionné « *la chine* ». De plus, l'offre requiert de l'acheteur un acompte de 50% à la commande, demandé par « *la chine* », puis le reste de la somme à régler à l'embarquement de la commande, ceci ne garantissant en rien la bonne réception du produit par l'hôpital. Ce type d'offre, peut-être sincère et authentique, invite tout de même à la prudence quant au mode de commande, s'écartant des pratiques habituelles.

2.3.2 Risques associés aux mesures de gestion de crise

2.3.2.1 Conséquences des réquisitions de stocks et autres mesures en période de crise sur la fragilisation du circuit

En réponse aux tensions d'approvisionnement engendrées par la pandémie de covid-19 dès le début de l'année 2020, l'UE publie la recommandation (EU) 2020/403 dans le but de garantir un accès rapide aux EPI (75). Cette recommandation permet la mise sur le marché, pour un temps limité, d'EPI n'ayant pas encore complété la procédure d'évaluation de la conformité (EU) 2016/425, ou n'ayant pas encore obtenu le marquage CE : « *lorsque des EPI non porteurs du marquage CE sont destinés à entrer sur le marché de l'UE, les autorités de surveillance du marché concernées devraient évaluer ces produits et, si elles constatent leur conformité avec les exigences essentielles de santé et de sécurité énoncées dans le règlement applicable, il convient qu'elles adoptent des mesures autorisant la mise sur le marché de l'Union de ces EPI pendant une période limitée ou pendant la durée de réalisation de la procédure d'évaluation de la conformité par l'organisme notifié* » (75,76). À noter que ce règlement ne permet en aucun cas d'outrepasser les règles de conformité en vigueur. En revanche, un État membre est autorisé

à vérifier lui-même la conformité avec les exigences essentielles pour une mise sur le marché précoce sur son territoire, en attendant les résultats de la procédure d'évaluation par l'organisme notifié. Ce règlement est applicable seulement aux EPI relatifs à la covid-19 et destinés aux professionnels de santé. À la suite de cette recommandation, le gouvernement français publie un communiqué de presse précisant que « *l'administration des douanes met en place les mesures nécessaires pour faciliter le passage en douane* » des équipements importés sans marquage CE (77).

En parallèle de cette recommandation européenne, la France publie le décret n°2020-293 le 23 mars 2020 portant sur la réquisition des stocks de masques de protection respiratoire de types FFP2, FFP3, N95, N99, N100, P95, P99, P100, R95, R99, R100 et sur les masques antiprojections respectant la norme EN 14683 sur tout le territoire (78). Désormais, ces stocks seront gérés par Santé Publique France (SPF), l'agence nationale de santé publique et distribués en priorité aux professionnels de santé.

Cependant, ces mesures adoptées en temps de crise ont facilité malgré elles la circulation de DM et EPI falsifiés sur le marché européen. Elles ont contribué à la fragilisation du circuit en privilégiant l'approvisionnement à tout prix, au détriment du respect des exigences de conformité avec le marché européen, garantissant sécurité et efficacité.

Le Journal officiel de l'UE a publié début septembre 2021 un nouveau règlement, (UE) 2021/1433, mettant fin à ces mesures dérogatoires (79) : « *Les EPI autorisés par les autorités de surveillance du marché en application des mécanismes décrits aux points 7 ou 8 de la recommandation (UE) 2020/403 de la Commission ne peuvent pas être mis sur le marché de l'Union après le 1er octobre 2021* ». Les EPI ou dispositifs médicaux qui avaient bénéficié de la recommandation (EU) 2020/403 ne pourront être mis à disposition que jusqu'au 31 mai 2022. De manière exceptionnelle, les EPI ou DM se trouvant dans les stocks existants à la disposition des professionnels de santé pourront être utilisés jusqu'à épuisement complet de ces stocks, au plus tard le 31 juillet 2022.

Concernant les médicaments, l'article 12-4-1 du décret n°2020-477 du 25 avril 2020 évoque la réquisition par l'État des stocks de certains médicaments clés dans la prise en charge de la covid-19 (Tableau 7) (80). Celui-ci se substitue aux établissements de santé et récupère notamment les missions déléguées aux pharmaciens. En effet, l'achat de ces médicaments sera assuré par l'État *via* Santé Publique France, qui bénéficiera également des contrats d'achat passés par les établissements de santé mais n'ayant pas encore donné lieu à livraison. La répartition de l'ensemble des stocks entre les établissements de santé est assurée par le ministère de la Santé

sur proposition de l'ANSM et/ou des Agences Régionales de Santé (ARS), en fonction de différents critères : état des stocks, niveau d'activité, taux d'occupation des services de réanimation... Ces mesures ont été abrogées par le décret n°2020-545 le 11 mai 2020.

Tableau 7 : Liste des médicaments faisant l'objet d'une réquisition par l'État, décret 2020-477

Curares	Hypnotiques (formes injectables)
<i>Atracurium</i>	<i>Midazolam</i>
<i>Cisatracurium</i>	<i>Propofol</i>
<i>Rocuronium</i>	

Cette réquisition des stocks s'inscrit dans les mesures prévues par le Code de la santé publique (article L 1413-4) pour la protection de la population face aux menaces sanitaires graves, comme la pandémie de covid-19 (81). Dans ces conditions, l'ANSM est habilitée à ouvrir un établissement pharmaceutique pour garantir la protection de la population. Cet établissement est autorisé à se livrer à des opérations d'achat, de fabrication, d'importation et d'exportation des produits nécessaires en vue de leur distribution.

L'ANSM a confié l'organisation de cet établissement pharmaceutique à Santé Publique France (qui succède en partie à l'établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (EPRUS), dissous en 2016). Santé Publique France gère donc le stock stratégique des médicaments et produits de santé pour le compte de l'État (82). Les stocks pouvant être utilisés en cas de situation sanitaire exceptionnelle sont différenciés en deux catégories (83) :

- **Les stocks « tactiques »** : stocks de faibles quantités, répartis sur tout le territoire, en renfort des moyens habituels des services d'aide médicale d'urgence (SAMU). Ils appartiennent aux hôpitaux avec SAMU et sont gérés par la pharmacie de chaque hôpital en lien avec l'ARS et Santé Publique France.
- **Les stocks « stratégiques »** : stocks de grosses quantités de produits de santé appartenant à l'État, gérés au niveau national. L'établissement pharmaceutique de Santé Publique France assure les opérations d'achat, de stockage et de distribution de ces stocks, conformément aux plans nationaux de réponse aux différentes menaces sanitaires.

Les missions de l'établissement pharmaceutique de Santé Publique France ont donc été étendues pendant la crise sanitaire de la covid-19, conformément à l'article du Code de la santé publique en cas de menace sanitaire grave. Cependant, ces mesures se sont avérées insuffisantes au début de la pandémie pour pallier les nombreuses pénuries de produits de santé, DM et EPI.

Un rapport d'information présenté à l'Assemblée nationale en juin 2020 fait état de l'insuffisance des stocks stratégiques d'EPI (84). Selon ce rapport, le stock détenu et géré par Santé publique France se limitait, avant le début de la crise, à 117 millions de masques chirurgicaux et celui des masques FFP2 avait été réduit à zéro depuis 2011 à la suite de différentes mesures gouvernementales. Un rapport d'information du Sénat, datant de 2015, mentionnait déjà la forte diminution de ces stocks depuis 2010 avec une volonté politique de ne pas renouveler les stocks de masques FFP2 arrivant à péremption, en transférant la responsabilité de constituer les stocks de ces masques à d'autres acteurs (établissements de santé, établissements médico-sociaux) (85). Ces dispositions ont révélé des inégalités territoriales entre les établissements de santé en mesure de constituer de tels stocks d'un point de vue financier et logistique et ceux de plus petite taille qui n'ont pas pu constituer un stock suffisant.

2.3.2.2 Ruptures : quels sont les risques associés aux spécialités d'importation et au circuit d'importation parallèle européen ?

Les mesures dérogatoires allouées par l'UE pendant la crise sanitaire ont permis à Santé Publique France de s'approvisionner chez de « nouveaux fournisseurs » ne possédant pas forcément des produits conformes aux normes européennes. Par ailleurs, l'ANSM et Santé Publique France ont eu recours aux spécialités d'importation pour pallier les ruptures. C'est le cas du *midazolam* et du *propofol* par exemple, pour lesquels des spécialités d'importation en provenance de plusieurs pays européens (Allemagne, Portugal) ou extra-européens (Chine) ont été mises à disposition des pharmacies hospitalières françaises dès le mois d'avril 2020 (86,87) ; L'ANSM alerte sur le fait que ces spécialités ne font pas l'objet d'un contre-étiquetage français alors que la note d'information sur le *midazolam* d'importation chinoise montre des différences majeures de conditionnement avec la spécialité française (Figure 14) (88). Il est recommandé aux pharmaciens des pharmacies à usage intérieur (PUI) de veiller avec les équipes soignantes à l'identification de ces spécialités et aux précautions particulières devant être prises pour leur utilisation.



Figure 14 : Différences de conditionnement entre le midazolam français et le midazolam d'importation chinoise, source ANSM avril 2020

Cette absence de ré-étiquetage favorise de manière évidente le risque de confusion ou de mésusage de ces médicaments. Par exemple, le *midazolam* d'importation chinoise est conditionné en ampoules de 2 ml au lieu de 1 ml pour la spécialité française, pouvant conduire à des surdosages lors de l'administration d'une seule ampoule si le service n'est pas informé de cette distinction. En outre, les médicaments d'importation en provenance de pays hors de l'UE ne sont pas tenus de respecter la Directive européenne 2011/62/UE (expliquée dans la partie 3.2.2.1) en ce qui concerne le dispositif d'inviolabilité et la sérialisation : « *Lorsqu'un médicament est introduit sur le territoire d'un État membre [...], les règles relatives aux dispositifs de sécurité ne s'appliquent pas, sauf si la législation nationale applicable en dispose autrement* » (89). Toutefois, dans une séance de questions/réponses à ce sujet, l'UE encourage vivement les pharmacies, établissements de santé et professionnels de santé à vérifier l'authenticité des médicaments avant reconditionnement pour distribution au public (89).

Les centres hospitaliers français ont été confrontés à ces situations au début de la crise sanitaire. Avant que le décret n°2020-477 réquisitionnant les stocks de curares et d'hypnotiques injectables ne paraisse, le laboratoire MYLAN a mis à disposition, en accord avec l'ANSM, des

palettes d'ampoules de *midazolam* sortant directement de l'usine de production, sans conditionnement secondaire. Ces ampoules sont à reconditionner à la réception des palettes par la pharmacie hospitalière (Figure 15). Les centres hospitaliers disposant déjà d'un automate de dispensation à l'unité ont pu être en mesure de reconditionner de manière sécurisée les ampoules en se passant de leur emballage secondaire habituel. Mais il est à noter que tous les établissements de santé ne disposent pas de ce type d'équipement permettant un reconditionnement relativement rapide et sécurisé.

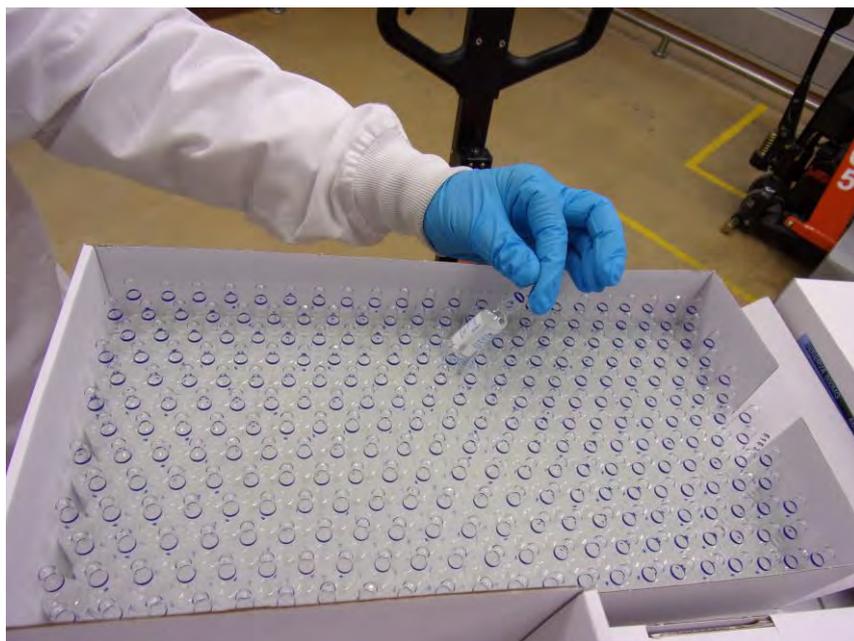


Figure 15 : Midazolam en ampoules, reçues par palette dans un centre hospitalier français, avril 2020

La multiplication des intermédiaires et des étapes de reconditionnement augmente les risques d'erreurs liées à cette activité : perte potentielle d'informations de traçabilité (numéro de lot, date de péremption), mauvaise traduction du langage initial ... Dans ces conditions défavorables aux contrôles et aux mesures de sécurisation du circuit habituel, ces éléments réunis ont pu permettre à des trafiquants de proposer leur marchandise falsifiée et d'infiltrer le circuit de distribution légal européen.

Même en dehors de ce contexte de crise sanitaire, l'identification correcte des produits de santé peut être fragilisée par les dérives du commerce parallèle européen (paragraphe 1.3). Comme l'indique la réglementation européenne, les distributeurs parallèles sont autorisés à identifier plus d'une entreprise de reconditionnement dans leur notification de distribution parallèle (34). Sur l'étiquetage extérieur, le distributeur parallèle ne peut indiquer qu'une seule entreprise de

reconditionnement. Ainsi, une partie des informations concernant la chaîne d'approvisionnement du médicament importé parallèlement est occultée, notamment s'il a été reconditionné à plusieurs reprises. La multiplication de ces étapes fragilise là aussi la sécurité du circuit et rend plus difficile la détection de médicaments falsifiés parmi les médicaments du commerce parallèle.

Comme l'illustre la photographie ci-dessous, l'emballage extérieur du médicament présenté (*ibuprofène*) a été recouvert d'un autocollant pour se conformer au langage et à la législation de destination. Le numéro de lot apparaît toujours sur l'emballage secondaire ainsi que sur le blister qui a lui aussi été reconditionné (le nouveau blister laisse dépasser l'ancien sur les contours, image de droite).



Figure 16 : Illustration d'un reconditionnement au niveau de l'emballage secondaire et du blister d'un médicament destiné au marché parallèle européen, source personnelle, 2020

3. Circuit hospitalier européen : mesures de protection directes et indirectes contre le trafic de produits de santé falsifiés et maillons faibles de la chaîne

3.1 La logistique « d'amont » : les missions de la pharmacie hospitalière, de l'achat à l'approvisionnement

3.1.1 Généralités sur le circuit du médicament à l'hôpital et le rôle du pharmacien

Comme le définit le Code de la Santé Publique à l'article L5126-1, « *les pharmacies à usage intérieur répondent aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charge par l'établissement, service ou organisme dont elles relèvent, ou au sein d'un groupement hospitalier de territoire ou d'un groupement de coopération sanitaire dans lequel elles ont été constituées.* »

(90). À ce titre, les PUI ont plusieurs missions :

- Assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments et dispositifs médicaux.
- Contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé.
- Informer les professionnels de santé et les patients sur les produits de santé, assurer et promouvoir leur bon usage, concourir à la pharmacovigilance, matériovigilance et à la politique du médicament et des dispositifs médicaux.
- Exercer des missions d'approvisionnement et de vente en cas d'urgence ou de nécessité.
- Renouveler et adapter les prescriptions des patients pris en charge par l'établissement pour certaines pathologies, en respectant les protocoles en place.
- Effectuer certaines vaccinations dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé.

Les pharmacies hospitalières doivent également répondre à un ensemble de recueils de bonnes pratiques encadrant leurs activités de dispensation, administration, préparation. De manière générale, ces activités sont régies par les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (91).

Dans le cadre de la certification des établissements de santé, la Haute Autorité de Santé (HAS) résume ainsi la prise en charge médicamenteuse à l'hôpital (92) : « *assurer au bon patient l'apport du bon médicament, à la bonne posologie, selon la bonne voie, dans les bonnes conditions et au meilleur coût.* ».

Ainsi, une des missions primordiales du pharmacien hospitalier est d'assurer la dispensation du « bon médicament » et, plus largement, d'assurer le bon approvisionnement des produits de santé pour le compte de son établissement.

L'arrêté du 6 avril 2011 (article 13) précise que (93) : « *Les actions entreprises dans le domaine de l'achat-approvisionnement en produits pharmaceutiques doivent respecter les réglementations concernées et notamment le code de la santé publique, le code des marchés publics pour les établissements concernés, le code de la sécurité sociale, le code de commerce, la réglementation dans le domaine de la concurrence et intégrer la prévention des risques liés au médicament. La fonction approvisionnement doit permettre la sécurité d'approvisionnement et de stockage des produits entrants dans l'établissement. La réception des médicaments par la pharmacie à usage intérieur quand elle existe fait l'objet d'un rapprochement entre le bon de commande, le bon de livraison et la livraison.* ».

Cette activité est évaluée par la HAS via la certification, sous le critère : « *sécurisation de l'approvisionnement, du stockage et des conditions de transport des produits de santé.* ». La HAS porte une attention particulière à la gestion des ruptures de stock de médicaments, ainsi qu'aux actions palliatives mises en œuvre lors de ces ruptures (92). Les documents de référence de la certification décrivent le circuit d'approvisionnement à l'hôpital comme comprenant deux parties :

- **La logistique « d'amont »** : acheminement du médicament ou du dispositif médical depuis le fabricant jusqu'à la PUI.
- **La logistique « d'aval »** : sous le contrôle du pharmacien hospitalier, elle concerne la distribution des traitements jusqu'aux services.

Si elle décrit en détail les activités de logistique d'aval (en cinq étapes : commande, livraison, transport, réception, stockage), la HAS n'émet pas de critères spécifiques à la logistique d'amont.

Le Code de la Santé Publique ne prévoit pas d'obligation d'un stock minimal pour les PUI. Mais il est d'usage, pour les PUI métropolitaines, de constituer un stock suffisant pour environ

un mois, en s'adaptant aux besoins, espaces de stockage et contraintes financières qui leur sont propres.

Le transport des médicaments entre la PUI et les unités fonctionnelles (les services de soins) est également réglementé par l'arrêté du 6 avril 2011 (93). Le responsable du transport doit être identifié et le transport doit se faire dans des conditions garantissant : un maintien des températures des produits thermosensibles, la sécurité du médicament par « *tout système de fermeture approprié* » et enfin la rapidité de livraison dans les services.

Outre l'approvisionnement, le pharmacien a la charge de l'achat des produits de santé, par délégation de signature du directeur de l'établissement (94). L'achat des produits de santé à l'hôpital public se situe à l'intersection de deux préoccupations majeures : le respect des dispositions législatives relatives à la santé et celui des dispositions relatives aux finances des établissements publics.

- Dans le domaine de la santé : respect de la réglementation relative aux PUI, des dispositions de la Commission Médicale d'Établissement, du Code de la santé publique, des codes de la déontologie des professions médicales et pharmaceutiques, du Code de la Sécurité sociale...
- Dans le domaine des finances : respect du Code des marchés publics, du Code du commerce, de la comptabilité publique, etc.

Les produits de santé susceptibles d'être achetés par les hôpitaux correspondent à des médicaments et dispositifs médicaux choisis selon des critères qualitatifs et quantitatifs par les instances de l'établissement de santé. Ces produits s'intègrent dans la politique d'achat, avec ou sans mise en concurrence, dans le respect du code des marchés publics. Ces achats prévisibles sont ainsi obligatoirement planifiés pour respecter les délais de publicité, d'analyse des offres, de notification et de commande (95).

Un rapport de 2011 de l'Inspection générale des affaires sociales, s'inscrivant à la suite de la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST), distingue deux parties à propos du circuit du médicament à l'hôpital (94,96) :

- Un circuit « clinique », définit comme la prise en charge médicamenteuse du patient hospitalisé depuis son entrée jusqu'à sa sortie de l'établissement.
- Un circuit « logistique », qui envisage le médicament en tant que produit, de l'achat jusqu'à la délivrance dans l'unité de soins.

Ce rapport s'appuie sur les bilans des visites de certification effectuées par la HAS entre 2008 et 2010. Ces derniers montrent que le médicament est le domaine où le plus grand nombre de recommandations sont émises. Son circuit est complexe, requiert la participation de nombreux opérateurs et, parce qu'il repose sur des facteurs humains, comporte indéniablement des risques importants d'erreurs.

À ceci s'ajoutent les contraintes propres à l'environnement hospitalier : l'obligation de performance, la réduction de la durée moyenne de séjour des patients et une augmentation du nombre de médicaments référencés, avec une part importante de médicaments innovants souvent très onéreux.

Le rapport fait part de préoccupations concernant le circuit « logistique », qui illustrent l'étendue du domaine d'action des pharmacies hospitalières. Une première préoccupation concerne les achats, avec la nécessité de renforcer la négociation, d'augmenter la réactivité contractuelle face aux baisses de prix et d'améliorer la sécurité juridique des marchés. La seconde concerne l'approvisionnement : optimiser les opérations de commande, facturation, réception, maintenance et stockage. L'amélioration de ces pratiques a pour objectif de dégager des marges budgétaires permettant d'investir dans une politique de qualité et de sécurité et d'économiser le temps du pharmacien pour qu'il se concentre sur son cœur de métier : l'expertise clinique et la prise en charge thérapeutique.

3.1.2 Particularités du circuit d'achat et d'approvisionnement des produits de santé dans les départements et régions d'outre-mer et collectivités d'outre-mer (DROM-COM)

Le circuit d'approvisionnement des produits de santé en France se complexifie lorsqu'il s'agit des départements et régions d'outre-mer et collectivités d'outre-mer (DROM-COM). L'approvisionnement des PUI de DROM-COM se distingue par plusieurs spécificités (97) :

- L'**éloignement géographique** des lieux de production et des centres logistiques de distribution des produits de santé ;
- Des **délais de livraison** pouvant aller jusqu'à 5 mois selon le cheminement des produits de santé, dépendant des transports aériens ou maritimes ;
- Une prévision des **commandes (préconisation) atypique** devant prendre en compte les délais d'approvisionnement, ainsi qu'une capacité de stock suffisante pour répondre à ces délais ;

- Des **conditions d'achat à déterminer en amont** avec le fournisseur exportateur à l'aide des termes du commerce international (*Incoterms*[®]) (98) ;
- Le **choix du mode de transport**, crucial, avec une optimisation indispensable du poids et du volume des commandes ;
- Un suivi des commandes renforcé auprès de **plusieurs acteurs** : fournisseurs, transitaires, douanes, ... ;
- Le **dédouanement** des produits reçus ;
- Une **quarantaine** pouvant être imposée à la réception ;
- Un **traitement des urgences plus complexe** (délais de livraison, dépannages limités) ;
- Des **devises différentes** selon les territoires : euro, franc pacifique (Nouvelle-Calédonie, Polynésie Française, Wallis-et-Futuna).

D'un point de vue réglementaire, les DROM-COM sont considérés comme des territoires d'exportation par rapport à la France métropolitaine et aux autres États membres de l'UE, au même titre que les pays tiers (99,100). Ainsi, une déclaration en douane doit être déposée pour toute importation, y compris dans le cas d'échanges avec la métropole ou avec un autre État membre de l'UE. De plus, l'exportation et l'importation des produits stupéfiants sont régies par la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, proposée par l'Organisation des Nations Unies (ONU) et l'article R.5132-78 du code de la santé publique (101,102). De la même façon, l'importation et l'exportation de produits psychotropes répondent aux définitions de la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances psychotropes (103).

La majeure partie des produits de santé outre-mer est importée (si ce n'est l'intégralité). Ainsi, le transport longue distance constitue un enjeu majeur de l'approvisionnement des PUI d'outre-mer. Il est le plus souvent assuré par des sociétés privées, des transitaires. Ces professions sont soumises au Code des transports et au Code des douanes (104,105). Un transitaire est une personne morale de droit privé assurant le transport de la marchandise depuis le point de réception (par exemple, le fabricant livre sa marchandise au port du Havre, point de réception en métropole) jusqu'aux locaux du destinataire. Il peut être mandaté par l'acheteur ou le vendeur et doit assurer la continuité du transport ainsi que toutes les opérations administratives s'y rapportant (réglementation douanière, gestion administrative). Les modalités de livraison de la marchandise sont fixées *via* le contrat d'achat et le choix des *Incoterms*[®], qui constituent l'ensemble des dispositions contractuelles liées au transport de marchandises (98). Les quatre *Incoterms*[®] les

plus utilisés pour l’approvisionnement des produits de santé sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 8), ils définissent en particulier l’opérateur ayant la charge des frais de douane aux deux points de contrôle douaniers : à l’exportation (avant embarquement) et à l’importation (à l’arrivée à destination). La présentation d’un dossier complet de dédouanement constitue une étape clé de l’approvisionnement et peut être source de retards de livraison si le dossier n’est pas constitué correctement.

Tableau 8 : Définitions des principaux *Incoterms*[®] utilisés dans l'approvisionnement des PUI d'Outre-Mer, source : Douanes françaises (98), 2020

Incoterms [®]	Définitions
Free Carrier (FCA) Franco transporteur	Deux options possibles en fonction du lieu de livraison : <ul style="list-style-type: none"> • Locaux du vendeur, qui procède au chargement des marchandises sur le moyen de transport de l'acheteur (FCA « locaux du vendeur ») • Tout autre lieu : le vendeur organise l'acheminement des marchandises jusqu'au lieu d'embarquement où elles sont mises à disposition du transporteur prêtes à être déchargées (FCA « autre lieu convenu »). L'acheteur prend en charge la majeure partie du transport, mais est dispensé des formalités dans le pays d'exportation, qui incombent au vendeur.
Delivered Duty Paid (DDP) Rendu droits acquittés	Confère le niveau maximal d’obligations au vendeur, qui assume tous les risques et frais, y compris de dédouanement, jusqu’au lieu convenu. Les marchandises sont livrées dédouanées, prêtes à être déchargées au lieu de destination. Seuls les frais d’assurance et de déchargement à destination sont à la charge de l’acheteur.
Delivered At Place (DAP) Rendu au lieu de destination	Les marchandises sont considérées comme livrées lorsqu’elles sont mises à disposition de l’acheteur à destination sur le moyen de transport arrivant, sans être déchargées. Le vendeur prend en charge le transport des marchandises jusqu’au point de livraison convenu, dans le pays de destination. C’est à l’acheteur qu’incombent les formalités douanières, le paiement des droits et taxes dus en raison de l’importation et le déchargement des marchandises à destination.
Ex Works (EXW) À l’usine	Règle qui impose le moins d'obligations au vendeur, dont l'unique responsabilité consiste à emballer les marchandises et à les mettre à disposition de l'acheteur dans ses propres locaux. L'acheteur supporte tous les frais et risques inhérents au chargement et au transport des marchandises jusqu'à leur arrivée à destination.

La complexité du circuit des produits de santé européen, encore accentuée outre-mer, ainsi que la multiplicité des acteurs y prenant part, peuvent favoriser le risque de fraudes et de mauvaises pratiques. Les procédures de sécurisation du circuit doivent donc être envisagées, maîtrisées et parfaitement suivies pour ne pas, paradoxalement, fragiliser le circuit face à la menace de produits de santé falsifiés.

3.2 Mesures de protection directes et indirectes contre le trafic de produits de santé falsifiés et maillons faibles de la chaîne

3.2.1 À l'échelle locale et nationale

3.2.1.1 Mutations du circuit hospitalier des produits de santé : de l'isolement au collectif

À l'échelle nationale, plusieurs initiatives voient le jour pour s'adapter aux nouvelles réglementations européennes (paragraphes 3.2.2.1 et 3.2.2.2) et faire face à l'augmentation des dépenses de santé (paragraphe 3.2.4.1). Le circuit des produits de santé dans les établissements hospitaliers se voit ainsi transformé avec une tendance à la mutualisation des ressources et des stocks par les hôpitaux, au niveau de plateformes locales (*via* les groupements hospitaliers de territoire, GHT) ou nationales (centrales d'achats).

Dans l'optique de maîtriser les dépenses de santé des établissements et de limiter la survenue des ruptures de stock, le plan « Hôpital 2007 » incite au développement des coopérations entre les établissements (106). Le partage des plateaux techniques, des équipements, des lits, la mise en place de gardes communes pour assurer la permanence des soins sont favorisés. À la suite de ce plan, les plateformes logistiques hospitalières se développent en France, c'est le cas par exemple de celle du CHU de Toulouse, *Logipharma*, ouverte en 2010 (107). Elle a permis de regrouper en un même lieu les quatre anciens « magasins » du CHU (PUI de Purpan, PUI de Rangueil, Centre d'achats du matériel stérile et du pansement à Purpan, Stockage des produits généraux au Chapitre).

Outre leur intérêt sur les plans économique et logistique, ces mesures permettent de renforcer la sécurité des produits de santé, comme le révèlent en 2018 les conclusions de l'étude PADLOCK sur la sécurisation des PUI italiennes (paragraphe 3.2.2.5.2) (44). En effet, cette étude menée en Italie à la suite de l'opération Volcano (paragraphe 3.2.2.5), a montré que la centralisation des stocks de produits de santé en un lieu unique, un entrepôt externe par exemple, permettait de concentrer en un seul lieu les mesures de protection du stock et ainsi de réduire les risques de vol.

Toujours au titre du plan « Hôpital 2007 », puis à l'occasion de la loi HPST, les pouvoirs publics proposent de fondre les diverses modalités de coopération existantes dans un groupement de coopération sanitaire (GCS) (96). Le GCS permet d'associer des établissements de santé publics et privés, des centres de santé, des maisons de santé et des professionnels médicaux libéraux à

titre individuel ou collectif, ou encore les acteurs du secteur médico-social (108). Ainsi, plusieurs établissements de santé peuvent mutualiser des fonctions support tels les achats. En Occitanie, le Groupement de coopération sanitaire régional - Achats en santé d'Occitanie (GCS-ASO), créé en 2019, propose à ses 130 adhérents l'accès à des marchés de produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux) et d'achats généraux qui relèvent du niveau régional, tels les gaz médicaux, les gants, produits diététiques, etc (109,110).

La Loi de modernisation de notre système de santé (LMSS) du 26 janvier 2016 s'inscrit dans la lignée de la mutualisation des ressources, en mettant en place les groupements hospitaliers de territoire (GHT) (111). Le GHT élabore une stratégie collective de santé à mettre en œuvre au sein d'un même territoire. Ainsi, les PUI d'un GHT sont incitées à se rapprocher, d'une part pour harmoniser les pratiques entre les établissements (et ainsi fluidifier le parcours du patient dans le territoire), d'autre part pour mettre en commun les ressources des différents établissements. Cela consiste à regrouper les stocks, centraliser les préparations de commandes et mettre en place une organisation logistique, informatique, juridique et humaine permettant un fonctionnement optimisé des PUI du GHT. L'objectif est de réaliser des gains d'efficience. L'Agence nationale de la performance sanitaire et médico-sociale (ANAP) propose plusieurs solutions pour aider les PUI de GHT à mettre en place cette mutualisation : plateforme logistique centralisée sur un seul site, regroupement des activités de pharmacotechnie, etc. (112). À titre d'exemple, le GHT de la Haute-Garonne et du Tarn Ouest comporte 6 établissements : le CHU de Toulouse, le centre hospitalier spécialisé Gérard Marchant, le centre hospitalier (CH) de Muret, le CH de Comminges Pyrénées, les hôpitaux de Luchon et le CH de Lavaur. Les PUI de ces établissements ont établi une charte collective qui définit, de manière non exhaustive, les missions des pharmaciens hospitaliers du GHT : partage d'information structurée et validée, harmonisation des pratiques, partage des infrastructures et outils pour l'optimisation des activités de production, réflexion autour d'une logique de mutualisation de pharmaciens, etc. (113).

Parallèlement à ces restructurations encouragées par les pouvoirs publics, les centrales d'achat mènent des politiques similaires d'optimisation des coûts. En 2021, la centrale d'achat UNIHA (Union des Hôpitaux pour les Achats) a ainsi créé pour la première fois un marché « transitaire » sur-mesure pour répondre aux particularités du GHT Guyane (114). Cette collaboration entre un GHT d'outre-mer et une centrale d'achat est d'autant plus importante qu'il s'agit d'un territoire par définition isolé. Ce GHT est composé de 3 établissements : le CH de Saint-Laurent-du-Maroni, le CH de Kourou et le CH de Cayenne. Précédemment, chaque CH avait recours à

un appel d'offres local pour le choix du transitaire, rendant difficile l'optimisation et le remplissage des conteneurs. L'objectif de ce marché commun au GHT était d'améliorer la performance d'achat (85% des marchandises sont importées), de sécuriser le marché d'un point de vue juridique et surtout de mettre en compétition les transitaires. Le marché « transitaire » a permis d'augmenter le nombre de commandes passées par voie maritime, préférentiellement à la voie aérienne plus coûteuse, de mettre en place une meilleure traçabilité des commandes et de réaliser une optimisation tarifaire par un intéressement du transitaire sur les gains réalisés par le GHT. Ce marché a permis de définir le CH de Cayenne comme « établissement support ». Il réceptionne les commandes des établissements du GHT, puis a la charge de la livraison aux centres hospitaliers et dispensaires du territoire.

3.2.1.2 Constitution d'un stock de sécurité pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Pour limiter l'impact des nombreuses ruptures de stock, notamment de médicaments relatifs à une crise sanitaire (tels les hypnotiques pendant la pandémie de covid-19), l'État adopte le décret n° 2021-349 en mars 2021 (115). Celui-ci s'inscrit dans le cadre du plan gouvernemental de lutte contre les pénuries de médicaments et oblige tout titulaire d'autorisation de mise sur le marché et toute entreprise pharmaceutique exploitant un médicament en France à constituer un stock de sécurité destiné au marché national de deux mois minimum pour tous les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). Le stock de sécurité est défini ainsi : « *le stockage du nombre d'unités de produit fini d'une spécialité prêtes à être distribuées sur le territoire français, au moins équivalent à la durée de couverture des besoins [...], calculée sur la base du volume des ventes en France de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants hors situations exceptionnelles.* ». Les MITM sont définis par le Code de la Santé Publique, à l'article L5111-4 (116) : « *On entend par médicaments ou classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie.* ». Les titulaires de l'AMM ou exploitants des MITM doivent informer l'ANSM dès qu'ils prennent connaissance d'un risque ou d'une rupture de stock. Ces stocks de sécurité sont révisés tous les ans par le directeur général de l'ANSM sur la base des plans de gestion des pénuries fournis par les fabricants.

3.2.2 À l'échelle européenne

3.2.2.1 Directive européenne *médicaments falsifiés*

En juin 2011, l'UE a adopté la Directive 2011/62/UE, dite Directive *médicaments falsifiés*, relative à la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés (55). Ce texte majeur introduit notamment des mesures de sécurité pour la dispensation de médicaments à l'échelle européenne. Cette Directive donne pour la première fois une définition du « médicament falsifié », précédant celle de l'OMS adoptée en mai 2017 (paragraphe 1.1.1). Elle a été transposée en droit français entre 2012 et 2018 par plusieurs textes législatifs et réglementaires et est applicable depuis le 9 février 2019. Les mesures proposées par la Directive ont pour but d'harmoniser les pratiques pour lutter contre le trafic de médicaments falsifiés, elles comprennent notamment :

- La mise en place de dispositifs de sécurité (Figure 17) : un **identifiant unique** pour chaque boîte de médicament, contenu dans un code *DataMatrix* et un **dispositif d'inviolabilité**, ou « anti-effraction », sur l'emballage extérieur du médicament.
- Un **logo européen commun** pour identifier les pharmacies en ligne autorisées (cf. paragraphe 3.2.2.3).
- Des règles renforcées sur **l'importation des principes actifs**.
- Un renforcement des exigences en matière de **tenue des registres pour les grossistes**.



Source : France MVO.

Figure 17 : Dispositifs d'authentification du médicament, source France MVO

Tous les médicaments ne sont pas concernés par le dispositif de sérialisation. La liste est établie par le Règlement européen délégué (UE) 2016/161, publié en 2016 (117) :

- Le dispositif anti-effraction concerne tous les médicaments humains,

- L'identifiant unique concerne tous les médicaments humains à prescription obligatoire, ainsi que certains médicaments à prescription facultative présentant un risque particulier de falsification (par exemple *l'oméprazole* en gélules gastro-résistantes).

Les médicaments vétérinaires, eux, ne sont pas concernés.

Le règlement (UE) 2016/161 précise davantage les modalités d'authentification des médicaments à la boîte. Le terme *authentification* désigne la vérification à la fois de l'identifiant unique de sérialisation et du dispositif d'inviolabilité sur l'emballage secondaire.

L'ensemble des identifiants uniques des boîtes destinées à l'UE sont hébergés par une plateforme de données européenne (118). Cette plateforme est gérée par l'Organisation européenne de vérification des médicaments (EMVO) et est obligatoirement alimentée par les titulaires de l'AMM et les titulaires d'autorisation d'importation de médicaments. La plateforme européenne transfère ensuite ces données dans le répertoire national du pays de destination des médicaments et ne conserve que certains éléments (Figure 18). Dans chaque pays, un Organisme national de vérification des médicaments (NMVO) est chargé de contrôler la conformité des boîtes de médicaments délivrées, par le biais des identifiants uniques enregistrés dans le répertoire national.

Ainsi, toute personne autorisée ou habilitée à délivrer des médicaments au public aura l'obligation de vérifier l'intégrité de chaque boîte et de désactiver (ou « décommissionner ») l'identifiant unique. Ces deux opérations doivent être effectuées à des moments précis mais qui diffèrent selon le lieu d'exercice :

- Pour une délivrance effectuée en **pharmacie d'officine**, ces opérations devront être effectuées au moment de la **délivrance** ;
- Pour une délivrance effectuée en **PUI**, ces opérations peuvent être effectuées **aussi longtemps que le médicament se trouve en la possession matérielle de l'établissement**.

Ces nouvelles obligations obligent les pharmacies d'officine et les établissements de santé à s'équiper d'un système permettant de vérifier l'identifiant unique de chaque boîte de médicament en réalisant les opérations suivantes : **lecture du code**, connexion au système national de répertoire, **désactivation** du code après confirmation de l'authenticité de l'identifiant unique.

L'AUTHENTIFICATION AU LONG DE LA CHAÎNE DU MÉDICAMENT

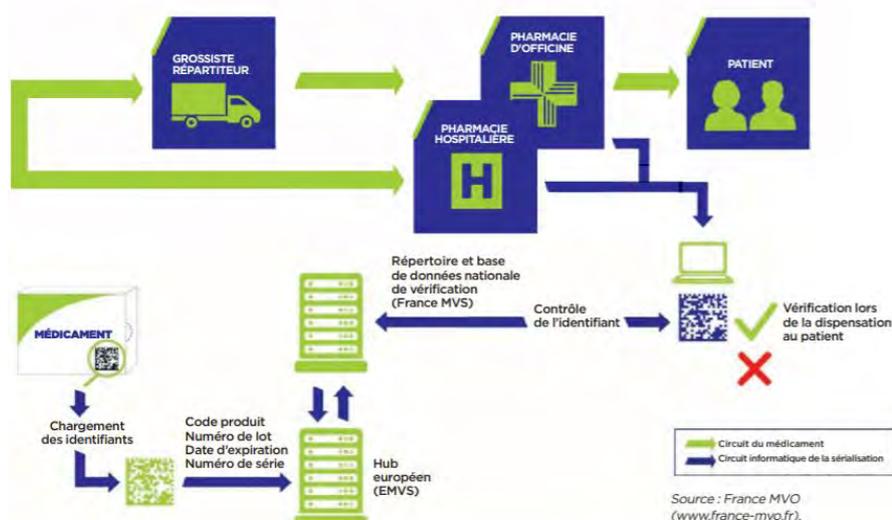


Figure 18 : Authentification le long de la chaîne du médicament, source France MVO

La Directive prévoit également que les États membres puissent prendre les mesures nécessaires pour empêcher la mise en circulation de médicaments introduits dans l'UE, mais non destinés à y être vendus, s'il existe des raisons suffisantes de soupçonner qu'il s'agit de médicaments falsifiés.

La Directive européenne introduit en outre de nouvelles responsabilités pour les grossistes et définit le spectre des activités de courtage ainsi que la responsabilité des courtiers (49). Parallèlement à ces nouvelles définitions, les Bonnes Pratiques de Distribution ont été révisées pour inclure les dispositions spécifiques aux activités de courtage. Parmi ces nouvelles obligations, plusieurs cas de figure sont détaillés :

- Lorsque le médicament est obtenu auprès d'un grossiste : les titulaires de l'autorisation de distribution en gros doivent vérifier que le grossiste qui a fourni le médicament respecte les lignes et principes directeurs des bonnes pratiques de distribution.
- Lorsque le médicament est obtenu auprès du fabricant ou de l'importateur, les titulaires de l'autorisation de distribution en gros doivent vérifier que le fabricant ou l'importateur détient une autorisation de fabrication.
- Lorsqu'un médicament est obtenu par courtage, les titulaires de l'autorisation de distribution en gros doivent vérifier que le courtier impliqué satisfait aux exigences fixées par la Directive.

Les mutualisations des ressources des acteurs du circuit, qu'elles aient lieu au niveau des centres hospitaliers ou des centrales d'achats, peuvent également constituer une solution à l'application

de la Directive *médicaments falsifiés* dans les pharmacies hospitalières (paragraphe 3.2.2.1). Un document du groupe d'experts de la Commission européenne sur la mise en place de la Directive prend en compte les difficultés de son application dans les PUI et propose des solutions pour l'étape de « décommissionnement » (49). En effet, les hôpitaux doivent s'assurer qu'ils disposent de l'équipement et du personnel nécessaires pour cette étape. Il s'agit notamment d'acheter des scanners pour lire les identifiants uniques, d'assurer un personnel suffisant pour remplir les tâches de vérification et la mise à niveau des logiciels pour se connecter au système de dépôt. Une solution pour faciliter le décommissionnement par les hôpitaux est le recours à l'agrégation, qui permet de décommissionner en une étape plusieurs identifiants uniques contenus dans une seule commande. Dans ce cas, la commande est identifiée par un code supplémentaire unique et, en scannant ce code, les PUI peuvent décommissionner l'ensemble des médicaments concernés, sans avoir à les manipuler un par un. Il est précisé par la Commission européenne que l'agrégation peut être réalisée par les fabricants, les grossistes ou les importateurs parallèles de manière volontaire (49). Cette solution pourrait tout aussi bien être mise en place par un CHU de taille importante, ou même par l'établissement support d'un GHT qui aurait mutualisé sa gestion de stock dans une seule PUI, le décommissionnement aurait alors lieu dans cet établissement avant livraison aux autres centres du GHT.

3.2.2.2 Sécuriser le circuit des DM et DMDIV : nouveaux règlements UE 2017/745 et UE 2017/746

L'Union européenne poursuit sa démarche de sécurisation du circuit en révisant complètement les réglementations relatives aux DM et DMDIV. Cette révision a abouti à la création de deux nouveaux règlements : le règlement (UE) 2017/745, relatif aux DM et le règlement (UE) 2017/746) relatif aux DMDIV (23,119). Ces règlements sont applicables depuis le mois de mai 2021, avec une phase de mesures transitoires jusqu'en 2024 (durant laquelle la Directive 93/420CEE relative aux dispositifs médicaux est encore applicable) (120). Ces mesures viennent compléter le marquage CE déjà existant, en détaillant et renforçant certaines exigences.

Les règlements prévoient de nouvelles mesures imposées aux opérateurs économiques, c'est-à-dire aux fabricants, mandataires, importateurs et distributeurs. Ces derniers doivent obligatoirement se doter d'au moins une personne chargée de veiller au respect de la réglementation. Des obligations de prudence sont aussi mises en place pour les importateurs et tous les distributeurs (y compris les officines et la grande distribution). Leur responsabilité vis-à-vis des dispositifs est renforcée, surtout si le fabricant est établi en dehors de l'UE. Les organismes notifiés

sont placés sous contrôle de l'UE et doivent répondre à un cahier des charges renforcé en matière de compétences et de procédures (par exemple des visites inopinées chez les fabricants, ou des contrôles aléatoires des produits). Les organismes notifiés habilités à fournir des certificats de conformité sont forcément basés en Europe (UE, Turquie, Norvège, Suisse). L'évaluation des dispositifs avant leur mise sur le marché comporte de nouvelles exigences : justification du recours aux substances dangereuses, cybersécurité, obligation de procéder à des investigations cliniques pour l'évaluation des DM implantables.

Ces nouveaux règlements introduisent une mesure majeure pour la transparence et la traçabilité des DM : l'identification unique des dispositifs (IUD). Cet identifiant est un code numérique ou alphanumérique unique lié à un dispositif médical qui permet l'identification claire et formelle du dispositif et qui facilite sa traçabilité. Ce nouveau système d'identification s'applique à tous les dispositifs médicaux et DMDIV mis sur le marché de l'UE, à l'exception des dispositifs médicaux sur mesure. L'IUD est constitué des éléments suivants :

- L'identifiant « dispositif » (IUD-ID) : propre à un fabricant et à un dispositif ;
- L'identifiant « production » (IUD-IP) : qui identifie l'unité de production du dispositif et, le cas échéant, les dispositifs conditionnés.

L'IUD doit être positionné sur l'étiquette du dispositif et sur tous les niveaux de conditionnement supérieurs. Avant qu'un dispositif ne soit mis sur le marché, le fabricant veille à ce que les informations concernant le dispositif en question soient correctement soumises et transférées à la base de données IUD. L'UE attribue en plus aux dispositifs un IUD-ID de base, permettant d'accéder à toutes les informations concernant le dispositif dans la base de données européenne.

Cette base de données européenne sur les dispositifs médicaux (EUDAMED) rassemble et traite les informations relatives aux DM et DMDIV (121). Elle rend ces données accessibles au public et aux professionnels de santé, dans un souci de transparence et pour une meilleure coordination entre les États membres. EUDAMED est composée de 6 modules :

- Enregistrement des acteurs
- Enregistrement des dispositifs (IUD)
- Organismes notifiés et certificats
- Investigations cliniques et études de performance
- Matéiovigilance
- Surveillance du marché

L'utilisation d'EUDAMED ne sera rendue obligatoire que lorsque tous les modules seront fonctionnels, à la fin de l'année 2024 (Tableau 9) d'après les estimations de la Commission européenne (122).

Tableau 9 : Échéancier de la mise en place d'EUDAMED, source : Commission européenne, Juin 2022

Echéancier EUDAMED

Planning de la Commission Européenne – Mise à jour Juin 2022

Q4 2023	Q1-Q2 2024	Q2 2024	Q2 2024	Q4 2024	Q2 2026
Fin du développement des six modules	Audit indépendant	Présentation des résultats de l'audit au Groupe de Coordination des DM	EUDAMED est totalement fonctionnel suivant les conclusions de l'audit Publication dans le Journal Officiel de l'UE et lancement complet d'EUDAMED (6 modules)	Fin de la période de transition de 6 mois après la date de publication au journal officiel L'utilisation d'EUDAMED devient obligatoire en regards des exigences des acteurs, matériovigilances, études cliniques et de performance, surveillance du marché	Fin de la période de transition de 24 mois après la date de publication au journal L'utilisation d'EUDAMED devient obligatoire en regards des exigences des IUD, Organismes Notifiés et modules de certifications

Les quatre classes de dispositifs médicaux (I, IIa, IIb et III) sont maintenues dans le cadre du règlement (UE) 2017/745. Cependant une nouvelle catégorie de dispositifs de classe I a été créée pour les instruments chirurgicaux réutilisables (classe Ir) (123). Les dispositifs de classe I nécessitant l'intervention d'un organisme notifié comprennent ainsi : les dispositifs de classe I stériles, les dispositifs de classe I avec fonction de mesurage (ex : tensiomètre) et les instruments chirurgicaux réutilisables de classe I. De nouvelles règles de classification sont introduites et/ou modifiées, entraînant un changement de classe (souvent à la hausse, traduisant un renforcement des exigences de qualité et de sécurité) de plusieurs dispositifs (Figure 19). De nouvelles obligations sont ainsi imposées aux établissements de santé : enregistrement, conservation de l'IUD, ...) (123).

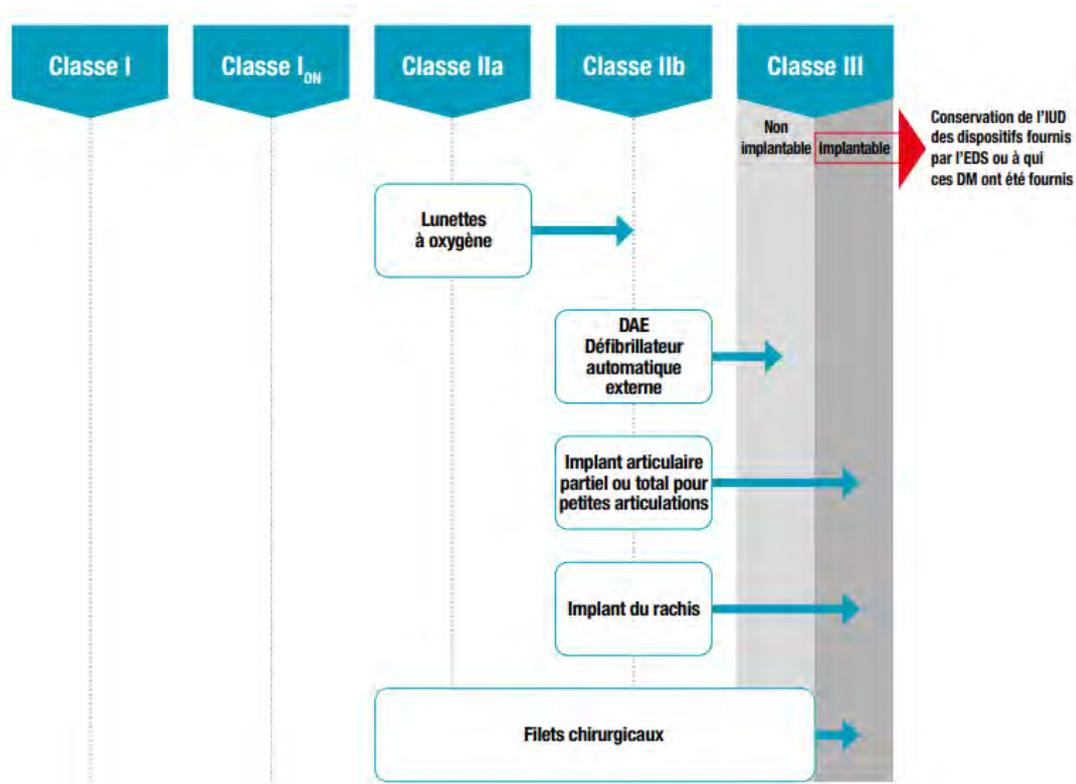


Figure 19 : Exemples de changement de classe lors du passage au règlement, source : Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM), 2021

Le marquage CE est le seul marquage attestant de la conformité du produit avec les exigences de la législation communautaire d'harmonisation pertinente (23). Il ne peut être apposé que par le fabricant ou son mandataire. Lorsqu'il a été évalué par un organisme notifié, le marquage CE est suivi du numéro d'identification de ce dernier. Ce numéro d'identification est également indiqué dans tous les documents publicitaires mentionnant qu'un dispositif est conforme aux exigences applicables au marquage CE. Les organismes notifiés établissent des certificats de conformité pour les DM qu'ils évaluent. Conformément à l'annexe XII du règlement (UE) 2017/745, ces certificats doivent répondre aux exigences générales et contenir au minimum les informations présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 10) (23).

Tableau 10 : Contenu minimal des certificats de conformité des dispositifs médicaux

N°	Contenu minimal des certificats
1.	Le nom, l'adresse et le numéro d'identification de l'organisme notifié.
2.	Le nom et l'adresse du fabricant et, le cas échéant, du mandataire.
3.	Le numéro unique permettant d'identifier le certificat.
4.	S'il a déjà été délivré, le numéro d'enregistrement unique du fabricant
5.	La date de délivrance.
6.	La date d'expiration.
7.	Les données nécessaires pour l'identification non équivoque du ou des dispositifs
8.	Le cas échéant, la référence à un éventuel certificat précédent
9.	Une référence au présent règlement et à l'annexe correspondante conformément à laquelle l'évaluation de la conformité a été effectuée.
10.	Les contrôles et les essais effectués, par exemple une référence aux spécifications communes, aux normes harmonisées, aux rapports d'essais ou au(x) rapport(s) d'audit correspondants.
11.	Le cas échéant, une référence aux parties correspondantes de la documentation technique ou d'autres certificats requis pour la mise sur le marché du ou des dispositifs concernés.
12.	Le cas échéant, les informations relatives à la surveillance par l'organisme notifié.
13.	Les conclusions de l'évaluation de la conformité par l'organisme notifié, compte tenu de l'annexe applicable.
14.	Les conditions ou les limitations de la validité du certificat.
15.	La signature autorisée de l'organisme notifié conformément au droit national applicable.

Un exemple de certificat de conformité est présenté ci-dessous (Figure 20), les exigences relatives au contenu minimal du certificat sont bien respectées. Le certificat fait référence à la Directive 93/42/CEE encore applicable au moment de la délivrance de ce dernier.

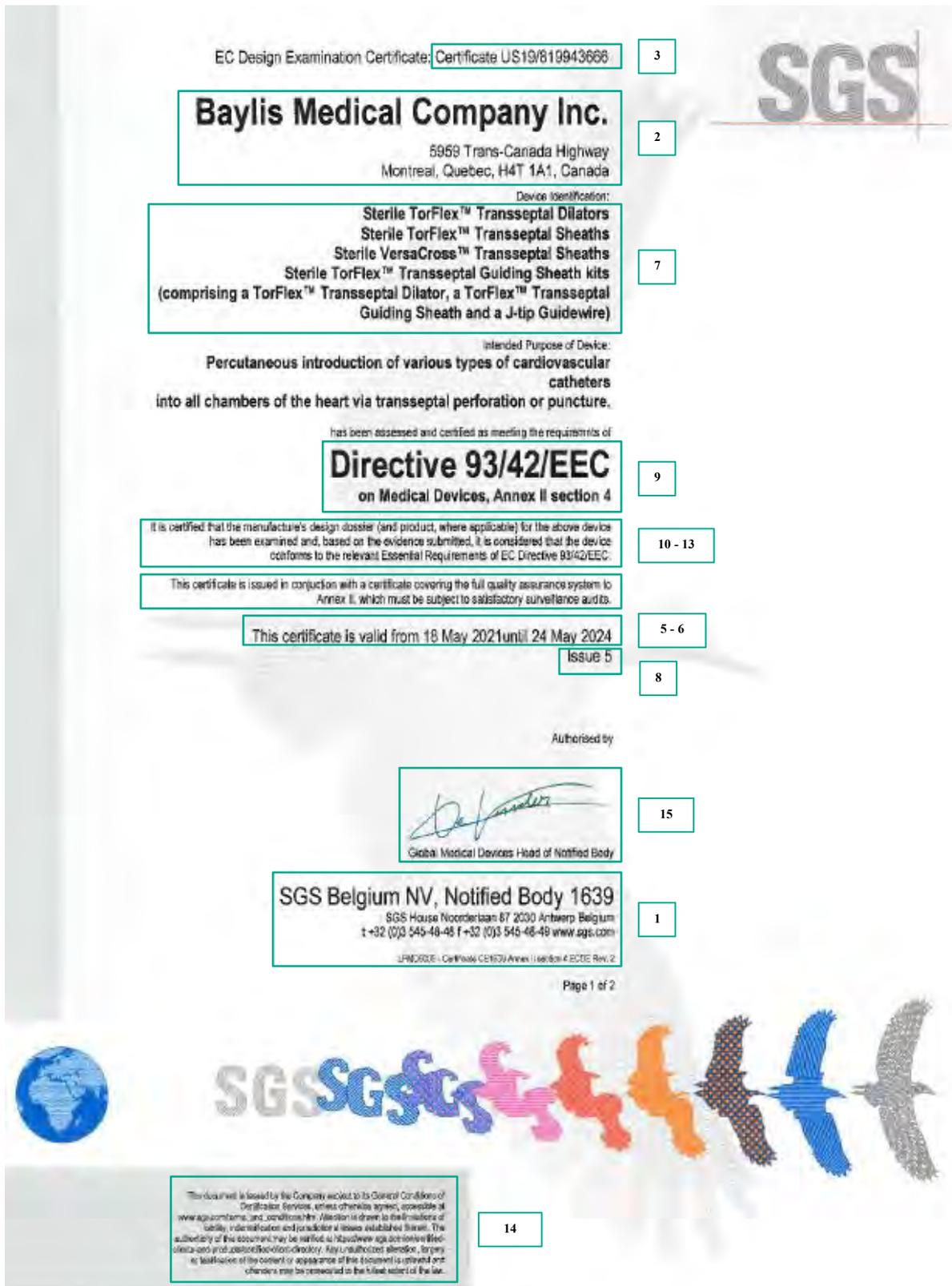


Figure 20 : Exemple de Certificat de conformité permettant le marquage CE d'un dispositif médical, source : CHU de Toulouse, 2022

3.2.2.3 Encadrement de la vente en ligne des médicaments

Comme expliqué en première partie de cette thèse, l'origine principale des produits médicaux falsifiés circulant en Europe est la vente sur Internet, où un médicament sur deux serait falsifié. Ainsi la Directive 2011/62/UE « médicaments falsifiés » prévoit un encadrement de la vente en ligne de médicaments au sein de l'UE. En France, la vente de médicaments sur Internet est autorisée depuis le 2 janvier 2013 par les pharmaciens titulaires d'une officine, ou gérants d'une pharmacie mutualiste (55,124). Les médicaments pouvant être vendus en ligne en France sont les médicaments non soumis à prescription obligatoire. Le site Internet doit être autorisé par l'ARS et le conseil de l'Ordre des Pharmaciens concerné doit être informé de sa création. L'officine de pharmacie ainsi que son ou ses titulaires doivent être clairement identifiés sur le site qui propose des médicaments à la vente à distance. En effet, le patient doit être en mesure d'identifier le site officinal comme étant celui d'une officine physique dûment autorisée. Depuis le 1^{er} juillet 2015, les sites de vente en ligne autorisés doivent aussi afficher, sur chaque page du site qui a trait au commerce électronique de médicaments, le logo (Figure 21) commun à tous les États membres de l'UE (125). Le patient peut cliquer sur ce logo et accéder à la liste des sites autorisés pour l'activité de commerce électronique de médicaments (disponible sur le site de l'Ordre des Pharmaciens et sur celui de l'ANSM) (126).



Figure 21 : Logo commun aux États membres de l'UE pour les sites Internet autorisés pour l'activité de commerce électronique de médicaments, source ANSM

3.2.2.4 Améliorer la gestion d'une crise sanitaire : instrument d'aide d'urgence et accords de passation conjointe de marché de l'UE

La pandémie de covid-19 a démontré qu'une crise sanitaire, en déstabilisant le marché mondial des produits de santé et provoquant de nombreuses ruptures, a facilité l'introduction dans le circuit de distribution légal de produits falsifiés. Comment limiter l'impact de ces ruptures inévitables en période de pandémie et ainsi limiter le recours aux fournisseurs susceptibles de distribuer des produits de santé falsifiés ?

La Commission européenne, pour prévenir ce risque, a mis en place dès 2016 l'instrument d'aide d'urgence, *via* le règlement (UE) 2016/369 (127). Cette aide d'urgence peut être accordée en cas de catastrophe d'origine naturelle ou humaine, en cours ou potentielle, dont l'ampleur et l'impact exceptionnels pourraient entraîner d'importantes conséquences humanitaires dans un ou plusieurs États membres et uniquement dans des circonstances exceptionnelles dans lesquelles aucun autre instrument à la disposition des États membres ou de l'Union n'est suffisant. En avril 2020, la Commission européenne a activé cette aide d'urgence en réponse à la pandémie de covid-19 (128). Cette aide a permis dans un premier temps de débloquer des fonds pour l'approvisionnement en EPI (achat de 10 millions de masques livrés en juillet 2020) et en médicaments contre la covid-19 (achat de 200 000 flacons de *remdesivir* mis à disposition dès août 2020). L'instrument d'aide d'urgence a aussi permis de financer les mesures de transport d'équipes médicales et de patients, la formation de professionnels de santé en soins intensifs, les applications nationales de recherche de cas contact, etc.

La pandémie de covid-19 n'est pas la seule crise sanitaire ayant touché l'Europe ces dernières années. Dès 2010, à la suite de la crise de la grippe A/H1N1, le Conseil de l'UE incite la Commission européenne à préparer une procédure de passation conjointe de marché afin de répondre à une future épidémie et éviter la concurrence entre États membres pour, au contraire, bénéficier d'une plus grande force de négociation (85). L'accord de passation conjointe de marché pour l'achat de contre-mesures médicales a été adopté par la Commission européenne en avril 2014 sur la base de la décision n°1082/2013/UE (129). Le champ de l'accord est plus large que les seuls vaccins. À l'époque, il est envisagé d'y recourir notamment pour l'achat de combinaisons de protection dans le cadre de la lutte contre l'épidémie à virus Ebola. Depuis avril 2020, l'accord de passation conjointe de marché a été signé par 36 pays, dont l'ensemble des pays de l'UE et de l'Espace Économique Européen (EEE), le Royaume-Uni, l'Albanie, le Monténégro, la Macédoine du Nord, la Serbie, la Bosnie-et-Herzégovine et le Kosovo (130).

En 2020, l'UE a eu recours à cette solution à plusieurs reprises, notamment pour se fournir en EPI, appareils de ventilation et matériel de dépistage, permettant aux États membres de commander ces produits pour un montant supérieur à 3,3 milliards d'euros pendant un an (131). Ces accords de passation conjointe complètent l'instrument d'aide d'urgence, dans un second temps, pour une gestion plus pérenne de la crise. La Commission européenne a, par exemple, signé un contrat de passation conjointe de marché avec le fabricant Gilead pour la fourniture du *remdesivir* (131). Ce contrat a permis d'assurer l'approvisionnement de 500 000 unités de *remdesivir* (Velkury®) et permettait également de passer commande au-delà de ces 500 000 unités.

L'ensemble des pays signataires de l'accord de passation conjointe de marché ont pu bénéficier du contrat avec Gilead et passer commande directement auprès de ce dernier. Cette même procédure a été utilisée pour le matériel médical nécessaire à la vaccination contre la covid-19, ainsi que pour les médicaments essentiels destinés aux unités de soins intensifs (analgésiques, antibiotiques, relaxants musculaires, anesthésiques...).

Pour anticiper davantage les situations d'urgence sanitaire, la Commission européenne a instauré, en septembre 2021, l'autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire (HERA) (132). Le but de ce nouveau dispositif sera de se préparer à affronter les futures menaces et crises sanitaires potentielles, grâce à la collecte de renseignements et au renforcement des capacités de réaction. HERA tend également à donner les moyens aux États membres d'assurer la production et la distribution de matières premières, consommables et produits médicaux (médicaments, DM, EPI), qui ont fait défaut pendant la pandémie de covid-19.

Ces mesures visent à la fois à assurer aux patients une prise en charge avec des produits médicaux sûrs et efficaces pendant une crise sanitaire et à limiter le recours, dans l'urgence, à des fournisseurs peu habituels, susceptibles de diffuser des produits falsifiés.

3.2.2.5 Autres initiatives européennes

3.2.2.5.1 Signalement des médicaments suspects et falsifiés

Pour les médicaments détenant une AMM centralisée, l'EMA coordonne l'échange d'informations sur les alertes relatives aux médicaments suspectés d'être falsifiés. En effet, les fabricants et titulaires d'AMM européennes ont l'obligation d'informer l'EMA de toute détection de médicament suspecté d'être falsifié et pouvant représenter un risque pour la santé publique et animale. Ils doivent aussi informer les autorités nationales compétentes des États membres et des pays tiers où circule le produit en question (133).

L'EMA tient à jour un système d'alerte, reposant sur le renseignement d'un formulaire de déclaration d'un médicament suspect ou falsifié (Annexe 2). Les titulaires et fabricants ont l'obligation de remplir ce formulaire pour alerter sur un médicament suspect ou confirmé comme falsifié, ainsi que pour alerter de la réception d'offres douteuses de tels produits.

Pour les médicaments disposant d'une AMM nationale, les fabricants et titulaires d'AMM doivent directement signaler ces produits à l'autorité compétente nationale. Les opérateurs économiques du circuit parallèle qui identifient ou suspectent un médicament falsifié doivent se mettre en contact directement avec les titulaires de l'AMM et les fabricants, afin de permettre la réalisation de tests de confirmation sur un échantillon des unités suspectes.

Une fois alertée, l'EMA diffuse l'information aux autorités compétentes nationales concernées via un système d'alerte rapide. Ces dernières sont chargées d'enquêter sur la chaîne d'approvisionnement et de décider d'éventuelles mesures sur la commercialisation du produit en question. L'EMA informe également le réseau de distribution parallèle des alertes de produits falsifiés ou de vols de médicaments. Elle le fait de manière proactive, afin d'empêcher la réintroduction d'unités illégales dans la chaîne d'approvisionnement.

3.2.2.5.2 Le projet PADLOck : coopération entre les autorités sanitaires, les industries pharmaceutiques et les professionnels de santé.

L'Union Européenne, avec l'instauration des règlements concernant la sérialisation et l'IUD, se montre pionnière dans la lutte contre le trafic de produits médicaux falsifiés au niveau mondial. D'autres initiatives européennes sont développées pour sécuriser davantage le circuit de distribution européen. Après que l'opération Volcano (évoquée au chapitre 2.1.2) a permis d'exposer un réseau de trafic de médicaments au sein du circuit de distribution légal des PUI européennes, l'Italie initie l'étude PADLOck (Projet d'adaptation des niveaux de sécurité des pharmacies hospitalières contre le risque de vol et définition de normes techniques) (44). Cette étude, première en son genre, est menée en collaboration entre les autorités italiennes, des équipes de chercheurs, des professionnels de la logistique et de l'industrie du médicament (notamment l'entreprise Roche). L'objectif principal était la diffusion de l'information et la création d'une culture de prévention contre les vols dans les PUI, ainsi que la définition d'un outil efficace pour évaluer la sécurité de celles-ci. Entre 2014 et 2015, une trentaine de PUI italiennes ont été auditées sur leur niveau de protection contre les vols. À l'issue de cet audit, des recommandations ont pu être établies pour guider les établissements de santé dans cette démarche de sécurisation. Après le succès du premier programme, un projet PADLOck 2.0 a vu le jour en 2016, inspectant 50 établissements italiens. À l'issue de cette seconde étude, un label d'excellence « *Qualify for Excellence* » peut être attribué si la PUI a mis en place des mesures adéquates de sécurisation. L'obtention de ce label peut, par exemple, permettre aux établissements de renégocier les contrats d'assurance au vu du risque réduit de vol. La démarche italienne sert de référence au niveau européen dans la mise en place de projets en collaboration entre les autorités sanitaires, les entreprises et les acteurs du circuit pharmaceutique au service de la sécurisation du circuit et donc de la protection des patients.

3.2.2.5.3 La plateforme Fakeshare

Dans la même dynamique, le projet « Fakeshare » est introduit en 2013, coordonné par l'AIFA (l'agence italienne du médicament) et cofinancé par le programme "Prévention et lutte contre

la criminalité" de la Commission Européenne (51,134). Cette plateforme vise à développer, à la suite de l'opération Volcano, des initiatives coordonnées internationales entre les autorités sanitaires, policières et douanières européennes contre le crime pharmaceutique, comme prévu par la Directive 2011/62 et la Convention Médicrime du Conseil de l'Europe (cf. paragraphe 3.2.3.1). Ce projet permettra ainsi de coordonner et optimiser les activités développées par les différents États membres, assurant une gestion et un suivi partagés des pharmacies en ligne avec la mise en place d'un système informatique entre les autorités européennes (sanitaires, policières et douanières), les industries et les universités. Ces outils permettront une plus grande coopération et un meilleur partage entre les entités concernées, principalement dans le cadre des enquêtes et de la gestion des informations sur les pharmacies en ligne illégales, souvent opérées par des serveurs localisés en dehors de l'UE. Le projet Fakeshare 1.0 a été suivi par le Fakeshare 2.0 pour étendre la participation à davantage d'États membres de l'UE (avec notamment l'agence britannique de régulation des produits de santé, la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA)), ainsi qu'aux États non-membres frontaliers (possibles portes d'entrée des produits falsifiés dans le circuit européen) et plus largement à tous les États (Mexique, Chili...). Les actions de ce projet se concentrent en priorité sur la vente de produits médicaux falsifiés sur Internet, mais s'étendent aussi aux autres activités illégales telles que les vols de produits de santé et la promotion de produits de santé falsifiés sur les réseaux sociaux.

3.2.3 À l'échelle mondiale

3.2.3.1 Convention Médicrime du Conseil de l'Europe

À l'échelle internationale, une première réflexion autour de moyens juridiques concrets pour lutter efficacement contre la criminalité pharmaceutique est initiée dès le début des années 2000 par le Conseil de l'Europe (135). Elle aboutit à l'élaboration de la Convention Médicrime et à sa présentation en 2010 à la conférence internationale du Conseil de l'Europe à Bâle. Le Conseil de l'Europe prend ainsi l'initiative pour qualifier l'aspect pénal de la falsification de médicaments et produits de santé et mène cette démarche en collaboration avec l'Union européenne, travaillant déjà à l'époque sur les questions de traçabilité.

Le 28 octobre 2011 a lieu l'ouverture à la signature et ratification de la Convention Médicrime, à Moscou, lors d'une conférence internationale organisée conjointement par les autorités compétentes de la Fédération de Russie, la Direction Générale des Droits de l'Homme et des Affaires Juridiques et la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé

(DEQM) (136). Douze États membres du Conseil de l'Europe se portent signataires, dont la France.

Bien que d'initiative européenne, la Convention Médicrime est de portée mondiale et devient le premier traité international criminalisant et sanctionnant la production, le trafic et la vente de médicaments falsifiés. Son application fait force de loi (dans les pays l'ayant ratifiée) et permet l'incrimination et la sanction pénale des responsables. Elle qualifie d'infraction pénale la fabrication, la fourniture, l'offre de fourniture et le trafic de produits médicaux falsifiés ; la falsification des documents ; « les infractions similaires » telles la fabrication ou fourniture non autorisée de médicaments et la commercialisation de dispositifs médicaux ne satisfaisant pas aux exigences de conformité ; ainsi que toute complicité ou tentative visant à perpétrer une infraction définie par la convention. La Convention concerne aussi bien les médicaments (à usage humain ou vétérinaire) que les dispositifs médicaux et les « produits médicaux » au sens large.

La convention incite à la collaboration et à la coordination internationale entre les États et les acteurs de la lutte. Elle permet notamment l'intégration des services nationaux (sécurité sanitaire, police, douanes...) dans le schéma international ; l'organisation de la réception, la collecte et l'échange d'informations, et désigne un responsable national (*Single Point of Contact*, (SPOC)) pour faciliter la communication et l'identification des personnes compétentes.

L'adhésion à la Convention rend obligatoire sa mise en œuvre et est soutenue et accompagnée par le comité de suivi. Elle encourage et donne un cadre à la coopération judiciaire et administrative entre les États.

Au 24 août 2022, 17 pays ont signé la Convention et 21 l'ont signée et ratifiée (c'est-à-dire qu'ils s'engagent à transposer la Convention dans le Droit national) (Figure 22). La France a ratifié la Convention en 2016 et cette dernière est entrée en vigueur sur l'ensemble du territoire le 1^{er} janvier 2017 (137).

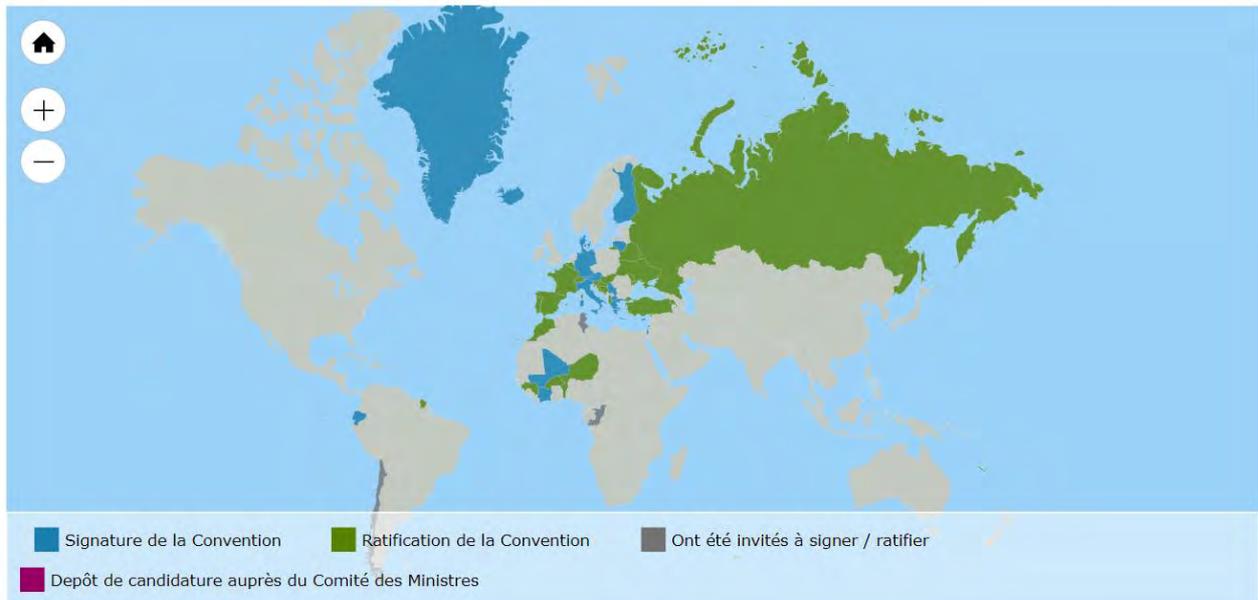


Figure 22 : Carte des pays ayant signé ou ratifié la Convention Medicrime, source : Conseil de l'Europe, 22 août 2022

3.2.3.2 Opérations PANGEA

Concernant la répression du trafic sur le terrain, l'organisation internationale de police criminelle INTERPOL a mis en place depuis 2008 les opérations PANGEA, à l'échelle mondiale (138). Cette initiative s'inscrit dans le programme d'INTERPOL sur les marchandises illicites et la santé mondiale, lui-même scindé en deux parties : atteinte à la propriété intellectuelle et piratage numérique ; et atteinte à la santé publique et criminalité pharmaceutique (138). Le but de ce programme est de démanteler les réseaux criminels et de réduire les risques pesant sur la santé publique. Il s'articule autour de plusieurs axes :

- Recueil de données et diffusion de renseignements,
- Coordination d'opérations transnationales des services chargés de l'application de la loi,
- Soutien aux cellules spéciales interservices en vue d'accroître la coopération entre la police, les douanes, les autorités de contrôle et le secteur privé,
- Sensibilisation du public à la criminalité pharmaceutique et accompagnement des patients vers des choix éclairés.

Les opérations PANGEA visent à combattre le trafic mondial de produits pharmaceutiques en ligne et permettent également de jouer un rôle de sensibilisation auprès du public et des médias sur les risques liés à l'achat de médicaments sur les sites Internet non réglementés. En 2008, l'opération PANGEA I constitue la première action policière de coopération internationale contre la vente illégale de médicaments sur Internet. Elle regroupe à l'époque 10 pays et permet

la fermeture de sites Internet illicites ainsi que la saisie de milliers de médicaments falsifiés. Les opérations PANGEA se sont ensuite succédé annuellement, au travers de semaines d'actions internationales contre la vente de médicaments illicites dans le monde entier.

À l'occasion des 4^{ème} et 5^{ème} opérations PANGEA (2011 et 2012), le nombre de pays participants est multiplié par 10 par rapport à PANGEA I et permet une augmentation notable des saisies, mais surtout une explosion des fermetures de sites Internet (18 000 fermetures en 2012, contre 297 en 2010) (135). Le nombre de pays participant aux opérations PANGEA suivantes (PANGEA VI à PANGEA XIII) s'établira autour de 99 pays chaque année au minimum. Ces opérations successives ont abouti à des résultats relativement stables année après année, avec notamment deux pics de saisies de faux médicaments : 20 millions d'unités en 2015 et 25 millions en 2017 (135). Les dispositifs médicaux sont également concernés par ces opérations : en 2018, plus de 110 000 dispositifs médicaux falsifiés sont saisis (seringues, lentilles de contact, appareils auditifs...). Dans le cadre de la pandémie de covid-19, l'opération PANGEA XIII a révélé que les dispositifs médicaux les plus vendus en ligne étaient les falsifications de masques chirurgicaux. Cette même opération a mis en lumière une hausse de 18% des saisies de médicaments antiviraux non autorisés, ainsi qu'une hausse de 100% des saisies de chloroquine, en lien avec la pandémie (139).

Les dernières opérations PANGEA en date sont : en 2021, PANGEA XIV (Figure 23), ayant permis la saisie de produits médicaux falsifiés d'une valeur estimée à 23 414 483 de dollars, ainsi que la fermeture de plus de 113 000 sites Internet, un record depuis PANGEA I (138) ; suivi en 2022 de PANGEA XV, déployée dans 94 pays et ayant permis de réaliser plus de 7 800 saisies de médicaments et produits de santé illicites d'une valeur estimée à 11 millions de dollars et ayant mis un terme aux agissements d'au moins 36 groupes criminels organisés (140).

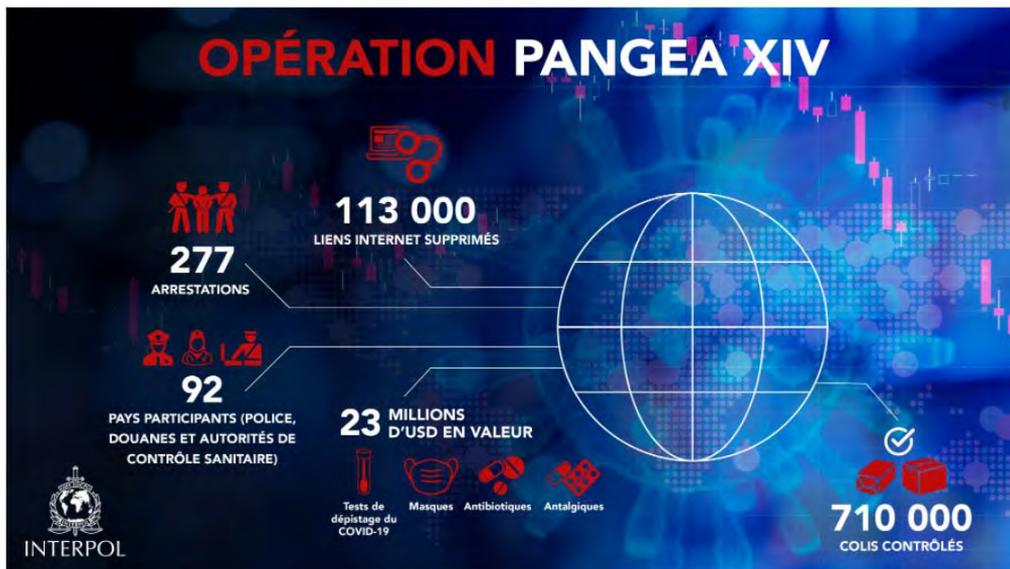


Figure 23 : Infographie sur les résultats de l'opération PANGAEA XIV, source : INTERPOL, 2021

3.2.4 Fragilités du circuit hospitalier européen

3.2.4.1 Augmentation des dépenses de santé

Les pharmaciens hospitaliers ont la charge de l'approvisionnement des produits de santé au sein de leur établissement et doivent assurer un stock adapté à la demande tout en maîtrisant les coûts associés. En effet, un stock trop important peut entraîner un surcoût tandis qu'un stock trop faible peut engendrer une rupture. Cette mission doit faire face de surcroît à l'augmentation des dépenses de santé d'année en année. Ces dernières ont atteint 209 milliards d'euros en 2020, même si l'année a été marquée par le plus faible taux de croissance de la consommation de soins et de biens médicaux (CSBM) depuis 1950 en raison de la crise sanitaire (141). Cette progression est observée dans tous les pays membres de l'Union européenne, avec par exemple une augmentation des dépenses de santé de 4% entre 2013 et 2019 en Allemagne (141). En France, cette progression est régulée par l'objectif national des dépenses de l'Assurance maladie (ONDAM). D'après le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales de 2011, les médicaments représentent le second poste de dépenses à l'hôpital (94). La part de marché du médicament hospitalier a doublé en 20 ans pour atteindre 5,5 milliards d'euros en 2009.

À titre d'exemple, l'achat des médicaments et dispositifs médicaux au CHU de Toulouse a représenté 268 millions d'euros en 2020, soit environ 60% des achats du centre hospitalier (Figure 24).

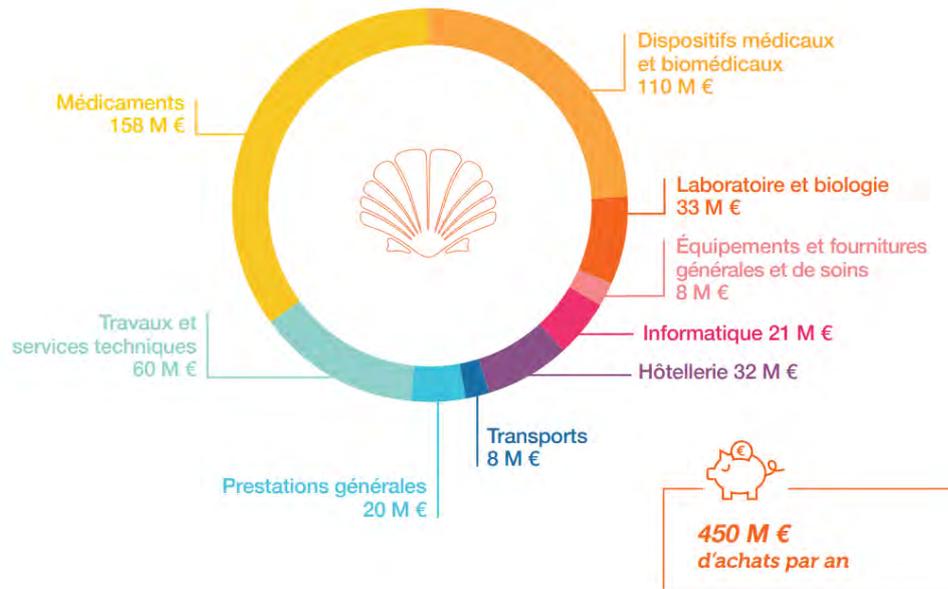


Figure 24 : Répartition des achats hospitaliers du CHU de Toulouse en 2020, source CHU de Toulouse

Dans le cadre de la pandémie de covid-19, la CSBM a fortement diminué en volume, en raison de la déprogrammation de soins lors de la première vague épidémique. D’après le rapport sur les comptes de santé 2021, seules les contributions en volume des laboratoires et des médicaments ont progressé (+0,6 point) (141). Cette progression des volumes de médicaments et produits associés est liée à l’accroissement des honoraires des pharmaciens, avec notamment la délivrance de nouveaux produits de santé liés à la crise sanitaire (masques, tests antigéniques).

L’évaluation de l’augmentation des dépenses de santé pour les pharmacies hospitalières doit aussi prendre en compte les coûts logistiques liés à l’approvisionnement des produits de santé. Ces coûts logistiques hospitaliers ont été évalués dans une étude comparative par Bourgeon et al. entre la France et les Pays-Bas, publiée dès 2001 (142). L’objectif de l’étude a été d’identifier le poids financier de la logistique dans le secteur hospitalier. L’étude décrit la chaîne logistique hospitalière en fonction de trois grandes activités : l’approvisionnement (avec l’achat et la gestion des stocks), la production (restauration, stérilisation, etc.), la distribution. L’analyse des résultats montre que la part moyenne du coût des activités logistiques dans le budget total des établissements français et néerlandais s’élève à près de 33%.

Les établissements français, contrairement aux établissements hollandais observés, bénéficient d’une politique d’achats groupés avec appels d’offres et présentent les parts budgétaires dédiées aux achats les plus faibles. Cependant, les hôpitaux français étudiés sont plus distants les uns des autres que leurs homologues néerlandais, engendrant des coûts de transport plus élevés :

15% en France contre 5% aux Pays-Bas. Toujours d'après cette étude, les achats de produits pharmaceutiques occupent plus de la moitié des dépenses (près de 54%) dans le cas d'un établissement français (Figure 25) alors qu'ils ne représentent que 23% dans un établissement néerlandais (Figure 26). Cette différence pourrait notamment s'expliquer par la prise charge en France des fournitures stériles par la pharmacie alors qu'aux Pays-Bas elle est associée aux dépenses médicales.

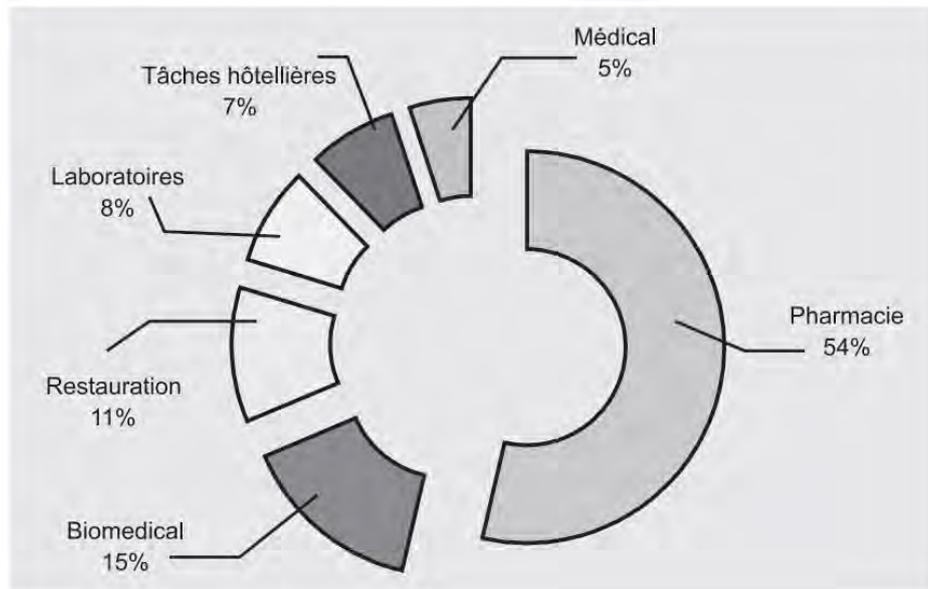


Figure 25 : Décomposition du coût des achats dans un établissement français, source : Bourgeon et al., 2001

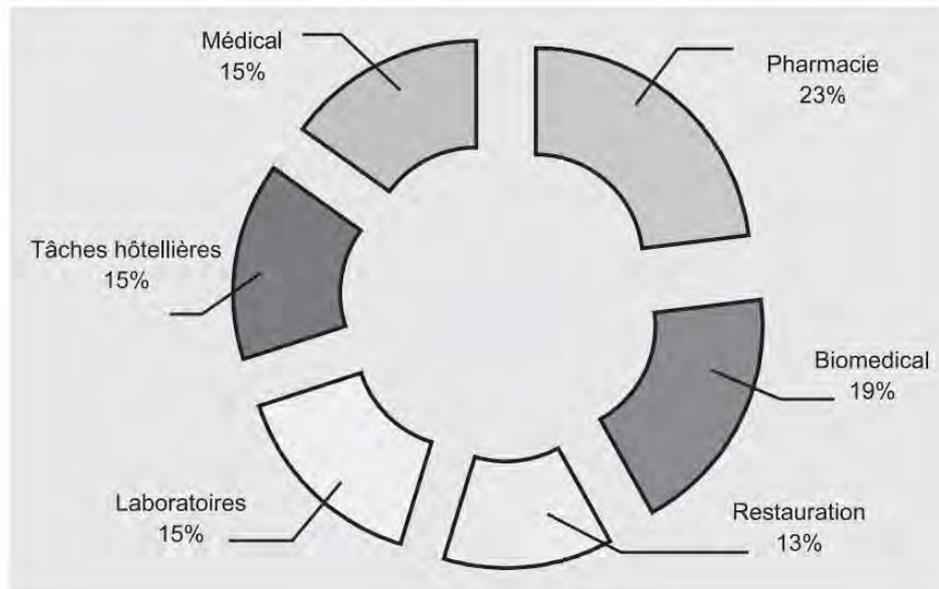


Figure 26 : Décomposition du coût des achats dans un établissement néerlandais, source : Bourgeon et al., 2001

L'augmentation des dépenses de produits de santé, ainsi que celle des coûts logistiques d'achat et d'approvisionnement participent aux contraintes pesant sur les établissements de santé et en particulier sur leurs pharmacies à usage intérieur, pour assurer leur mission première, l'approvisionnement du « bon médicament ».

3.2.4.2 Contraintes et conséquences liées à l'application de la Directive médicaments falsifiés et à la nouvelle réglementation des DM et DMDIV dans les établissements hospitaliers européens

La mise en place de la Directive *médicaments falsifiés* fait émerger de nouvelles contraintes pour les professionnels de santé et notamment pour les pharmaciens, qu'ils exercent en officine ou en PUI. Les établissements de santé, en particulier, doivent à la fois répondre à l'obligation de respecter cette Directive et faire face aux contraintes logistiques, économiques et humaines associées. Il existe jusqu'à présent peu de publications européennes (moins d'une dizaine) portant sur la mise en place de la Directive *médicaments falsifiés* dans les établissements de santé. Un article polonais publié en 2015 synthétise les craintes de son application par les industries pharmaceutiques et les pharmacies polonaises (143). Ainsi, le syndicat de l'industrie pharmaceutique polonais estime le coût de l'introduction de la Directive à au moins 48 millions d'euros pour permettre d'adapter les lignes de production. Par ailleurs, l'association des grossistes de produits pharmaceutiques polonais s'est positionnée contre la mise en place de la Directive, estimant que son impact serait négatif le circuit.

Plus récemment, en 2021, une première étude européenne s'est intéressée, *a posteriori*, aux coûts engendrés par l'application de la Directive dans les pharmacies hospitalières hongroises (50). À l'aide d'un questionnaire de 41 items, les auteurs ont évalué le processus de mise en place de la Directive et ses conséquences économiques dans près de 45% des hôpitaux hongrois. Au total, l'augmentation de la charge de travail a représenté 0,25 équivalent temps plein (ETP) supplémentaire de pharmacien et 0,75 ETP de technicien. Pour 100 lits d'hospitalisation, l'étude décompose le coût de la mise en place de la Directive comme suit :

- ETP Pharmacien : 0,28 heure/jour/100 lits
- ETP Technicien : 0,86 heure/jour/100 lits
- Système informatique : 238,9€/100 lits
- Développement des infrastructures (lieu de stockage, bureaux, étagères, etc.) : 80,7€/100 lits

Les coûts moyens de l'installation des infrastructures et systèmes informatiques ont été estimés à plus de 2 000€ par établissement, soit, au total, près de 94 000€ pour les 43 hôpitaux ayant

répondu au questionnaire. L'étude a permis de montrer une corrélation positive entre l'augmentation des coûts et le nombre de lits de l'établissement.

Avec plus d'un an et demi de recueil de données pendant l'étude, les auteurs ont décelé plusieurs conséquences indirectes résultant également de la mise en œuvre de la Directive dans les PUI :

- Plus de 40% des établissements ont observé des augmentations de prix des médicaments concernés par la sérialisation.
- Plus de 85% des hôpitaux ont rencontré des problèmes dans la chaîne d'approvisionnement des médicaments concernés par la sérialisation. Plus précisément, 76% des établissements ont rapporté que la mise en place de la Directive avait entraîné des ruptures de stock internes à la PUI.
- Les changements de conditionnements et de quantités minimales de commande, potentiellement liés à la sérialisation, ont nécessité une augmentation de la capacité de stockage dans plus de la moitié des PUI.

Un éditorial publié en 2015, financé par l'association des fabricants de génériques européens (*Medicines for Europe*), fait part de son inquiétude sur l'impact de la Directive et estime le coût total de la mise en place de la sérialisation par ligne de production à plus de 50 000€, soit 1 milliard d'euros par an pour les 10 000 lignes de production opérées par les génériqueurs en Europe (144). Les mesures de régulation des prix des médicaments génériques imposées par les gouvernements, ainsi que la nouvelle augmentation des coûts engendrée par la sérialisation pourraient entraîner une augmentation des ruptures de stock chez les génériqueurs. L'article cite en exemple la Roumanie, où les mesures de régulation des prix des médicaments génériques, très contraignantes, ont entraîné le retrait de plus de 2 000 médicaments génériques du marché en deux ans seulement.

Parallèlement à ces contraintes, une analyse d'un cabinet d'audit menée en 2017 a estimé qu'une sérialisation massive, à son pic d'efficacité, ne repérerait que 35% à 50% des médicaments falsifiés (145). Les auteurs évoquent, par exemple, la possibilité pour les trafiquants de pirater les codes QR apposés sur l'emballage secondaire des médicaments, puis de les reproduire sur des emballages de médicaments falsifiés.

Concernant la mise en application des nouveaux règlements des dispositifs médicaux (UE) 2017/745 et (UE) 2017/746, le changement de classe à la hausse de certains dispositifs pourrait également entraîner des ruptures de stock, voir des arrêts de commercialisation dans le cas où

le fabricant ne serait plus en mesure de répondre à ces nouvelles exigences (123). Le SNITEM envisage plusieurs cas de figure :

- Rationalisation de gamme : arrêt de commercialisation de certaines références en raison de contraintes réglementaires.
- Nouvelles exigences du règlement nécessitant de nouveaux essais ou un nouveau développement du produit.
- Diminution du nombre d'organismes notifiés pouvant générer un retard dans la certification des dispositifs. Dans le cas où l'organisme notifié d'un fabricant restreindrait son périmètre de certification, le fabricant pourrait être amené à choisir un nouvel organisme notifié, entraînant des délais supplémentaires et potentiellement une rupture de stock temporaire.
- Capacité de production d'un fabricant insuffisante face à l'augmentation massive des commandes par les établissements de santé en prévision de l'application du nouveau règlement.

Fin mai 2022, les Académies nationales de médecine, pharmacie et chirurgie alertaient également sur les conséquences de la mise en application de ces règlements sans accompagnement approprié pour les acteurs du circuit et le risque de pénurie de DM et DMDIV en découlant (146). Selon les trois académies, l'application des nouveaux règlements entraîne un « goulot d'étranglement » bloquant le circuit. En effet, les nouvelles exigences ne tiennent pas compte du caractère connu et de l'utilité établie de nombreux DM et DMDIV utilisés depuis plusieurs années. De plus elles rappellent que les Organismes Notifiés sont en nombre insuffisant et donc en difficulté pour évaluer un nombre croissant de dossiers. Les académies appellent donc à une augmentation des moyens mis à disposition des Organismes Notifiés, à une prolongation d'au minimum deux ans de la période transitoire de mise en application du règlement et à une réelle prise de conscience concernant la situation de certains patients, risquant d'être privés de DM et/ou DMI essentiels.

Ces contraintes, imposées aux industriels du médicament et du dispositif médical dans le cadre de la Directive et des règlements, peuvent donc présenter certains risques pour la chaîne d'approvisionnement européenne si elles ne sont pas correctement mises en places : des coûts trop élevés entraînent des difficultés de production chez le fabricant, engendrant des ruptures de stock, qui elles-mêmes favorisent le recours à des marchés parallèles et donc augmentent le risque de l'introduction de médicaments ou dispositifs médicaux falsifiés dans le circuit légal.

Mais la mise en place de ces nouvelles mesures est primordiale pour obtenir une meilleure sécurité. Afin d'éviter un effet paradoxal de fragilisation du circuit, leur mise en œuvre nécessite du temps, doit être progressive, accompagnée, évaluée et adaptée au fur et à mesure.

Conclusion

Le trafic de faux médicaments et faux produits médicaux n'épargne aucun pays et représente une menace sanitaire majeure au niveau mondial. Pourtant cette menace reste peu étudiée et mal réprimée, d'autant plus lorsqu'il s'agit du circuit hospitalier. La lutte contre ce trafic est une nécessité et une urgence, tous les acteurs du circuit du médicament doivent se sentir concernés.

En première ligne face à cette menace pesant sur le circuit des produits médicaux en Europe figurent bien sûr les pharmaciens. L'exercice de la pharmacie revêt des aspects multiples (en officine de ville, en établissement de santé, dans les DROM-COM) et doit déjà répondre à plusieurs défis et contraintes. Ainsi, les établissements de santé des DROM-COM voient leur circuit complexifié par des intermédiaires supplémentaires (transitaires, douanes), la multiplicité des acteurs pouvant faciliter la perte de traçabilité des produits. Par ailleurs, les établissements de santé doivent assurer l'approvisionnement de volumes de commande de plus en plus importants, entraînant une augmentation des coûts de logistique et de stockage. Parallèlement, l'augmentation croissante des dépenses de santé liées aux produits médicaux pèse sur le budget des établissements et leurs pharmacies à usage intérieur qui doivent dans le même temps répondre aux exigences des nouvelles mesures européennes. L'application de ces dernières peut donc parfois être délaissée au profit d'autres missions auxquelles est donnée la priorité : gestion des ruptures, augmentation de l'activité, nouvelles missions des pharmaciens hospitaliers et plus récemment gestion de la crise sanitaire liée à la covid-19.

Cependant, le bien-fondé des mesures européennes de protection du circuit pharmaceutique ne doit pas être remis en question et les acteurs du circuit doivent au contraire être accompagnés dans la mise en place et l'application de ces mesures. Un investissement important dans les hôpitaux et leurs pharmacies hospitalières est indispensable pour mobiliser les moyens, tant financiers qu'humains, nécessaires à la protection du circuit pharmaceutique. Les professionnels de santé doivent également être conscients du gain apporté par ces mesures de protection et adapter leurs pratiques à la bonne mise en place de ces dernières dans leur établissement. Par ailleurs, davantage de contrôles doivent être menés par les autorités sanitaires sur les produits médicaux et ces dernières doivent pouvoir fournir, dans les meilleurs délais, les preuves de la bonne conformité des produits circulant sur le marché européen aux professionnels de santé.

L'avènement de la pandémie de covid-19 a permis de montrer les failles de ce système. En effet, nous avons vu dans ce travail que les verrous participant habituellement à la protection

du circuit ont pu se briser pendant cette crise et participer à la fragilisation du circuit légal face aux produits trafiqués. Ainsi, plus de transparence et de vigilance concernant les mesures de gestion de la crise et les circuits d'approvisionnements adoptés en urgence doivent être attendues à l'avenir.

Le circuit des produits médicaux est complexe, il revient donc à ses acteurs (professionnels de santé, grossistes, fabricants, autorités sanitaires etc.) de proposer des solutions pour s'adapter à la législation et participer à la transparence du circuit. De nombreuses solutions pour répondre à ces enjeux se développent. C'est le cas par exemple de la mutation de l'organisation des établissements de santé concernant l'approvisionnement des produits médicaux vers plus de coordination territoriale : mise en commun des ressources, centrales logistiques, centrales d'achats, agrégats de commandes (facilitant les décommissions), etc. Davantage d'études devraient être menées sur l'impact de l'application de ces mesures et des nouvelles réglementations européennes. En effet, il existe peu de littérature actuellement à ce sujet et l'engagement des pharmacies hospitalières pourrait permettre de produire ces données (retour d'expérience, analyse des coûts, etc.) et aider ainsi les autres établissements à adapter leurs pratiques et sécuriser la gestion de leur circuit.

Le pharmacien hospitalier est au centre de la question clé de l'approvisionnement et l'ouverture du monopole pharmaceutique en Europe menace la sécurité des produits dont il a la charge. En effet, la protection contre le trafic des faux produits médicaux passe aussi par la protection du monopole pharmaceutique. Ce dernier est souvent décrié et contesté, par exemple, par les professionnels de la grande distribution souhaitant tirer profit de la vente des médicaments sans prescription obligatoire. Si une telle ouverture avait lieu, il serait d'autant plus difficile de sécuriser le circuit et cela permettrait aux trafiquants de vendre davantage de produits médicaux avec moins de contrôles, d'autant plus que la pression du profit économique primerait sur la sécurité du patient.

La mission première du pharmacien qui est de fournir le « bon produit » au patient doit donc être consolidée et garantie. Pour ce faire, les mesures de sécurité doivent être renforcées, les points faibles identifiés. Davantage de mesures de sensibilisation doivent être menées auprès des acteurs du circuit du médicament à l'hôpital pour ne pas sous-estimer cette menace et prendre en compte les actions de protection du circuit comme des mesures nécessaires et non superflues pour un circuit européen présumé fiable, mais vulnérable.

Pour conclure, le circuit légal des produits médicaux doit être le garant de la qualité et de la sécurité des produits qui y circulent. Il incombe aux acteurs de ce circuit de le protéger en

appliquant les mesures adéquates par tous les moyens à leur disposition. Seule une coordination de tous les acteurs du circuit permettra d'assurer l'approvisionnement de produits médicaux sûrs et efficaces aux patients.

Bibliographie

1. [En ligne]. Substandard and falsified medical products [cité le 22 novembre 2021]. Disponible: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products>
2. OECD. Trade in Counterfeit Pharmaceutical Products [En ligne]. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 2020 [cité le 10 novembre 2021]. Disponible: https://www.oecd-ilibrary.org/governance/trade-in-counterfeit-pharmaceutical-products_a7c7e054-en
3. Commission staff working document - Accompanying document to the proposal for a directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of medicinal products which are falsified in relation to their identity, history or source - Impact Assessment {COM(2008) 668 final} {SEC(2008) 2675} [En ligne]. 2008 [cité le 23 mars 2022]. Disponible: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52008SC2674>
4. Riccardi M, Dugato M, Polizzotti M. The Theft of Medicines from Italian Hospitals. *Transcrime - Jt Res Cent Transnatl Crime*. 2014;68.
5. [En ligne]. notizia | Italian Medicines Agency [cité le 14 décembre 2021]. Disponible: <https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/-/operation-volcano-the-herceptin-case>
6. Organisation mondiale de la Santé. Étude de l'impact socioéconomique et sur la santé publique des produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés [En ligne]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2018 [cité le 13 novembre 2021]. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331691>
7. PSI [En ligne]. Incident Trends [cité le 24 mars 2022]. Disponible: <https://www.psi-inc.org/incident-trends>
8. Transnational Alliance to Combat Illicit Trade [En ligne]. Illicit Trade and the UN SDGs [cité le 22 novembre 2021]. Disponible: https://www.tracit.org/publications_illlicit-trade-and-the-unsdgs.html
9. OECD, European Union Intellectual Property Office. Trade in Counterfeit and Pirated Goods: Value, Scope and Trends. OECD; 18 mars 2019. (Illicit Trade). DOI: 10.1787/g2g9f533-en
10. OECD, European Union Intellectual Property Office. Global Trade in Fakes: A Worrying Threat. OECD; 22 juin 2021. (Illicit Trade). DOI: 10.1787/74c81154-en
11. Organisation mondiale de la Santé. Système mondial de surveillance et de suivi de l'OMS pour les produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés (GSMS) : résumé d'orientation [En ligne]. Organisation mondiale de la Santé; 2017 [cité le 29 juin 2022]. Rapport no WHO/EMP/RHT/SAV/2017.01. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339296>

12. Newton PN, Caillet C, Guerin PJ. A link between poor quality antimalarials and malaria drug resistance? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14(6):531-3. DOI: 10.1080/14787210.2016.1187560
13. Campbell N, Clark JP, Stecher VJ, Goldstein I. Internet-Ordered Viagra (Sildenafil Citrate) Is Rarely Genuine. *J Sex Med. Elsevier;* 2012;9(11):2943-51. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02877.x
14. Di Giorgio D, Russo D. *Medicrime VS Volcano : A practical case study on how the Council of Europe Convention could improve the fight against pharmaceutical crime.* *Counc Eur.* 2019;52.
15. [En ligne]. Alerte Produit Médical N° 2 / 2019 (French version) [cité le 20 décembre 2021]. Disponible: [https://www.who.int/fr/news/item/13-01-2020-medical-product-alert-n-2-2019-\(english-version\)](https://www.who.int/fr/news/item/13-01-2020-medical-product-alert-n-2-2019-(english-version))
16. Fondation Opals. [En ligne]. Fondation de l'Académie de Médecine [cité le 14 janvier 2022].
17. [En ligne]. Le marché intérieur: principes généraux | Fiches thématiques sur l'Union européenne | Parlement européen [cité le 17 juin 2022]. Disponible: <https://www.europarl.europa.eu/factsheets/fr/sheet/33/le-marche-interieur-principes-generaux>
18. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance. [En ligne]. Code de la Santé Publique.
19. EMA. Le système européen de réglementation des médicaments : une approche cohérente de la réglementation des médicaments dans l'Union Européenne [En ligne]. 2016 [cité le 17 juin 2022]. Rapport no EMA/716925/2016. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf
20. [En ligne]. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments - ANSM [cité le 17 juin 2022]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
21. EMA. European Medicines Agency [En ligne]. 17 septembre 2018. Good manufacturing practice [cité le 17 juin 2022]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>
22. Article L5211-1 - Code de la santé publique - Légifrance. [En ligne]. Code de la Santé Publique.
23. Règlement (UE) 2017/ 745 du Parlement européen et du Conseil - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE. p. 175.
24. Your Europe [En ligne]. Marquage CE: obtenir le certificat, exigences de l'UE [cité le 17 juin 2022]. Disponible: https://europa.eu/youreurope/business/product-requirements/labels-markings/ce-marking/index_fr.htm

25. Article R5124-2 - Code de la santé publique - Légifrance. [En ligne]. Code de la Santé Publique.
26. Article R5211-4 - Code de la santé publique - Légifrance. [En ligne]. Code de la Santé Publique.
27. Article L4211-1 - Code de la santé publique - Légifrance. [En ligne]. Code de la Santé Publique.
28. Pajeot C. Le monopole pharmaceutique au regard du droit européen : évolutions et perspectives [Sciences pharmaceutiques]. Université de Lorraine; 2019.
29. Kanavos P, Vandoros S, Irwin R, Nicod E, Casson M. Différences de coût et d'accès aux produits pharmaceutiques dans l'UE. 2010;11.
30. Scholz N. Les médicaments dans l'UE: prix et accès. EPRS Serv Rech Parlem Eur. 2015;(PE 554.203):9.
31. EFPIA Data Center [En ligne]. 2016. Share of parallel imports in pharmacy market sales - 2016 [cité le 17 juin 2022]. Disponible: <https://www.efpia.eu/publications/data-center/the-pharma-industry-in-figures-economy/parallel-imports/>
32. Article R5121-115 - Code de la santé publique - Légifrance. [En ligne]. Code de la Santé Publique.
33. Règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures de l'Union pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). [En ligne]. 28 janvier 2022.
34. EMA. European Medicines Agency [En ligne]. 17 septembre 2018. Parallel distribution [cité le 16 juin 2022]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/parallel-distribution>
35. [En ligne]. Eudra GMP - Public Layout [cité le 17 juin 2022]. Disponible: http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/displayWelcome.do;jsessionid=LNpy7zfiQhXYxl4U9GhZLrR0US0vhCZ3MdmFnCJ-Zxc0wCf2t3_m!1196257471
36. EMA. European Medicines Agency [En ligne]. 17 septembre 2018. Guidance on good manufacturing practice and distribution practice: Questions answers [cité le 17 juin 2022]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers>
37. [En ligne]. Actualité - Liste des spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une demande de distribution parallèle - ANSM [cité le 17 juin 2022]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/actualites/liste-des-specialites-pharmaceutiques-faisant-lobjet-dune-demande-de-distribution-parallele>
38. EMA. European Medicines Agency [En ligne]. 17 septembre 2018. Frequently asked questions about parallel distribution [cité le 16 juin 2022]. Disponible:

- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/parallel-distribution/frequently-asked-questions-about-parallel-distribution>
39. [En ligne]. Demander une autorisation de distribution ou d'importations par - ANSM [cité le 17 juin 2022]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisation-de-distribution-ou-dimportations-paralleles>
 40. Article R5121-136-1 - Code de la santé publique - Légifrance. [En ligne]. Code de la Santé Publique.
 41. LEEM. [En ligne]. 2021. Exportations et importations [cité le 1 juillet 2022]. Disponible: <https://www.leem.org/exportations-et-importations>
 42. [En ligne]. EFPIA Homepage [cité le 17 juin 2022]. Disponible: <https://www.efpia.eu/>
 43. Kanavos P, Vandoros S. Competition in prescription drug markets: is parallel trade the answer? *Manag Decis Econ.* 2010;31(5):325-38. DOI: 10.1002/mde.1486
 44. Brasola L, Di Giorgio D, La Bella F, Pani M, Turchetti G. Medicine Thefts And Their Prevention: Current Approach In Italy And Future Perspectives. *Med Access Point Care.* SAGE Publications Ltd STM; 2018;2:2399202618768676. DOI: 10.1177/2399202618768676
 45. Riccardi M, Dugato M, Polizzotti M, Pecile V. The Theft of Medicines from Italian Hospitals. *Transcrime Res Brief.* 2015;(2/2015):11.
 46. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use Text with EEA relevance. p. 14.
 47. notizia | Italian Medicines Agency. [En ligne]. [cité le 16 décembre 2021].
 48. Mackey TK, Liang BA, York P, Kubic T. Counterfeit Drug Penetration into Global Legitimate Medicine Supply Chains: A Global Assessment. *Am J Trop Med Hyg.* The American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2015;92(6_Suppl):59-67. DOI: 10.4269/ajtmh.14-0389
 49. [En ligne]. Falsified medicines [cité le 25 mars 2022]. Disponible: https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/falsified-medicines_en
 50. Vajda P, Richter K, Bodrogi Z, Vida RG, Botz L, Kovács S, et al. Survey of workflow and cost implications of decommissioning regarding the Falsified Medicines Directive in Hungarian hospital pharmacies. *BMJ Open.* British Medical Journal Publishing Group; 2021;11(11):e047193. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047193
 51. Fakeshare [En ligne]. Fakeshare and Fakeshare II: The Projects [cité le 18 février 2022]. Disponible: <http://www.fakeshare.eu/en/project>
 52. Wittstock M, Paeschke N. Aktuelle Fälschungsfälle bei Arzneimitteln in der Zuständigkeit des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Fallbeispiele und Ausmaß. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2017;60(11):1196-202. DOI: 10.1007/s00103-017-2635-5

53. [En ligne]. BfArM - Risk information - Sutent® 25 mg and 50 mg hard capsules: BfArM issues warning regarding counterfeits of the medicinal product from Romania [cité le 7 mars 2022]. Disponible: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/EN/RI/2014/RI-sutent.html>
54. [En ligne]. BfArM - Homepage - Neulasta®: Möglicherweise Fälschungen im Verkehr [cité le 8 mars 2022]. Disponible: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelfaelschungen/DE/2015/RI-neulasta.html>
55. Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. p. 14.
56. Rego P. Sobornos: 47 médicos « comprados » por las prótesis falsas. ELMUNDO [En ligne]. Catalogne; 5 janvier 2016 [cité le 22 mars 2022]. Disponible: <https://www.el-mundo.es/cronica/2016/01/05/56881a1846163ff45e8b45d4.html>
57. IDDO. [En ligne]. Medicine Quality Monitoring Globe [cité le 16 décembre 2021]. Disponible: <https://www.iddo.org/mqmglobe/>
58. [En ligne]. Full List of WHO Medical Product Alerts [cité le 17 décembre 2021]. Disponible: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/about/regulation-and-prequalification>
59. [En ligne]. L'OMS met un terme à l'étude de l'hydroxychloroquine et du lopinavir/ritonavir comme traitements potentiels de la COVID-19 [cité le 22 juillet 2022]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
60. Niburski K, Niburski O. Impact of Trump's Promotion of Unproven COVID-19 Treatments on Social Media and Subsequent Internet Trends: Observational Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(11):e20044. DOI: 10.2196/20044
61. [En ligne]. Fake COVID vaccine distribution network dismantled after INTERPOL alert [cité le 19 décembre 2021]. Disponible: <https://www.interpol.int/en/News-and-Events/News/2021/Fake-COVID-vaccine-distribution-network-dismantled-after-INTERPOL-alert>
62. OMS. [En ligne]. 2020. Medical Product Alert N°3/2020: Falsified medical products that claim to prevent, detect, treat or cure COVID-19 [cité le 10 janvier 2022]. Disponible: <https://www.who.int/news/item/31-03-2020-medical-product-alert-n-3-2020>
63. [En ligne]. Emergency use listing procedure for In Vitro diagnostics [cité le 10 janvier 2022]. Disponible: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/about/regulation-and-prequalification>
64. OCDE. Covid-19 vaccine and the threat of illicit trade [En ligne]. 21 décembre 2020 [cité le 19 décembre 2021] p. 9. Disponible: <https://www.oecd.org/gov/illicit-trade/summary-note-covid-19-vaccine-and-the-threat-of-illicit-trade.pdf>

65. Department of Homeland Security. [En ligne]. 2021. Operation Stolen Promise [cité le 19 décembre 2021]. Disponible: <https://www.ice.gov/topics/operation-stolen-promise>
66. Department of Homeland Security. [En ligne]. 2021. DHS prevents millions of counterfeit N95 masks from reaching hospital workers, first responders [cité le 10 janvier 2022]. Disponible: <https://www.ice.gov/news/releases/dhs-prevents-millions-counterfeit-n95-masks-reaching-hospital-workers-first>
67. OMEDIT IDF, CRMRV IDF. [En ligne]. 8 avril 2020. Différents masques pour se protéger du COVID-19 [cité le 11 janvier 2022]. Disponible: <http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2020/04/OMEDIT-CRMRV-IDF-masques-et-COVID19-VF2bis.pdf>
68. Kownacka PA, Collin PB, Service de Santé et de Secours Médical - SDIS 21. Alerte fraude sur la certification des masques chinois. 2020.
69. Douanes Françaises. Équivalence des normes pour les équipements de protection individuelle (masques). [En ligne]. 2020 [cité le 11 janvier 2022].
70. Office Européen de Lutte Antifraude. The OLAF report 2021 [En ligne]. Office Européen de Lutte Antifraude; 2022 [cité le 24 juillet 2022]. Rapport no 22. Disponible: https://anti-fraud.ec.europa.eu/system/files/2022-07/olaf-report-2021_en.pdf
71. Échelon régional Matériorvigilance et Réactovigilance Occitanie. MV / RV - FLASH INFO N°6/2020. Le journal régional des actualités de matériovigilance et réactovigilance - Occitanie. Occitanie; mai 2020:3.
72. [En ligne]. EUROPA - European Commission - Growth - Regulatory policy - NANDO [cité le 11 janvier 2022]. Disponible: https://ec.europa.eu/growth/tools-data-bases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=155501
73. AFMPS. [En ligne]. 28 mars 2020. Coronavirus : lignes directrices pour la vérification de la conformité et de l'aptitude de certains masques buccaux chirurgicaux | AFMPS [cité le 3 août 2022]. Disponible: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/info_offres_masques_chirurgicaux_2.pdf
74. [En ligne]. COVID-19 : suspicious certificates for PPE [cité le 11 janvier 2022]. Disponible: <https://www.eu-esf.org/covid-19/4513-covid-19-suspicious-certificates-for-ppe>
75. Union PO of the E. [En ligne]. 13 mars 2020. C/2020/1712, Commission Recommendation (EU) 2020/403 of 13 March 2020 on conformity assessment and market surveillance procedures within the context of the COVID-19 threat [cité le 12 janvier 2022]. Disponible: <http://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a247dab0-6794-11ea-b735-01aa75ed71a1/language-en>
76. Règlement (UE) 2016/ 425 du Parlement européen et du Conseil - du 9 mars 2016 - relatif aux équipements de protection individuelle et abrogeant la directive 89/ 686/ CEE du Conseil. p. 48.
77. Presse - Ministère des Finances [En ligne]. 26 mars 2020. 2096-1000 - Le Gouvernement simplifie les procédures de contrôle des masques importés tout en veillant à garantir un niveau adéquat de sécurité [cité le 3 août 2022]. Disponible: <https://presse.economie.gouv.fr/2096-1000-le-gouvernement-simplifie-les-procedures->

de-controle-des-masques-importes-tout-en-veillant-a-garantir-un-niveau-adequat-de-securite/

78. Décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. [En ligne].
79. Commission Recommendation (EU) 2021/1433 of 1 September 2021 on conformity assessment and market surveillance procedures within the context of the COVID-19 threat [En ligne]. Vol. 310, OJ L 1 septembre 2021 [cité le 12 janvier 2022]. Disponible: <http://data.europa.eu/eli/reco/2021/1433/oj/eng>
80. Décret n° 2020-477 du 25 avril 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. [En ligne]. 2020-477.
81. Section 1 : Champ d'application et définitions (Articles R5124-1 à R5124-15) - Légifrance. [En ligne].
82. Santé Publique France. [En ligne]. 2019. Gestion des stocks stratégiques de produits de santé [cité le 10 janvier 2022]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos/nos-principes-fondateurs/etablissement-pharmaceutique/gestion-des-stocks-strategiques-de-produits-de-sante>
83. Santé Publique France. [En ligne]. 2019. Etablissement pharmaceutique [cité le 10 janvier 2022]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos/nos-principes-fondateurs/etablissement-pharmaceutique>
84. Ferrand R. Rapport d'information fait au nom de la mission d'information sur l'impact, la gestion et les conséquences dans toutes ses dimensions de l'épidémie de Coronavirus-Covid-19 (M. Richard Ferrand) [En ligne]. Assemblée Nationale; 3 juin 2020 [cité le 12 janvier 2022]. Rapport no N°3053. Disponible: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/covid19/115b3053_rapport-information
85. [En ligne]. L'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (EPRUS) : comment investir dans la sécurité sanitaire de nos concitoyens ? [cité le 12 janvier 2022]. Disponible: <https://www.senat.fr/rap/r14-625/r14-6254.html>
86. [En ligne]. Information de sécurité - COVID-19 - Mise à disposition de médi - ANSM [cité le 13 janvier 2022]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/covid-19-mise-a-disposition-de-medicaments-importes-27>
87. [En ligne]. Information de sécurité - COVID-19 - Mise à disposition de médi - ANSM [cité le 13 janvier 2022]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/covid-19-mise-a-disposition-de-medicaments-importes-23>
88. ANSM. [En ligne]. avril 2020. COVID-19 : mise à disposition du médicament Midazolam Injection 2ml :10 mg, ampoule 2 mL Attention aux erreurs médicamenteuses [cité le 13 janvier 2022]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/11/17/20200512-covid-19-fiche-pui-midazolampanpharma10mg2ml-chine-da-4.pdf>

89. Commission Européenne. Safety Features for medicinal products for Human use : Question and answers - Version 19. [En ligne]. 2021 [cité le 13 janvier 2022].
90. Article L5126-1 - Code de la santé publique - Légifrance. [En ligne].
91. Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. [En ligne]. Code de la Santé Publique 22 juin 2001.
92. Haute Autorité de Santé [En ligne]. Mettre en œuvre la certification pour la qualité des soins [cité le 16 juin 2022]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1495044/fr/mettre-en-oeuvre-la-certification-pour-la-qualite-des-soins
93. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicale et aux médicaments dans les établissements de santé.
94. Cubaynes M-H, Noury D, Dahan M, Falip E. Le circuit du médicament à l'hôpital [En ligne]. Inspection Générale des Affaires Sociales; mai 2011 [cité le 16 juin 2022] p. 111. Rapport no RM2011-063P. Disponible: <https://www.igas.gouv.fr/spip.php?article232>
95. Groupe d'étude des marchés Produits de Santé. Guide de l'achat public : Produits de santé en établissement hospitalier [En ligne]. Direction des Affaires Juridiques; juillet 2012 [cité le 17 juin 2022]. Disponible: <https://www.economie.gouv.fr/daj/produits-sante-etablissement-hospitalier-date-publication-fevrier-2008>
96. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1). 2009-879 21 juillet 2009.
97. Roche M. Panorama de l'approvisionnement des PUI d'Outre-Mer, ANAP. Dans: Hoppipharm Free Access Posters [En ligne]. Lille; 2022 [cité le 22 mai 2022]. (E-forums - Qualité, technologie hospitalière et management).
98. Douanes Françaises. Le portail de la direction générale des douanes et droits indirects [En ligne]. Les nouvelles règles Incoterms® 2020 et la valeur en douane [cité le 22 mai 2022]. Disponible: <http://www.douane.gouv.fr/les-nouvelles-regles-incotermsr-2020-et-la-valeur-en-douane>
99. Décision (UE) 2019/2196 du Conseil du 19 décembre 2019 modifiant la décision 2013/755/UE relative à l'association des pays et territoires d'outre-mer à l'Union européenne (décision d'association outre-mer). [En ligne]. OJ L 19 décembre 2019.
100. Règlement délégué (UE) 2015/ de la Commission du 28 juillet 2015 complétant le règlement (UE) no 952/2013 du Parlement européen et du Conseil au sujet des modalités de certaines dispositions du code des douanes de l'Union. p. 557.
101. Nations Unies : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime. Convention unique sur les stupéfiants. [En ligne]. 1961.
102. Article R5132-78 - Code de la santé publique - Légifrance. [En ligne].
103. Nations Unies : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime. Convention sur les substances psychotropes. [En ligne]. 1971.

104. Code des transports - Légifrance. [En ligne].
105. Code des douanes - Légifrance. [En ligne].
106. Article ANNEXE - Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004 (1) - Légifrance. [En ligne].
107. [En ligne]. Logipharma - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [cité le 23 mai 2022]. Disponible: <https://www.chu-toulouse.fr/-logipharma->
108. [En ligne]. Le groupement de coopération sanitaire - GCS - Ministère des Solidarités et de la Santé [cité le 23 mai 2022]. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/cooperations/article/le-groupe-ment-de-cooperation-sanitaire-gcs>
109. [En ligne]. GSC-ASO : Groupement de coopération sanitaire régional [cité le 23 mai 2022]. Disponible: <https://www.gcs-aso.fr/informations>
110. [En ligne]. FHF Occitanie - GCS Achat Santé Occitanie [cité le 23 mai 2022]. Disponible: <https://fhf-occitanie.fr/actualites/13-actualites-partenaires/106-gcs-aso>
111. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1). 2016-41 26 janvier 2016.
112. [En ligne]. Pharmacie - Biologie - Stérilisation - Organiser et répartir les activités entre les PUI d'un même territoire [cité le 22 mai 2022]. Disponible: <https://ressources.anap.fr/pharma-bio-ste/publication/2671-organiser-et-repartir-les-activites-entre-les-pui-dun-meme-territoire>
113. Collectif Pharmacie Hospitalière en Midi-Pyrénées, Fédération Hospitalière de France - Midi-Pyrénées. Charte du Collectif Pharmacie Hospitalière en Midi-Pyrénées. [En ligne]. 2016 [cité le 23 mai 2022].
114. Le marché transitaire du GHT Guyane par UniHA [En ligne]. 2021 [cité le 23 mai 2022]. Vidéo: 5:01 min. Disponible: https://www.youtube.com/watch?v=hnP_XJl78Xc
115. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national. 2021-349 30 mars 2021.
116. Article L5111-4 - Code de la santé publique - Légifrance. [En ligne].
117. Règlement délégué (UE) 2016/ 161 de la Commission - du 2 octobre 2015 - complétant la directive 2001/ 83/ CE du Parlement européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain. p. 27.
118. Ordre des pharmaciens [En ligne]. 2019. Authentification des médicaments à usage humain : la « sérialisation » entre en application le 9 février 2019 - Communications - Ordre National des Pharmaciens [cité le 14 janvier 2022]. Disponible: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Authentification-des-medicaments-a-usage-humain-la-serialisation-entre-en-application-le-9-fevrier-2019>

119. Règlement (UE) 2017/ 746 du Parlement européen et du Conseil - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/ 79/ CE et la décision 2010/ 227/ UE de la Commission. p. 157.
120. Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux. [En ligne]. OJ L 14 juin 1993.
121. [En ligne]. EUDAMED database - EUDAMED [cité le 16 février 2022]. Disponible: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>
122. EUDAMED - European Database on Medical Devices. [En ligne]. juin 2022. EUDAMED Time line : The European Commission targets [cité le 17 février 2022]. Disponible: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-07/md_eudamed_timeline_en.pdf
123. SNITEM, EUROPHARMAT. Guide sur l'application du Règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux à destination des établissements de santé [En ligne]. 2021 [cité le 20 février 2022] p. 27. Disponible: <https://www.snitem.fr/wp-content/uploads/2020/07/Snitem-Europharmat-Guide-Etablissement-de-sante-mai-2021.pdf>
124. [En ligne]. Vente de médicaments sur Internet en France - Les patients - Ordre National des Pharmaciens [cité le 19 février 2022]. Disponible: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-patients/Vente-de-medicaments-sur-Internet-en-France>
125. Arrêté du 20 avril 2015 constatant l'entrée en vigueur des dispositions des articles R. 5125-70 et R. 5125-74 du code de la santé publique relatives au logo commun devant figurer sur les sites internet de commerce électronique de médicaments - Légifrance. [En ligne].
126. [En ligne]. Rechercher un site autorisé pour la vente en ligne de médicaments Ordre National des Pharmaciens [cité le 19 février 2022]. Disponible: <http://www.ordre.pharmacien.fr/ecommerce/search>
127. Règlement (UE) 2016/369 du Conseil du 15 mars 2016 relatif à la fourniture d'une aide d'urgence au sein de l'Union. [En ligne]. OJ L 15 mars 2016.
128. Commission Européenne. Commission européenne - European Commission [En ligne]. Instrument d'aide d'urgence [cité le 19 février 2022]. Disponible: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/emergency-support-instrument_en
129. Decision No 1082/2013/EU of the European Parliament and of the Council of 22 October 2013 on serious cross-border threats to health and repealing Decision No 2119/98/ECText with EEA relevance. p. 15.
130. [En ligne]. Passation conjointe de marché pour l'achat de contre-mesures médicales [cité le 19 février 2022]. Disponible: https://ec.europa.eu/health/other-pages/basic-page/joint-procurement-medical-countermeasures_fr
131. European Commission - European Commission [En ligne]. Coronavirus: Remdesivir [cité le 19 février 2022]. Disponible: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_20_1845

132. Commission Européenne. European Commission [En ligne]. 2020. HERA: se préparer aux futures situations d'urgence sanitaire [cité le 9 mars 2022]. Disponible: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_21_4672
133. EMA. European Medicines Agency [En ligne]. 18 janvier 2019. Falsified medicines: reporting obligations [cité le 6 juillet 2022]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/compliance/falsified-medicines-reporting-obligations>
134. Maria RP. Ex-post Evaluation of the Programmes Prevention of and Fight Against Crime (ISEC) 2007-2013 and Prevention, Preparedness and Consequence Management of Terrorism and Other Security-related Risks (CIPS) 2007-2013 [En ligne]. Commission Européenne; 2013 [cité le p. 6. Disponible: https://home-affairs.ec.europa.eu/system/files/2020-09/consultation_0039_isec-cips_public_consultations_report_of_results_en.pdf
135. Duteil Q. Les faux médicaments : de la définition à la répression [Sciences pharmaceutiques]. Université Paris-Saclay; 2021.
136. Convention MEDICRIME [En ligne]. La Convention MEDICRIME [cité le 15 février 2022]. Disponible: <https://www.coe.int/fr/web/medicrime/the-medicrime-convention>
137. Décret n° 2017-77 du 25 janvier 2017 portant publication de la convention du Conseil de l'Europe sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique, signée à Moscou le 28 octobre 2011 (1) - Légifrance. [En ligne].
138. [En ligne]. Opérations en matière de criminalité pharmaceutique [cité le 28 avril 2022]. Disponible: <https://www.interpol.int/fr/Infractions/Marchandises-illicites/Operations-en-matiere-de-criminalite-pharmaceutique>
139. [En ligne]. Une opération mondiale met au jour une augmentation des faux produits médicaux dans le contexte de la COVID-19 [cité le 22 mai 2022]. Disponible: <https://www.interpol.int/fr/Actualites-et-evenements/Actualites/2020/Une-operation-mondiale-met-au-jour-une-augmentation-des-faux-produits-medicaux-dans-le-contexte-de-la-COVID-19>
140. [En ligne]. Saisie de médicaments illicites d'une valeur totale de 11 millions d'USD lors d'une opération mondiale d'INTERPOL [cité le 26 août 2022]. Disponible: <https://www.interpol.int/fr/Actualites-et-evenements/Actualites/2022/Saisie-de-medicaments-illicites-d-une-valeur-totale-de-11-millions-d-USD-lors-d-une-operation-mondiale-d-INTERPOL>
141. Gonzalez L, Lefebvre G, Mikou M, Portela M. Les dépenses de santé en 2020 - Résultats des comptes de la santé - Édition 2021 [En ligne]. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques; 2021 [cité le 25 mars 2022]. Disponible: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-documents-de-reference/panoramas-de-la-drees/les-depenses-de-sante-en-2020-resultats>
142. Bourgeon B, Constantin A, Karolszyk G, Marquot J-F, Pedrini S, Landry S, et al. Evaluation des coûts logistiques hospitaliers en France et aux Pays-Bas. *Logistique Manag.* 2001;9(1):81-7. DOI: 10.1080/12507970.2001.11516745

143. Merks P, Swieczkowski D, Byliniak M, Drozd M, Krupa K, Jaguszewski M, et al. The European Falsified Medicines Directive in Poland: background, implementation and potential recommendations for pharmacists. *Eur J Hosp Pharm*. British Medical Journal Publishing Group; 2018;25(1):10-5. DOI: 10.1136/ejhpharm-2016-000970
144. Van Baelen M, Dylst P, Pereira CL, Verhaeghe J, Nauwelaerts K, Lyddon S. Fighting Counterfeit Medicines in Europe: The Effect on Access to Medicines. *Med Access Point Care*. SAGE Publications Ltd STM; 2017;1:maapoc.0000010. DOI: 10.5301/maapoc.0000010
145. Behner, Hecht M-L, Wahl F. Fighting counterfeit pharmaceuticals and New defenses for underestimated - and growing - menace [En ligne]. Strategy& Part of the PwC network; 2017 [cité le 26 août 2022]. Disponible: <https://www.strategyand.pwc.com/gx/en/insights/2017/fighting-counterfeit-pharmaceuticals/fighting-counterfeit-pharmaceuticals.pdf>
146. Académies Nationales de Médecine, de Pharmacie, et de Chirurgie. Un risque réel de pénurie de dispositifs médicaux [En ligne]. 31 mai 2022 [cité le 17 juin 2022] p. 2. Disponible: <https://www.academie-medecine.fr/un-risque-reel-de-penurie-de-dispositifs-medicaux/>

Table des annexes

Annexe 1 : Liste des médicaments hospitaliers vendus directement par le titulaire de l'AMM, AIFA, 2015.....	109
Annexe 2 : Formulaire de déclaration d'un médicament (suspecté) falsifié	110

Annexe 1 : Liste des médicaments hospitaliers vendus directement par le titulaire de l'AMM, AIFA, 2015

Princeps	Titulaire de l'AMM
AFINITOR [®]	Novartis
ATRIPLA [®]	Gilead
AVASTIN [®]	Roche
CAELYX [®]	Janssen
ECALTA [®]	Pfizer
EVIPLERA [®]	Gilead
EXJADE [®]	Novartis
FASLODEX [®]	AstraZeneca
GILENYA [®]	Novartis
HERCEPTIN [®]	Roche
IRESSA [®]	AstraZeneca
MABTHERA [®]	Roche
NPLATE [®]	Amgen
PREZISTA [®]	Janssen
ROACTEMRA [®]	Roche
STELARA [®]	Janssen
SUTENT [®]	Pfizer
TASIGNA [®]	Novartis
TRUVADA [®]	Gilead
TYSABRI [®]	Biogen
VELCADE [®]	Janssen
VIRAMUNE [®]	Boehr Ingelheim
VIREAD [®]	Gilead
VOTRIENT [®]	GlaxoSmithKline

Annexe 2 : Formulaire de déclaration d'un médicament (suspecté) falsifié



HEALTH CANADA
SANTÉ CANADA

(Suspected) Falsified Medicinal Product Report

Medicine Type	Date/Time of Submission
<input type="text"/>	5/2/2019 10:17

1 REPORTER DETAILS

Reporter	Company	Representing
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Address	E-mail	Direct Phone Number
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

2 PRODUCT DETAILS

Legitimate Medicinal Product Details

Legitimate Product Name	MA Type	MA Number	Strength
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
INN	Presentation/packaging	Language	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Marketing Authorisation Holder			
Name	Address		
<input type="text"/>	<input type="text"/>		

(Suspected) Falsified Medicinal Product Details

Date of identification of suspicious units	Source of suspicious units (provide invoices if possible)
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Source of Information	Discrepancy Identified in
<input type="text"/>	<input type="text"/>
List identified features confirming or indicating the falsification of the product	
<input type="text"/>	
(Suspected) Falsified Product Batch Number(s)	(Suspected) Falsified Product Expiry Date(s)
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Number of Units Identified	Batch Authenticity, if applicable
<input type="text"/>	<input type="text"/>

3 INVESTIGATION AND ACTION DETAILS

Summary of the Investigation

SERMENT DE GALIEN

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

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

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

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

AUTEUR : Solène ISTIN

TITRE : FAUX PRODUITS MÉDICAUX, VRAIS RISQUES : QUELS DÉFIS POUR L'HÔPITAL ?

DIRECTEURS DE THÈSE : Dr. CASTEL-MOLIERES Marion et Dr. DUTEIL Quentin

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Paul Sabatier Toulouse III, le 16 septembre 2022

RÉSUMÉ

Le trafic de faux produits médicaux (médicaments, vaccins, dispositifs médicaux) constitue une menace grave pour la santé publique mondiale. L'Organisation Mondiale de la Santé estime que les médicaments falsifiés représenteraient entre 1% et 10% du marché. En Europe, peu de données sont disponibles sur la circulation de faux produits médicaux dans le circuit légal. Cependant, la multiplication des exemples préoccupants du trafic inquiète, y compris dans des pays considérés sûrs, dans un circuit ébranlé par les ruptures d'approvisionnement et la crise sanitaire récente. Pourtant cette menace reste peu étudiée et mal réprimée, d'autant plus lorsqu'il s'agit du circuit hospitalier. Plusieurs mesures de protections sont envisagées aux échelles mondiale, européenne et nationale pour apporter des solutions spécifiques au circuit hospitalier des produits médicaux et assurer la mission première des pharmaciens hospitaliers : fournir des produits sûrs et efficaces aux patients.

ABSTRACT

The traffic of counterfeit medical products (medicines, vaccines, medical devices) is a serious threat to global public health. The World Health Organisation estimates that falsified medicines represent between 1% and 10% of the market. In Europe, little data is available on the circulation of fake medical products in the legal circuit. However, the multiplication of worrying examples of trafficking is a cause for concern, including in countries considered to be safe, especially in a circuit shaken by disruptions and the recent health crisis. Yet this threat remains little studied and poorly repressed, even more so when it concerns the hospital circuit. Several protective measures are being considered at the global, European, and national levels to provide specific solutions to the hospital circuit of medical products and to ensure the primary mission of hospital pharmacists: to provide safe and effective products to patients.

DISCIPLINE administrative : Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES : Faux médicaments, Falsification, Pharmacie hospitalière, Circuit pharmaceutique, Santé publique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 Chemin des Maraîchers
31 062 Toulouse Cedex