

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

N°2022/TOU3/2122

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Valentin FRANÇOIS

LA SERIALISATION DANS LE MILIEU DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :
ETUDE DE CAS DE LA MISE EN PLACE ET LA GESTION DE LA SERIALISATION
SUR UN SITE DE DISTRIBUTION

Date de soutenance : 01/12/2022

Directeur de thèse : Docteur Cécile COLOMBET-LAMAU

JURY

Présidente : Dr Mélanie WHITE-KONING

1^{er} assesseur : Dr Yoann PELZER

2^{ème} assesseur : Dr Geoffroy DE LOZZO

PERSONNEL ENSEIGNANT

du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé

au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	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

Hospitolo-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 A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	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-STAUMONT 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

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	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 A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	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 A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
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

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

REMERCIEMENTS

Mes remerciements,

Aux membres du jury pour avoir accepté de juger mon travail et pour l'intérêt que vous lui portez :

A Mme Mélanie WHITE-KONING pour avoir immédiatement accepté de présider ce jury de thèse. Je vous en suis profondément reconnaissant.

A Cécile COLOMBET-LAMAU sans qui cette thèse n'aurait pas pu voir le jour. Merci pour tes conseils, ta bienveillance et ta patience tout au long de ce travail.

A Yoann PELZER pour m'avoir guidé dans la bonne humeur tout au long du stage qui a permis de réaliser cette thèse. Merci pour tout ce que tu m'as enseigné.

A Geoffroy DE LOZZO pour avoir accepté de compléter ce jury. Merci pour tous ces bons moments passés en ta compagnie. Vivement ma visite dans le Nord pour te délester de quelques bonnes bouteilles.

A toutes les personnes du laboratoire qui ont rendu possible de ce projet, merci tout particulièrement à Gaëlle, Caroline, Emilie et Yvan.

A ma famille pour le soutien indéfectible pendant toutes ces années :

A Laurène, tu es mon compas, mon véritable Nord, l'amour de ma vie. Enfin non tu n'es plus que le deuxième car tu m'as fait le plus beau cadeau du monde : notre petite Zoey. Je ne te le dis sans doute pas assez mais tu m'aides à devenir meilleur au quotidien, je t'aime.

A Zoey, tu ne liras ces mots que dans quelques années, mais j'aimerais que tu saches que tu m'as donné la motivation pour terminer cette thèse et nous construire un grand futur avec ta maman. Je t'aime ma fille.

A mes parents pour m'avoir permis de faire mes études et de m'avoir entouré de tout votre amour. Merci Papa pour tous ces réveils à 8h pétante et les petits déjeuners qui allaient avec. Merci Maman pour les menus personnalisés (PS : donne-moi ta recette de crevettes coco !).

A mes grands-parents pour toutes ces parties de Monopoly inoubliables. Merci d'avoir toujours été là. J'aurais aimé que papi puisse m'appeler Docteur, lui qui plaisantait tant sur le sujet.

A tatie Domi et tonton Thierry, merci de toujours avoir une place pour nous à votre table. Vous auriez tout de même pu installer la piscine quand on était adolescent !

A mon cousin Pierre Marc, sa femme Aurélia, son petit monstre Toinou et ma princesse Louise, merci d'être toujours là pour les bons comme les moins bons moments.

A mes cousines Caroline et Nathalie, et à leur famille, merci pour tous ces moments papouilles quand on était petits !

A tonton Vincent, Sylvie, Lucas et Loris merci de toujours proposer de passer chez vous voir même si on n'a jamais le temps. Promis, j'essaierai de venir plus souvent.

A Colette, merci pour tous ces souvenirs d'enfance et d'être toujours présente pour les moments qui comptent.

A ma belle-famille, Jean-Pierre, Claire merci pour les omelettes Norvégienne et pour les discussions endiablées.

A Léonce et Doriane, merci de votre soutien et de tous vos bons conseils. Vivement la prochaine belotte !

A Oscar et Morgane, merci pour ces petits apéros d'été. Vivement qu'on puisse venir admirer la vue de votre nouvelle terrasse.

A mes amis :

Aux tontons flingueurs, Touze, Vieille Branche, Aureil et Paul merci pour toutes ces années de rires depuis qu'on est gamins ! Vous pouvez passer quand vous voulez à la maison (PS : Il y a pas mal de boulot si la peinture vous tente ?).

A Vincent (le grand), merci d'être toujours là depuis ce voyage en Espagne. « Musique Nescafé ».

A Capi, Thomas et Hannah, merci d'être là pour partager des moments « jeunes parents ». Je suis vraiment content qu'on ait réussi à ne pas se perdre de vue malgré vos vadrouilles de par le monde.

A Julie, merci pour toutes tes phrases mythiques/douteuses. Il me tarde que tu rentres pour te présenter ma fille et partager des petits apéros potins. (PS : Ce n'est pas la taille qui compte, c'est le goût...)

A Chloé, merci d'avoir été ma bibi. Grâce à toi j'ai compris que j'écris très mal. Je peux toujours compter sur toi et je t'en remercie.

A Vincent (le petit), merci de nous avoir invité à ce 1er de l'an. Ça a été le début d'une superbe amitié. S'il te plait ne deviens pas taxidermiste !

A Elodie, Laurent et Ellaya, merci de tout le temps vous inquiéter pour nous, de nous dépanner en perceuse le dimanche et pour tous ces brunchs et ouvertures d'huitres.

A Polo, merci pour tous ces moments de « droites » et tes playlists incroyables. A l'avenir on évitera les pogos en troisième partie.

A Robin, merci pour toutes ces voies et ces bières en réconfort.

A Hugo, merci pour toutes ces discussions qui m'ouvrent toujours un peu plus l'esprit.

A Alex, merci d'être toujours là quand on a besoin de toi. Mais ne devient pas trop énorme et sec je vais complexer après !

A Lucas, merci pour tous ces éclats de rire, si la dentisterie ne te plaît plus je suis sûr que ton one man show aura du succès. Rentre vite que je te présente ma fille.

A Fanny, merci pour cette ouverture végétarienne dans le groupe. Plus sérieusement, merci d'être une si bonne amie et une super tatie pour Zoey.

A tous les autres nems, merci de partager de super moments de vie.

A Gaëtan et Marie, merci de toujours nous recevoir dans des conditions exceptionnelles et de papoter avec nous jusqu'à pas d'heure. Petit mot spécial pour Gaëtan qui m'a cuisiné mon premier repas de jeune papa, merci.

A Pipippe et Nanny, merci pour tous ces échanges et vos bons conseils. Vivement la plongée en Espagne.

A Stéphane, merci pour m'avoir donné ma chance. Tu m'as fait aimer mon métier et j'y ai trouvé une vocation.

A tous ceux présents aujourd'hui, je vous remercie d'être venu partager ce moment si particulier avec moi.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIERES	8
ABREVIATIONS	12
LISTE DES FIGURES	14
INTRODUCTION	16
PARTIE I : LA SERIALISATION, UNE REPONSE A LA FALSIFICATION DES MEDICAMENTS ?	17
I. QU'EST-CE QU'UN MEDICAMENT ?	18
1) Définition	18
2) Composition	19
3) Origine géographique de la production des médicaments	19
4) Réglementation pharmaceutique	21
5) Circuit du médicament	24
a) Principaux acteurs du médicament en France.....	24
b) Autres acteurs de la dispensation.....	26
c) Circuit logistique	28
i. Obtention de l'autorisation de vente.....	28
ii. Arrivée des matières premières dans l'usine	29
iii. Fabrication	29
iv. Mise en boîte, appelée « conditionnement ».....	30
v. Contrôle du produit fini.....	31
vi. Livraison.....	31
vii. Délivrance	32
II. QU'EST QUE LA FALSIFICATION DES MEDICAMENTS ?	32
1) Définition	34
a) Définition de l'OMS.....	34
b) Définition de l'Union Européenne	35
2) Principaux faits et conséquences du médicament falsifié	36
a) Dangerosité	36
b) Types de médicaments touchés	36
c) Répartition du trafic dans le monde	36
d) Origine géographique des médicaments falsifiés	36
e) Lieu de vente des médicaments falsifiés	37
f) Impact social et économique	37
3) Facilitants du système de falsification et causes de progression	37
a) Principaux facilitants	37

b) Notion d'argent	39
4) Exemples d'acteurs de la lutte contre la falsification	40
a) Au niveau National : Exemple de la France.....	40
b) Au niveau Européen	40
c) Au niveau Mondial	41

PARTIE II : MISE EN PLACE DE LA SERIALISATION DANS UNE INDUSTRIE

PHARMACEUTIQUE 43

I. DEFINITION.....	43
II. APPOSER UN NUMERO DE SERIE ET UN SYSTEME D'INVIOABILITE : PROCESSUS	47
1) Niveau 1	49
a) Types de codes pour l'impression de données sur l'emballage.....	49
i. Code à barres unidimensionnel (49):.....	49
ii. Code à barres bidimensionnel (49):.....	50
iii. Etiquettes RFID (49):	52
b) Datamatrix	53
c) Caméras de contrôle	55
2) Niveau 2	56
3) Niveau 3	56
4) Niveau 4 et 5	57
5) Dispositifs anti-effractions	59
a) Collage de pattes.....	59
b) Pastille d'invioabilité.....	61
c) Verrouillage mécanique.....	62
III. SERIALISATION DANS LE MONDE.....	63
1) Europe.....	63
a) Référentiels des bases de données Européenne et Nationales	63
b) Fonctionnement.....	64
i. Grossiste.....	66
ii. Pharmacie d'officine.....	69
iii. PUI.....	70
iv. Importateurs parallèles.....	71
2) Turquie	72
3) Etats-Unis.....	73
4) Russie	75
IV. DIFFICULTES DE LA MISE EN PLACE ET IMPACTS DE LA SERIALISATION	79
1) Au niveau mondial.....	79
2) Au niveau des industries	80

PARTIE III : ETUDE DE CAS - MISE EN PLACE ET GESTION DE LA SERIALISATION SUR UN SITE DE DISTRIBUTION 82

I. SITE DE DISTRIBUTION.....	83
II. PROJET.....	87

1) Objectifs	88
2) Méthode	92
a) Organisation	92
b) Ressources.....	93
i. Manhattan	94
ii. TraceLink	94
c) Services impactés et actions à mettre en place.....	95
i. ADV et Administration Internationale	95
ii. Exploitation	96
iii. Assurance Qualité.....	97
iv. Service Technique	97
d) Généralités sur les systèmes informatiques et la mise en place d'un projet nécessitant de la qualification informatique.....	97
i. Logiciels utilisés pour le projet sérialisation	98
ii. Validation d'un système informatique.....	99
iii. Analyse de risque	100
iv. Qualification informatique.....	100
v. Gestion des écarts de qualification	101
III. MISE EN PLACE ET RESULTATS.....	102
1) Création des tableaux de bord	102
a) Décommissionnement « Vente »	103
b) Décommissionnement « Destruction »	105
2) Programmation des douchettes	107
3) Création et mise à jour des documents	107
IV. IMPACTS DELETERES FORTUITS	108
1) Tableau de bord	108
2) Douchette	109
3) Paramétrage des codes ILPN/OLPN usine	109
4) Nouveau paramétrage des fiches article dans le MDM	110
a) Pour rappel le MDM est un logiciel de gestion de données maîtres qui permet l'unicité de la donnée vers tous les systèmes d'information du groupe. C'est une énorme base de données qui vient enrichir en cascade l'ERP puis le WMS. Il a fallu modifier les fiches articles C'est grâce à ce logiciel que nous avons créé les fiches articles pour chaque produit commercialisé et sérialisé.	110
b) Erreur sur le feuillet Resume	110
5) Procédure : Décommissionnement des produits arrivant à péremption	112
6) Retours.....	113
7) Amélioration continue : le rapport de décommissionnement.....	113
8) Problèmes liés à la chaîne logistique numérique = Tracelink®	113
V. CONCLUSION DU PROJET.....	114
1) Mise en production du changement : décommissionnements sur le centre de Distribution	114
2) Difficultés et victoires personnelles	115

OUVERTURE	117
CONCLUSION.....	120
BIBLIOGRAPHIE	121
ANNEXES	128
SERMENT DE GALIEN	134

ABREVIATIONS

AQ : Assurance Qualité

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPx : Bonnes Pratiques englobant tous les textes (Fabrication, Distribution, ...)

CFR : *Code of Federal Regulations* – Code de Régulations Fédérales

CQ : Contrôle Qualité

CRPT : *Center for Advanced Technology Development* - Centre pour le Développement des Technologies Avancées

CSP : Code de la Santé Publique

DSCSA : *Drug Supply Chain Security Act* – Loi sur la Sécurité de la Chaîne d'Approvisionnement des Médicaments

DW : *Designated Wholesaler* – Grossiste Désigné

EAN : *European Article Number* – Numéro Européen de l'Article

EDQM : *European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare* – Direction Européenne de la qualité du médicament et des soins de santé

EMA : *European Medicines Agency* – Agence Européenne de Médicaments

EMVO : *European Medicines Verification Organisation* – Organisation Européenne de Vérification des Médicaments

ERP : *Enterprise Resource Planning* – Planificateur des Ressources de l'Entreprise

FMVO : *France Medicines Verification Organisation* – Organisation Française de Vérification des Médicaments (Exemple de NMVO)

GTIN : *Global Trade Item Number* – Numéro d'Article pour le Commerce Internationale

ICH : *International Conference on Harmonization* – Conférence d'Harmonisation Internationale

ILPN : *Inbound License Plate Number* – Numéro de plaque d'immatriculation entrante ;
Ici numéro de palette entrante

IMPACT : *International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce* - Groupe de travail International sur la Lutte Contre la Contrefaçon des Produits Médicaux

ISO : *International Standardization Organization* – Organisation Internationale de Normalisation

MGH : Magasin Grande Hauteur ; Zone de stockage du site de distribution

NMVO : *National Medicines Verification Organisation* – Organisation Nationale de Vérification des Médicaments

OBP : *On Boarding Partners* – Partenaire Embarquant

OCDE : *Organisation for Economic Co-operation and Development* - Organisation pour la Coopération Economique et du Développement

OLPN : *Outbound License Plate Number* - Numéro de plaque d'immatriculation sortante ; Ici numéro de palette sortante

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PUI : Pharmacie à Usage Interne

RFID : *Radio Frequency Identification* – Identification par ondes Radio Fréquences

SaaS : *Software as a Service* – Logiciel utilisable comme un Service

SI : Système Informatique

TMMDA : *Turkish Medicines and Medical Devices Agency* – Agence Turque de médecine et matériels médical

UE : Union Européenne

WMS : *Warehouse Management System* – Logiciel de gestion d'entrepôt

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Le marché pharmaceutique mondial en 2019 (11)	20
Figure 2 : Les 7 étapes clefs du circuit du médicament (26).....	28
Figure 3 : Cartographie des cas de trafic de produits médicaux par pays (35).....	33
Figure 4 : Exemple de dispositif anti-effraction : pastille d'inviolabilité entourée en rouge (Source Interne site de Distribution)	44
Figure 5 : Datamatrix + informations en clair : GTIN ; n° de série ; n° de lot ; date de péremption (Source Interne Site de Distribution).....	44
Figure 6 : Exemple d'une boîte sérialisée (à gauche) vs une non sérialisée (à droite)	45
Figure 7 : Hiérarchisation des informations dans l'agrégation	46
Figure 8 : Flux d'informations de la sérialisation.....	48
Figure 9 : Exemple d'un code Datamatrix et ses informations en "clair"	49
Figure 10 : Motif de repérage du Datamatrix	54
Figure 11 : Datamatrix + informations en clair : GTIN ; n° de série ; n° de lot ; date de péremption (Source Interne Site de Distribution).....	55
Figure 12 : Flux de données de sérialisation d'un logiciel de niveau 4 vers les autorités compétentes (niveau 5)	58
Figure 13 : Exemple de boîtes collées à la colle froide.....	60
Figure 14 : Exemple de boîte avec pastille d'inviolabilité	61
Figure 15 : Exemple de boîte avec verrouillage mécanique	62
Figure 16 : Missions des Hubs EMVO et NMVO	64
Figure 17 : Datamatrix + informations en clair : GTIN ; n° de série ; n° de lot ; date de péremption (Source Interne Site de Distribution).....	65
Figure 18 : Etapes de vérification des numéros de série par les grossistes	68
Figure 19 : Le DW évite des contrôles longs et coûteux.....	68
Figure 20 : Exemple de la hiérarchisation des informations dans l'agrégation	78
Figure 21 : Carte de la sérialisation dans le monde en 2022.....	79
Figure 22 : Répartition des collaborateurs dans le monde.....	83
Figure 23 : Vue aérienne du site de distribution	84
Figure 24 : Schéma du Niveau 0, des principales zones du site et du cheminement de la "transitique"	85

Figure 25: Deux postes de travail "Décommissionnement"	92
Figure 26 : Zone des retours	92
Figure 27 : Zone BPF conditionnement spécifique	93
Figure 28 : Zone contrôle pour le CQ	93
Figure 29 : Flux informatique de la sérialisation dans les laboratoires	94
Figure 30 : Exemple d'étiquette de cartons contenant des produits à décommissionner ; encadré rouge la mention D	96
Figure 31 : Feuille Input du tableau de bord "Décom Vente"	103
Figure 32 : Feuille Compo du tableau de bord "Décom Vente"	103
Figure 33 : Feuille Saisie du tableau de bord "Décom Vente"	103
Figure 34 : Feuille Resume du tableau de bord "Décom Vente" : Etat non débuté	104
Figure 35 : Feuille Resume du tableau de bord "Décom Vente" : Etat en cours....	104
Figure 36 : Feuille Resume du tableau de bord "Décom Vente" : Etat traité	104
Figure 37 : Feuille Input du tableau de bord "Décom Divers"	105
Figure 38 : Feuille Compo du tableau de bord "Décom Divers".....	105
Figure 39 : Feuille Resume du tableau de bord "Décom Divers".....	106
Figure 40 : Feuille Saisie du tableau de bord "Décom Divers"	106
Figure 41 : Message d'erreur après mise en défaut du feuille de saisie	108
Figure 42 : Erreur ILPN ou OLPN non reconnue	109
Figure 43 : Preuve colis non rattaché au site de distribution	110
Figure 44 : Erreur technique du feuille Resume	111
Figure 45 : Nouveau feuille Saisie	112
Figure 46 : Indicateurs de décommissionnement - bilan par services ou motifs.....	115
Figure 47 : Pourcentage d'enregistrements des officines sur le concentrateur FMVO (82)	117

INTRODUCTION

La falsification de médicaments est un fléau grandissant depuis une vingtaine d'années. Initialement vue comme un problème touchant uniquement les pays en développement, la mondialisation, l'ouverture des frontières et l'avènement d'internet en ont fait un souci mondial.

Quand on parle de falsification on pense immédiatement aux marchés illégaux et parallèles, or la chaîne légale de distribution des médicaments est en réalité sévèrement impactée. L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'un médicament sur dix est falsifié dans certaines régions du monde. Ce ratio est porté jusqu'à un sur deux dans les régions du continent Africain.

Ces médicaments falsifiés, souvent de mauvaise qualité, représentent un danger majeur pour la santé publique. En ce sens, les acteurs de la scène mondiale s'organisent dans la lutte contre la falsification et de nouveaux outils voient le jour, notamment la sérialisation.

Dans cette thèse sera abordé initialement la définition des médicaments qui ne sont pas des produits de consommation comme les autres. Nous verrons ensuite la définition de la falsification, les éléments facilitants ce trafic et les méthodes mises en place pour lutter contre.

Dans un second temps, je définirai la sérialisation et j'expliquerai les 5 niveaux qui la compose. Dans cette partie je présenterai différents types de sérialisation dans le monde et les difficultés globales de la mise en place de cette technologie.

Pour finir, dans une troisième partie, j'exposerai un cas pratique : la mise en place de la sérialisation sur un site de distribution. Nous y verrons les enjeux du projet et les solutions qui ont été apportées.

PARTIE I : LA SERIALISATION, UNE REPONSE A LA FALSIFICATION DES MEDICAMENTS ?

La sérialisation est une méthode de traçabilité dite « à la boîte », elle a pour but d'empêcher la calamité grandissante qu'est le trafic de médicaments falsifiés.

Afin de mieux appréhender l'importance de cette mesure de sécurité, je vais dans cette première partie, citer quelques éléments clefs qui ont aboutis à la création de la sérialisation.

Il me semble important de définir ce qu'est un médicament en déterminant les éléments qui en font leurs particularités. Nous allons voir que les médicaments ne sont pas des produits de consommations comme les autres. Même dans le cadre de leurs objectifs thérapeutiques, les médicaments comportent des risques. Pour garantir les objectifs de santé publique, de qualité, d'efficacité et d'innocuité, les industries pharmaceutiques doivent respecter une réglementation stricte tant pour la fabrication que pour la distribution des médicaments.

Cependant, la rentabilité du marché des médicaments le met en proie à des organismes mal intentionnés. C'est ainsi que depuis les années 2000 de plus en plus de médicaments falsifiés apparaissent sur le marché, à un point que l'OMS estime qu'un médicament sur dix est falsifié dans certaines régions du monde. Il en découle des conséquences dramatiques en termes de santé publique dans les pays touchés par ce trafic. De plus, les conséquences économiques pour ces mêmes pays et pour

les industries de santé sont conséquentes. Dans la conjecture, il me paraît aussi judicieux de citer les risques environnementaux provenant de la production de ces faux médicaments souvent fabriqués dans des laboratoires clandestins ne respectant aucune norme sanitaire et écologique.

La lutte contre ce marché illicite devient un enjeu majeur de la santé au 21^{ème} siècle. Plusieurs acteurs voient le jour à différentes échelles, tels que les opérations PANGEA réalisées par INTERPOL en communication étroite avec l'OMS, ou bien la convention MEDICRIME signée par les états Européens et quelques grosses écuries du médicament comme les Etats-Unis et le Japon.

Personnellement, je pense que le tournant dans la lutte contre la falsification vient des changements dans les différentes législations dans le monde. En effet, on voit apparaître ces dernières années les premières définitions de falsifications du médicament dans les textes de lois. En conséquence, émane un levé de boucliers directement des industries : la sérialisation !

I. Qu'est-ce qu'un médicament ?

1) Définition

Dans l'Union Européenne (UE) la définition du médicament est commune (1). Le médicament est défini par la Directive Européenne 2001/83/CE publiée le 6 Novembre 2001 qui institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (2). Une version renforcée de cette Directive a été publiée le 26 Juillet 2019 (3).

La transposition de cette définition dans le droit Français est traduite par l'Article L5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) publié le 26 février 2007. Cet Article a été modifié par la Loi n°2007-248 (4) comme suit :

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

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. » (4).

Cette définition confirme que les médicaments ne sont pas des produits anodins. Ils sont utilisés dans un but de soin, leurs propriétés agissant sur les fonctions physiologiques du corps humain. Cependant ils possèdent aussi des effets indésirables. De ce fait ils sont soumis à une réglementation stricte (5).

2) Composition

Les substances composant le médicament lui confèrent ses propriétés. Elles sont classées en deux grandes catégories : les principes actifs et les excipients.

Les principes actifs sont les composants du médicaments responsables, majoritairement, de l'effet thérapeutique. Ils peuvent être d'origine naturelle ou chimique (1,6).

Les excipients sont tous les autres composants. Ils peuvent être présents par exemple pour faciliter la prise d'un médicament, en améliorer l'aspect ou le goût. Il existe des excipients à effets notoires nécessitant une précaution d'emploi (1,7). L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en a dressé une liste (8).

3) Origine géographique de la production des médicaments

Pour le sujet de cette thèse, j'attire votre attention sur la question de l'origine géographique de production des médicaments. Nous allons voir comment cette production a été progressivement délocalisée dans les pays du tiers monde.

Il existe des pôles essentiels de ressources intervenant dans la production des médicaments. Les plus coûteuses sont les ressources humaines et matérielles (usines de productions, matières premières...). Ces ressources impactent directement le coût de production et donc le prix de vente du médicament.

D'après un compte rendu de l'académie nationale de pharmacie, entre les années 1990 et 2010 les industries pharmaceutiques ont reçu d'énormes pressions pour faire baisser le prix des médicaments qu'ils produisent (9). Ces pressions peuvent s'expliquer par le coût que représente la politique de santé des pays se partageant le marché pharmaceutique mondial. D'après les chiffres fournis par l'Organisation pour la Coopération Economique et du Développement (OCDE), les coûts de santé publiques correspondent à 9% du PIB moyens de cette association de pays en 2019 (Voir liste en Annexe 1) (10).

20 LE MARCHÉ PHARMACEUTIQUE MONDIAL PAR ZONE GÉOGRAPHIQUE EN 2019

(en prix producteur)

Source : IQVIA

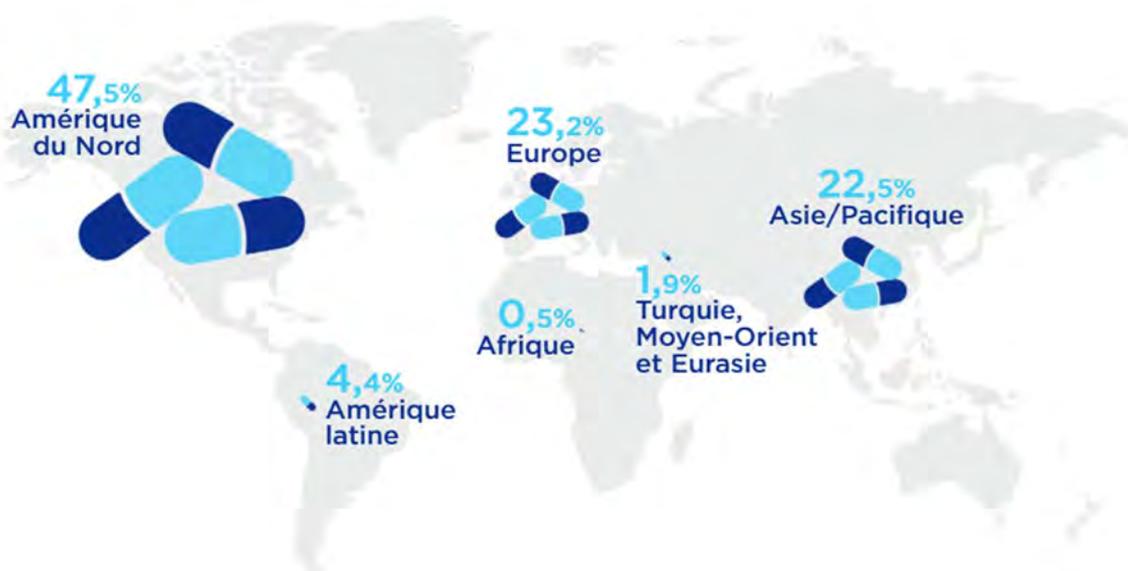


Figure 1 : Le marché pharmaceutique mondial en 2019 (11)

La grande « Triade » du marché pharmaceutique, comprenant les Etats-Unis, le Japon et l'Europe, s'arrache plus de 80% du marché pharmaceutique alors qu'ils ne représentent qu'à peu près 11,6% de la population mondiale (11,12). On comprend aisément que si ces pays demandent aux industries pharmaceutiques des

médicaments moins chers pour poursuivre et améliorer la qualité des soins dans leur pays, les industries sont contraintes de plier devant cette pression. A titre d'information, en 2019 les coûts de santé publique représentent 17% du PIB pour les Etats-Unis, 11,2% du PIB pour la France et 11,1% du PIB pour le Japon (10).

Cette pression constante pour des médicaments moins chers a entraîné une délocalisation massive de la production des matières premières et des médicaments. Ainsi plus de 80% de la production destinée au marché de l'UE provient de l'espace économique non Européen, ce chiffre était estimé à 20% dans les années 90 (13). Cette délocalisation se fait principalement en Chine et en Inde où les coûts de main d'œuvre sont 55% moins élevés que ceux de la zone ICH (Etats-Unis, Europe, Japon) (9). Cette délocalisation dans ces zones géographiques fait courir un réel risque pour la qualité et la sécurité du médicament.

Sur le premier semestre 2021, la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé (EDQM) a suspendu 3 certificats de conformité à la Pharmacopée européenne (CEP) et en a retiré 14 : 65% d'entre eux correspondent à des sites localisés en Inde ou en Chine, les 35% des sites restants sont localisés au Moyen Orient (14). Dans ces régions du monde, moins de 10% des sites de production sont inspectés par l'EDQM ou la Food and Drug Administration (FDA). A titre d'information, les sites européens sont inspectés 5 fois plus en moyenne.

Pour pallier ce manque de surveillance, on a vu une évolution des législations.

4) Réglementation pharmaceutique

Un médicament doit être fabriqué selon trois grands principes : de qualité, d'efficacité et d'innocuité. Ce vaste concept englobe la question de l'assurance qualité dans son ensemble ; Il en va de la qualité des produits pharmaceutiques, de l'élaboration du médicament, du contrôle de sa qualité et de sa distribution jusqu'au patient (15).

Pour assurer la production et la commercialisation de médicaments dans le respect de ces grands principes, ainsi que dans un but ultime de promotion et de protection de la santé publique, les entreprises pharmaceutiques doivent respecter une réglementation stricte (16).

Il existe trois grandes réglementations sur la scène mondiale :

- La réglementation Américaine gérée par la FDA, avec le Code de régulations fédérales titre 21 concernant la nourriture et les médicaments (CFR 21) (17).
- La réglementation Japonaise gérée par la Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) (18).
- La réglementation européenne gérée par l'Agence Européenne du médicament (EMA), avec les BPx.

Bien qu'en Europe, en vertu de la Directive 2003/94/EC et 91/412/EC, les titulaires d'une autorisation de fabrication doivent respecter les exigences de bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de distribution (BPD) (19,20). En revanche, bien que la fabrication de médicaments importés en Europe devrait être soumise à ces bonnes pratiques, la réalité est tout autre. La fabrication de médicaments dans les pays hors UE ne peut être garantie que si certaines dispositions législatives sont appliquées dans ces pays. Ainsi les inspections des locaux et la mise en œuvre de ces dispositions assurent un niveau de qualité équivalent à celui prévu par la législation de l'UE.

Pour respecter des exigences de qualité toujours plus hautes et ainsi respecter le principe de l'amélioration continue, les industriels peuvent s'appuyer sur d'autres référentiels et lignes directrices. Par exemple, sur les normes d'organisation internationale de normalisation (ISO) ou bien les manuels qualité de la conférence d'harmonisation internationale (ICH) (20,21). Certains de ces référentiels sont directement cités dans la législation Européenne, le plus connu étant sans doute l'ICH Q7, qui est la deuxième partie des BPF (22).

Pour accompagner les industries sur les différents objectifs de ces réglementations, le groupe IMPACT fondé par l'OMS a élaboré des recommandations intitulées « Principes et éléments à inclure dans une législation nationale contre la contrefaçon de produits médicaux ». Ces recommandations ont été approuvées à la réunion générale du groupe IMPACT du 12 décembre 2007 à Lisbonne. L'Union Européenne a participé activement aux travaux du groupe IMPACT.

Une réglementation souveraine d'après le groupe IMPACT consisterait à :

- « Homologuer la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution, la promotion et la publicité des médicaments,

- Evaluer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments et délivrer les autorisations de mise sur le marché,
- Inspecter et surveiller les fabricants, importateurs, grossistes et dispensateurs de médicaments,
- Contrôler et suivre la qualité des médicaments présents sur le marché,
- Contrôler la promotion et la publicité des médicaments,
- Surveiller les réactions indésirables aux médicaments,
- Fournir aux professionnels et au public une information indépendante sur les médicaments. » (23).

Pour renforcer les points qui ont été abordés ci-dessus, la législation Européenne prévoit que tout laboratoire exploitant doit préalablement à la commercialisation d'un médicament, obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). C'est une exigence de la Directive 2001/83/CE du parlement Européen et du Conseil de l'Europe du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (2). Cette AMM peut être dispensée par la Commission Européenne (CE) après avis de l'EMA ou bien par toute agence nationale des Etats membres de l'UE en fonction de la procédure d'enregistrement (centralisée, décentralisée, nationale ou par reconnaissance mutuelle). De plus pour éviter toute confusion concernant un médicament, la législation prévoit que ce dernier ait une dénomination commune internationale (DCI) qui rappelle le principe actif. Les médicaments peuvent cependant posséder en plus un nom de marque (généralement à but marketing) qui peut être différent d'un pays à l'autre.

On vient de voir que la réglementation implique la surveillance de la mise à disposition des médicaments à la population générale. Ceci implique un système de distribution aussi bien encadré que le système de production. Ainsi toutes les étapes pour que le médicament parte des usines de productions et arrive au patient sont bien définies et réglementées. La chaîne du médicament est régie dans son entièreté par des législations qui poussent de plus en plus loin le concept de qualité. Cela va de l'achat ou de la conception de la matière première jusqu'à la distribution au patient. On peut aisément comprendre que ce dernier en bout de chaîne ne possède pas la connaissance et n'est pas à même de discerner ce qui fait un « bon » médicament d'un « mauvais ». Il semble donc facile de lui vendre des produits de mauvaise qualité,

d'une efficacité compromise voir même possédant des propriétés néfastes. C'est pour cela que les industries pharmaceutiques se doivent de respecter une réglementation stricte lors de la fabrication et la distribution des médicaments.

5) Circuit du médicament

Le circuit du médicament peut différer en fonction des pays. J'expose ici le système Français.

En France le circuit du médicament est divisé en deux procédures. Une logistique, qui permet la fabrication des médicaments et leur acheminement vers les différents lieux de dispensation (officines ou pharmacies à usage interne (PUI) des centres de soin). La seconde procédure, clinique, permet au patient de récupérer les médicaments dont il a besoin dans les lieux de dispensation grâce à une ordonnance.

Il existe une multitude d'acteurs dans la chaîne logistique du médicament.

a) Principaux acteurs du médicament en France

Les principaux acteurs du médicaments en France sont représentés par : les acteurs de la distribution en gros (environ 950 établissements pharmaceutiques en France (24)), les officines et les PUI.

Les acteurs de la distribution en gros sont (25):

- Les fabricants, ils fabriquent et vendent des médicaments directement aux officines (villes ou PUI) ou par le biais de grossistes-répartiteurs.
- Les importateurs, ils vendent les médicaments en gros en provenance d'autre pays de l'UE ou de pays hors UE.
- Les exploitants, ils détiennent l'AMM. Il peut s'agir du laboratoire exploitant détenant l'AMM ou bien d'une tierce partie agissant en son nom.
- Les dépositaires, ils assurent pour le compte d'entreprises pharmaceutiques la logistique de distribution, principalement à destination des PUI.
- Les grossistes-répartiteurs, ils achètent et stockent des médicaments en gros. Ils exercent une activité de livraison du médicament principalement vers les officines de villes. A noter que la particularité du système de sécurité sociale Français fait que les branches Française des grossistes-répartiteurs sont presque toutes déficitaires.

- Les centrales d'achats, elles se livrent à l'achat en gros de médicaments pour le titre de plusieurs pharmaciens titulaire d'officine.
- Les distributeurs en gros, leurs fonctions ressemblent à celles des grossistes-répartiteurs (achat, stockage et livraison de médicaments). Il en existe une multitude pour des produits ou des destinataires bien spécifiques, par exemple pour l'armée, pour l'exportation, pour l'aide humanitaire, pour des produits à l'état gazeux.

Les officines :

Les officines font aussi partie de la chaîne logistique du médicament (26). Elles se fournissent en médicaments auprès des grossistes-répartiteurs dans plus de 80% des cas. Elles peuvent également se fournir auprès des laboratoires ou de leurs dépositaires et depuis 2009, la mutualisation d'achats de médicaments non remboursables par l'intermédiaire d'établissements pharmaceutiques appelés centrales d'achats pharmaceutiques ou de structures de regroupement est autorisée (24).

La dispensation du médicament au patient par l'officine de ville se fait majoritairement directement au comptoir. Cependant, depuis 2013 on voit apparaître la vente en ligne, strictement encadrée, de médicaments. Le patient peut acheter des médicaments à prescription non obligatoire sur des sites autorisés par les ARS (un logo permet d'identifier la fiabilité des sites internet), ou bien commander son ordonnance en ligne par le biais d'une officine proposant ce type de service. Le patient peut récupérer sa commande au comptoir ou à un poste de type « drive », il y reçoit l'explication détaillée de son ordonnance. Certaines officines ont aussi commencé à mettre en place des systèmes de livraisons. Ils sont organisés soit directement par l'officine, soit par un intermédiaire comme La Poste par exemple. Ces pratiques récentes font apparaître de nouvelles failles propices à l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne légale de distribution du médicament.

Les pharmacies à usage intérieur (26):

Contrairement aux officines, les établissements de santé et les établissements médico-sociaux qui disposent d'une PUI achètent 95% de leurs médicaments directement auprès des fabricants, de leurs dépositaires ou des exploitants. Pour les établissements publics, ces achats se font dans le respect d'une procédure d'appel d'offre régie par le code des marchés publics. Seulement 5 % des achats des PUI sont effectués auprès des grossistes-répartiteurs, essentiellement pour des dépannages ou des compléments non prévus par les appels d'offres.

Ces PUI ne peuvent délivrer des médicaments qu'aux patients hospitalisés ou suivis dans l'établissement. Dans l'intérêt de la santé publique, certains établissements de santé disposant d'une PUI peuvent être autorisés par les ARS à dispenser des médicaments aux patients en séjour ambulatoire. On dit que ces médicaments sont « rétrocedés ». Ces médicaments sont à prescription hospitalière obligatoire et figurent sur une liste positive (certains médicaments dérivés du sang, certains antirétroviraux, certains antibiotiques et antifongiques, certains médicaments prescrits pour des maladies orphelines et certains anticancéreux).

b) Autres acteurs de la dispensation

Il existe d'autres acteurs sur la scène du médicament en France, ils jouent un rôle dans la distribution d'urgence de médicaments ou ils n'ont pas les moyens de réaliser la vérification du numéro de série et son décommissionnement. De ce fait, la législation Française prévoit certaines mesures dérogatoires que nous verrons plus tard dans cette thèse. A noter que les volumes de médicaments distribués par ces acteurs sont bien plus faibles.

Ci-dessous une liste exhaustive de ces autres acteurs (27,28):

- Praticiens de santé habilités à utiliser des médicaments pour un usage professionnel exclusif (exemple : dentistes)
- Vétérinaires
- Etablissement Français du Sang
- Centres de planification ou d'éducation familiale
- Centres de dépistages collectifs
- Centres de vaccination collectives

- Organismes relevant d'une collectivité territoriale habilités pour la lutte contre la tuberculose ou la lèpre
- Centre de prévention et lutte contre l'addictologie
- Equipes mobiles de soins
- Sociétés de rapatriement sanitaire
- Entreprises maritimes exploitants de navires soumis à l'obligation de détention de dotations médicales à leur bord
- Compagnies aériennes soumises à l'obligation de disposer d'une trousse d'urgence et d'une trousse de secours à bord
- Certains laboratoires de recherches biomédicales devant posséder des médicaments nécessaires à la sécurité des personnes participant aux recherches menées dans ces lieux
- Centres pour la réalisation d'interruptions volontaires de grossesse par voie médicamenteuse
- Services universitaires et interuniversitaires de médecine préventive et de promotion de la santé (médicaments indiqués dans la contraception d'urgence)
- Etablissements de ravitaillement sanitaire du service de santé des armées
- Etablissements pharmaceutiques de l'ANSM
- Services d'incendie et de secours, le bataillon des marins-pompiers de Marseille et la brigade des sapeurs-pompiers de Paris

c) Circuit logistique

La fabrication du médicament suit une procédure dans laquelle un pharmacien contrôle chacune des 7 étapes clés du circuit détaillées ci-après (29).

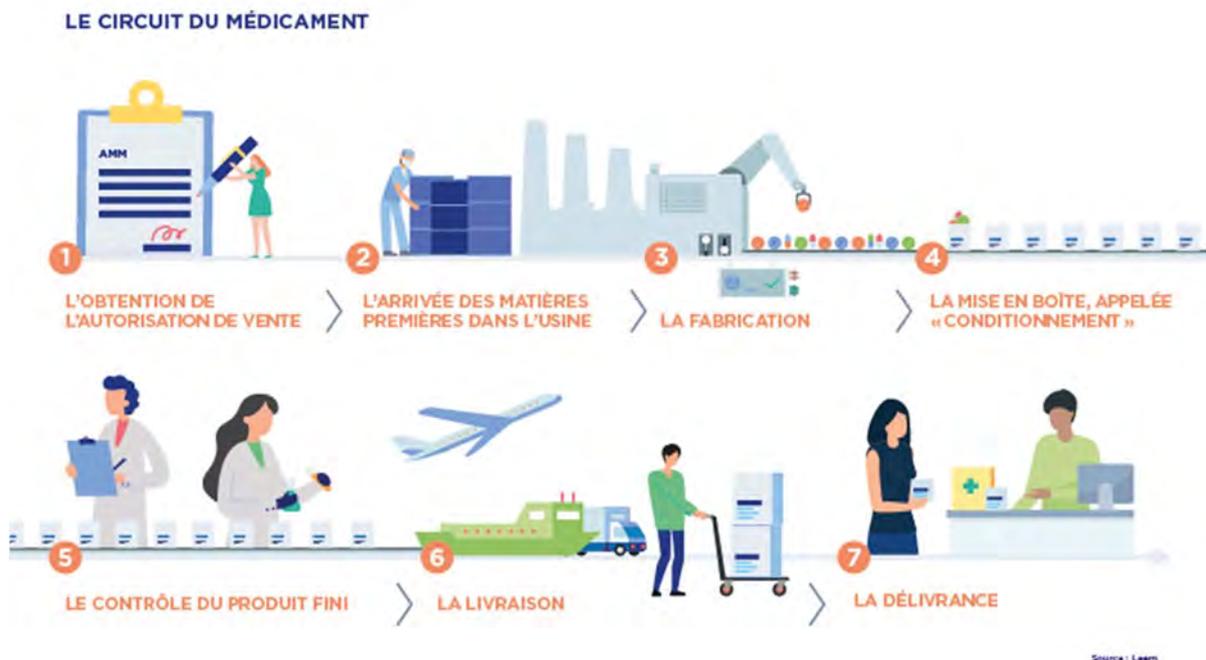


Figure 2 : Les 7 étapes clés du circuit du médicament (26)

i. Obtention de l'autorisation de vente

Tous les médicaments délivrés doivent obtenir une AMM avant leur commercialisation. Pour obtenir cette AMM, le laboratoire présente aux autorités compétentes un dossier technique au format standard en Europe : le Common Technical Document (CTD). Ces autorités compétentes varient en fonction de la procédure d'enregistrement demandée par le laboratoire. L'EMA est compétente pour les procédures centralisées, elle délivre une AMM valable pour l'ensemble des Etats membres. Dans le cas de procédures décentralisées (certains pays de l'UE uniquement) ou de reconnaissance mutuelle (AMM déjà obtenue dans un autre état membre) ce sont les autorités compétentes territoriales qui délivrent les AMM (exemple ANSM pour la France).

Le CTD comporte 5 modules :

- Module 1 : Données administratives et propositions relatives à l'information sur le produit.
- Module 2 : Synthèses des données qualité, précliniques et cliniques.
- Module 3 : Données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini.
- Module 4 : Données non cliniques.
- Module 5 : Données cliniques d'efficacité et de sécurité.

Une fois l'efficacité thérapeutique et l'innocuité du médicament démontrées, les autorités délivrent l'AMM. A titre indicatif, il faut compter 300 jours pour une procédure centralisée (30).

ii. Arrivée des matières premières dans l'usine

Les excipients et les principes actifs sont pesés et contrôlés pour vérifier leur qualité selon la pharmacopée Européenne et certaines lignes directrices (Législation, ICH, BPX...).

En fonction du type de matières premières, des précautions de sécurité particulières sont prises pour garantir la sécurité du personnel.

iii. Fabrication

Les matières premières sont ensuite assemblées industriellement pour créer les médicaments. Plusieurs chaînes de production existent selon leur forme galénique (comprimés, poudres, sirops, suppositoires...). En effet, les formes galéniques impactent directement les contrôles réalisés à cette étape.

La fabrication des médicaments est régie en Europe par le Guide des BPF. Ce guide se compose de trois parties (31) :

- Partie 1 : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain. Cette partie donne des lignes directrices pour fabriquer des médicaments en respectant trois grands principes qui sont la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments. Pour ce faire, elle donne des explications pour créer un système de qualité pharmaceutique, embaucher du personnel qualifié, obtenir des

locaux et du matériels certifiés, créer une documentation adaptée et claire, des idées sur les procédures de production et sur la mise en place d'un système de contrôle de la qualité et d'auto-inspection.

- Partie 2 : Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments. Cette partie concerne plus précisément les matières premières. De la même façon on retrouve des lignes directrices sur le management de la qualité en miroir de la partie 1.
- Partie 3 : Documents relatifs aux BPF. Cette partie est un complément sur la gestion du risque qualité et le système de qualité pharmaceutique. Il y est cité deux documents de la conférence d'harmonisation internationale, l'ICH Q9 et Q10.

On y trouve également des annexes pour la qualité spécifique à certains systèmes, par exemple l'annexe 11 pour les systèmes informatisés.

iv. Mise en boîte, appelée « conditionnement »

Une fois le médicament fabriqué il est emballé obligatoirement selon sa forme galénique dans un conditionnement dit « primaire », par exemple un blister en aluminium, un flacon, un sachet...

Ce conditionnement primaire peut être à son tour emballé dans un conditionnement dit « secondaire ». La fonction de ce conditionnement peut être une protection supplémentaire, il peut aussi servir à contenir une notice d'utilisation ou bien permettre de véhiculer des informations importantes (pour le patient et/ou dans un objectif marketing).

En plus de ces deux conditionnements, un médicament est toujours accompagné d'une notice d'utilisation. Elle rappelle entre autres la composition, l'indication thérapeutique, la posologie, les effets indésirables, les mises en gardes et les contres indications.

C'est à l'étape du conditionnement que la notion de sérialisation apparaît. Un code unique est appliqué sur chaque boîte de médicaments à côté du numéro d'identification internationale (GTIN, plus connu en France comme CIP), du numéro de lot et de la date d'expiration.

v. Contrôle du produit fini

Avant sa mise sur le marché un lot de médicaments est toujours contrôlé. La plupart de ces contrôles sont destructifs pour le produit. On choisit donc par puissance mathématique un échantillonnage pris aléatoirement à différents moments de la production pour un contrôle homogène du lot.

En France se sont les pharmaciens qui libèrent les lots conformément au monopole pharmaceutique. L'annexe 16 des BPF « certification par une personne qualifiée et libération des lots » donne les principes généraux de ces étapes cruciales qui comprennent :

« i. La vérification de la fabrication et du contrôle du lot conformément aux procédures de libération définies.

ii. La certification du lot de produit fini effectuée par une Personne Qualifiée, attestant que le lot est conforme aux BPF et aux exigences de son AMM. Cette étape représente la libération du lot.

iii. Le transfert dans un stock destiné à la vente et/ou à l'exportation du lot de produit fini, qui doit prendre en compte la certification effectuée par la Personne Qualifiée. Si le transfert est réalisé dans un site différent de celui dans lequel la certification a lieu, cette disposition doit alors être documentée dans un accord écrit établi entre les sites concernés. » (31).

vi. Livraison

Il existe de nombreux modes de transport possibles pour le médicament. Il est acheminé vers les différents lieux de dispensation (hôpitaux, cliniques, pharmacies) ou vers un intermédiaire (grossistes-répartiteurs) par voie terrestre, maritime ou aérienne. Pour certains médicaments des conditions particulières de transport sont nécessaires, par exemple les vaccins contre la Covid 19 étaient transportés initialement entre – 40 à – 80°C.

Toute cette partie du transport est régie par les bonnes pratiques de distribution et l'annexe 15 des BPF « qualification et validation ». Elle précise notamment que les voies de transport doivent être clairement identifiées et la cargaison correctement étiquetée. De plus, dû à l'incidence de diverses variables pendant le transport

(variations de températures saisonnières ou géographiques, retards durant le transport, sensibilité du produit ou tout autre facteur pertinent), une surveillance et un enregistrement permanents de toute condition environnementale critique à laquelle le produit peut être soumis doivent être effectués, sauf justification contraire (31,32).

vii. Délivrance

Dans la plupart des cas la délivrance est effectuée en officine lors de la présentation de l'ordonnance. Le pharmacien vérifie le nom, la posologie et la quantité de boîtes nécessaires à la prise du traitement. Dorénavant en France au moment de la dispensation, le pharmacien vérifie les informations de sérialisation des médicaments grâce à son logiciel de dispensation. Cette procédure sera abordée plus tard dans cette thèse. Il est important que les coordonnées du patient soient bien enregistrées, le pharmacien pouvant être amené à contacter ce dernier en cas de rappel d'un lot de fabrication.

Les fraudeurs ciblent principalement quatre points de la procédure de la chaîne logistique du médicament : l'achat des matières premières qui sont souvent produites dans des pays du tiers monde, la fabrication en elle-même, le mise en boîte et la distribution.

II. Qu'est que la falsification des médicaments ?

Malgré les réglementations mises en place pour s'assurer que le médicament dispensé au patient soit efficace et inoffensif, la falsification de médicaments fait de véritables ravages aux quatre coins du monde. La falsification des médicaments apparaissait initialement comme un problème réservé aux pays en développement, toutefois l'avènement d'internet et la vente en ligne de médicaments ont étendu ce trafic aux pays dits « riches ». La falsification est devenue un phénomène global qui a des conséquences sur la santé publique mondiale (33). D'après les dernières estimations de l'OMS, en date de fin novembre 2017, un médicament sur dix en circulation dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires est de qualité inférieure

ou falsifié (34). En 2013 un système de surveillance des produits médicaux falsifiés créé par l'OMS reporte 1500 cas de produits falsifiés : 42% provenaient d'Afrique Subsaharienne, 21% des Amériques, 21% de la région Européenne, 8% de la région du Pacifique Occidental, 6% de la Méditerranée Orientale et moins de 2% de la région de l'Asie du Sud Est (34). L'expérience a montré que ces médicaments falsifiés ne parviennent pas uniquement aux patients par des moyens illégaux. L'impact sur la chaîne légale du médicament et ces données de l'OMS confirment l'ampleur et la dangerosité de la falsification du médicament.

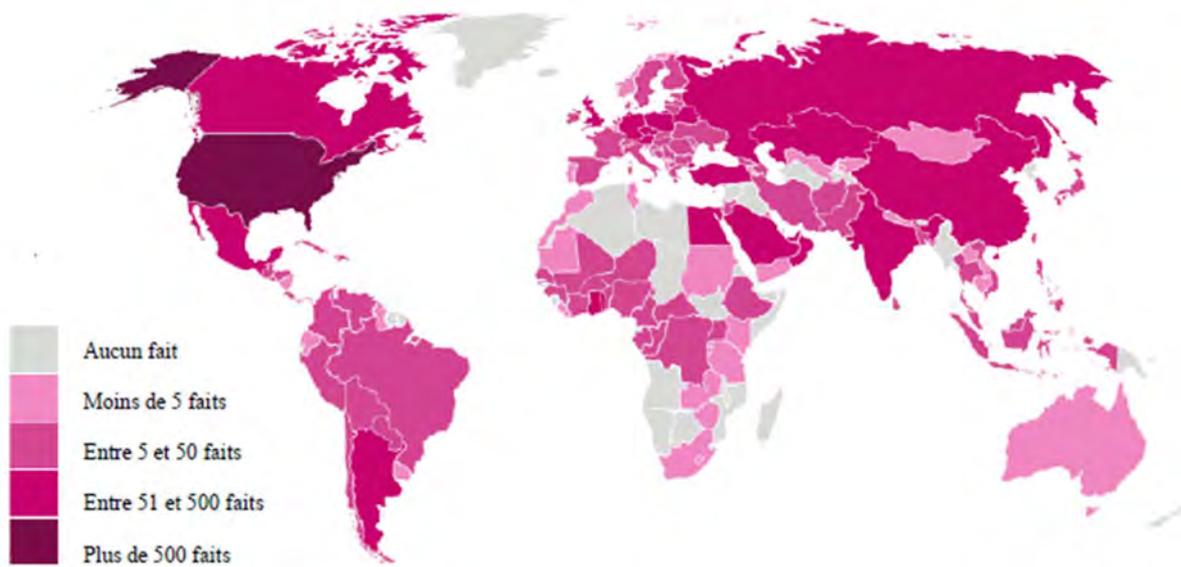


Figure 3 : Cartographie des cas de trafic de produits médicaux par pays (35)

Les composants présents dans ces médicaments (substances actives et excipients) sont habituellement de qualité insuffisante, falsifiés, mal dosés ou encore absents, et représentent ainsi une grave menace pour la santé publique.

Une définition du « médicament falsifié » devrait être introduite afin de distinguer clairement les médicaments falsifiés des autres médicaments illégaux et des produits portant atteinte aux droits de propriété intellectuelle. En outre, les médicaments qui présentent des défauts de qualité non intentionnels imputables à des erreurs de fabrication ou de distribution ne devraient pas être confondus avec des médicaments falsifiés.

1) Définition

Il existe plusieurs définitions de la falsification médicamenteuse sur la scène mondiale. J'ai retenu dans cette thèse les définitions de l'OMS et de l'Union Européenne qui semblent couvrir le sujet dans sa globalité.

a) Définition de l'OMS

Pour l'OMS, la contrefaçon se définit comme la reproduction, l'imitation totale ou partielle d'un droit de propriété intellectuelle, sans l'autorisation de son titulaire, en laissant présumer que la copie est authentique.

Le Droit Français définit la contrefaçon de brevets qui relève de l'article L615.1 du Code de la propriété intellectuelle. La preuve de la contrefaçon de brevets nécessite une analyse chimique du produit. Pour la contrefaçon de marques, elle relève de l'article L716-1 du Code de la propriété intellectuelle, il s'agit par exemple de l'imitation de l'emballage afin de créer une confusion dans l'esprit du public.

Pour les médicaments, l'OMS n'utilise pas le terme « contrefaçon » car la notion de propriété intellectuelle que sous-tend ce terme est entendue, appréciée et protégée de façon très variable entre les pays. Cette variabilité restreint le champ de la lutte contre les médicaments falsifiés. L'OMS a donc adopté en mai 2017, au cours de l'Assemblée mondiale de la santé, des définitions de travail précises pour qualifier les falsifications de médicaments. Pour chaque produit médical (médicament, vaccin et dispositif médical) falsifié, l'OMS distingue ainsi trois catégories de situations explicitées ci-dessous : « produits de qualité inférieure », « produits non enregistrés » et « produits falsifiés ».

« Les produits de qualité inférieure » sont des produits qui n'ont pas été fabriqués conformément aux bonnes pratiques de fabrication et qui ne satisfont pas aux normes de qualité. Les causes peuvent être variables allant du stockage dans de mauvaises conditions (par exemple de l'oméprazole qui aurait pris l'humidité et dont les comprimés sont oxydés) à l'utilisation d'un mauvais principe actif de façon non intentionnelle.

« Les produits non enregistrés » sont des produits qui n'ont pas été évalués selon les procédures prévues, qui n'ont pas été approuvés ou ni l'un ni l'autre.

« Les produits falsifiés » sont, à la différence des produits de qualité inférieure, des produits qui ont été sciemment falsifiés par le fabricant. Si l'emballage imite à la perfection celui du vrai médicament, le « produit falsifié » contient des quantités différentes en principe actif (trop faibles, trop élevées), ou encore aucun principe actif (celui-ci est en effet fréquemment remplacé par de l'amidon de maïs, de la fécule de pomme de terre, de la craie voir du sérum physiologique). Le « produit falsifié » peut aussi contenir des substances s'avérant toxiques pour la santé du consommateur (35–37).

En conclusion, la falsification définie par l'OMS englobe la totalité des types de médicaments contrefaits. Pour cette raison, j'utilise dans cette thèse le terme « médicament falsifié ».

b) Définition de l'Union Européenne

Au niveau de l'UE, la Directive 2001/83/CE qui instaure le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain est modifiée par la Directive Européenne 2011/62/UE. Cette Directive ajoute des précisions concernant la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés. La définition des médicaments falsifiés sur le plan Européen devient donc :

« Article 1^{er}, 33. Médicaments falsifiés :

Tout médicament comportant une fausse présentation de :

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

La présente définition n'inclut pas les défauts de qualité non intentionnels et s'entend sans préjudice des violations des droits de propriété intellectuelle. » (33).

2) Principaux faits et conséquences du médicament falsifié

a) Dangerosité

D'un point de vue médical, les produits de qualité inférieure et falsifiés peuvent être dangereux. D'autant plus qu'ils ne traitent généralement pas les maladies pour lesquelles ils sont indiqués (36). L'imputabilité des effets secondaires liés à ces « médicaments » est évidemment difficile à interpréter.

b) Types de médicaments touchés

L'OMS reporte que les médicaments falsifiés recouvrent toutes les principales classes thérapeutiques, y compris les médicaments, vaccins et produits de diagnostic in vitro (36). A noter que les antipaludiques et les antibiotiques comptent parmi les produits falsifiés les plus souvent signalés. En Asie du Sud-Est, 36 % des produits anti-malaria recensés sont falsifiés (38). La falsification concerne aussi bien les médicaments princeps que les médicaments génériques. Elle touche tant des produits très coûteux comme des médicaments contre le cancer que des produits à très bas prix comme ceux pour la prise en charge de la douleur. En novembre 2013, le gouvernement de l'Etat de Kano au Nigeria et l'Agence sanitaire nationale ont détruit un lot de médicaments falsifiés d'une valeur de plusieurs millions d'euros (38).

c) Répartition du trafic dans le monde

Concernant leur répartition géographique, les produits falsifiés sont retrouvés dans toutes les régions du monde. L'OMS affirme qu'« 1 % des médicaments qui circulent dans les pays développés sont des contrefaçons », ce ratio pouvant atteindre 10 à 15 % dans les pays émergents voir jusqu'à 50% pour certains d'entre eux (38). Par exemple au Nigeria et au Pakistan les médicaments falsifiés représentent 40 à 50 % de la totalité des médicaments en circulation (38).

d) Origine géographique des médicaments falsifiés

La grande majorité des médicaments falsifiés impactant le marché Européen provient d'Asie. En effet les chiffres marquants de l'opération PANGEA X, opération internationale d'INTERPOL sur plus d'une centaine de pays en 2017, montrent que « plus de 70% des produits saisis proviennent d'Asie, principalement d'Inde et de Singapour » (39).

e) Lieu de vente des médicaments falsifiés

Dans certains pays, les médicaments falsifiés sont tout aussi bien commercialisés dans des marchés de rue illégaux et sur des sites Internet non réglementés, que dans des pharmacies, dispensaires et des hôpitaux se fournissant en toute légalité (36).

f) Impact social et économique

D'un point de vue social, les médicaments falsifiés sont connus pour être inefficaces voire dangereux, ce qui entraînent une perte de confiance de la population pour le médicament, les prestataires de soins et les systèmes de santé (36).

Economiquement, les dommages encourus par le consommateur, le système de santé, et les professionnels du soin et du médicament sont très compliqués à estimer (38).

3) Facilitants du système de falsification et causes de progression

Nous l'avons vu précédemment, la réglementation pharmaceutique n'est pas strictement la même d'un pays à l'autre. Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer l'efficacité de ces réglementations : « l'environnement politique et socio-économique, les politiques et textes législatifs relatifs aux médicaments, la structure organisationnelle en matière de réglementation, les stratégies de contrôle de l'application et de réglementation, les ressources humaines et financières, enfin la corruption » (16).

a) Principaux facilitants

Les médicaments falsifiés parviennent au patient lorsque les outils et les capacités techniques permettant de faire respecter les normes de qualité dans la fabrication, l'approvisionnement et la distribution font défaut.

Voici une liste non exhaustive des facteurs qui contribuent à l'essor de la falsification dans le monde (38):

- Manque de moyens humains et financiers dans le secteur de la santé
- Pauvreté des populations et absence ou faiblesse du système d'assurance maladie
- Manque de formation et de compétence des Autorités

- Manque de coordination entre les Autorités en charge de la lutte contre la falsification
- Formation insuffisante des professionnels de santé sur les risques de falsifications
- Absence de sanctions sévères pour s'attaquer aux producteurs de médicaments falsifiés
- Législation et contrôles sur les médicaments et la distribution de médicaments réduits et inefficaces ou inexistant
- Corruption ou manque de volonté politique des Autorités
- Prolifération de fabricants non autorisés et non contrôlés
- Automédication de plus en plus répandue car peu ou pas d'accès aux professionnels de santé
- Existence de nombreux marchés et circuits illicites de médicaments, avec vente au détail dans les rues
- Perméabilité des frontières et multiplication des acteurs dans l'importation et la distribution
- Absence de système de traçabilité à la boîte (exemple : Sériabilisation)

Bien trop souvent les pratiques des grossistes, des distributeurs ou autres vendeurs aux détails, devenant contraires à l'éthique pour faire place au profit, viennent aggraver les manques des différentes réglementations. De plus, le manque d'accès aux médicaments dans le circuit légal de certains pays contribue fortement à ce que les populations se tournent vers d'autres solutions.

La mondialisation donne lieu à la décentralisation des étapes de production des médicaments, ce qui rend la « chasse » à la falsification plus difficile. En effet, de nombreux falsificateurs fabriquent et impriment le conditionnement dans différents pays, puis ils expédient les différents composants vers une destination finale où ils sont assemblés et distribués. Parfois même, des entreprises et des comptes bancaires « *offshore* » sont utilisés pour faciliter la vente des médicaments falsifiés. Ainsi, les réseaux de « falsificateurs » se développent sur plusieurs pays où les réglementations sur les médicaments et la lutte contre la falsification sont parfois bien différentes, les

faussaires « jouent » de ce manque d'harmonisation qui facilite le commerce de médicaments falsifiés.

A cela se rajoute la possibilité d'achat sur internet, pouvant permettre de contourner les contrôles réglementaires (34). La fraude a accompagné le déplacement de la consommation sur Internet : selon l'OMS, la proportion des médicaments falsifiés achetés sur des sites Internet illégaux serait de 50 %. L'ouverture du secteur officinal français à la vente en ligne au début de l'année 2013 ne serait-elle pas une ouverture pour la fraude et de la falsification et ce en dépit des précautions prises (site Internet obligatoirement adossé à une officine physique) ?

A noter que les importations parallèles légales de médicaments au sein de l'UE et les reconditionnements effectués dans ce cadre favorisent également la circulation des faux médicaments (38).

b) Notion d'argent

« L'argent est le nerf de la guerre. » — (Raymond Aron, *Paix et Guerre entre les nations*, p.249, Calman-Lévy, 1962) ; et c'est bien sûr l'extrême rentabilité de la falsification des médicaments qui motive ce trafic.

A titre d'exemple, les sanctions encourues en France paraissent dérisoires face à la rentabilité des opérations. Pour rappel, l'article L5421-13 du code de la santé publique précise : « La fabrication, le courtage, la distribution, la publicité, l'offre de vente, la vente, l'importation, l'exportation de médicaments falsifiés (ou tentative de) sont punis de cinq ans d'emprisonnement et de 375 000 euros d'amende (portées à sept ans d'emprisonnement et 750 000 euros d'amende lorsque : le médicament falsifié est dangereux pour la santé de l'homme; les délits ont été commis par des professionnels autorisés, les délits ont été commis en bande organisée; les délits de publicité, offre de vente ou vente de médicaments falsifiés ont été commis sur un réseau de télécommunication à destination d'un public non déterminé.

Ceux qui, sans motif légitime, sont trouvés en France détenteurs de médicaments falsifiés, sont punis de trois ans d'emprisonnement et de 75 000 euros d'amende. Lorsque le médicament falsifié est dangereux pour la santé de l'homme, ces peines sont portées à cinq ans d'emprisonnement et à 375 000 euros d'amende. (42)»

Selon la Fédération internationale de l'industrie du médicament (FIIM ou IFPMA en anglais), un investissement de 1 000 dollars dans les médicaments falsifiés générerait un bénéfice pouvant atteindre 500 000 dollars contre 20 000 dollars pour le trafic d'héroïne, soit un bénéfice 25 fois plus élevé (40). « Le chiffre d'affaires généré par ce trafic illégal est estimé à au moins 10 à 15 % du marché pharmaceutique mondial, soit 100 à 150 milliards de dollars, voire 200 milliards de dollars (environ 175 milliards d'euros) selon une étude du Forum économique mondial » (41).

Les profits engendrés par la falsification de médicaments font partie des plus importants parmi les trafics illégaux. Cette forte rentabilité associée à la faiblesse des peines encourues sont les raisons pour lesquelles certains trafiquants délaissent d'autres formes d'activités frauduleuses au profit de la falsification de médicaments.

4) Exemples d'acteurs de la lutte contre la falsification

Il existe plusieurs niveaux d'organisation luttant contre la falsification du médicament et les dangers qu'elle représente.

a) Au niveau National : Exemple de la France

Au niveau national en France nous retrouvons :

- Le Gouvernement, avec la mise en place de la Directive 2011/62/UE et le Règlement délégué (UE) 2016/161 adapté au droit Français.
- Les douanes, dont le dispositif vise à contrôler tous les types de fraudes.
- Les entreprises du médicament (LEEM), qui est un groupe de travail se réunissant sous le nom du Comité anti-falsification afin de donner une voix aux industries pharmaceutiques dans la lutte contre la falsification. Ce comité permet des échanges avec d'autres instances comme les douanes ou l'ANSM.
- L'ANSM, c'est l'agence du médicament qui fournit des informations aux professionnels de santé pour aider à la lutte contre la falsification sur le territoire.

b) Au niveau Européen

Les états membres du Conseil de l'Europe ont signé le 28 octobre 2011 à Moscou la convention sur la falsification des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique : la convention MEDICRIME. Cette convention, entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2016, constitue le premier instrument international dans le domaine du droit pénal (35). Elle permet d'ériger en infraction pénale (43):

- La fabrication de produits médicaux falsifiés
- La fourniture et l'offre de fourniture de médicaments falsifiés
- Le trafic de médicament falsifiés
- La falsification de documents
- La fabrication et la distribution non autorisées de médicaments et de dispositifs médicaux ne répondant pas aux exigences de conformité décrit dans la convention

La convention MEDICRIME est ouverte aux Etats non-membres du Conseil de l'Europe et ainsi offre une véritable possibilité d'action à l'échelle mondiale.

Au niveau de l'Union Européenne, il y a eu la mise en place de la Directive 2011/62/UE et du Règlement délégué (UE) 2016/161 pour lutter contre la falsification des médicaments dans la chaîne de distribution légale du médicament.

c) Au niveau Mondial

L'organisme de lutte contre la falsification sur la scène mondiale le plus connu est INTERPOL. C'est une organisation internationale de police qui comprend 192 pays.

Les opérations menées par INTERPOL contre la falsification de médicaments s'appellent PANGEA. La 15^{ème} opération s'est déroulée entre le 23 et le 30 juin 2022 dans 94 pays (44,45). Cette opération a permis de saisir des médicaments illicites d'une valeur estimée à 11 millions de dollars Américains et l'arrestation de 36 groupes criminels organisés. Près de la moitié des médicaments inspectés sur cette opération étaient de mauvaise qualité et potentiellement dangereux pour la santé publique. Dans le lot 40% des médicaments avaient pour but de résoudre les dysfonctionnements érectiles.

La lutte contre la falsification se met en place sur la scène internationale depuis une dizaine d'années avec de nouvelles législations qui voient le jour pour ajouter des armes contre la falsification. En 2011, l'Union Européenne a mise en place la Directive 2011/62/UE relative à la prévention de l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne légale du médicament, cette Directive vient modifier la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. La Directive 2011/62/UE fut ensuite complétée par le règlement délégué (UE) 2016/161

de la Commission Européenne du 2 octobre 2015 qui fixe les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain. Cette nouvelle législation prévoit un système de traçabilité dite « à la boîte » : la sérialisation

PARTIE II : MISE EN PLACE DE LA SERIALISATION DANS UNE INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

I. Définition

Le mot « sérialiser » n'est pas encore rentré dans le dictionnaire de la langue française, c'est un emprunt à nos chers amis anglo-saxons.

D'après France MVO, « La sérialisation des médicaments est un système **de vérification de l'authenticité** d'un médicament entre sa mise en distribution et sa dispensation effective à un patient. Ce système consiste à apposer **un identifiant unique** sur chaque boîte de médicament sous forme de Datamatrix lors de sa mise en distribution et à charger l'ensemble des codes des boîtes dans **une base de données centrale**. Ce code sera ensuite scanné au moment de la dispensation en le comparant avec ceux enregistrés dans la base de données centrale pour vérifier si un médicament est authentique ou s'il s'agit d'un médicament falsifié. Chaque médicament sérialisé sera en outre muni d'un dispositif antieffraction (46).»

Pour lutter contre la falsification dans le monde, différents pays ont globalement optés pour deux systèmes de sécurité (47) :

- Les dispositifs anti-effractions permettant de vérifier visuellement l'intégrité d'une boîte de médicament : Collage de pattes (60 – 70% du marché) ; pastille d'inviolabilité (15 à 20% du marché) ; verrouillage mécanique (quelques % du marché) (48).

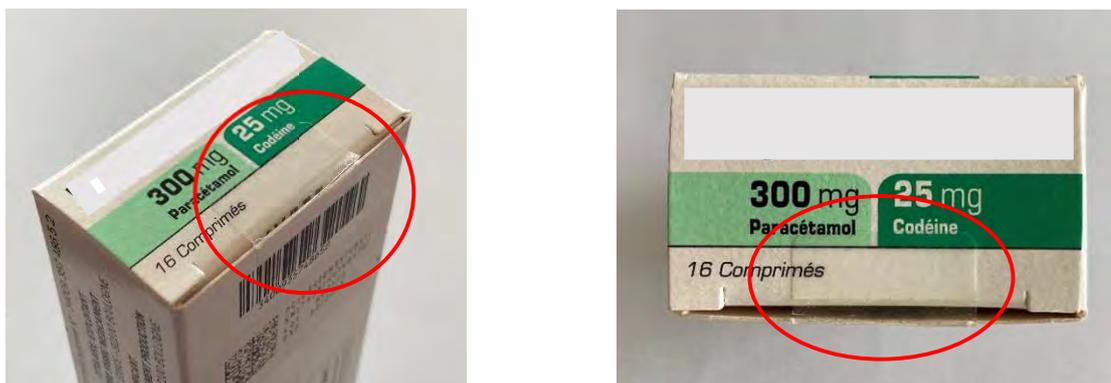


Figure 4 : Exemple de dispositif anti-effraction : pastille d'invulnérabilité entourée en rouge (Source Interne site de Distribution)

- Un numéro d'identification unique par boîte lisible en clair sur la boîte et encodé dans un code barre multi dimensionnel appelé « Datamatrix ».

Exemple de ce que doit contenir l'identifiant unique en Europe :

Désignation	Format	Identification du code
GTIN	14 chiffres	01
Numéro de série	20 caractères maximum	21
Numéro de lot	20 caractères maximum	10
Date d'expiration	AAMMJJ	17
NHRN	7 chiffres	714

Le NHRN, qui est le tarif de remboursement national, ne s'applique que pour les médicaments destinés aux marchés Portugais et Espagnols.



Figure 5 : Datamatrix + informations en clair : GTIN ; n° de série ; n° de lot ; date de péremption (Source Interne Site de Distribution)

Attention ce n'est pas parce qu'un système d'anti-infractions et un Datamatrix sont apposés sur l'étui d'un médicament que ce dernier est sérialisé ! L'identifiant unique doit contenir un **numéro de série (SN)**.

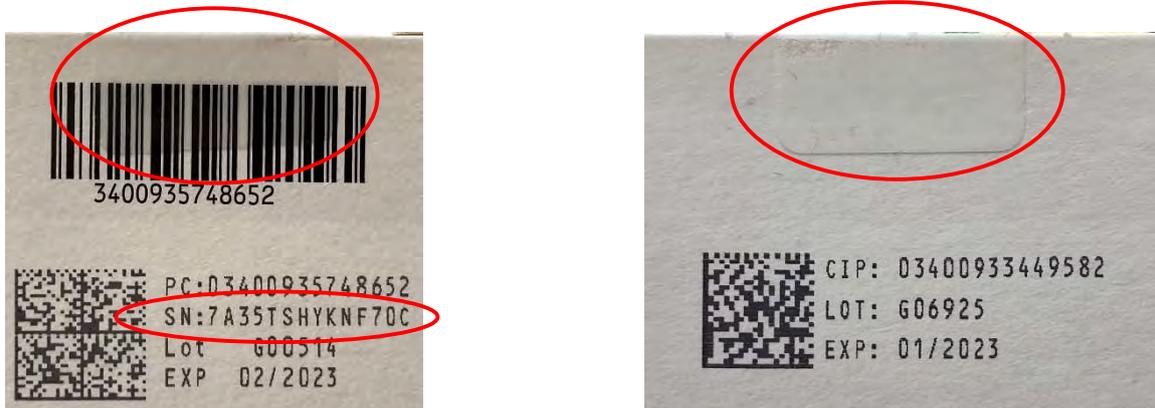


Figure 6 : Exemple d'une boîte sérialisée (à gauche) vs une non sérialisée (à droite)

Sur la figure ci-dessus on remarque que les deux boîtes de médicaments possèdent des dispositifs anti-effractions, or seulement la boîte de gauche est sérialisée.

De plus seuls des médicaments soumis à prescription obligatoire doivent faire l'objet d'une sérialisation. A l'exception de médicaments à base d'Oméprazole (20 et 40 mg).

Dans le secteur d'activité qui nous intéresse nous retrouvons plusieurs niveaux de positionnement pour l'identifiant unique. Il peut être apposé sur :

- Le conditionnement primaire (exemples : blister aluminium, flacons)
- Le conditionnement secondaire (pratique la plus commune)
- Le fardelage qui englobe plusieurs conditionnements secondaires
- Le carton qui contient plusieurs fardelages
- La palette contenant plusieurs cartons

En Europe, la législation oblige à l'heure actuelle une mise en place du numéro de série seulement sur le conditionnement secondaire du médicament (ou primaire si ce dernier ne possède pas de conditionnement secondaire, par exemple un flacon de chlorure de sodium). Mais d'autres pays dans le monde ont un niveau d'exigence beaucoup plus poussé vis-à-vis de la sérialisation, nous retrouverons donc les numéros de série sur plusieurs niveaux, avec la possibilité d'ajouter une certaine hiérarchie de l'information. Cette hiérarchisation est appelée l'agrégation.

Pour mieux comprendre j'ai illustré ce concept en image. Ci-dessous, un identifiant unique est apposé sur la boîte A à l'aide d'un Datamarix. Les identifiants uniques des boîtes A, B, C et D seront retrouvés dans le Datamatrix du Fardelage A. Les différentes informations de plusieurs fardelages seront encodées dans le Datamatrix du carton A. Et pour finir les différentes informations de plusieurs cartons seront encodées dans le Datamatrix de la palette A. C'est une agrégation d'informations où un identifiant parent contient les identifiants enfants.

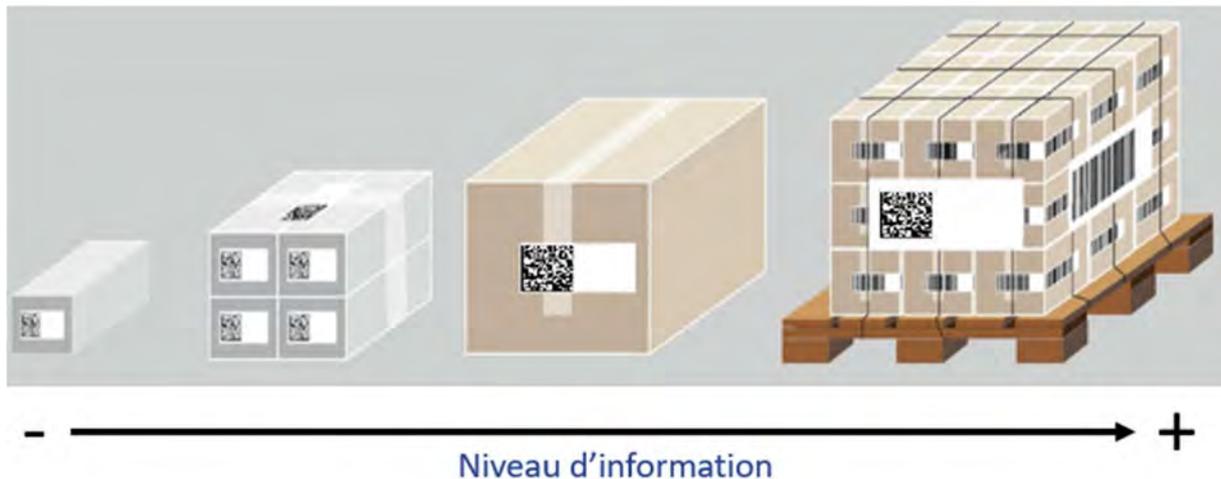


Figure 7 : Hiérarchisation des informations dans l'agrégation

Le but de la sérialisation est l'estampillage de chaque unité de médicament produite (ici l'unité sera basée sur le conditionnement secondaire hors exception) pour leur attribuer une information unique. L'ensemble de ces informations est gardé par le fabricant et téléchargé vers des espaces de centralisation appelés « hubs ». Avant dispensation à l'utilisateur final, le pharmacien vérifie si les informations inscrites sur la boîte de médicament X sont authentiques en interrogeant le hub via un logiciel informatique. Si le hub reconnaît la validité des informations alors la dispensation est effectuée, sinon il y a risque de falsification et le pharmacien ne délivre pas cette boîte de médicament.

Ce système permet une sécurisation complète du circuit légal du médicament vis-à-vis de la falsification des médicaments.

II. Apposer un numéro de série et un système d'inviolabilité : processus

La nouvelle réglementation, Directive 2011/62/UE complétée par le Règlement délégué (UE) 2016/161, a pour but la mise en place d'un système de traçabilité à la boîte. Cette traçabilité implique d'apposer un numéro de série sur chaque conditionnement de médicament répondant à cette réglementation, elle produit ainsi un énorme flux de données. Pour mieux gérer ce flux, la sérialisation est découpée en 5 niveaux hiérarchiques :

- Niveau 1 - Equipement

C'est le niveau le plus basique. Il correspond à tous les types d'équipements nécessaires à l'impression des numéros de série, et notamment les imprimantes, les scanners et caméras de contrôles.

- Niveau 2 - Ligne de conditionnement

C'est un logiciel d'interface qui gère les différents équipements de niveau 1 sur la ligne de conditionnement. Il permet la communication entre ces différents éléments et le niveau 3.

- Niveau 3 - Site de conditionnement

C'est un logiciel, bien souvent un ERP (*Enterprise Resource Management*) peu puissant pouvant stocker les données de sérialisation sur des serveurs internes. Il communique les informations de sérialisation aux différentes lignes de conditionnement (niveau 2).

- Niveau 4 - Entreprise

C'est un logiciel de chaîne d'approvisionnement (*Supply Chain*). Il va la plupart du temps générer les numéros de série (bien que certains logiciels de niveau 3 aient la possibilité de le faire) et les communiquer au Hub Européen (EMVO) qui les redistribue au besoin vers les différents hubs nationaux (NMVO). Ce logiciel de niveau 4 communique avec les logiciels de niveau 3 de plusieurs sites de conditionnement. A noter que le logiciel de niveau 4 n'est pas forcément détenu par l'entreprise. En effet, la plupart du temps les laboratoires pharmaceutiques

optent pour une solution SaaS (*Software as a Service*). Ils ne payent alors qu'une licence d'utilisation, ce qui permet d'économiser les coûts importants en assurance qualité et contrôle qualité pour ce logiciel qui est régulièrement mis en jour en fonction de l'évolution de la législation.

- Niveau 5 - Hub

Les Hubs sont des centralisateurs qui permettent de vérifier l'authenticité des médicaments. Le niveau 5 peut parfois faire référence à un client final ou intermédiaire pour les pays où la législation ne prévoit pas de concentrateur.

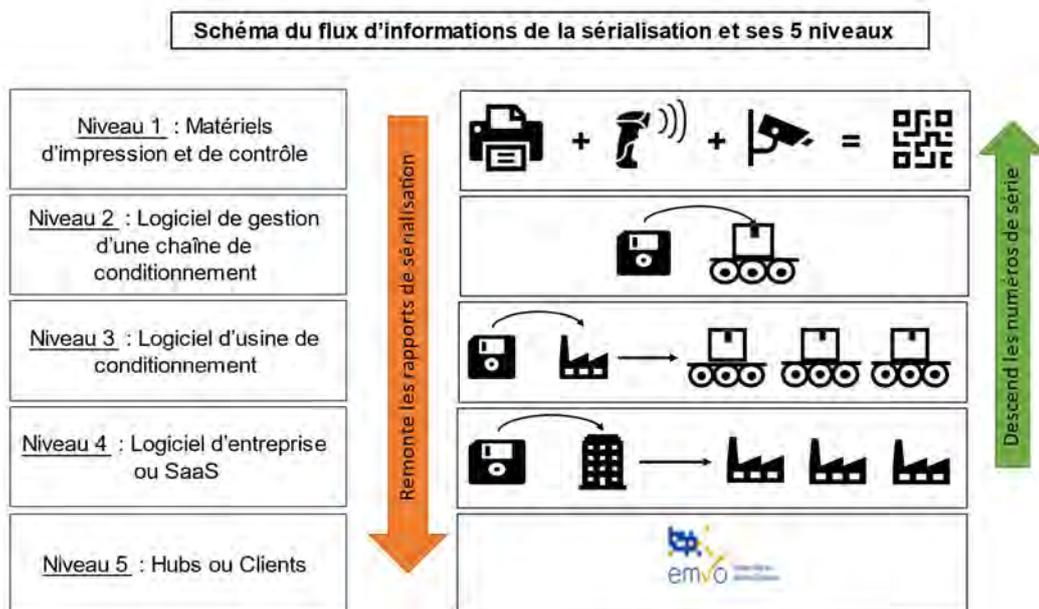


Figure 8 : Flux d'informations de la sérialisation

Dans le cadre de cette thèse, nous allons voir un peu plus en détails le niveau 1 riche en normes par rapport aux autres niveaux. Concernant les niveaux 2 à 4, le choix des logiciels est laissé aux industries (la variabilité des logiciels est importante), seul le respect des normes de qualification informatique et les bonnes pratiques de fabrication et de distribution sont obligatoires.

1) Niveau 1

a) Types de codes pour l'impression de données sur l'emballage

La législation Européenne demande aux industries d'imprimer les numéros de série sous deux formats :

- Un format lisible par l'Homme
- Un format électronique



Figure 9 : Exemple d'un code Datamatrix et ses informations en "clair"

Il existe de nombreuses technologies permettant de coder les données, notamment les codes à une dimension (les codes à barres), les codes à deux dimensions (les Datamatrix ou QR) et les étiquettes à détection RFID (*Radio Frequency Identification*) (49).

i. Code à barres unidimensionnel (49):

Les codes à barres 1D sont les plus utilisés. Ils sont retrouvés sur la quasi-totalité des produits vendus dans le monde. Ce code est reconnaissable à ses différentes barres parallèles, les unes à côté des autres, d'épaisseurs et d'écarts variables. Ce code est également appelé code EAN (European Article Number) au niveau Européen et GTIN (Global Trade Item Number) au niveau mondial. Il s'agit d'un type de code à barres lisible par machine uniformisé.

Les inconvénients du code à barres unidimensionnel sont :

- Sa capacité de stockage, il ne peut contenir que 48 caractères maximum.
- Sa précision, en cas de défaut d'impression ou de dommage, il est difficilement lisible par le lecteur.

- Ses dimensions, ce type de code nécessite une dimension minimale pour être lisible par un scanner. Il ne doit tout de même pas dépasser les 16,5 centimètres.

Les avantages du code à barres unidimensionnel sont :

- Son coût, il nécessite peu d'encre à l'apposition. Les imprimantes et lecteurs sont souvent moins chers que ceux nécessités par les autres codes.
- Sa lisibilité, il peut être lu avec n'importe quel lecteur de codes à barres.

Exemple de codes à barres (50) :

Nom	Exemple	Caractéristique du code
2/5 Entrelacé	 00123456789	-Numérique -Longueur variable -Caractère de contrôle -Bidirectionnel
Codabar / Monarch	 a0123456789a	-Numérique et \$: / - . + -Longueur variable -Auto-contrôlé Bidirectionnel Discret
Code 39	 *01234ABCDE*	-Alphanumérique et /*-.+\$\$% -Bidirectionnel Discret Auto-contrôlé
Code 128		-Table Ascii -Longueur variable -Auto-contrôlé -Continu Bidirectionnel
EAN / UPC	 0 123456 789012	-Numérique -Longueur fixe (5/8/13...)
Code 11	 0123456789	-Longueur variable -Discret

ii. Code à barres bidimensionnel (49):

Les Code à barres bidimensionnel les plus connus sont les codes Datamatrix et les codes QR. Les QR codes ont largement été mis en avant durant la pandémie de la COVID-19, pour l'utilisation d'un « pass sanitaire », la consultation d'un menu, d'une

page internet ou bien pour une identification (contact-tracing). Les Code à barres bidimensionnel sont souvent composés de plusieurs cubes noirs et blancs, même si les QR codes peuvent se voir implanter de petit logos.

Le Code à barres bidimensionnel est le choix des industries pharmaceutiques pour stocker les informations sur les conditionnements de leurs médicaments. A noter que ce choix est bien antérieur à la mise en place de la sérialisation. Le Code à barres bidimensionnel remplacera bientôt la totalité des codes à barres sur les médicaments.

Les inconvénients du Code à barres bidimensionnel sont :

- Son coût, le coût d'apposition est plus élevé et les matériels de lecture sont plus chers que pour le code à barres unidimensionnel.
- Sa lisibilité, il ne peut être lu que par un scanner 2D.

Les avantages du Code à barres bidimensionnel sont :

- Sa capacité de stockage, il peut contenir environ 100 caractères / cm², pour une capacité maximum proche de 3000 caractères.
- Ses dimensions, il nécessite moins d'espace et convient aux petits produits ou aux surfaces rondes.
- Sa précision, il reste lisible par un scanner 2D en cas d'une légère erreur d'impression ou d'un léger accident.
- Son économie, il nécessite moins de consommables. Et du fait de son gain de place sur l'emballage, les codes 2D permettent souvent un réarrangement des emballages et ainsi un gain économique conséquent.

Exemples de codes 2D (50):

Nom	Exemple	Caractéristique du code
QR Code	 (Encodé : 01234ABCDEF)	-Alphanumérique et — Espace : \$ % * + – . : / ; -4 niveaux de sécurité

DATAMATRIX	 (Encodé : 01234ABCDEF)	-Table Ascii/Iso -Longueur 2000 Ascii / 1000 Iso -4 niveaux de sécurité
PDF 417 Bidimensionnel / Empilé	 (Encodé : 01234ABCDEF)	-Table Ascii/Iso -Longueur 2000 Ascii / 1000 Iso -8 niveaux de sécurité

iii. Etiquettes RFID (49):

Les données sont encodées sur une étiquette RFID. Ces données peuvent être lues à une certaine « distance », ce qui différencie cette technologie des deux précédentes. Une étiquette RFID est souvent de petite taille et facile à apposer. Cette technologie est surtout utilisée dans le secteur de la logistique, de l'industrie de l'habillement et dans le secteur de la vente au détail.

Les inconvénients de l'étiquette RFID sont :

- La protection des données. Les étiquettes RFID peuvent être lues par n'importe quelle personne ayant un récepteur de radio fréquence et un logiciel adapté. Les données sensibles doivent être encryptées.
- Son coût, ces étiquettes sont chères.
- Le logiciel, les informations contenues dans les étiquettes doivent être « traduites » par un logiciel, les scanners classiques ne peuvent pas les lire à cause de la trop grosse quantité d'informations.

Les avantages de l'étiquette RFID sont :

- Sa capacité de stockage, certaines étiquettes peuvent contenir jusqu'à 128 KiloBytes de données.
- Sa lisibilité, les ondes radios permettent une lecture à distance de sorte que les produits ne doivent pas être scannés manuellement. C'est un gain de temps considérable dans la chaîne de distribution.
- Sa discrétion, l'étiquette n'a pas besoin d'être visible pour être lue, ni même d'être perceptible. On retrouve des étiquettes quasiment microscopiques.
- Sa précision, elle a une fiabilité de lecture de 100%.

- Sa traçabilité, la traçabilité de toute la chaîne de distribution peut être automatisée.

Exemple d'étiquettes RFID :

Nom	Exemple	Caractéristique du code
Etiquette RFID		- 128 KiloBytes - Tous types de langages

Compte tenu de ses avantages, le Datamatrix est le plus souvent recommandé par les nations qui souhaitent mettre en œuvre la sérialisation. Nous allons maintenant voir les informations à encoder.

b) Datamatrix

L'impression des Datamatrix est normée, elle se base sur le référentiel ISO/IEC 16022 : 2006 Information sur la technologie – Spécification de la symbologie des codes à barres Datamatrix.

Pour faciliter l'encodage, beaucoup d'entreprises font le choix de passer par un spécialiste de l'encodage : GS1. « GS1 est une organisation internationale neutre et à but non lucratif créée par les entreprises pour faciliter et automatiser les échanges entre partenaires en s'appuyant sur un système d'identification unique (51)».

Comme vu précédemment le Datamatrix est un code en deux dimensions, composé de carrés noirs et blancs. Ces carrés dessinent des lignes et des colonnes qui sont toujours paires. Autour de ces carrés qui composent le code en lui-même on retrouve un motif de repérage (*finder pattern*) qui permet au scanner de délimiter la zone à lire (52).

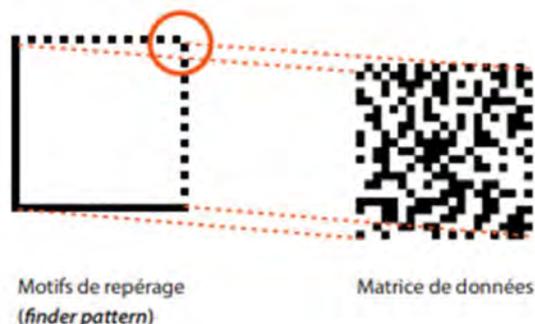


Figure 10 : Motif de repérage du Datamatrix

La matrice contient les informations encodées, c'est-à-dire la traduction binaire en symbologie Datamatrix.

Une zone dite de silence (*quiet zone*) doit en plus être respectée lors de l'impression du Datamatrix pour éviter toute erreur de lecture (52). Sa largeur correspond à un module élémentaire de chaque côté du Datamatrix.

Pour ce qui est de l'encodage brut, la norme ASCII (*American Standard Code for Information Interchange*) est la plus utilisée. Cette norme permet une correspondance entre un langage binaire, suite de 0 et de 1, et l'alphabet latin ainsi que les symboles qui le composent. D'autres normes peuvent venir compléter ce standard par exemple la norme ISO-8859 pour l'encodage de caractères accentués.

On encodera donc par exemple la lettre « a » comme suit :

« a » = 001100001

Lorsque l'on encode différentes informations les unes à la suite des autres, il faut pouvoir s'y retrouver. Pour que tous les systèmes de lecture produits sur le marché puissent restituer l'information, cet encodage est régi par deux principes simples (52):

- Un format standard pour la codification et la symbolisation
- Une architecture de symboles qui permet d'organiser les données

Ici sont représentés les formats et architectures d'identification qui seront encodés dans l'identifiant unique :

Désignation	Format	Identification du code
GTIN	14 chiffres	01
Numéro de série	20 caractères maximum	21
Numéro de lot	20 caractères maximum	10
Date d'expiration	AAMMJJ	17
NHRN	7 chiffres	714

Voici un exemple du code retranscrit :

0103400932671007216X7EPD8OJK636Q1720040110G01042

En rouge les codes d'identification des différents segments de l'identifiant unique.

c) Caméras de contrôle



Figure 11 : Datamatrix + informations en clair : GTIN ; n° de série ; n° de lot ; date de péremption (Source Interne Site de Distribution)

A la différence d'un scanner, les caméras de contrôle doivent non seulement lire le code à barres mais aussi procéder à un ensemble de calculs de contrastes, de mesures et de dimensions pour finalement donner une note sous forme de grade. Pour les codes bidimensionnels la norme ISO-15415 attribue 5 grades A, B, C, D et F. À la suite de l'obtention de cette note, un rapport de diagnostic complet sur la qualité du code est édité informatiquement et remonté au logiciel de niveau 2 (53).

La vérification de ce grade nous permet de répondre à des exigences vis-à-vis des standards en vigueur. On pourra ainsi dire que ce code Datamatrix est conforme ou

non par rapport à ces exigences, car il est en réalité impossible de dire si ce code pourra être lu ou non. La lisibilité dépend de la performance du scanner. Par exemple, un code peut être lu dans l'usine de conditionnement et le site de distribution mais le client final ne pourra pas lire ce code car son équipement est moins performant. L'obtention du grade en amont permet de certifier au client qu'avec tel type de scanner il sera en mesure de lire les codes à barres, c'est un gage de qualité.

Sur la ligne de conditionnement après impression du code et contrôle par caméra il y a deux options :

- Grade conforme aux exigences : rapport conforme remonté au logiciel de niveau 2
- Grade non conforme aux exigences : étui éjecté de la ligne et rapport de non-conformité remonté au logiciel de niveau 2

Ces rapports sont importants, si un Datamatrix est non conforme il faut remonter cette information jusqu'au niveau 4 qui lancera une opération de destruction du numéro de série et informera le niveau 5.

2) Niveau 2

Ce niveau 2 sert de passerelle entre le niveau 1 et 3. Il récupère les données de sérialisation du logiciel de niveau 3 et pilote l'équipement pour imprimer correctement les codes à barres sur les médicaments.

Après la production du lot, il enregistre un rapport concernant les numéros de série et leur statut de conformité et transmet l'ordre de production (OP) au niveau 3.

3) Niveau 3

C'est un logiciel beaucoup plus complexe que les logiciels de niveaux 2. En général, il est retrouvé un logiciel de niveau 3 par site de conditionnement.

« Ces systèmes gèrent le flux de production, afin de sérialiser les produits voulus : les *master data* (informations concernant les clients, les produits, les ordres de fabrication, etc.) sont généralement gérées à ce niveau, puis distribuées aux systèmes de niveau 2 selon un modèle de distribution « *one-to-many* » (un vers plusieurs). (54)». En résumé, les logiciels de niveau 3 gèrent les OP des différentes lignes de conditionnement du site.

Ainsi le logiciel de niveau 3 récupère les numéros de série via le logiciel de niveau 4 ou via une liste envoyée par des clients, ou bien il les crée lui-même. Selon le mode choisi il y aura plus ou moins d'étapes avant d'ajouter les numéros de série dans l'ordre de production. En général le nombre de numéro de série est supérieur au nombre d'unités à encoder, c'est une réserve de secours. Certains logiciels de niveau 3 permettent la gestion des médicaments nécessitant une agrégation des informations de sérialisation pour la mise sur le marché, par exemple pour les marchés Russe ou Saoudien.

A la fin de la production, il vient stocker les rapports de sérialisation sur des serveurs internes aux sites. Toutes les données de sérialisation sont notées dans ces rapports. On peut donc savoir si les impressions sont conformes et les étuis peuvent donc être commercialisés ou au contraire s'ils sont envoyés en destruction. Les numéros de série des échantillons sont aussi pris en compte dans ces rapports.

Ces rapports de sérialisations sont ensuite remontés au niveau supérieur.

Pour résumer du niveau 1 à 3 :

- Génération ou récupération de série par le niveau 3.
- Création et lancement des OP (descente de niveau 3 vers 2).
- Impression des mentions lisibles et Datamatrix par le niveau 1.
- Installation des pastilles d'inviolabilités (niveau 1).
- Contrôle des mentions lisibles, du Datamatrix et de la présence des pastilles (niveau 1).
- Clôture des OP (niveau 2).
- Édition du rapport de sérialisation (niveau 2 vers niveau 3).
- Export des OP avec génération des données de sérialisation/agrégation (niveau 3 vers niveau 4).

4) Niveau 4 et 5

Un logiciel de niveau 4 est le lien final de l'entreprise avec les différents Hubs. Concernant la législation Européenne, les logiciels de niveau 4 peuvent envoyer les données de sérialisations au Hub Européen, EMVO. Ce dernier redistribue les données vers les Hubs nationaux concernés par la mise sur le marché des médicaments, les NMVO.

Pour d'autres législations, les données sont envoyées aux autorités compétentes.

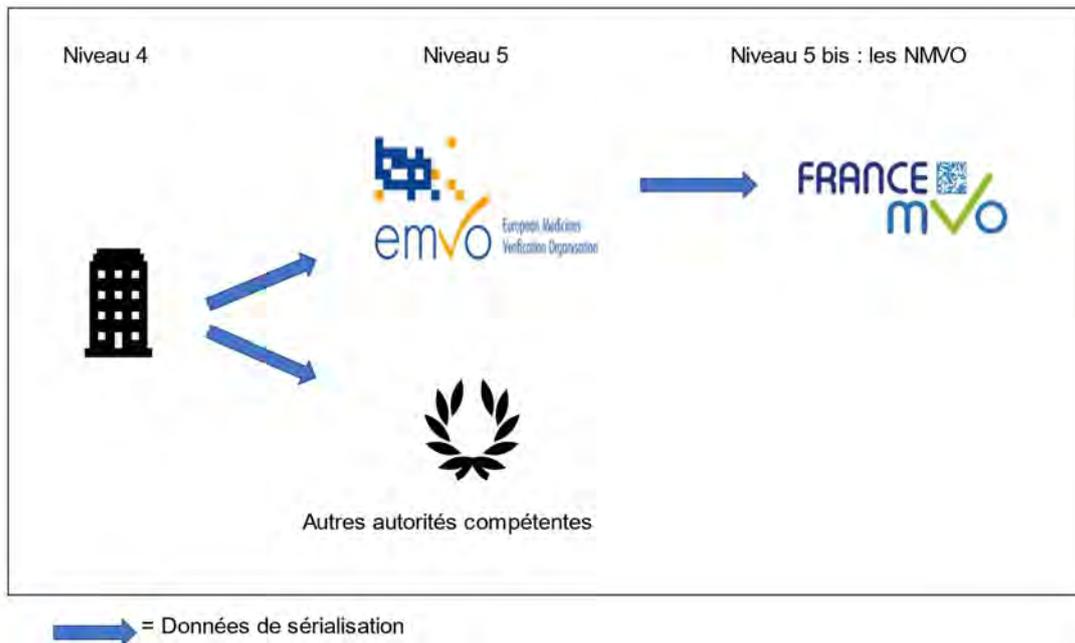


Figure 12 : Flux de données de sérialisation d'un logiciel de niveau 4 vers les autorités compétentes (niveau 5)

La plupart des logiciels de niveau 4 peuvent :

- Envoyer les données maîtresses des médicaments vers le niveau 5. Cela concerne par exemple les numéros de lots, les dates de fabrications et d'expirations, mais aussi tout ce qui concerne la forme des médicaments (couleur, emballage, taille, poids...).
- Générer des numéros de série.
- Envoyer les numéros de série vers les logiciels de niveau 3 pour l'impression de ces derniers. Puis une fois l'opération de production terminée, le logiciel peut faire remonter les rapports de sérialisation (numéro de série conforme pour mise sur le marché ou non conforme pour destruction) vers le niveau 5.
- Effectuer des opérations par rapport aux numéros de série !

Nous verrons plus tard dans cette thèse que le dernier point est essentiel pour que les industries pharmaceutiques soient en accord avec les réglementations concernant la sérialisation. En effet dans certains cas, les industries pharmaceutiques devront, à posteriori d'une production, modifier les données de sérialisation. Ce sera par exemple le cas pour la casse survenue lors d'un transport.

Le niveau 5 correspond finalement à la somme de ces données de sérialisation. Cela constitue des bases de données pour les autorités compétentes. Ces bases sont consultées par les acteurs de la chaîne du médicament devant vérifier que ces médicaments ne sont pas falsifiés. Par exemple un pharmacien délivrant son traitement au patient.

Le but de la sérialisation étant de sécuriser le marché pharmaceutique des falsifications, les logiciels utilisés doivent prouver leur sécurité quant à une possible intrusion par des personnes mal intentionnées. L'intégrité des données doit être prise en compte dès le début du projet avec des accès restreints et la mise en place d'un *audit trail* compréhensible avec des données non modifiables. L'*audit trail*, piste en français, est l'enregistrement de toutes les modifications apportées aux données. On peut ainsi retracer « le cycle de vie » de la donnée et empêcher tout camouflage d'information. C'est un gage de qualité obligatoire pour la sérialisation.

Afin de pouvoir mettre en place la sérialisation, les entreprises pharmaceutiques ont dû modifier leurs lignes de productions et de conditionnements afin d'y apporter un équipement pouvant communiquer avec le logiciel de données, pouvant encoder les différentes informations nécessaires.

5) Dispositifs anti-effractions

La Directive européenne 2011/62 : « Médicaments falsifiés » et le règlement délégué UE 2016/161 fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usages humain, précisent qu'en plus d'un identifiant unique, les médicaments doivent disposer d'un dispositif anti-effractions ou dit « d'inviolabilité ». Ces dispositifs permettent de s'assurer que les boîtes de médicaments n'ont pas été préalablement ouvertes. Les industries pharmaceutiques peuvent s'appuyer sur la norme sur la norme EN 16679:2014 du Comité Européen de Normalisation (CEN) « Témoins d'effraction pour emballage de médicaments » (55).

Il existe trois techniques sur le marché du médicament :

a) Collage de pattes

Le collage des « pattes » de l'emballage représente 60 à 70% du marché des médicaments pour les technologies anti-effractions (48). Les deux plus grands

avantages de cette technologie sont qu'elle cause peu de ralentissement sur la chaîne de production et qu'elle est la plus rentable des solutions proposées.

Le désavantage majeur est l'obligation d'utiliser de la « colle froide » dans le milieu pharmaceutique. Ce type de colle est plus dur à manipuler que sa cousine la « colle chaude », mais une fois appliquée on ne peut pas déceler la colle froide sans endommager la boîte à contrario de la colle chaude (56). Ici, le but est bien de voir rapidement si la boîte a été ouverte ou non.

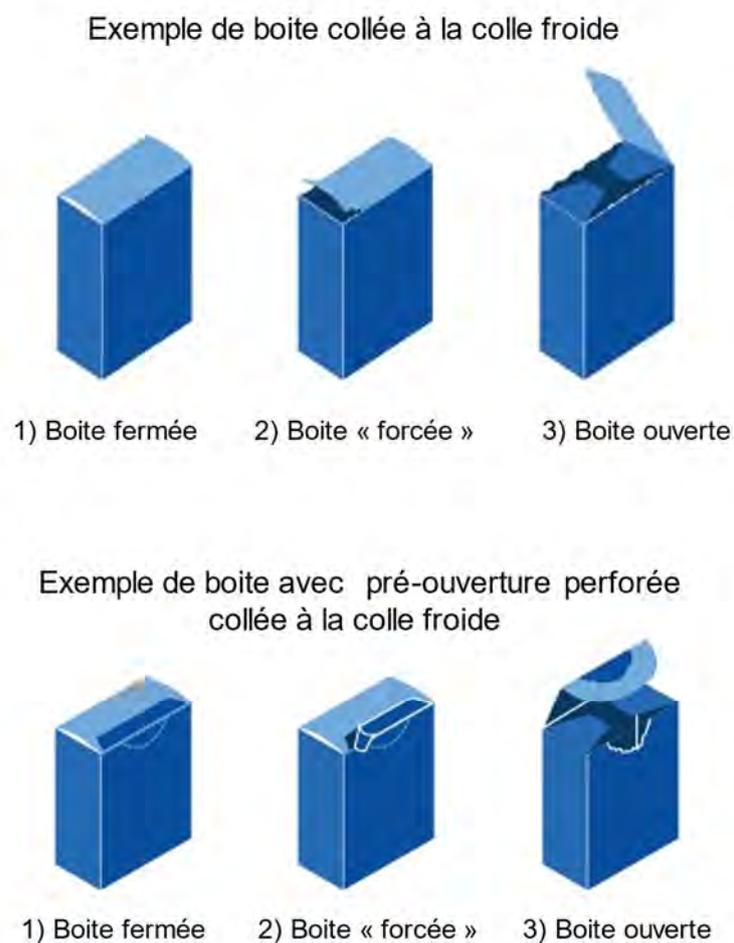


Figure 13 : Exemple de boîtes collées à la colle froide

b) Pastille d'inviolabilité

La mise en place de pastilles d'inviolabilité représente 15 à 20% du marché des médicaments pour les technologies anti-effractions (48). Le plus grand avantage de cette technologie est que l'emballage originel n'a pas besoin d'être altéré. Les coûts de modifications des machines d'emballages sont donc évités. De plus ce type de dispositif anti-effractions peut être apposé sur d'autres conditionnements qu'un emballage carton classique, par exemple des ampoules ou des bouteilles de verre (56). Pour plus de sécurité sur des médicaments à haute valeur ajoutée, comme des médicaments anti-cancéreux onéreux, d'autres dispositifs de sécurité peuvent être implémentés dans la pastille d'inviolabilité, par exemple un dessin ou un message apparaissant lorsque la pastille est enlevée.

Exemple de boîte avec pastille d'inviolabilité



Exemple de boîte avec pastille d'inviolabilité posée sur pré-ouverture perforée



Figure 14 : Exemple de boîte avec pastille d'inviolabilité

c) Verrouillage mécanique

La mise en place d'un verrouillage mécanique ne représente que quelques pourcents du marché des médicaments pour les technologies anti-effractions (48). Un des avantages de cette technologie est qu'il n'y a pas besoin de rajouter des étapes où l'on pose d'autres éléments anti-effractions. Toute la technologie est déjà présente sur/dans la boîte, il n'y a donc pas besoin de pastille ou de colle. De ce fait, les industries pharmaceutiques qui font ce choix de dispositif anti-effractions ont des chaînes de productions plus efficaces (56).

Cependant, il existe un désavantage lors du transport de ces médicaments. Les boîtes doivent être acheminées avec plus de soin pour éviter une ouverture prématurée des dispositifs anti-effractions (56).

Exemple de boîte avec verrouillage mécanique

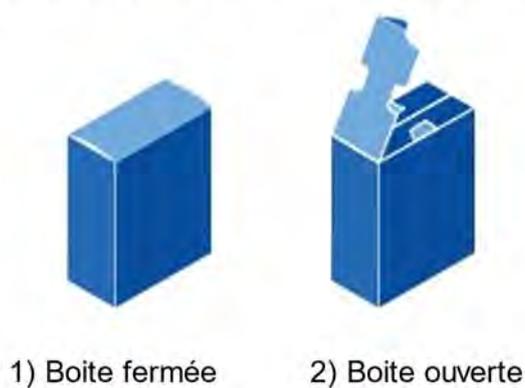


Figure 15 : Exemple de boîte avec verrouillage mécanique

III. Sériabilisation dans le monde

La sérialisation est une arme pour lutter contre la falsification des médicaments dans le monde. Cependant même si la majorité des pays s'accorde sur le fait que les médicaments doivent être tracés à la boîte, les systèmes mis en place et les législations qui les encadrent diffèrent. Cela a des impacts au niveau de la communication entre les différents acteurs de la chaîne du médicament, tant pour la chaîne d'approvisionnement que pour la communication avec les diverses autorités.

1) Europe

Au niveau Européen la directive 2011/62/UE du 8 juin 2011, dite « Directive médicaments falsifiés », modifie la directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain. Ainsi voit le jour la législation pour la lutte et la prévention de l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne légale du médicament. Cela a pour conséquence l'obligation pour les industries pharmaceutiques commerçant avec l'Europe de doter certains de leurs médicaments d'identifiants uniques et de dispositifs anti-effractions pour vérifier leur authenticité.

Le règlement délégué européen 2016/161 du 2 octobre 2015 vient fixer « les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain (57)».

Depuis le 9 février 2019, ce règlement concerne tous les médicaments soumis à prescription médicale et l'oméprazole dosé à 20 et 40mg. Toutefois des dérogations existent pour la liste de médicaments établis dans l'annexe 1 du règlement délégué (voir annexe 3).

Un délai supplémentaire de 6 ans (menant à 2025) a été donné à la Grèce et à l'Italie pour la mise en place de ce nouveau règlement car ils disposent déjà de systèmes de traçabilité.

a) Référentiels des bases de données Européenne et Nationales

Pour la gestion de ce flux de données deux « niveaux » d'organismes ont vu le jour. Un au niveau Européen, l'EMVO, et plusieurs aux niveaux nationaux, les NMVO.

L'EMVO centralise au niveau européen l'ensemble des données des médicaments communiqués par les laboratoires titulaires de l'AMM ou leurs représentants appelés

les *On Boarding Partners* (OBP). Ce ne sont pas toujours les fabricants à proprement parlé qui envoient les données de sérialisations ou les données maîtres au Hub Européen. D'après le site de l'EMVO, au début de l'année 2021 il existait plus de 1500 OBP capables d'enregistrer et de communiquer les données de 2500 titulaires d'AMM (58).

L'hébergement de ces données se fait par les NMVO. Ils assurent l'interopérabilité des bases de données dans l'ensemble du système Européen pour une vérification quasiment instantanée du statut de sérialisation des médicaments. En France c'est le Club Inter Pharmaceutique qui a créé la structure du FMVO qui est hébergé par la société Arvato. Les NMVO permettent aux personnes compétentes de vérifier l'authenticité des médicaments et d'effectuer les opérations de sérialisation (décommissionnement, re-commissionnement, destruction).

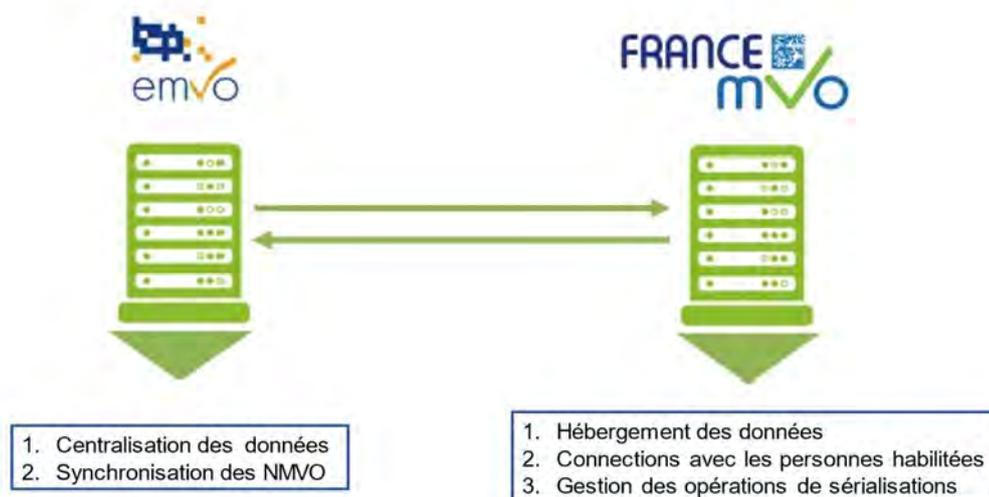


Figure 16 : Missions des Hubs EMVO et NMVO

Les entreprises pharmaceutiques européennes ou faisant du commerce avec un pays Européen doivent s'enregistrer sur la plateforme EMVO et/ou la plateforme correspondante au pays dans lequel les médicaments sont commercialisés.

b) Fonctionnement

Comme vu précédemment le fabricant doit apposer un numéro de série sur chaque étui (ou tout autre conditionnement). Avec les autres éléments de traçabilité déjà

présents ces informations constituent un identifiant unique. Les numéros de série sont générés aléatoirement par des logiciels de niveau 3 ou 4. Ces numéros ne doivent pas dépasser 20 caractères alphanumériques. On retrouve donc une combinaison possible de 36 caractères (26 lettres + 10 chiffres) pour une clef de 20 caractères. Soit 10^{31} possibilités, donc un nombre certes large mais limité.

Ces numéros de séries ne pourront pas être réutilisés directement pour un même article produit. Une durée fixée le plus souvent à la date d'expiration plus un an devra être respectée.

Désignation	Format	Identification du code
GTIN	14 chiffres	01
Numéro de série	20 caractères maximum	21
Numéro de lot	20 caractères maximum	10
Date d'expiration	AAMMJJ	17
NHRN	7 chiffres	714

Voici un exemple du code retranscrit :

0103400932671007216X7EPD8OJK636Q1720040110G01042

En rouge, les codes d'identification des différents segments de l'identifiant unique suivant la syntaxe normalisée du standard GS1.



Figure 17 : Datamatrix + informations en clair : GTIN ; n° de série ; n° de lot ; date de péremption (Source Interne Site de Distribution)

A la fin d'une production, le fabricant doit envoyer un rapport de sérialisation contenant l'ensemble des numéros de série et leur statut à la base de données Européenne. L'EMVO attribuera ainsi un label aux numéros de série, actif, non-actif, détruit.

Le fabricant doit préciser pour quel(s) pays de l'Union Européenne la production sera acheminée. Ainsi EMVO retranscrit les données reçues sans les stocker aux différents NMVO. Ces derniers enregistrent les numéros de séries pour créer des bases de données consultables par les acteurs du système pharmaceutique (PUI, Officines, Grossistes-Répartiteurs, Industries pharmaceutiques) pour vérifier l'authenticité d'une boîte de médicament. C'est un système dit « *end to end* », d'un bout à l'autre de la chaîne d'approvisionnement.

Il existe alors plusieurs cas de figure pour la vérification et/ou le traitement de ces numéros de série, ils sont énoncés dans le règlement délégué Européen 2016/161 :

i. Grossiste

La vérification :

Le Règlement délégué Européen stipule que dans la pratique de la sérialisation, « l'authenticité et l'intégrité des dispositifs de sécurité placés sur l'emballage d'un médicament au début de la chaîne d'approvisionnement doivent être vérifiées au moment où le médicament est délivré au public » (57). Ce Règlement n'impose pas aux grossistes la vérification de chaque boîte de médicament reçue.

Cependant, « Les médicaments présentant un risque de falsification plus élevé devraient faire l'objet d'une vérification supplémentaire par les grossistes tout au long de la chaîne d'approvisionnement, afin de réduire au minimum le risque que des médicaments falsifiés circulent pendant de longues périodes sur le marché sans être décelés. » (57).

De plus, les article 20 et 21 précisent :

« Le grossiste vérifie l'authenticité de l'identifiant unique au moins pour les médicaments ci-après qui sont en sa possession matérielle :

a) les médicaments qui lui sont retournés par des personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public ou par un autre grossiste ;

b) les médicaments qu'il reçoit d'un grossiste qui n'est ni le fabricant ni le grossiste titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ni un grossiste désigné par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, au moyen d'un contrat écrit, pour stocker et

distribuer, en son nom, les produits couverts par son autorisation de mise sur le marché. (57)»

« La vérification de l'authenticité de l'identifiant unique d'un médicament n'est pas exigée, au sens de l'article 20, point b), dans les cas de figure suivants :

a) le médicament change de propriétaire, mais reste en la possession matérielle du même grossiste ;

b) le médicament est distribué sur le territoire d'un État membre entre deux entrepôts appartenant au même grossiste ou à la même entité légale, sans qu'une vente ait lieu pour autant. (57)»

Cette réglementation exerce une énorme contrainte de temps sur toute la chaîne logistique du médicament. C'est pour cela qu'elle prévoit un raccourci avec la désignation d'un distributeur par le titulaire de l'AMM. Ce *Designated Wholesaler* (DW) en Anglais, est lié par un contrat avec le titulaire de l'AMM. Le titulaire de l'AMM modifie les données maîtres de ses médicaments pour qu'elles indiquent le nom du DW.

Une fois le contrat établi et les données maîtres à jour, il suffit que le titulaire de l'AMM (ou l'OBP le représentant) transmette les données aux autres grossistes de la chaîne de distribution. Si les données concordent avec celles envoyées par le DW, le grossiste n'a pas à effectuer un nouveau contrôle des numéros de série.

Voici deux schémas pour clarifier ce qui vient d'être expliqué ci-dessus :

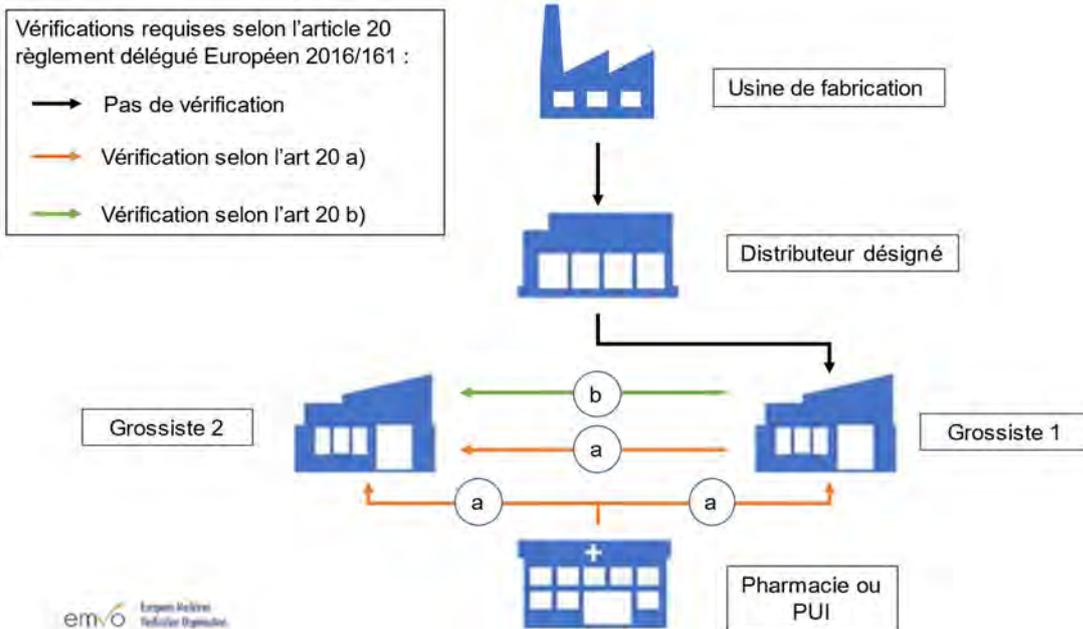


Figure 18 : Etapes de vérification des numéros de série par les grossistes

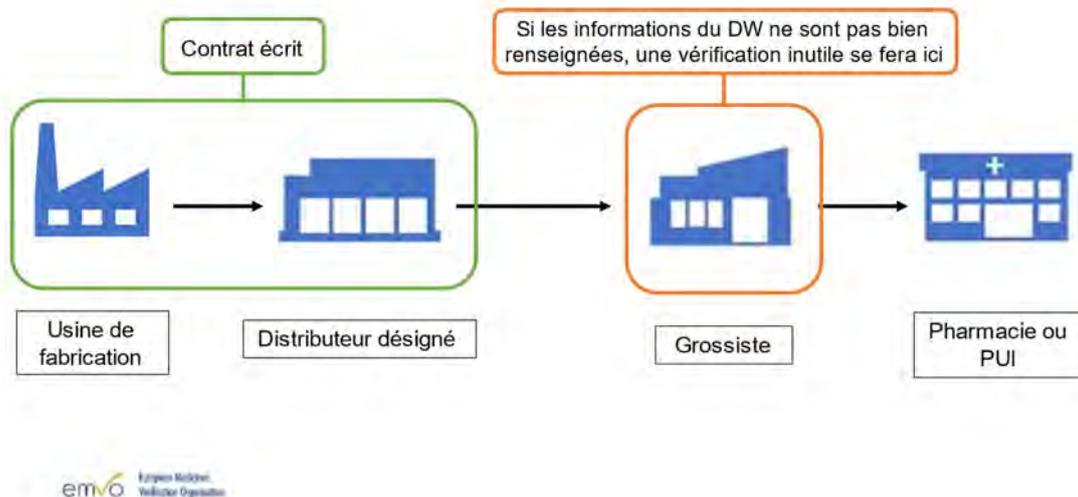


Figure 19 : Le DW évite des contrôles longs et coûteux

Le schéma *end to end* peut être modifié dans cette situation. Les grossistes peuvent effectuer leur vérification à n'importe quel moment entre la réception des médicaments dans leur locaux jusqu'à la livraison à leurs clients. Ils peuvent choisir de vérifier les identifiants un à un ou par leur identifiant d'agrégation s'il existe, permettant ainsi de vérifier plusieurs identifiants uniques en même temps.

Désactivation :

En plus de la vérification des numéros de série, la nouvelle réglementation prévoit des cas où les grossistes doivent désactiver les identifiants uniques :

- Article 22 :
 - Des produits qu'ils ont l'intention de distribuer hors UE.
 - Les produits qui lui ont été retournés et qui ne peuvent pas retourner en stock vendable.
 - Les produits destinés à la destruction.
 - Les échantillons demandés par les autorités compétentes.
- Article 23 :
 - Des médicaments envoyés à toute personne autorisée ou habilitée à délivrer des médicaments au public ne possédant pas les moyens de désactiver l'identifiant unique ou ne possédant pas de PUI ; par exemple les médecins, les pompiers et les prisons.
- Article 40 :
 - Après un rappel de lot.
 - Après un retrait de marché.
 - Pour tout signalement de vol.
- Article 41 :
 - Les médicaments pour « échantillon gratuit ».

Pour réaliser toutes leurs missions, les grossistes doivent être en mesure de communiquer avec les bases de données des numéros de série. Ils se sont donc équipés de tout le matériel nécessaire.

ii. Pharmacie d'officine

La personne compétente selon les pays (pharmacien ou autre) scanne le Datamatrix du ou des médicaments délivrés. Le logiciel de dispensation de l'officine communique avec la base de données nationale du NMVO (Cf. chapitre III ;1) ;a) Partie II). Il vérifie si l'identifiant unique est actif et si ce médicament est autorisé à la vente dans ce pays.

- Si l'identifiant unique est actif, la personne compétente délivre le médicament. A la fin de la facturation le logiciel de dispensation envoie un message au NMVO pour décommissionner l'identifiant unique, c'est-à-dire désactiver le numéro de série.
- Si le numéro unique est inactif, la personne compétente ne peut pas délivrer le médicament. Les autorités compétentes doivent alors être prévenues car il y a une possibilité que le médicament soit falsifié.
- Si le numéro n'est pas présent dans la base de données nationale, le NMVO va interroger la base Européenne de l'EMVO. Une requête sera lancée dans toutes les bases nationales. Il y a alors deux possibilités, soit le médicament n'est pas destiné au marché de ce pays et la personne habilitée décommissionne le numéro de série, soit l'identifiant unique n'existe pas et il y a un potentiel risque de falsification. Dans les deux cas le médicament ne doit pas être délivré, sauf dérogation pour rupture d'un médicament où l'approvisionnement se fait temporairement avec des médicaments d'autres pays.

La désactivation systématique des numéros de série rend impossible la double facturation d'une même boîte de médicament. Mais pour éviter le gaspillage, par exemple un médicament commandé pour un patient qui finalement n'en a pas besoin et qui n'a pas quitté le circuit de l'officine, un numéro de série peut être réactivé dans une limite de 10 jours.

Il faut aussi penser à désactiver les numéros de série des médicaments périmés et/ou cassés.

iii. PUI

Le Règlement Européen prévoit une adaptation du système de vérification *end to end*. L'identifiant unique peut être vérifié à la réception des médicaments par l'établissement de santé, c'est à ce moment-là que les numéros de série sont alors décommissionnés. La seule condition est qu'il n'y ait pas de vente entre la livraison du produit et sa délivrance au public ; cette condition est tout à fait respectée pour les hôpitaux par exemple.

Cette adaptation permet plus de fluidité dans la gestion des établissements de santé, par exemple pour les services d'urgences.

iv. Importateurs parallèles

Ces importateurs achètent des médicaments sur un marché à moindre coût pour pouvoir les revendre sur un autre marché à un prix plus élevé et générer de la marge. Entre ces opérations il y a souvent un changement de conditionnement.

Avant ce changement, les numéros de série présents sur les conditionnements initiaux sont contrôlés puis décommissionnés. Ensuite ces importateurs ont les mêmes contraintes que les fabricants au niveau de la sérialisation, avec impression de nouveaux identifiants uniques et mise en place de systèmes d'inviolabilité.

Nous venons de voir que la vérification de l'identification unique nous communique des informations sur une potentielle falsification du médicament. Mais cette vérification peut aussi nous apporter d'autres informations, par exemple si ce médicament a subi un rappel de lot, a été retiré du marché ou déclaré volé. Suite à cette vérification, dans plusieurs cas de figures comme vu plus haut, les numéros de série sont décommissionnés. Cependant, il existe des situations qui nécessitent de réactiver certains numéros de série.

En effet pour éviter le gaspillage, sujet d'une importance capitale pour les industries pharmaceutiques, ou lors d'une erreur de délivrance au comptoir, il est possible de réactiver un identifiant unique. C'est l'acte de re-commissionnement. Ce processus suit des étapes bien définies dans l'article 13, Réactiver un identifiant unique désactivé, du règlement délégué Européen 2016/161 :

« 1. Les fabricants, les grossistes et les personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public ne peuvent réactiver un identifiant unique désactivé que si les conditions suivantes sont remplies :

- a) la personne qui réactive l'identifiant dispose de la même autorisation ou habilitation et exécute cette opération dans les mêmes locaux que la personne qui a désactivé l'identifiant unique ;
- b) la réactivation de l'identifiant unique a lieu au plus tard dix jours après sa désactivation ;
- c) la date de péremption figurant sur la boîte de médicament n'est pas dépassée ;

d) la boîte de médicament n'est pas enregistrée dans le système de répertoires comme ayant été rappelée, retirée, destinée à être détruite ou volée, et la personne chargée de réactiver l'identifiant n'a pas connaissance d'un vol de la boîte ;

e) le médicament n'a pas été délivré au public. » (57).

Ces actions de re-commissionnement doivent rester minimales dans l'idéal.

2) Turquie

La Turquie est le premier pays au monde à avoir mis au point un système de traçabilité pour les médicaments, le *Pharmaceutical Track and Trace System* appelé plus communément ITS. La législation sur la sérialisation, "*2009/84 circular No.181 Decree on the Organization and Duties of the Ministry of Health*" (59), a été rendue obligatoire en 2010, puis en 2012, ce fut la prise en charge de l'agrégation qui a été rendue obligatoire.

En plus des enjeux pour la lutte contre la falsification de médicaments et la menace sur la santé publique qu'elle représente, le gouvernement Turque a aussi vu un enjeu économique dans la sérialisation. La Turquie possède un système assez similaire au système Français avec une agence nationale qui donne une autorisation de mise sur le marché aux entreprises pharmaceutiques. La *Turkish Medicines and Medical Devices Agency* (TMMDA) va aussi définir le prix des médicaments. Ainsi 91% des médicaments du marché Turque sont remboursés par l'agence de remboursement de l'état. Avec un marché de 10 milliards de dollars américain, il était important pour le gouvernement Turque de mettre un stop à la fraude au remboursement. Le système de suivi des médicaments à la boîte ITS a donc aussi été conçu pour prévenir cette fraude au remboursement (60).

Le système de sérialisation Turque est lui aussi basé sur la norme d'écriture GS1. Les informations contenues dans l'identifiant unique encodé par Datamatrix sont les mêmes qu'en Europe :

- Le numéro de série
- Le numéro de lot
- Le GTIN
- La date d'expiration

A chaque manipulation physique du médicament, le Datamatrix est scanné et les données sont envoyées au système informatique ITS. Cela donne une suite de « capture de données » qui forme une chaîne de traçabilité et de propriété du médicament.

Pour créer cette chaîne, le système informatique a besoin de plus d'informations que le système Européen. Ainsi le système ITS enregistre plusieurs notifications (59,60) :

- De fabrication
- De mise en cartons ou palettisations
- De ventes (exemple : le laboratoire vend et envoie des médicaments à un grossiste)
- D'achats (exemple : un hôpital achète et reçoit des médicaments)
- De consommation (patients hospitalisés) ou de vente finale au patient (officines)

L'agence de remboursement du gouvernement et les mutuelles remboursent les médicaments seulement si les hôpitaux ou les officines envoient ces notifications de consommation ou de vente finale.

La Turquie a réussi à mettre en place un système de traçabilité fiable qui permet la lutte contre l'entrée de médicaments falsifiés dans le marché légal du médicament. Depuis la mise en place de la sérialisation le gouvernement a économisé 1 milliard de dollars américain par an en luttant contre la fraude au remboursement, ce qui correspond à 10% du budget annuel du ministère de la santé Turque (60). Deuxième point positif à la mise en place de la sérialisation, les procédures de rappels de lots ont été améliorées. Il est maintenant possible pour la TMMDA de rappeler seulement un certain pourcentage du lot impacté.

Le gouvernement Turque est tellement ravi des résultats qu'un projet qui étend la sérialisation aux dispositifs médicaux et aux cosmétiques est en cours de ratification.

3) Etats-Unis

La chaîne de distribution des médicaments aux Etats-Unis est composée de trois acteurs majoritaires : AmericanSourceBergen Corp., Cardinal Health, Inc., et McKesson Corporation. A eux trois, ils représentent plus de 90% des parts de la distribution de médicaments aux USA (482,8 milliards de dollars américains en 2018) (61).

Plus de 7000 distributeurs secondaires et pharmacies préparatoires se partagent le reste de la distribution. Dans ce marché ultra compétitif certains de ces distributeurs ne sont malheureusement pas assez regardants sur la provenance des médicaments achetés. Les Etats-Unis se sont ainsi retrouvés en 2012 en proie à de fausses injections d'Avastin, anticorps monoclonal, arrivées via l'Angleterre (62). Ces distributeurs peuvent directement vendre à certaines grandes surfaces comme Walmart, où des médicaments sont directement vendus aux patients sans avis médical ou pharmaceutique.

Ajouté aux risques énoncés plus haut, la mise en place d'un système de suivi des médicaments a été motivé par un événement fort, l'épidémie de méningite fongique du préparatoire de la Nouvelle Angleterre à Farmingham au Massachusetts. Ce dernier était en violation de son droit de préparation dit « à l'ordonnance » et s'est mis à produire des médicaments sur une plus grande échelle. En septembre 2012, il en a résulté que 798 individus furent contaminés par trois lots d'injections épidurales de méthylprednisolone, une centaine de morts fut à déplorer (63).

Suite à ces événements, Barack OBAMA a signé un projet de loi le 27 novembre 2013, le *Drug Quality and Security Act*. Ce projet est composé d'une première partie, le *Compounding Quality Act*, qui renforce les mesures de qualité dans les pharmacies faisant office de préparatoire. La deuxième partie introduit la notion de sérialisation dans la législation Américaine, le *Drug Supply Chain Security Act* (DSCSA).

Le DSCSA est un système de traçabilité mis en place sur une échelle de 10 ans. A compter du 26 novembre 2023, la traçabilité complète de chaque boîte de médicament comprenant les informations d'agrégations sera obligatoire (64).

Trois grands principes :

La sérialisation : Les codes GS1 sont autorisés par la FDA, ainsi les fabricants pourront/devront apposer le Datamatrix sur la plus petite unité commercialisable. Etant donné qu'aux Etats-Unis il existe la vente au détail de médicament, la sérialisation peut aller jusqu'au suivi d'une gélule par exemple.

Les informations contenues dans la Datamatrix sont :

- Un numéro d'identification national
- Un numéro de série individuel

- Le numéro de lot
- La date de péremption

Les numéros de série ne seront pas randomisés mais respecteront une suite alpha numérique. La législation ne prévoit pas de dispositifs d'inviolabilité pour les médicaments.

La vérification des informations de sérialisation : Il n'y a pas de vérification du statut de l'identification unique à la délivrance du médicament. Mais les numéros de série feront l'objet d'un contrôle lorsque les médicaments retourneront dans la chaîne de distribution ou bien lors d'une demande ponctuelle de la FDA.

En contrepartie les acteurs de la chaîne du médicament devront vérifier un « historique des transactions » électronique à chaque fois qu'ils prennent possession d'un médicament.

L'historique des transactions : Il est nommé *Pedigree* et se compose de trois documents qui sont complétés et mis à jour tout au long de la vie du médicament.

- Les informations de la transaction (TI) comprennent les données de la marchandise vendue (le nom du produit, son dosage, le lot, le nombre d'unités vendues, les informations d'agréments, etc) et l'identification du vendeur et de l'acheteur.
- L'historique de transactions (TH) à proprement parlé regroupe toutes les informations sur les transactions précédentes.
- La déclaration des transactions (TS) décrit les conditions de validation de la transaction. L'expéditeur et le destinataire doivent être reconnus par la FDA pour confirmer l'authenticité des informations transmises.

En bout de chaîne le pharmacien pourra dispenser les médicaments si toutes ces informations sont correctes. Les données de transaction doivent être conservées 6 ans au format informatiques (64).

4) Russie

La scène internationale s'accorde sur le fait que le règlement de sérialisation en Russie est sans doute le règlement de conformité centralisé le plus complexe à ce jour.

En 2018, Vladimir Poutine signe le projet de loi fédéral n°425-FZ introduisant la notion de sérialisation des médicaments sur le sol Russe. Peu de temps après ce projet de loi est renforcé par le projet de loi n°488-FZ introduisant la notion de crypto-code (65).

Le système de traçabilité Russe comprend notamment deux organismes, le *Advanced Technology Development Center* (CRPT) et l'*Order Management Station* (OMS). Le CRPT gère le MDLP IS (il n'existe pas de traduction littérale de ces termes russes) qui est le système informatique Russe permettant la mise en place de la traçabilité à la boîte. Il peut être comparé au centralisateur Européen EMVO. L'*Order Management Station* génère les crypto-codes pour les industries pharmaceutiques voulant commercialiser des médicaments sur le sol Russe.

Ces projets de loi sont venus stresser les entreprises pharmaceutiques par les enjeux qu'ils représentent (66):

- Des délais serrés, les lois votées en 2018 avaient un délai d'application maximale au 01 juillet 2020.
- L'introduction d'une clef cryptographique devant être encodée dans l'identifiant Unique. Pour récupérer cette clef le fabricant doit envoyer une requête au centre pour le développement des technologies avancées (CRPT) en Russie. L'industrie envoie un code GTIN associé au numéro de série utilisé, et le CRPT renvoie une clef de vérification à 4 chiffres et une signature électronique pouvant contenir jusqu'à 44 caractères. Ces deux informations forment la clef cryptographique.
- La densité accrue des informations pour le code Datamatrix et donc des enjeux techniques tant pour les imprimantes (flux d'encre) que les caméras de contrôles.
- La gestion de l'agrégation
- La gestion des flux de données importantes. Les fabricants peuvent se voir amener à déclarer plus de 36 évènements au MDLP IS (contre 7 au maximum pour EMVO).

Les informations qui doivent être contenues dans le Datamatrix sont (67,68):

Désignation	Format	Identification du code
GTIN	14 chiffres	01
Numéro de série	20 caractères maximum	21
Clef de cryptage	4 caractères alphanumériques	91
Numéro de cryptage	44 caractères alphanumériques	92
Numéro de lot	20 caractères maximum	10
Date d'expiration	AAMMJJ	17

Pour la réglementation Russe l'identifiant unique se compose donc du GTIN et du numéro de série comme pour la réglementation Européenne, auxquels s'ajoutent un numéro de cryptage et une clef, obtenus auprès d'une station de gestion des commandes l'*Order Management Station*.

L'*Order Management Station* est chapeauté par le système fédéral d'information de suivi et de traçabilité des produits de santé Russe : la MDLP IS. L'opérateur de ce système est le CRPT.

Une fois la paire GTIN et numéro de série envoyée à l'*Order Management Station*, ce dernier renvoie aux industries le numéro et la clef de cryptage appairés à ce même GTIN et numéro de série (69,70).

Le numéro de lot et la date d'expiration deviennent optionnels pour l'encodage du Datamatrix ; cependant cela reste une obligation de voir ces mentions en clair sur les conditionnements primaires et secondaires (70).

De plus ce Datamatrix doit être apposé sur tous les médicaments, contrairement à la réglementation Européenne qui n'impose ce système qu'aux médicaments sur prescriptions obligatoires et sur ceux figurant sur une liste d'exceptions (66,67,71).

La gestion du flux de données devient plus compliquée et voit apparaître une véritable partie de ping-pong numérique entre les industries, les systèmes de vérification Russe (MDLP IS) et un nouvel intervenant qu'est le prestataire logistique Russe choisi par les industriels (exemple : NC Pharm). Toutes les marchandises au départ d'un

exportateur arrivent chez le prestataire logistique Russe qui se charge de la distribution vers le ou les clients finaux en Russie.

Chaque information transmise vers la Russie fait l'objet de la création d'un rapport. Ces rapports sont émis, soit par l'*Order Management Station*, le MDLP ou le prestataire logistique, vers le logiciel de niveau 4 de l'industrie. Ces trois organismes valident l'intégrité des données envoyées. Lors d'une expédition, il est obligatoire de recevoir un rapport au statut validé pour procéder à l'étape suivante. Sans cela les données doivent être retransmises à la Russie jusqu'à l'obtention de leur part d'un rapport « validé » (Cf. l'annexe 4 pour une meilleure appréhension du flux de données).

A cela vient s'ajouter la gestion de l'agrégation. L'agrégation est la création d'une hiérarchisation des informations entraînant une relation parent-enfant. Le contenant en place du parent et le contenu de l'enfant.

Ainsi des unités X peuvent être agrégées à leur fardelage, des fardelages Y à leur carton et des cartons Z à leur palette (72).

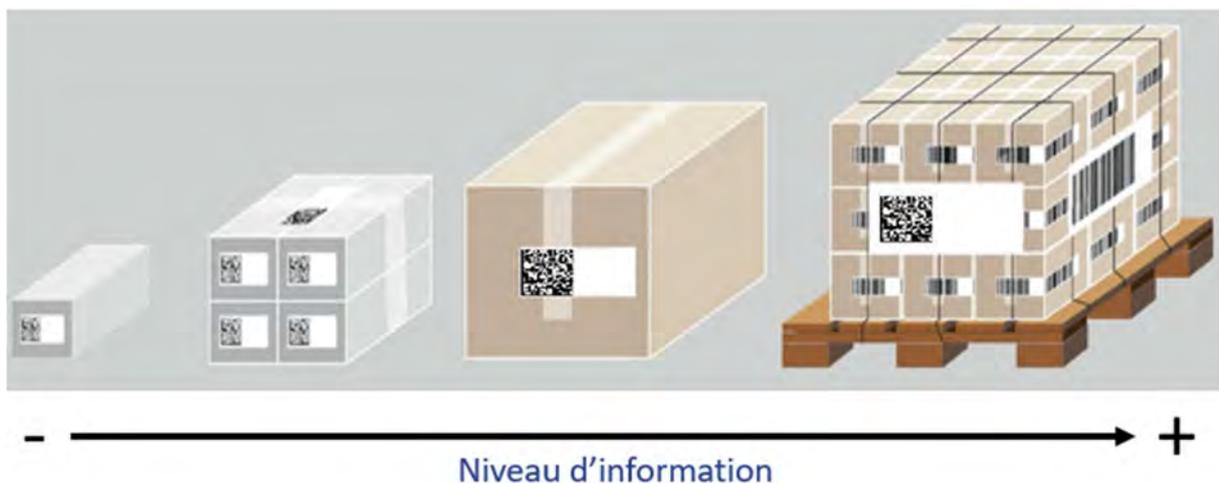


Figure 20 : Exemple de la hiérarchisation des informations dans l'agrégation

Généralement, pour traiter la casse survenue lors de la préparation de commandes d'unités sérialisées et agrégées, un simple décommissionnement de l'unité ou des unités impactées est nécessaire.

La Russie possède le niveau d'exigence le plus élevé en matière d'échange d'informations concernant l'expédition de produits pharmaceutiques. Ainsi pour la casse d'une unité il faudra :

1. Désagréger le ou les cartons impactés de la palette et envoyer un rapport
2. Désagréger les unités du ou des cartons impactés et envoyer un rapport
3. Décommissionner l'unité ou les unités impactées et envoyer un rapport
4. Réagréger les unités au(x) carton(s) et envoyer un rapport
5. Réagréger le(s) carton(s) à la palette et envoyer un rapport

Cette procédure est longue et couteuse.

IV. Difficultés de la mise en place et impacts de la sérialisation

1) Au niveau mondial

Comme nous l'avons vu dans la première partie, le fléau de la falsification des médicaments est une menace grandissante au niveau mondial. En se penchant sur la carte des pays ayant mis en place la sérialisation ou ayant commencé des démarches en ce sens, nous pouvons voir qu'il s'agit essentiellement de pays développés (73). Dans la plupart de ces pays, le système de traçabilité à la boîte est encore en phase de consolidation.

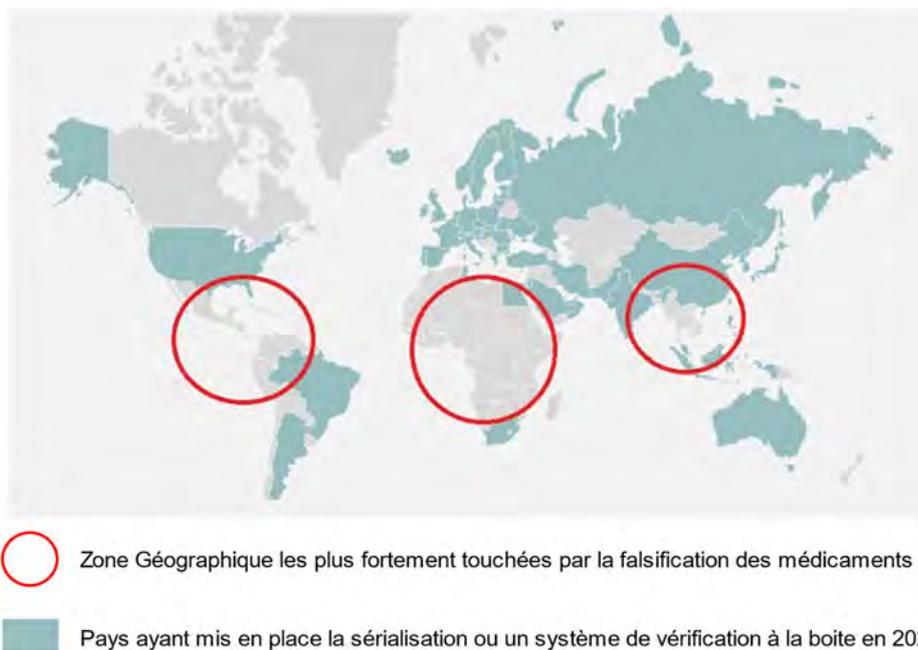


Figure 21 : Carte de la sérialisation dans le monde en 2022

La crise sanitaire liée à la Covid-19 n'a pas aidé à ce que les délais soient respectés, notamment dû à la réorganisation complète de la façon de travailler dans les industries pharmaceutiques impliquée par une telle crise. Certains pays sont en retard dans la mise en place de la sérialisation. A titre d'exemple, en France, au 01 Juillet 2022 seulement 63% des officines étaient enregistrées sur le concentrateur français FMVO et prêtes aux missions de la sérialisation. L'obligation de la mise en place de la sérialisation est pourtant rentrée en vigueur au 9 février 2019. Une levée des sanctions et un délai à fin décembre 2022 ont été accordés aux officines Françaises pour la mise en place de la sérialisation en bout de chaîne. A la fin de cette thèse j'apporterai quelques explications qui permettront de comprendre pourquoi la sérialisation au niveau de la chaîne officinale affiche un tel retard.

Dans la première partie de cette thèse nous avons vu que les régions du monde les plus touchées par la falsification sont l'Asie du Sud-Est, l'Afrique Noire et l'Amérique Centrale. Sur la carte, un peu plus haut, nous pouvons voir que ces pays n'ont pas mis en place de système de sérialisation et ce pour diverses raisons dont majoritairement le manque de moyens financiers.

En conclusion, le système de sérialisation ne peut pas pour l'instant protéger le monde ou en tout cas les pays les plus touchés par la falsification.

2) Au niveau des industries

Pour les laboratoires pharmaceutiques les nouvelles législations sur la sérialisation ont impliqué énormément de changements. En voici une liste non exhaustive, les industriels doivent :

- S'assurer de mettre en place une sérialisation conforme aux exigences des multiples législations en fonction des marchés du laboratoire. Ils doivent aussi s'assurer de la qualification de tous les nouveaux instruments apportés aux sites de productions et/ou de distributions, que ceux-ci soient physiques ou informatiques.
- Investir dans du matériel permettant la mise en place physique de la sérialisation (impression des Datamatrix, contrôle sur lignes, pastille d'inviolabilité).

- Investir dans des logiciels de niveau 3 et 4 pour pouvoir générer des numéros de série, effectuer le pilotage de l'apposition des Datamatrix et communiquer toutes ces informations aux différents concentrateurs.
- Former les équipes à ces nouvelles pratiques.

Tout cela implique une énorme dépense d'argent et de temps qui ne peut pas être valorisé par les industries. « Le coût grimperait jusqu'à 200.000 euros par ligne de production, estime le cabinet Pole Pharma. L'EFPIA, un lobby pharmaceutique européen, évoque même des montants de l'ordre de 500 000 à un million d'euros par ligne » (74). Pour le cas de l'Europe il faut aussi ajouter à ces coûts une redevance aux concentrateurs européens et nationaux.

A cela s'ajoute le fait que la majorité des alertes remontées au début de la mise en place de la sérialisation étaient dues à des anomalies techniques (lecture de code, encodage des données maîtres) qui ont fortement décrédibilisé le sujet.

La mise en place de la sérialisation est une arme contre la falsification médicamenteuse, mais c'est une perte économique nette pour les laboratoires pharmaceutiques.

PARTIE III : ETUDE DE CAS - MISE EN PLACE ET GESTION DE LA SERIALISATION SUR UN SITE DE DISTRIBUTION

En 2020, j'ai eu l'opportunité d'effectuer un stage de 6 mois sur un site de distribution international. Dans cette partie de ma thèse, je vais vous exposer ma mission principale qui a été la mise en place et la gestion de la sérialisation sur ce site de distribution.

Après une rapide présentation du Groupe et du site de distribution, qui permettront une meilleure compréhension du sujet, je vais vous présenter la mise en place du projet de sérialisation en vue d'une mise en conformité par rapport à la Directive 2011/62/UE et au Règlement délégué 2016/161 qui la complète.

Pour que la lecture soit agréable j'ai décomposé ce projet en trois parties rappelant ainsi le schéma : matériels, méthodes et résultats. Dans un premier temps il y aura une présentation des objectifs de ce projet, puis une liste des outils pour le réaliser avec la théorie sur les méthodes de résolution. Puis enfin les résultats obtenus après mise en place des éléments de ce projet et le traitement des impacts délétères fortuits que j'ai pu rencontrer à cette époque.

Les informations que je vais vous donner datent de 2020, elles étaient alors en accord avec les législations sur la sérialisation.

I. Site de distribution

Le Groupe est un laboratoire pharmaceutique et cosmétique privé français. Il est constitué de trois pôles d'activités, chacun bénéficiant d'une autonomie opérationnelle (75) :

- Les médicaments
- La santé familiale
- La dermo-cosmétique

Le laboratoire compte près de **10 400 collaborateurs** à travers le monde. Il s'agit du troisième laboratoire pharmaceutique français, du premier laboratoire dermo-cosmétique en Europe et du deuxième mondial (76). Dans l'exercice de son activité, le Groupe est ainsi confronté à une **multitude de législations**, notamment concernant la sérialisation.

Implanté depuis toujours en Midi-Pyrénées, le groupe détient des filiales dans 45 pays et commercialise ses produits dans 132 pays (76).



Figure 22 : Répartition des collaborateurs dans le monde

Le Centre de distribution international est situé au cœur de la Zone Industrielle de l'Empereur (Corrèze, 19). D'abord pensé pour un site de production homéopathique, le bâtiment de forme circulaire représente un granule sortant de son tube.



Figure 23 : Vue aérienne du site de distribution

Réaménagé par la suite en centre de distribution, l'aménagement intérieur du site a été conçu de façon à prendre en compte la rationalisation des flux logistiques ; ainsi le site peut être découpé en onze grandes zones :

- Au niveau +2 : une zone de stockage de consommables
- Au niveau +1 : les bureaux (direction, administration internationale, responsable technique, équipe assurance qualité)
- Au niveau 0 :
 - Zone de préparation de colis détails
 - Zone de stockage de la Publicité sur Lieu de Vente (PLV)
 - Quai de réception
 - Magasin Grande Hauteur (MGH)
 - Zone des Retours
 - Atelier de préparation de commandes Internationales
 - Atelier de préparation de commandes Grossistes Répartiteurs
 - Quai d'expédition
- Niveau -1 : deux chambres froides et la zone de préparation des commandes en températures dirigées 2/8°C

Niveau 0

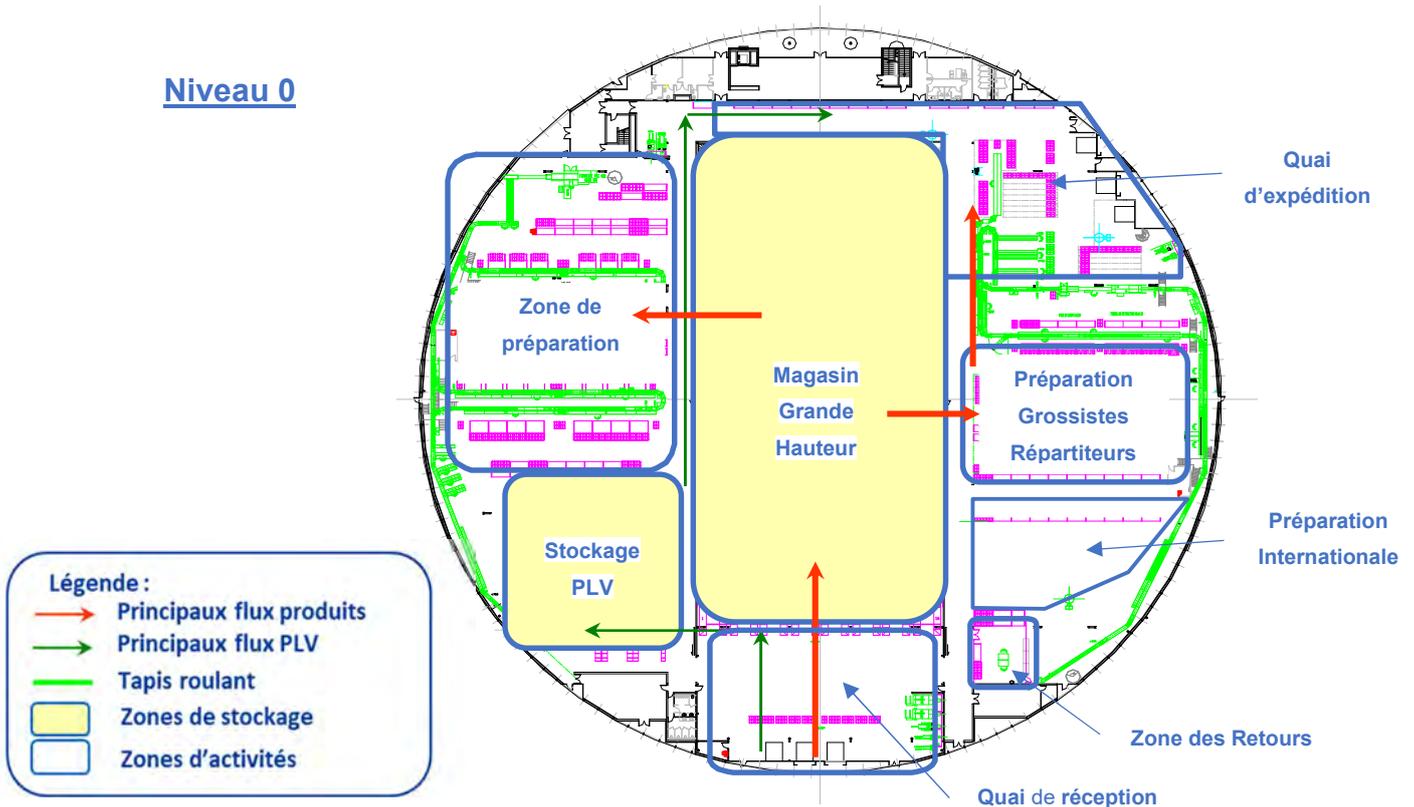


Figure 24 : Schéma du Niveau 0, des principales zones du site et du cheminement de la "transitique"

La transitique est un tapis roulant permettant d'acheminer les colis de la préparation « détails » vers le quai d'expédition. Elle fait le tour du site de distribution (en vert sur le schéma). Cette transitique est reliée au système informatique du site et possède tout un ensemble de capteurs. Un système de vérification, par le poids du colis, est placé avant le quai d'expédition.

Les produits distribués comptent notamment la majeure partie des médicaments du groupe. En tout, il existe aux alentours de **1 200 références** qui sont distribuées à une clientèle diversifiée :

- France :
 - 200 sur 235 Grossistes - Répartiteurs en France
 - 2110 sur 2856 Hôpitaux (Public et privé) en France
 - 16000 sur 22000 Pharmacies en France
- International (120 pays)
 - Filiales
 - Distributeurs

Pour mieux appréhender la charge de travail voici quelques chiffres :

- France : 5750 colis/jour soit 61 tonnes de marchandises
- International : 24 commandes/jour soit 1,2 tonne de marchandises

Les produits peuvent être envoyés par voie maritime, terrestre ou aérienne selon le lieu de destination.

Le centre de distribution intervient sur différents maillons de la chaîne logistique.

- **Stockage de produits** : comprend la réception physique et informatique, le rangement, la gestion des transferts et la gestion des approvisionnements produits.
- **Mise à disposition sur le marché** : comprend les activités de contrôle qualité et de mise à disposition commerciale des lots.
- **Préparation de commandes** : comprend le lancement des commandes, le réapprovisionnement des stocks dit « avancés », la préparation des colis détails, des colis complets, des colis hors gabarits et de palettes complètes.
- **Retraitement de conditionnement secondaire** : tâche réalisée en zone spécifique de conditionnement spécifique.
- **L'expédition** : gestion logistique de différents transporteurs.
- **Gestion des retours** : comprend la réception des retours, le traitement des annulations de commandes, la remise en stock exceptionnelle de certains produits, la gestion des rappels de lots.
- **Le décommissionnement** : action de désactiver un identifiant unique lié à une boîte de médicament sérialisée au niveau des différents Hub (Européen ou nationaux). *Nous reviendrons sur cette activité en deuxième partie de ce rapport.*

II. Projet

Avec l'avènement de la sérialisation, les industries pharmaceutiques ont vu leur flux de distribution se complexifier (77). En effet en plus d'un circuit physique préexistant pour les médicaments, il s'est vu rajouter un circuit informatique concernant les informations de sérialisation.

Les industries doivent envoyer au Hub Européen (EMVO) les informations des identifiants uniques pour leurs produits sérialisés avant leur commercialisation. C'est ce que l'on appelle **commissionner** des unités. L'entreprise met ainsi à disposition ces informations de traçabilité dans la base de données Européenne qui se chargera de relayer l'information aux bases de données nationales (En France = France MVO) pour les pays dans lesquels les produits sont commercialisés (77).

La dernière personne de la chaîne du médicament habilitée à délivrer des médicaments aux patients devra interroger la base de données nationale et vérifier que les produits délivrés ne sont pas falsifiés. A l'acte de délivrance les produits doivent être **décommissionnés**, ils ne seront ainsi plus disponibles dans la base de données (77). Cependant les pharmacies et les hôpitaux souhaitaient à l'époque décommissionner les unités sérialisées à réception dans leur locaux et non à la délivrance pour une question d'organisation (78). Cela nécessitait encore de modifier la législation en vigueur. A ce jour, le règlement a été modifié pour permettre ce décommissionnement des unités à l'entrée par les hôpitaux.

Pour résumer :

- Un envoi de données des industries pharmaceutiques au centre de données Européen pour les mettre à disposition = **Commissionnement**.
- Lors de la délivrance des médicaments et après vérification de leur authenticité, la personne habilitée à la dispensation va basculer le statut de ces médicaments en position indisponible dans le Hub = **Décommissionnement**.

Le décommissionnement est donc normalement un acte au « **bout de la chaîne** » dans le circuit du médicament. Les décommissionnements en « **milieu de chaîne** » qui ont lieu dans un site de distribution restent des cas très particuliers et des évènements rares !

1) Objectifs

Etat Initial : avant le début du projet de mise en place de la sérialisation, le site de distribution était en mesure de traiter seulement les décommissionnements pour l'Article 23 du règlement délégué européen sur la sérialisation.

Raison du changement : depuis le 09/02/2019, le règlement délégué européen sur la Sérialisation est effectif et applicable, or le Centre de Distribution n'appliquait pas l'intégralité des articles mentionnés dans ce règlement. Ceci constituait un écart réglementaire.

Etat souhaité : toutes les solutions de décommissionnement des produits sérialisés sont effectives sur le centre de Distribution, quel que soit l'Article du règlement délégué européen concerné, et quelle que soit la raison du décommissionnement.

Pour mieux comprendre les objectifs voici les articles du Règlement Délégué Européen 2016/161 prévoyant des exceptions au flux normal du décommissionnement (bout de chaîne) (57), ces derniers impactent les distributeurs :

Article 22 : précise qu'un grossiste et/ou fabricant doit désactiver l'identifiant unique pour les médicaments suivants :

- a) Les produits qu'il a l'intention de distribuer en dehors de l'Union ;
- b) Les produits qui lui ont été retournés par des personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public ou un autre grossiste, et ne peuvent pas être retournés au stock vendable ;
- c) Les produits qui sont destinés à la destruction ;
- d) Les produits qui, bien qu'étant en sa possession matérielle, sont demandés sous forme d'échantillons par les autorités compétentes ;
- e) Les produits qu'il a l'intention de distribuer aux personnes ou institutions visées à l'article 23, si la législation nationale l'exige conformément audit article.

Article 23 : précise que les États membres, pour les caractéristiques particulières de la chaîne d'approvisionnement de leur territoire, peuvent demander à un grossiste et ou fabricant de vérifier les dispositifs de sécurité d'un médicament et de les désactiver si nécessaire, avant la livraison du produit à un à l'une des personnes ou institutions d'une liste.

Cette liste est amendée par le Décret n°2019 – 592 du 14 Juin 2019 et devient :

- a) Les praticiens habilités à utiliser certains médicaments ou produits, en vue d'un emploi exclusif pour leur usage professionnel, et sur commande écrite. Les produits concernés sont :
- Les articles de pansement et de suture chirurgicale, les médicaments utilisés en diagnostic médical, en anesthésie, en allergologie ou d'usage antalgique ou dentaire, en oxygénothérapie,
 - Certains médicaments à prescription hospitalière, à prescription initiale hospitalière ou réservés à certains médecins spécialistes,
 - Des médicaments à AMM, ATU ou à autorisation d'importation réservés à certains spécialistes pour des raisons liées à la sécurité d'utilisation du médicament et nécessitant une détention et une manipulation exclusive par un professionnel de santé.
- b) Les vétérinaires et les organismes autorisés à pratiquer l'expérimentation animale :
- L'établissement français du sang,
 - Les centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic,
 - Les centres de planification ou d'éducation familiale,
 - Les services ou centres procédant à des vaccinations collectives,
 - Les organismes relevant d'une collectivité territoriale ayant conclu avec l'Etat une convention et les établissements de lutte contre la tuberculose et la lèpre,
 - Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie,
 - Les personnes morales autorisées à dispenser à domicile, à la suite de commande écrite d'un pharmacien inscrit à l'Ordre et sous sa responsabilité, des gaz à usage médical,
 - Les établissements de santé et installations de chirurgie esthétique dont les pharmacies à usage intérieur sont autorisées, par dérogation, à vendre au public et au détail certains médicaments, préparations magistrales et préparations hospitalières, sur commande écrite du pharmacien ou du médecin,

- Les centres et structures disposant d'équipes mobiles de soin aux personnes en situation de précarité ou d'exclusion gérés par des organismes à but non lucratif,
 - Les établissements et organismes autorisés à assurer la préparation, la conservation, la distribution et la cession, à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, des tissus et de leurs dérivés et des préparations de thérapie cellulaire,
 - Les personnes soumises à l'obligation de disposer de l'oxygène à usage médical, à des fins d'assistance et de secours aux personnes ou en vue de pratique ou faire pratiquer une oxygénothérapie (à l'exception des services départementaux d'incendie et de secours),
 - Les sociétés d'assistance médicale et de rapatriement sanitaire pour leurs équipes médicales,
 - Les entreprises maritimes exploitants de navires soumis à l'obligation de détention de dotations médicales à leur bord,
 - Les compagnies aériennes soumises à l'obligation de disposer d'une trousse d'urgence et d'une trousse de secours à bord de chaque avion
 - Les lieux de « recherches impliquant la personne humaine » en ce qui concerne les médicaments nécessaires à la sécurité des personnes participant aux recherches et permettant d'assurer en cas d'urgence une prise en charge immédiate de ces personnes,
 - Les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogue,
 - Les centres de santé, en ce qui concerne les médicaments nécessaires à la réalisation des IVG par voie médicamenteuse,
 - Les services universitaires et interuniversitaires de médecine préventive et de promotion de la santé, en ce qui concerne les médicaments contraceptifs indiqués dans la contraception d'urgence,
 - Les entreprises fabriquant ou contrôlant des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro,
- c) Les établissements de ravitaillement sanitaire du service de santé des armées en charge de l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments et la Pharmacie centrale des armées,

- d) Les centres médicaux du service de santé des armées,
- e) Les établissements pharmaceutiques de l'Agence nationale de santé publique,
- f) Les services d'incendie et de secours, le bataillon des marins-pompiers de Marseille et la brigade des sapeurs-pompiers de Paris.

Pour résumer : toute personne autorisée ou habilitée à délivrer des médicaments au public et n'ayant pas de contact avec une pharmacie à usage intérieur (PUI).

Ce nouvel article précise que pour les cas susmentionnés, la vérification de l'intégrité du dispositif anti-effractions doit avoir lieu au moment de la délivrance au public.

Article 40 : précise que le titulaire de l'AMM ou, dans le cas d'importations parallèles ou de distributions parallèles de médicaments portant un identifiant unique, le responsable de la mise sur le marché de ces médicaments prend rapidement toutes les mesures suivantes :

- a) Il assure la désactivation de l'identifiant unique d'un médicament qui doit être rappelé ou retiré du marché, dans chaque répertoire national ou supranational servant le territoire de l'Etat membre ou des Etats membres où le rappel ou le retrait doit avoir lieu ;
- b) Il assure la désactivation de l'identifiant unique, pour autant qu'il soit connu, d'un médicament qui a été volé, dans chaque répertoire national ou supranational ou sont stockées les informations sur ce produit ;
- c) Il indique dans les répertoires visés aux points a) et b) que le produit concerné a été rappelé, retiré du marché ou volé, selon le cas.

Article 41 : précise que le titulaire de l'AMM doit désactiver l'identifiant unique des médicaments qu'il a l'intention de délivrer sous forme d'échantillon gratuit.

Pour se mettre en conformité avec tous les articles de cette réglementation, le site de distribution a dû déployer beaucoup de ressources, notamment du temps !

2) Méthode

Après avoir clairement énoncé les objectifs de ce projet il a été nécessaire de réaliser une analyse de risque ou d'impact pour définir les modifications à apporter au site de distribution.

a) Organisation

Pour respecter la totalité du règlement, 5 services ont été identifiés pour effectuer les opérations de décommissionnement :

- Préparation détail : pour tous les décommissionnements article 23 et l'export article 22, appelés plus grossièrement motif « Vente » (décommissionnement pour envoi à un client).



Figure 25: Deux postes de travail "Décommissionnement"

- Service des Retours : avant leur mise en destruction tous les produits sérialisés doivent être décommissionnés (Retours, casse).



Figure 26 : Zone des retours

- Atelier de conditionnement spécifique : pour les décommissionnements de masse avant mise en destruction (Produit en fin de vie, périmé ou non conforme).



Figure 27 : Zone BPF conditionnement spécifique

- Contrôle qualité : les unités contrôlées après réception ainsi que les prélèvements complémentaires doivent être décommissionnés.



Figure 28 : Zone contrôle pour le CQ

- Pharmacien du centre de distribution (Assurance Qualité (AQ) et Direction du centre de distribution) : les échantillons demandés par les autorités de l'article 22 ; les articles 40 et 41 ; le traitement de la casse et des retours des produits destinés aux marchés Portugais et Espagnol (dû au NHRN).

b) Ressources

Pour réaliser les opérations de décommissionnement, il a été fait le choix d'utiliser deux logiciels. Le premier un logiciel de management d'entrepôt (logiciel de niveau 3) envoie les informations de décommissionnements au second, ce second logiciel (de niveau 4) transmet ces données aux différents centralisateurs.

Il a fallu ajouter à cela les différentes douchettes permettant de scanner les Datamatrix et de charger les informations dans le premier logiciel.

i. Manhattan

Toutes les opérations de préparations de commande du centre de distribution sont gérées par un logiciel de management d'entrepôt (WMS) appelé Manhattan®.

Ce logiciel permet d'optimiser et de gérer la gestion des stocks au sein d'un entrepôt (79). Il permet à l'entreprise de bénéficier d'une connaissance parfaite de l'état des stocks, d'une meilleure traçabilité des produits, d'une optimisation des surfaces (80). Ce logiciel permet aussi la gestion de la préparation des commandes et de l'expédition des colis.

Ce WMS est composé en partie de tableaux de bord qui permettent de réaliser une activité spécifique ou un suivi.

ii. TraceLink

Pour son logiciel de niveau 4, le laboratoire a choisi un réseau de chaîne logistique numérique appelé **TraceLink**®. TraceLink est un SaaS et n'est pas paramétré par les laboratoires directement. Cette solution offre un temps non négligeable sur les étapes de qualifications informatiques.



Figure 29 : Flux informatique de la sérialisation dans les laboratoires

Pour rappel, après avoir produit un lot de médicament sérialisé les usines de production envoient la liste des numéros de séries commissionnés sur la plateforme internet TraceLink®. Après la libération des lots et leur mise à disposition commerciale TraceLink® « pousse » ces informations vers le Hub Européen. Ceci évite une surcharge du Hub avec des informations potentiellement inutiles ; par exemple d'un lot détruit pour une non-conformité avant libération. Par la suite il existe des échanges entre le WMS et TraceLink® pour chaque étape de décommissionnement.

c) Services impactés et actions à mettre en place

Pour la mise en place des décommissionnements dans les services identifiés ci-dessus des actions ont dû être mises en place :

i. ADV et Administration Internationale

Dans l'ERP les destinations des Comores, de l'Andorre, de la République de Maurice et d'Haïti sont traitées comme des DROM COM. Ils ne sont donc pas comptabilisés par le système informatique comme des destinations pour lesquelles il faut effectuer un décommissionnement avant l'envoi d'une commande, dans le respect de l'Article 22 du Règlement.

De plus la Polynésie Française et la Nouvelle Calédonie, COM, ont reçu une dérogation pour reporter la mise en place du règlement Européen sur la sérialisation ; la raison étant leur impossibilité de gérer le décommissionnement. A ma connaissance, il n'y a pas de date d'échéance de ce report. A cause de cette dérogation, ces deux destinations doivent être traitées comme des territoires hors Union Européenne.

Il a donc fallu créer, dans le WMS, une « règle » pour ces pays afin de faire comprendre au système informatique que les 6 destinations citées ci-dessus entrent bel et bien dans le cadre de l'Article 22 (même si statut de DROM COM) et qu'il faut bien appliquer le décommissionnement pour export hors Union Européenne avant l'envoi de ces commandes.

Les actions à mettre en place :

- Faire augmenter le temps de préparation nominal de ces commandes pour inclure le temps de décommissionnement.
- Mentionner sur les fiches clients que les unités sérialisées des commandes à destination de ces clients doivent être systématiquement décommissionnées.
- Former et informer les équipes de l'Administration Internationale sur les actions réalisées et la mise en œuvre de ce changement.

ii. Exploitation

Une nouvelle organisation permettant de prendre en compte opérationnellement le décommissionnement a dû être mise en place. Cette organisation a été pensée avec les équipes de préparation de commandes et comprend plus précisément les décommissionnements pour motifs Vente.

Le défi a été de repérer les commandes devant être décommissionnées avant leur envoi. Il a fallu développer dans le WMS des règles « Client » pour les décommissionnements de l'article 22 et des règles « Pays » pour ceux de l'article 23.

Ces règles permettent au système informatique de repérer que ce sont bien des commandes à décommissionner, une mention « D » est rajoutée sur les étiquettes pour une visualisation plus facile pour les équipes de préparation de commandes.

De plus, cela permet au système informatique de demander à la « transitique » d'éjecter sur un brin parallèle les colis détails à décommissionner afin que ceux-ci puissent être traités dans l'atelier de décommissionnement.



Figure 30 : Exemple d'étiquette de cartons contenant des produits à décommissionner ; encadré rouge la mention D

Les actions à mettre en place :

- Commander des ordinateurs et des douchettes lasers qui sont nécessaires à la mise en œuvre du décommissionnement dans les zones identifiées plus tôt.
- Développer des ressources informatiques permettant de décrypter les Datamatrix des unités sérialisées et l'envoi des informations de sérialisation à notre chaîne logistique numérique (TraceLink®).
- Former des équipes sur le nouveau circuit de préparation de commandes.

iii. Assurance Qualité

Les actions à mettre en place :

- Identification et mise à jour et/ou création des documents Qualité impactés par la mise en œuvre de ce changement.
- Définition et mise en œuvre de l'organisation permettant de gérer, dans la zone des retours les décommissionnements de la Casse, des retours France et des retours Internationaux (y compris les retours de produits sérialisés réceptionnés par le second Centre de Distribution du groupe).
- Définition et mise en œuvre de l'organisation permettant de gérer dans la zone du CQ les décommissionnements des unités prélevées pour les contrôles à réception ou pour des demandes de contrôles spécifiques (Usines, Marketing, Recherche).
- Formation et information données aux équipes de l'AQ, du Contrôle Qualité (CQ) et à toute personne habilitée à la zone Retours sur les actions réalisées et la mise en œuvre de ce changement.

iv. Service Technique

Les actions à mettre en place :

- Installation et mise à disposition des équipements commandés
- Paramétrage des douchettes lasers pour lecture du code Datamatrix

Le Système Informatique de TraceLink® (Qualifié) analyse et contrôle la donnée brute transmise par les équipements et bloque tout traitement de donnée non conforme. De ce fait dans l'analyse de risque, aucune action de qualification/validation n'a été estimée nécessaire pour les douchettes.

- d) Généralités sur les systèmes informatiques et la mise en place d'un projet nécessitant de la qualification informatique

Pour toute cette partie de ma thèse je me suis aidé des cours dispensés au Master Assurance Qualité des Produits de Santé par Monsieur RASCHAS sur la qualification et la validation des système informatique (81).

Les systèmes informatiques ont 4 grandes fonctions :

- Acquérir des données brutes
- Stocker les données acquises
- Traiter les données stockées
- Restituer des informations ou des données brutes

i. Logiciels utilisés pour le projet sérialisation

- **ERP = SAP4 :**

Tout d'abord nous retrouvons un ERP, un logiciel de gestion de ressource d'entreprise. C'est un logiciel contenant des progiciels intégrés qui permettent de gérer les fonctions transactionnelles de l'entreprise et des fonctions de planification. Pour être intégré un progiciel doit couvrir au moins trois fonctions de base dans le monde de la gestion parmi : la comptabilité, la gestion de production, la gestion commerciale, la gestion des achats, la gestion des stocks, la gestion des transports ou la gestion des ressources humaines. Il doit ensuite partager les informations entre les modules par le biais d'une base de données unique.

Tout ceci dans l'objectif de rendre les entreprises plus performantes en améliorant leur gestion interne par une plus grande fiabilité de l'information (unicité), une plus grande cohérence entre les fonctions au sein des entreprises (éviter les redondances), une réduction des délais et une réduction des coûts administratifs avec un meilleur suivi.

Le Laboratoire a choisi de travailler avec le logiciel SAP4, il contient les données maîtres des médicaments qui seront transmises au logiciel de sérialisation de niveau 4 et 5.

- **WMS = Manhattan**

Le WMS est un logiciel de gestion d'entrepôt. Il permet une gestion des stocks, de l'espace de stockage, une gestion des équipements et des opérations de manutention. Il permet le pilotage des flux de matières et d'information pour la réception, l'entrée en stock, les mouvements, les assemblages (en nombre limité), les ordres de préparations (de commande par exemple) et l'expédition.

Pour une meilleure appréhension des nouvelles missions qu'implique la législation sur la sérialisation, le laboratoire a choisi de développer les interfaces permettant les missions de décommissionnements sur leur WMS Manhattan. Ainsi les équipes n'ont pas eu à prendre en main un nouveau logiciel.

- **Logiciel de niveau 4 = TraceLink**

TraceLink est un SaaS, un logiciel non détenu par les laboratoires. Il permet de supporter les opérations d'un logiciel de niveau 4 que nous avons vu plus en amont dans cette thèse.

- ii. Validation d'un système informatique

La validation d'un système informatique (SI) suppose la qualification préalable des moyens employés : les logiciels, les infrastructure (réseau), les utilisateurs.

Dans la législation Européenne la validation des SI est définie dans l'Annexe 11 des Bonnes Pratiques de Fabrication. Elle stipule que la gestion du risque doit être appliquée tout au long du cycle de vie du SI en prenant en compte la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit.

Cette validation n'est possible qu'avec une étroite coopération du détenteur du processus (personne responsable du processus opérationnel : ici les opérations de décommissionnements sur le site de distribution) et du détenteur du système (personne responsable de la disponibilité et de la maintenance d'un SI ainsi que de la sécurité des données conservées par ce SI).

La documentation de validation doit inclure, le cas échéant, les enregistrements relatifs à la maîtrise des changements et les rapports de toutes les déviations observées durant le processus de validation. Les étapes du déploiement de la sérialisation ont été enregistrées dans le logiciel de suivi des changements Trackwise. De plus toute cette documentation doit être gardée en copie soit physique soit dans une GED (logiciel de Gestion Electronique des Documents).

La validation est soumise à un plan directeur de validation (PDV) comme indiqué dans l'annexe 15 des BPF (31). Il comprend un cahier des charges avec la spécification des besoins d'utilisateurs. Cela sert de lignes directrices durant toute la validation. Ce plan

nécessite une étape préalable d'analyse de risque et comprend les étapes de qualification.

Il faut retenir que la validation des SI se fait sur une approche raisonnable basée sur l'analyse de risque dans le but de prouver la fiabilité du processus mis en place et que les paramètres critiques sont maîtrisés.

iii. Analyse de risque

Une analyse de risque permet de déterminer les points critiques ou paramètres critiques à contrôler d'un produit (ici le système informatique) lors d'une modification dans une entreprise pharmaceutique ou autre.

L'analyse de risque se base sur deux composantes : le risque et sa criticité.

Un risque est « qualitatif », il existe ou non ; la criticité est « quantitative » elle évolue en fonctions des 5M (Milieu, Matériel, Main d'œuvre, Méthodes, Matières).

Pour déterminer ces risques il existe plusieurs outils, les plus couramment utilisés sont l'arbre des causes (ou 5M ou Ishikawa) et l'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC = Criticité en fonction de la fréquence, la gravité et la détection), les 5 pourquoi, le Qui/Quoi/Où/Quand/Comment/Combien/Pourquoi (QQOQCCP).

Ces méthodes ont des niveaux d'analyse et d'approche différentes mais l'objectif reste le même : connaître les risques pour mieux les maîtriser et mettre en œuvre des moyens adéquats pour les minimiser tout au long du projet.

iv. Qualification informatique

- Qualification de la conception :

Les exigences formulées dans le cahier des charges de l'utilisateur doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception. C'est aussi à ce moment qu'on vérifie si toute la documentation nécessaire aux prochaines étapes est bien à notre disposition.

- Qualification d'installation :

Elle doit être réalisée sur les équipements, les installations ou les logiciels et comporter au minimum les éléments suivants :

- Vérification de la bonne installation des composants vis-à-vis des spécifications
- Vérification de la bonne installation du système vis-à-vis des critères prédéfinis
- Collecte et classement des instructions opératoires du fournisseurs et des exigences de maintenance
- Etalonnage des instruments si nécessaire
- Vérification du matériel de construction

- Qualification opérationnelle :

Cette étape est normalement effectuée après la qualification d'installation bien qu'elle puisse être effectuée simultanément. Elle comporte les tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne comme prévu. On vérifie toujours les limites supérieures et inférieures d'utilisation avec des conditions « pire cas ».

Ces tests sont réalisés sur un « environnement de qualification », qui se compose de serveurs séparés du système principal.

- Qualification des performances :

Tests avec des produits simulant les conditions réelles d'environnement. Les tests couvrent la gamme de fonctionnement du procédé.

v. Gestion des écarts de qualification

Chaque non-conformité retrouvée lors d'un test de qualification doit être tracée. Ces écarts sont analysés et définis comme bloquants ou non-bloquants pour la suite du projet. Ils sont par la suite traités par l'équipe de validation qui décide d'action en mettre en œuvre en fonction de leur criticité.

Une fois toutes ces étapes réalisées, mes collègues et moi avons pu clôturer la mise en place du projet de sérialisation et ouvrir un suivi des impacts sur une période défini en amont dans l'analyse de risque. Cela a permis de mettre en évidence des impacts

qui n'avaient pas été pris en compte lors de l'analyse de risque. C'est une étape cruciale.

III. Mise en place et résultats

Tous les développements énoncés ci-dessous ont été réalisés en partenariat avec le service Informatique et le service Méthode du site de distribution.

1) Création des tableaux de bord

Pour planifier l'organisation de ces opérations sur le site de distribution nous avons séparé les cas de décommissionnement en trois grandes catégories :

- Motifs pour la « vente » :
 - Vente hors Union Européenne (Article 22)
 - Echantillons médicaux gratuits (Article 41)
 - Echantillons demandés par les autorités compétentes (Article 22)
 - Vente à toute personne morale ou physique habilitée à dispenser des médicaments sans avoir les moyens de les décommissionner (Article 23 et Décret France)
- Motifs pour la « destruction » :
 - Tous types de médicaments destinés à la destruction (Produits retournés sur site, produits arrivant à péremption, produits soupçonnés d'être frauduleux ou volés)
- Motif rappel de lot

Pour faciliter le travail des équipes du site nous avons décidé d'effectuer les opérations de décommissionnement via le WMS : Manhattan[®]. Cela a permis aux opérateurs de garder une interface qu'ils connaissaient déjà (même logiciel que pour les tâches du quotidien) et ainsi gagner en ergonomie.

Nous avons dû développer dans le WMS deux tableaux de bord pour gérer les deux grands types de décommissionnement « Vente » et « Destruction ».

Chacun de ces deux tableaux de bords est constitué de quatre feuillets : *Input* ; *Compo* ; *Saisie* ; *Resume*.

a) Décommissionnement « Vente »

Serialisation - Decom (INPUT)

<< < 1 of 2 > >>

Saisie oLPN

Societe / Entrepot FRA / USS

N° de colis ou palette

Mode de saisie Datamatrix

Ok

* Data Source: Warehouse Management

Figure 31 : Feuille Input du tableau de bord "Décom Vente"

Le feuillet *Input* permet de saisir un numéro de colis ou de palette, appelé plus communément en langage WMS ILPN pour les palettes entrantes et OLPN pour les palettes sortantes du site de distribution.

Serialisation - Decom (COMPO)

<< < 1 of 1 > >>

Article	GTIN	Libellé	Lot	Quantité
720970	03400927401039	TANGANIL GE 500MG 60CP HOP	G01390	4
722025	03400933449582	PERMIXON 160MG 60GE - HOP	G06755	2
675988		COMPLEXE THYM 10 CAPS+GE	K00006	6

* Data Source: Warehouse Management

Figure 32 : Feuille Compo du tableau de bord "Décom Vente"

Ce feuillet permet de visualiser le contenu des colis ou palettes saisies dans le feuillet Input. On y retrouve les informations essentielles des produits, leur code article (interne au laboratoire), leur GTIN, leur libellé, leur numéro de lot, et leur quantité.

Les produits sérialisés apparaissent surlignés en vert.

Serialisation - Decom (SAISIE_N/S)

<< < 0 of 0 > >>

SAISIE_ARTICLE

Datamatrix

Ok

* Data Source: Warehouse Management

Figure 33 : Feuille Saisie du tableau de bord "Décom Vente"

Le feuillet de Saisie permet de scanner le Datamatrix de l'unité à décommissionner.

Avant toute opération de décommissionnement, le feuillet *Resume* affiche un statut NON DEBUTE.



The screenshot shows a software window titled 'Serialisation - Décom (RESUME)'. At the top, there are navigation buttons and '1 of 2'. Below, the 'RESUME' section displays 'oLPN : 035739900076069901 Statut **NON DEBUTE**'. A table below lists items to be decommissioned:

Article	Libellé	Reste à décommissionner
720970	TANGANIL GE 500MG 60CP HOP	4/4
722025	PERMIXON 160MG 60GE - HOP	2/2

At the bottom, it says '* Data Source: Warehouse Management'.

Figure 34 : Feuillet Resume du tableau de bord "Décom Vente" : Etat non débuté

Dès la première opération de décommissionnement le statut bascule vers EN COURS, de plus la liste des produits à décommissionner se décrémente au fur et à mesure.



The screenshot shows the same software window. The 'RESUME' section now displays 'Numéro de série décommissionné : 123456789067' and 'oLPN : 035739900076069901 Statut **EN COURS**'. The table below shows updated values:

Article	Libellé	Reste à décommissionner
720970	TANGANIL GE 500MG 60CP HOP	3/4
722025	PERMIXON 160MG 60GE - HOP	0/2

At the bottom, it says '* Data Source: Warehouse Management'.

Figure 35 : Feuillet Resume du tableau de bord "Décom Vente" : Etat en cours

En vert s'affiche le numéro de série venant d'être décommissionné.



The screenshot shows the software window with the 'RESUME' section displaying 'oLPN : 035739900076069901 Statut **TRAITE**'. The table below shows the final state:

Article	Libellé	Reste à décommissionner
720970	TANGANIL GE 500MG 60CP HOP	0/4
722025	PERMIXON 160MG 60GE - HOP	0/2

At the bottom, it says '* Data Source: Warehouse Management'.

Figure 36 : Feuillet Resume du tableau de bord "Décom Vente" : Etat traité

Une fois toute l'opération de décommissionnement achevée le feuillet affiche un statut TRAITE, la liste des produits à décommissionner est à 0.

b) Décommissionnement « Destruction »

En interne le décommissionnement pour destruction est appelé Décom Divers.

Sérialisation - Décom Divers (RNF31)

1 of 2

Societe / Entrepot: FRA / USS

N° de colis ou palette: 03573990011908089

Mode de saisie: Datamatrix

Motif de décommissionnement: Non renseigné

Ok

Non renseigné
Casse
Prélèvement
Retour

Figure 37 : Feuille Input du tableau de bord "Décom Divers"

Comme précédemment, le feuillet *Input* permet de saisir un numéro de colis ou de palette. Dans ce tableau de bord, il a été rajouté 4 motifs de décommissionnement.

Le motif « Non renseigné » permet généralement d'effectuer des décommissionnements sans justification d'un motif casse, prélèvement ou retour (Exemple : décommissionnement du numéro de série pour retraitement).

Le motif « Prélèvement » n'est utilisé que par le CQ lors de demande de prélèvements supplémentaires. Au contraire pour les contrôles à réception routiniers le CQ utilise le motif « Casse », car les unités contrôlées sont mises au rebut.

Le motif « Casse » est aussi utilisé pour toute la casse générée ou constatée par le centre de distribution lors de la préparation de commande. C'est alors la personne chargée de la zone Retours qui effectuera les décommissionnements.

Cette personne est aussi amenée à utiliser le motif « Retour » pour les retours de commandes.

Sérialisation - Décom Divers (COMPO)

1 of 1

Article	GTIN	Libellé	Lot	Quantité
209987	03400935665065	ESTRAPATCH 60µg 24H 4UN-VTE	LT227_2C	1
211803	03400938709544	CLARELUX Ge 0.05% CR10G VTE-FR	G00162	3
209131		E.C SENSILEAVE GEL 5ML ECH FPT	G00001	14
212081		HE CA LAVANDE FINE BIO 10ML	K00002	1
219343		CICLOPIROX OLAMINE 30G VTE FR	G02100	1

* Data Source: Warehouse Management

Figure 38 : Feuille Compo du tableau de bord "Décom Divers"

Comme précédemment, ce feuillet permet de visualiser le contenu des colis ou palettes saisies dans le feuillet Input. On y retrouve les informations essentielles des produits, leur code article (interne au groupe), leur GTIN, leur libellé, leur numéro de lot, et leur quantité.

Les produits sérialisés apparaissent surlignés en gris.



Figure 40 : Feuillet Saisie du tableau de bord "Décom Divers"

Comme précédemment, le feuillet de Saisie permet de scanner le Datamatrix de l'unité à décommissionner.



Figure 39 : Feuillet Resume du tableau de bord "Décom Divers"

Pour ce feuillet *Resume* il n'a pas été implémenté de suivi de statut des colis ou des palettes car il existe aussi la possibilité d'effectuer des décommissionnements « sauvages », c'est-à-dire sans rattachement à un numéro de colis, ILPN ou OLPN. Le développement du suivi de statut aurait été trop lourd pour les délais imposés. Cependant une demande d'affichage des produits sérialisés et leur décrémentation au fur et à mesure des actions de décommissionnement avaient été commandés pour la prochaine montée de version.

A l'époque seul le numéro de série décommissionné était affiché en vert, ainsi que son code motif (Exemple de la figure 24, motif C pour Casse).

Cela a demandé un travail de longue haleine main dans la main avec le service informatique.

Une gestion des accès a été développée sur les deux tableaux de bord de manière à ne fournir les accès qu'aux personnes habilitées à faire telle ou telle action de décommissionnement.

Nous n'avons pas créé de catégorie pour les Articles 40 et 41 du règlement car les volumes à décommissionner étaient trop faibles, il n'y avait donc pas de nécessité de mettre en place des développements lourds pour l'entreprise. Nous avons choisi de faire traiter ces cas de décommissionnements manuellement directement dans l'application TraceLink® par les pharmaciens du site.

2) Programmation des douchettes

Les douchettes que nous avions sur place et celles commandées pour les opérations de décommissionnements n'étaient, à la base, pas calibrées pour lire les informations d'un Datamatrix et les retranscrire en écriture interprétable par la solution de décommissionnement.

Voici un exemple du code retranscrit :

0103400932671007216X7EPD8OJK636Q1720040110G01042

En rouge les codes d'identification des différents segments de l'identifiant unique qui ont été présentés plus haut dans cette thèse.

Afin que ce code soit exploitable par les tableaux de bord développés pour le décommissionnement, il a fallu encoder les douchettes de sorte qu'elles rajoutent deux caractères à ce code :

@0103400932671007216X7EPD8OJK636Q#17200401#10G01042

L'ajout de l'arobase et des dièses, devant les codes d'identification du GTIN, de la date de péremption et du numéro de lot, permet au tableau de bord de sélectionner ces deux informations et de les recroiser dans la base de données du WMS. Ce procédé est indispensable quand on décommissionne en utilisant les données d'un ILPN ou OLPN.

3) Création et mise à jour des documents

18 documents ont été impactés par ce changement : 7 procédures, 4 instructions et 7 formulaires. Il était impossible de lancer le projet en production si la documentation n'était pas mise à jour ; cela aurait abouti à une non-conformité réglementaire.

Il a fallu consulter les différents services concernés par ces documents pour vérifier si les modifications apportées correspondaient à la réalité du métier.

Après une dernière vérification des modifications apportés à ces documents, nous avons pu les charger sur le logiciel de gestion électronique des documents du laboratoire : MyQumas®.

IV. Impacts délétères fortuits

Cette action a été mise en place après chaque changement. Elle avait pour but de recueillir tous les éventuels impacts délétères fortuits qui pourraient survenir pendant et après la mise en œuvre du changement, sur une période de 6 mois à compter de la date de mise en œuvre.

Cette action est importante pour s'assurer de l'optimisation du projet après la mise en œuvre du changement.

1) Tableau de bord

Dans un premier temps, nous avons constaté une mise en défaut du feuillet de Saisie dans le tableau de bord « Décom Divers » sur plusieurs codes articles. Après le scan du Datamatrix d'une unité X et son bon décommissionnement, le feuillet Saisie se brisait.



Figure 41 : Message d'erreur après mise en défaut du feuillet de saisie

Cette erreur obligeait l'opérateur à réinitialiser son tableau de bord après chaque décommissionnement. Une perte de temps énorme.

Ceci était dû à une erreur dans le code javascript du tableau de bord. Ainsi la procédure :

```
C_PF_DSH_SN_SAISIE_NS code t=t_temp.replace(« # », « _ ») ;
```

A été remplacée par :

```
C_PF_DSH_SN_SAISIE_NS code t=t_temp.replace(/#/gi, « _ ») ;
```

Traduction : lors de recoupement des informations lues dans le Datamatrix, le tableau de bord doit transformer les # en _ pour permettre l'interrogation de la base de données du WMS. Le non-remplacement de ces # provoquait cette erreur.

Dans un second temps, il nous a été remonté une impossibilité pour le tableau de bord « Décom Divers » de prendre en charge le décommissionnement des produits Portugais et Espagnols. En effet nous n'avions pas pris en compte la lecture de la donnée NHRN dans le code Datamatrix par nos douchettes.

Au vu du peu de volume que ces produits représentent (partie infime de casses ou de retours), nous avons choisi de faire traiter ces cas de décommissionnements manuellement directement dans l'application TraceLink® par les pharmaciens.

2) Douchette

Les douchettes sans fil commandées pour les opérations de décommissionnement en zone de CQ, de Retours et de Conditionnement spécifique prenaient le pas sur la souris de l'ordinateur. Ce qui rendait impossible le clic gauche de la souris et donc la manipulation de diverses fenêtres et logiciels.

Ceci n'avait un impact que pour les postes du CQ et des Retours qui ont besoin d'autres logiciels pour effectuer leur mission.

La solution a été d'installer un poste dédié au décommissionnement dans chacune de ces deux zones.

3) Paramétrage des codes ILPN/OLPN usine

Lors du scan de certains codes colis, ILPN ou OLPN dans le feuillet *Input*, une erreur remontait sur les feuillets *Compo* et *Resume*.

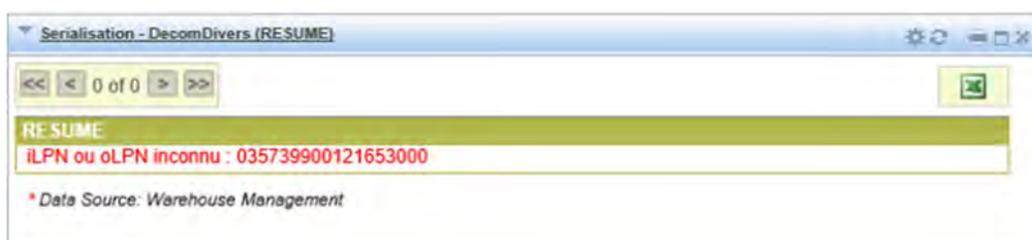


Figure 42 : Erreur ILPN ou OLPN non reconnue

Après investigation nous nous sommes aperçus que tous ces codes étaient rattachés à un site d'origine autre que le centre de distribution.

Blocages	Emplacement actuel	LPN	Article	Statut site LPN	Quantité LPN	Libellé article	Numéro de Lot	DLC	Commande de distribution	Site d'origine	Date de fabrication	Statut
	2	1A97A01A01	03573990004828190	Rangé	32 Unit					PEMP-GEN	04 09 19	En stock

Figure 43 : Preuve colis non rattaché au site de distribution

En effet cette erreur survenait pour les produits issus de la casse à réception des différentes usines du groupe et sous-traitant.

Cette erreur a été résolue par la modification d'une requête informatique dans nos tableaux de bord. Ainsi la requête :

c_facility_id

A été remplacée par :

o_facility_id

Traduction : lorsqu'un code colis, ILPN ou OLPN est entré dans le feuillet Input, une requête de recherche du partenaire commercial est lancée par les tableaux de bords. Au lieu d'autoriser seulement les colis, ILPN ou OLPN en provenance (informatique) du site de distribution, les tableaux de bord acceptent maintenant tous les partenaires commerciaux des laboratoires.

4) Nouveau paramétrage des fiches article dans le MDM

- a) Pour rappel le MDM est un logiciel de gestion de données maîtres qui permet l'unicité de la donnée vers tous les systèmes d'information du groupe. C'est une énorme base de données qui vient enrichir en cascade l'ERP puis le WMS. Il a fallu modifier les fiches articles C'est grâce à ce logiciel que nous avons créé les fiches articles pour chaque produit commercialisé et sérialisé.

Pour le code article 226291, la quantité à décommissionner affichée dans le feuillet Compo du tableau de bord « Décom Divers » était doublée par rapport à la quantité réelle présente dans le colis.

Cela était dû à une double inscription du GTIN dans la fiche produit enregistrée dans l'ERP. La solution a été de tout simplement supprimer un de ces deux GTIN dans notre ERP et de ce fait dans notre WMS (lié aux tableaux de bords).

b) Erreur sur le feuillet *Resume*

Une erreur sur le feuillet *Resume* apparaissait lors de l'opération de décommissionnement de certains codes article, cela déclenchait un message d'erreur.



Figure 44 : Erreur technique du feuillet Resume

L'origine de ce problème était en lien avec des erreurs de fiches articles. Pour mieux comprendre cette erreur il faut savoir que pour la plupart des médicaments, les laboratoires ont choisi de dédoubler leur code article, afin d'avoir un code avec un GTIN pour un produit sérialisé (Exemple commercialisation en Union Européenne) et un code article avec un GTIN pour le même produit mais non sérialisé (Exemple commercialisation en Afrique du Sud).

Sur la fiche article des produits provoquant cette erreur nous avons retrouvé plusieurs cas de figures :

- Produit sérialisé avec un GTIN sérialisé et un GTIN non sérialisé
- Produit non sérialisé avec un GTIN sérialisé et un GTIN non sérialisé
- Sur des articles sérialisés, la mention informatique sérialisé n'était pas présente

Pour décommissionner un produit avec un numéro de série X, le tableau de bord va croiser les informations lues dans le Datamatrix avec les informations de la base de données du WMS. Il cherche le GTIN, le numéro de lot et la date d'expiration.

Cependant si deux GTIN sont présents sur la fiche article d'un produit, le tableau de bord ne sait pas lequel est le bon et cela provoque l'erreur retrouvée plus haut.

De plus si le code GTIN sérialisé se retrouve sur la fiche article du produit que nous essayons de décommissionner mais aussi sur un produit non sérialisé, le tableau de bord ne sait pas quel produit choisir pour le décommissionnement (on entend ici le paquet d'informations qu'il transmet ensuite à TraceLink®).

Dans un premier temps la solution a été de remettre à jour les fiches produits et de rajouter un filtre informatique dans les tableaux de bords pour choisir uniquement des produits avec la mention informatique sérialisé lors du recouplement de données.

Ainsi il n'y avait plus d'interférence des différents GTIN et lors du décommissionnement les tableaux de bord allaient chercher cette nouvelle information dans les références croisées (WMS) : GTIN ; numéro de lot ; date d'expiration ; Statut sérialisé.

Cependant il existe des produits sérialisés avec des codes articles différents (Exemple France et Allemagne) mais un numéro de GTIN, de lot et de date d'expiration identique. Pour pouvoir différencier ces articles il a fallu que le service informatique déploie un développement important sur le feuillet de Saisie (Identique pour tous les tableaux de bord).

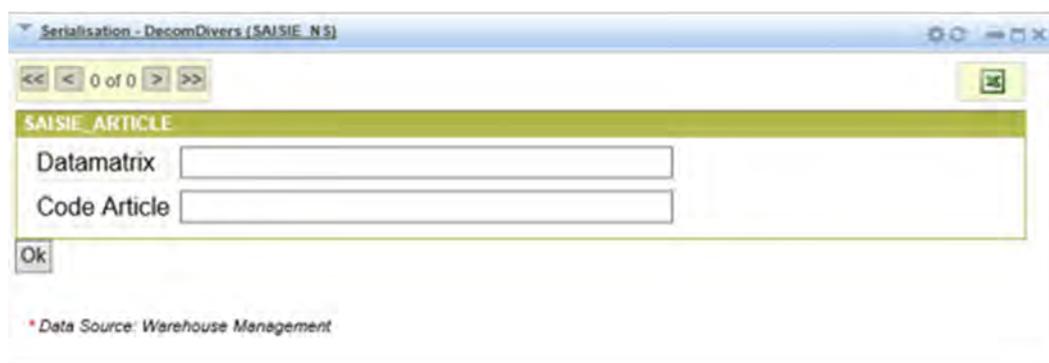


Figure 45 : Nouveau feuillet Saisie

Ainsi en cas d'erreur, le code article pouvait être renseigné en plus des informations contenues dans le Datamatrix.

5) Procédure : Décommissionnement des produits arrivant à péremption

La première mission de décommissionnement en Atelier de Conditionnement Spécifique a été de décommissionner pour destruction (motif casse) des produits arrivant à péremption (date trop courte pour une commercialisation) ou déjà périmés.

Nous nous sommes cependant aperçus que les produits fabriqués avant le 01 Janvier 2019 n'étaient pas sérialisés. Cela a entraîné des mouvements de produits inutiles.

Nous avons donc décidé de modifier la procédure et de faire vérifier par l'opérateur devant acheminer les produits en Atelier de Conditionnement Spécifique, si lesdits produits étaient bel et bien sérialisés avant tout mouvement. Cette opération est effectuée en physique directement dans le stock au MGH.

6) Retours

Lors du suivi des opérations de décommissionnement (Rapport et indicateur), nous nous sommes aperçus de l'apparition d'un nombre anormal de motifs Non renseigné en provenance des décommissionnements de la zone des Retours.

Nous avons donc resensibilisé la personne chargée des opérations de décommissionnement dans cette zone.

Depuis, plus aucune d'anomalie n'a été remonté.

7) Amélioration continue : le rapport de décommissionnement

Pour alimenter l'indicateur de suivi des décommissionnements, nous imprimions un rapport via le WMS. Ce rapport est un fichier Excel contenant la liste de toutes les unités décommissionnées, les deux tableaux de bord confondus.

Ce rapport contenait tous les décommissionnements effectués depuis le début de la mise en place du changement le 17/07/2020. A partir de septembre 2020 le fichier est devenu trop lourd et les filtres que nous utilisions pour aller chercher les informations servant à la mise à jour de l'indicateur ne pouvaient plus être appliqués.

Pour régler ce problème, il avait été commandé au service informatique un champ « Date à Date » pour obtenir seulement les informations nécessaires à la mise à jour de l'indicateur.

8) Problèmes liés à la chaîne logistique numérique = Tracelink®

Pour les impacts délétères suivants, les solutions complètes ont été fournies par le fournisseur de chaîne logistique numérique Tracelink®. Ici ne vous sont présentées que les solutions de « contournement » que nous avons trouvé pour continuer l'activité de distribution du site. Ces solutions ont toutes demandé un allongement de l'activité normale.

Le premier problème rencontré a été l'envoi automatique des données de décommissionnement du WMS vers TraceLink®. La solution de contournement a été d'envoyer ces données manuellement. Cette opération pouvait prendre 15 à 45 minutes par jour en fonction du nombre de décommissionnements. Une solution avait été apportée très rapidement par les équipes de Tracelink®.

Le second problème se produisait lors des décommissionnements au service CQ. Dans le cadre du contrôle des unités à réception, certains produits avaient provoqué un « bug » dans TraceLink®. Les informations de décommissionnement n'ont pas pu être envoyées au Hub Européen. Après investigation nous nous sommes aperçus que le problème survenait pour les médicaments sérialisés et agrégés. En effet quand tous les numéros de séries des produits d'un carton étaient décommissionnés, le numéro de série du carton lui restait actif et « vide » (ne contenant plus les informations des numéros de séries enfants). Ce numéro de série parent « vide » était à l'origine du « bug » survenu dans TraceLink®. Nous avons donc revu en urgence le flux de décommissionnement en zone de CQ ainsi que celui provenant de la casse issue de la réception (potentiellement impactée). Il avait été décidé de décommissionner le numéro de série parent en plus de celui des unités enfants lorsque, lors d'un prélèvement d'unités pour contrôle à réception ou casse d'un carton entier à réception, un carton se retrouvait « vidé » (opération qui aurait dû être automatique dans TraceLink®).

A fin novembre 2020 TraceLink® n'avait toujours pas apporté de solution.

V. Conclusion du projet

- 1) Mise en production du changement : décommissionnements sur le centre de Distribution

Après la mise en conformité de la documentation, la formation des équipes sur des environnements de tests et la validation des outils informatiques (Tableaux de bord) la mise en œuvre du changement a été effective.

Le premier jour de mise en œuvre, le service des Retours a effectué 367 décommissionnements avec le motif « Retour ».

SERVICES MOTIFS	Retours	Condi Spé	CQ	Gare	Autre	Total	Total %
Retour	24920	N/A	N/A	N/A	0	24920	23,81%
Casse	2254	36652	2284	N/A	76	41266	39,43%
Vente Art22	N/A	N/A	N/A	11144	0	11144	10,65%
Vente Art23	N/A	N/A	N/A	10873	0	10873	10,39%
Prélèvement	N/A	N/A	1259	N/A	0	1259	1,20%
Non Renseigné	15206	0	0	N/A	0	15206	14,53%
Total	42380	36652	3543	22017	76	104668	100%
Total %	40,5%	35,0%	3,4%	21,0%	0,1%	100%	

Figure 46 : Indicateurs de décommissionnement - bilan par services ou motifs

Un indicateur retraçant les décommissionnements effectués depuis le 17/07/2020 avait été créé. A fin novembre 2020, 104668 décommissionnements avaient été effectués. Il faut cependant garder à l'esprit que cela reste un petit pourcentage de ce qui est envoyé au départ du site de distribution, cela représentait à peine 0,16% des unités envoyées sur la même période. Ce faible volume est tout de même responsable de l'énorme charge de travail engendrée par ce changement !

Pour conclure sur la mise en place de ce changement, le site de distribution était dorénavant capable de traiter tous les motifs de décommissionnement énoncés dans les articles du Règlement délégué Européen. Ainsi le centre de distribution avait rattrapé son retard et se conformait à la réglementation Européenne.

2) Difficultés et victoires personnelles

J'ai trouvé que les plus grandes difficultés dans la mise en place d'un tel projet avaient été les délais très serrés avec lesquels j'ai dû travailler et la somme de connaissances à acquérir dans ces mêmes délais. J'ai eu deux semaines pour m'imprégner du projet et ensuite sauter directement dans les modifications et la création de documents qualité. Cela a représenté énormément de nouvelles notions, notamment le langage employé, que j'ai pu acquérir à l'aide des membres de l'équipe projet et par l'auto-formation.

Une autre difficulté a été la formation de certains membres des équipes du site de distribution. Pour certains cela faisait plus de 20 ans qu'ils travaillaient à leur poste de la même façon et la réglementation sur la sérialisation est venue bouleverser leur quotidien. Malgré les efforts pour effectuer les développements informatiques sur la

même plateforme qu'ils utilisent au quotidien, il leur a fallu un petit temps d'adaptation dans l'acquisition de leurs nouvelles fonctions. Mais mon maître de stage et moi-même étions là pour les rassurer et les accompagner.

Un tel projet est très formateur et je remercie toute l'équipe du site de distribution pour ce moment.

OUVERTURE

Pour terminer cette thèse j'aimerais ouvrir le sujet sur la fin de la chaîne de distribution Française : la sérialisation à l'officine.

D'après la Directive 2011/62/UE, les officines de France en application des bonnes pratiques de dispensation, devaient mettre en place un système de gestion de la sérialisation au 31 décembre 2021 sous peine d'amende.

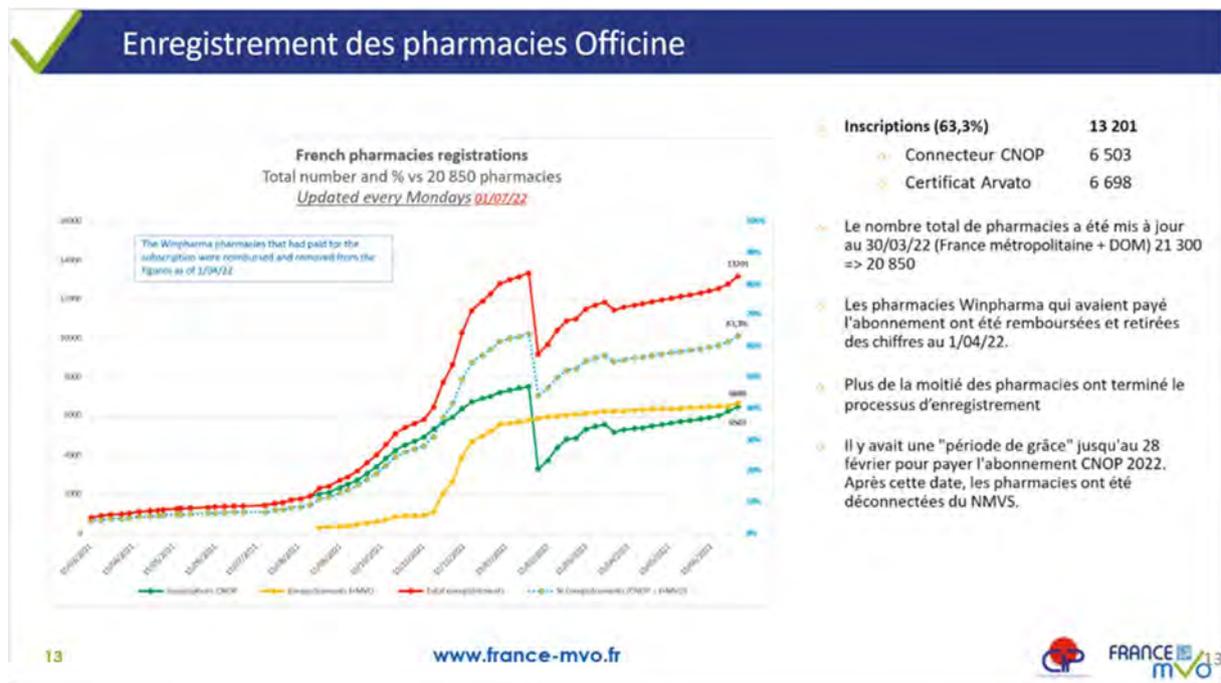


Figure 47 : Pourcentage d'enregistrements des officines sur le concentrateur FMVO (82)

La réalité du terrain est qu'au 01 Juillet 2022 seulement 63% des officines étaient enregistrées sur le concentrateur français FMVO et prêtes aux missions de la sérialisation. Nous observons un pic d'inscription à l'approche de la date de sanction mais au 15 Septembre 2021 seulement 10% des officines étaient enregistrées.

Ce manque d'adhésion à la sérialisation de la part des titulaires d'officines et de leur équipe peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- La communication sur cette nouvelle législation a été catastrophique.

En effet les officines sont amenées à traiter une multitude d'informations au quotidien et le personnel n'est pas habitué et n'a pas le temps de déchiffrer les méandres d'une

législation. Une communication simple par les canaux officiels aurait rassuré tout le monde.

- Les officines Françaises ne se sentent pas concernées par le sujet car la chaîne de distribution légale du médicament Français est l'une des plus sécurisée au monde.

Le système de distribution Français est en effet l'un des plus sûr du monde. Pour preuve depuis la mise en place de la sérialisation les seules alertes provenant des officines sont dues à des erreurs de paramétrages de lecture des Datamatrix.

- Les modalités de connexion au concentrateur n'ont pas bien été établies au début de ce projet. Les titulaires d'officines ne voulant pas payer pour cette connexion.

A mon avis la justification sur la pénibilité de connexion à FMVO est caduque. En effet le concentrateur a largement communiqué sur les deux possibilités de connexion. Une payante via des certificats Arvato, et l'autre gratuite avec connexion par carte professionnelle connectée au logiciel de l'officine. La dernière est vraiment simple à mettre en place (pour ma part 3 minutes top chrono) et économique.

- Le chamboulement dans le quotidien du pharmacien d'officine et la possibilité de perte de temps que cela engendre.

Le numéro de série des médicaments n'est pas vérifié par le pharmacien. Le pharmacien doit seulement scanner chaque Datamatrix d'un médicament sérialisé lors de la délivrance. La requête est directement envoyée via le logiciel de délivrance au hub et si aucun message d'erreur ne lui parvient il peut délivrer les médicaments. Je comprends la peur de perte de temps au comptoir mais dans l'activité quotidienne ces opérations sont transparentes pour le patient et le pharmacien. En effet la vérification d'un numéro de série prend moins d'une demie seconde.

Cependant ce sont les opérations de réactivation des numéros de série qui consomment du temps. Elles devront être réalisées lors d'une erreur de délivrance ou un changement d'avis du patient. Elles peuvent être réalisées seulement dans un délai de 10 jours. Passé ce délai les médicaments ne pourront pas être remis en stocks et généreront de la perte brute pour l'officine. Cette procédure est très lourde.

Pour toutes ces raisons la sérialisation de fin de chaîne peine à se mettre en place en France.

CONCLUSION

L'évolution des réglementations dans le monde est un véritable plus dans la lutte contre la falsification des médicaments et les risques qu'ils font encourir à la population mondiale.

Cependant en approfondissant mes connaissances sur le sujet je me suis rendu compte que ces législations de par le monde étaient, dans bien des cas, différentes et n'avaient pas forcément les mêmes objectifs primaires.

L'arrivée de systèmes de traçabilité à la boîte est une avancée majeure dans la sécurisation de la chaîne de distribution des médicaments. Il faut néanmoins venir contraster la promesse que cette technologie peut nous faire miroiter. En effet les développements nécessaires aux industries pharmaceutiques sont aussi lourds que coûteux et bien souvent la rentabilité de l'opération n'est pas au rendez-vous.

La mise en place d'un projet de sérialisation peut prendre plusieurs années. L'utilisation d'outils informatiques connectés et assez récente dans le secteur de l'industrie pharmaceutique, qui voit un véritable retard dans ses connaissances pour valider de tels projets. Je pense que ce secteur d'activité sera vraiment florissant dans les années à venir.

Il reste bien des défis à la lutte contre la falsification et tous les acteurs de la lutte devront s'unir pour pouvoir endiguer ce fléau !

J'espère que la technologie de la sérialisation ne s'arrêtera pas à la seule fonction de renfort de sécurité mais pourra être utilisée comme un système de vérification de remboursements ou bien encore dans des procédures de rappels de lots partiels pour limiter les pertes matérielles et ainsi limiter l'impact de l'industrie pharmaceutique sur l'écologie. Pour ce faire, à mon avis, il faudra compter sur le développement de l'agrégation dans la réglementation Européenne.

BIBLIOGRAPHIE

1. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
2. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. 311, 32001L0083 nov 28, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra>
3. EUR-Lex - 02001L0083-20190726 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02001L0083-20190726>
4. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
5. Le médicament - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Le-medicament>
6. Qu'est ce qu'un médicament générique ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)
7. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/E](https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/E)
8. annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_fr.pdf [Internet]. [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_fr.pdf
9. « Matières premières pharmaceutiques, . :17.
10. Dépenses de santé et financement [Internet]. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://stats.oecd.org/Index.aspx?lang=fr&SubSessionId=02a9a158-c660-422b-bc89-fe1db6c2c1be&themetreeid=9>
11. Marché mondial [Internet]. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>

12. Population, naissances, décès [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/europe-pays-developpes/population-naissances-deces/>
13. Contrôle de l'origine des médicaments importés en France - Sénat [Internet]. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2013/qSEQ131008875.html>
14. Actions concernant les CEPs | EDQM - Direction européenne de la qualité du médicament [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr/actions-concernant-ceps#CEP%20suspendus>
15. OMS | Assurance qualité des médicaments essentiels [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/fr/
16. WHO : Pour une réglementation efficace des médicaments que peut faire un pays ? [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65398/WHO_HTP_EDM_MAC%2811%29_99.6_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
17. Health C for D and R. Code of Federal Regulations - Title 21 - Food and Drugs. FDA [Internet]. 11 mars 2018 [cité 5 févr 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-databases/code-federal-regulations-title-21-food-and-drugs>
18. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/english/>
19. Qualité et sécurité des médicaments : les obligations - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qualite-et-securite-des-medicaments-les-obligations/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qualite-et-securite-des-medicaments-les-obligations/(offset)/2)
20. ICH Q10 Système qualité pharmaceutique - Guide des BPF [Internet]. [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5809735bf8ddb cac060d6504b983696.pdf
21. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
22. ICH Q7 : GMP Part II - BPF Principes Actifs : principes généraux, retours d'expériences et actualités [Internet]. CVO-EUROPE. [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.cvo-europe.com/formation-cvo-europe/gmp-part-ii-bpf-principes-actifs-principes-generaux-retours-dexperiences-et-actualites>
23. Ngando ABE. La sérialisation: contexte et enjeux pour le laboratoire pharmaceutique exploitant. :127.

24. Le circuit de distribution du médicament en France [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>
25. Section 1 : Champ d'application et définitions (Articles R5124-1 à R5124-15) - Légifrance [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190682/
26. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Le circuit de distribution du médicament en France [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>
27. Chapitre IV : Fabrication et distribution en gros (Articles R5124-1 à R5124-73) - Légifrance [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006178652/2019-06-17/#LEGISCTA000006178652
28. Section 5 : Distribution en gros (Articles R5124-58 à R5124-64) - Légifrance [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000038636684/2019-06-17>
29. Le circuit du médicament est-il bien contrôlé ? [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/le-circuit-du-medicament-est-il-bien-controle>
30. Médicament : autorisation de mise sur le marché (AMM) / aviesan [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://aviesan.fr/aviesan/accueil/menu-header/vademecum-reglementaire/medicament-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
31. Guide des bpf [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
32. Bonnes pratiques de distribution en gros - ANSM [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros>
33. 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. :14.
34. Dans les pays en développement, 1 médicament sur 10 est de qualité inférieure ou falsifié [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>

35. La falsification de médicaments [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-falsification-de-medicaments>
36. Produits médicaux de qualité inférieure ou falsifiés [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products>
37. Rapport d'étude CONTREFAÇON DE MÉDICAMENTS ET ORGANISATIONS CRIMINELLES - PDF Free Download [Internet]. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/4129432-Rapport-d-etude-contrefacon-de-medicaments-et-organisations-criminelles.html>
38. Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé publique. :29.
39. Résultats français de l'opération PANGEA X contre les réseaux de vente illicite de médicaments et de produits de santé - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Résultats-français-de-l-operation-PANGEA-X-contre-les-réseaux-de-vente-illicite-de-medicaments-et-de-produits-de-sante-Communiqué>
40. IFPMA [Internet]. IFPMA. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ifpma.org/>
41. Idusogie J. La contrefaçon des médicaments: facteurs favorisant et moyens de lutte - focus sur la sérialisation, outil de traçabilité. :105.
42. Chapitre 1er : Définitions. (Articles L5111-1 à L5111-2) - Légifrance [Internet]. [cité 19 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006689867/2011-08-02/>
43. La Convention MÉDICRIME - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - Liferay DXP [Internet]. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/>
44. interpole pangea 15 [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.interpol.int/fr/Actualités-et-evenements/Actualités/2022/Saisie-de-medicaments-illicites-d-une-valeur-totale-de-11-millions-d-USD-lors-d-une-operation-mondiale-d-INTERPOL>
45. PANGEA XV : opération internationale de lutte contre les médicaments falsifiés ou importés illégalement [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.admin.ch/gov/fr/accueil/documentation/communiqués.msg-id-89755.html>
46. Glossaire et définitions de la Sérialisation - France MVO [Internet]. France MVO - Sérialisation. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.france-mvo.fr/glossaire/>

47. France MVO - Fiche Hopital [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.synprefh.org/files/file/pharmacie/activites-pui/fiche-technique-pui-ndeg1-v1.pdf>
48. pharma I. Quelles technologies choisir pour être conformes à la réglementation ? - Système inviolabilité. 1 janv 2017 [cité 20 oct 2020]; Disponible sur: /quelles-technologies-choisir-pour-etre-conformes-a-la-reglementation,80564
49. Différence entre code 1D, 2D et Datamatrix [Internet]. [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: <https://secure.livechatinc.com/>
50. code-barres – Eticoncept [Internet]. [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.eticoncept.com/questions-frequentes/faq-codes-a-barres/>
51. Bienvenue chez GS1 France [Internet]. GS1. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://www.gs1.fr/bienvenue-gs1-france>
52. gs1-datamatrix-introduction-and-technical-overview_fr.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2022]. Disponible sur: https://logiciel-gestion-stock.fr/gs1-datamatrix-introduction-and-technical-overview_fr.pdf
53. axicon---guide-de-la-verification---v1.1.pdf [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <http://www.axicon.fr/assets/axicon---guide-de-la-verification---v1.1.pdf>
54. Livre blanc niveau 3 [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: https://logistique-sante.com/media/Presentation/livre_blanc_l__importance_du_niveau_3_dans_u ne_solution_de_serialisation_764889.pdf
55. La directive européenne relative aux médicaments falsifiés : une nouvelle législation pour l'industrie pharmaceutique et une solution simple d'étiquetage pour devancer le délai fixé à 2019 [Internet]. La directive européenne relative aux médicaments falsifiés : une nouvelle législation pour l'industrie pharmaceutique et une... [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <https://www.upmraflatac.com/fr/actualites-et-temoignages/actualites/2016/07/la-directive-europeenne-relative-aux-medicaments-falsifies-une-nouvelle-legislation-pour-lindustrie-pharmaceutique/>
56. howtoensuretamper_evidentpharmaceuticalpackaging.pdf [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: http://vertassets.blob.core.windows.net/download/40166c6e/40166c6e-560c-44d0-9b8c-013aea21029b/howtoensuretamper_evidentpharmaceuticalpackaging.pdf
57. 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. :27.
58. EMVO [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <https://emvo-medicines.eu/>

59. ITS : System Principles | Pharmaceutical Track & Trace System [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.drugtrackandtrace.com/drug-track-and-trace-system/system-principles/>
60. GS1 Turkish ITS [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: https://www.gs1.org/sites/default/files/docs/healthcare/gs1_healthcare_reference_book_2015-2016.pdf
61. Fein AJ, Ph.D. The Big Three Wholesalers: Revenues and Channel Share Up, Profits Down [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.drugchannels.net/2019/10/the-big-three-wholesalers-revenues-and.html>
62. New batch of fake Avastin reached U.S. via Britain. Reuters [Internet]. 4 avr 2012 [cité 13 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.reuters.com/article/us-avastin-fake-idINBRE8330UY20120404>
63. Commissioner O of the. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. FDA. FDA; 2022 [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/home>
64. Upton F. Drug Quality and Security Act : H.R.3204 - 113th Congress (2013-2014) [Internet]. 2013 [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.congress.gov/>
65. Code cryptographique loi en russie | WIPOTEC-OCS [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.wipotec-ocs.com/fr/nouvelles/code-cryptographique-loi-en-russie/>
66. Analyse des exigences de sérialisation en Russie [Internet]. rfxcel.com. 2018 [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://rfxcel.com/fr/a-breakdown-of-russia-serialization-requirements/>
67. Crypto-code russe [Internet]. LAETUS. 2019 [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.laetus.com/fr/crypto-code-russe/>
68. Sérialisation pour la Russie [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.lgr-packaging.com/actualites/evenements/serialisation-pour-la-russie.html>
69. SAP_Info_Hub_Russian_OMS_Service_Description_v1.1.pdf [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: https://help.sap.com/doc/5d4c1b382bbd46bf973748cc41197e89/1.0/en-US/SAP_Info_Hub_Russian_OMS_Service_Description_v1.1.pdf
70. Moscou. Traduction et explication de la réglementation Russe - Document Interne issue de « PASSPORTS OF PROCESS : automated in the track and trace information system of medicines for medical use ». 2020.
71. Conformité avec la législation russe et son cryptocode | Domino Marquage [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.domino-printing.com/fr-fr/blog/2020/legislation-russe-cryptocode>

72. Agrégation pharmaceutique | WIPOTEC-OCS [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.wipotec-ocs.com/fr/agregation-pharmaceutique/>
73. Carte de la sérialisation dans le monde [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.wipotec-ocs.com/fr/serialisation-pharmaceutique/>
74. Le coût de la sérialisation [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/lutte-anti-contrefaçon-une-directive-européenne-casse-tête-pour-les-labos-741485.html>
75. PIERRE FABRE SA. Présentation groupe Pierre FABRE interne. 2020.
76. Pierre Fabre Nos chiffres clés [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.pierre-fabre.com/fr/notre-groupe/nos-chiffres-clés>
77. La sérialisation comment ? - France MVO [Internet]. France MVO - Sérialisation. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.france-mvo.fr/comment/>
78. Lettre facebook des syndicats pharmaceutiques (UPSO et FSPT).
79. Définition WMS (Warehouse Management System) | KLS Group [Internet]. KLS-group. 2018 [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.kls-group.fr/definition-wms/>
80. Définition WMS - Qu'est-ce qu'un WMS ? [Internet]. GRN Logistic. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.grnlogistic.fr/logiciels-gestion-entrepôts/morpheus-wms/definition-wms/>
81. Raschas Michel. Cours AQPS : Validation d'un système informatique.
82. FMVO. Webinaire France MVO 08/07/2022 [Internet]. 2022. Disponible sur: www.france-mvo.fr

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des Etats membres de l'OCDE.

Pays membres de l'OCDE

ALLEMAGNE	AUSTRALIE	AUTRICHE	BELGIQUE	CANADA	CHILI	COLOMBIE	COREE, REPUBLIQUE DE	DANEMARK	ESPAGNE	ESTONIE	FINLANDE	
FRANCE	GRECE	HONGRIE	IRLANDE	ISLANDE	ISRAËL	ITALIE	JAPON	LETONIE	LITUANIE	LUXEMBOURG	MEXIQUE	NORVEGE
NOUVELLE-ZELANDE	PAYS-BAS	POLOGNE	PORTUGAL	ROYAUME-UNI	REPUBLIQUE SLOVAQUE	REPUBLIQUE TCHEQUE	SLOVENIE	SUISSE	SUEDE			
TURQUIE	ETATS-UNIS											

Annexe 2 : Liste des certificats (CEP) suspendus ou retirés par l'EDQM au premier semestre 2021 survenus après identifications d'un non-respect des BPF (14). (Dans cette annexe ne sont pas prises en compte les demandent de suspensions venant du fabricant).

CEP suspendus suite à l'incapacité de satisfaire aux exigences de la procédure de CEP :

Date de suspension	Nom de la substance	Numéro de CEP	Propriétaire du certificat
27/04/2021	Céfixime (antibiotique)	CEP 2008 - 124	UNIMARK REMEDIES LIMITED IN 400 099 Mumbai - Inde
27/04/2021	Lamotrigine (anti épileptique)	CEP 2009 - 278	UNIMARK REMEDIES LIMITED IN 400 099 Mumbai - Inde
14/04/2021	Ramipril (inhibiteur de l'enzyme de conversion – prévention cardiovasculaire et/ou insuffisance rénale)	CEP 2006 - 006	UNIMARK REMEDIES LIMITED IN 400 099 Mumbai - Inde

CEP retirés par suite de l'incapacité de satisfaire aux exigences de la procédure de CEP :

Date de suspension	Nom de la substance	Numéro de CEP	Propriétaire du certificat
21/05/2021	Simvastatine	CEP 2010 - 116	SOUTHWEST SYNTHETIC PHARMACEUTICAL CORPORATION, LIMITED CN 400 714 Chongqing - Chine
21/05/2021	Sulfadimidine	CEP 1995 - 039	SOUTHWEST SYNTHETIC PHARMACEUTICAL CORPORATION, LIMITED CN 400 714 Chongqing - Chine
21/05/2021	Sulfadiazine	CEP 1997 - 008	SOUTHWEST SYNTHETIC PHARMACEUTICAL CORPORATION, LIMITED CN 400 714 Chongqing - Chine
21/05/2021	Triméthopriime	CEP 1997 - 009	SOUTHWEST SYNTHETIC PHARMACEUTICAL CORPORATION, LIMITED CN 400 714 Chongqing - Chine
21/05/2021	Sulfaméthoxazole	CEP 1999 - 097	SOUTHWEST SYNTHETIC PHARMACEUTICAL CORPORATION,

			LIMITED CN 400 714 Chongqing - Chine
14/04/2021	Albendazole	CEP 2001 - 448	UNIMARK REMEDIES LIMITED IN 400 099 Mumbai - Inde
14/04/2021	Méropénem Trihyraté	CEP 2015 - 148	UNIMARK REMEDIES LIMITED IN 400 099 Mumbai - Inde
08/04/2021	Ampicilline Trihydratée	CEP 1996 - 059	Oman Chemicals And Pharmaceuticals L.L.C. OM 512 AI Buraimi – Sultanat d'Oman
08/04/2021	Amoxicilline Trihydratée	CEP 1996 - 060	Oman Chemicals And Pharmaceuticals L.L.C. OM 512 AI Buraimi – Sultanat d'Oman
08/04/2021	Flucloxacilline Sodique	CEP 2004 - 120	Oman Chemicals And Pharmaceuticals L.L.C. OM 512 AI Buraimi – Sultanat d'Oman
08/04/2021	Kétoprofène	CEP 2009 - 242	Oman Chemicals And Pharmaceuticals L.L.C. OM 512 AI Buraimi - Sultanat d'Oman

08/04/2021	Glimépiride	CEP 2009 - 299	Oman Chemicals And Pharmaceuticals L.L.C. OM 512 Al Buraimi - Sultanat d'Oman
08/04/2021	Bésilate d'Amlodipine	CEP 2010 - 089	Oman Chemicals And Pharmaceuticals L.L.C. OM 512 Al Buraimi - Sultanat d'Oman
07/01/2021	Acide Nalidixique	CEP 2011 - 088	UNIMARK REMEDIES LIMITED IN 400 099 Mumbai - Inde

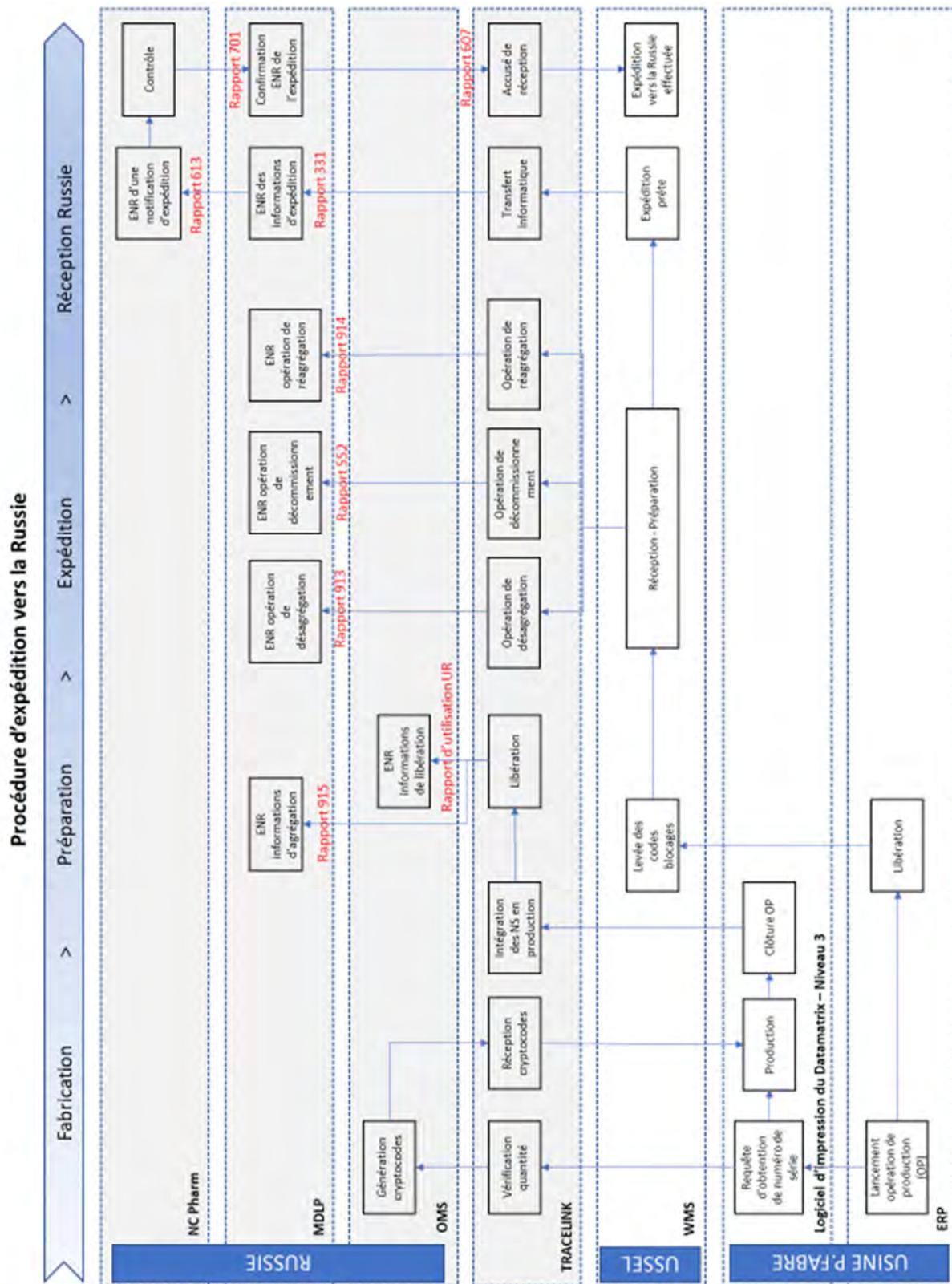
Annexe 3 : Liste de médicaments sur prescriptions qui ne doivent pas être dotés de système de protection (sérialisation).

ANNEXE I

Liste des médicaments ou des catégories de médicaments soumis à prescription, qui ne doivent pas être dotés des dispositifs de sécurité visés à l'article 45, paragraphe 1

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

Annexe 4 : Exemple du flux de données vers la Russie



Flux de données entre les laboratoires et la Russie

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.

Date Signature de l'étudiant et du Président du jury

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

**SERIALIZATION IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY: CASE STUDY OF THE
IMPLEMENTATION AND MANAGEMENT OF SERIALIZATION ON A
DISTRIBUTION SITE**

ABSTRACT :

Faced with the global scale that the falsification of medicines has taken over the past twenty years, legislation around the world has evolved to fight against this trafficking. In this sense, new tools to fight against drug falsification have been developed. The best known is the box-traceability technology called serialization. All these legislative changes impose enormous constraints on the pharmaceutical industries, which had to comply with them in record time. This thesis presents a case study on the implementation and management of serialization on an international distribution site. It helps to understand the enormous workload and the challenges that serialization represents for the pharmaceutical industries.

KEYWORDS : Serialization – Drug falsification – Case study – Pharmaceutical industry – Distribution

**LA SERIALISATION DANS LE MILIEU DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :
ETUDE DE CAS DE LA MISE EN PLACE ET LA GESTION DE LA
SERIALISATION SUR UN SITE DE DISTRIBUTION**

RESUME :

Face à l'ampleur mondiale que prend la falsification de médicaments depuis une vingtaine d'années, les législations de par le monde se sont vues évoluer pour lutter contre ce trafic. En ce sens, de nouveaux outils de lutte contre la falsification médicamenteuse ont été développés. Le plus connu est la technologie de traçabilité à la boîte appelée la sérialisation. Toutes ces modifications législatives font subir d'énormes contraintes pour les industries pharmaceutiques qui ont dû s'y conformer en un temps record. Cette thèse présente une étude de cas sur la mise en place et la gestion de la sérialisation sur un site de distribution international. Elle permet de comprendre l'énorme charge de travail et les enjeux que représente la sérialisation pour les industries pharmaceutiques.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLES : Sérialisation – Falsification de médicament – Etude de cas – Industrie pharmaceutique – Distribution

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des sciences pharmaceutiques
35 chemin des maraichers
31062 Toulouse Cedex 9, France

Directeur de thèse : Cécile COLOMBET-LAMAU