

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 04/04/2019
Par Mr DIOT VALENTIN**

**La distribution du médicament : grandes tendances et enjeux
actuels sur la logistique de l'industrie pharmaceutique**

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse :

Monsieur Philippe GERVOIS
Maître de Conférences des Universités – HDR
Laboratoire de Biochimie, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur :

Monsieur Thomas MORGENROTH
Maître des Conférences en Droit et Economie pharmaceutique
Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur :

Monsieur Louis FERTE
Pharmacien Responsable HAD
Mutualité Française

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 04/04/2019
Par Mr DIOT VALENTIN**

**La distribution du médicament : grandes tendances et enjeux
actuels sur la logistique de l'industrie pharmaceutique**

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse :

Monsieur Philippe GERVOIS
Maître de Conférences des Universités – HDR
Laboratoire de Biochimie, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur :

Monsieur Thomas MORGENROTH
Maître des Conférences en Droit et Economie pharmaceutique
Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur :

Monsieur Louis FERTE
Pharmacien Responsable HAD
Mutualité Française

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président : Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président : Damien CUNY
Vice-présidente Formation : Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche : Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales : François-Olivier SEYS

Directeur Général des Services : Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe : Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen : Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche : Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales : Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel : Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie : Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité : Christophe BOCHU
Responsable des Services : Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Remerciements

Aux membres du jury,

A mon Président de jury et Conseiller de thèse, Monsieur Philippe GERVOIS,
Pour avoir accepté de présider mon jury de thèse et m'honorer de sa présence.

A Monsieur Thomas MORGENROTH,
Pour ses conseils, sa disponibilité pour ma thèse et son enseignement précieux
durant mon cursus universitaire.

A Monsieur Louis FERTE,
Pour sa présence ce jour, sa confiance, pour tout ce qu'il m'a appris.

Je vous témoigne mon plus profond respect.

A ma famille,

A mes parents,
Maman, pour ton éternel amour, ton accompagnement et ton soutien, et ce malgré la distance durant mes études. Merci d'avoir toujours été là pour moi, tu es une mère formidable.

Papa, pour tes précieux conseils, ta philosophie et ton soutien dans mes projets. Tu es une source d'inspiration pour moi.

Vous m'avez permis de m'épanouir et de devenir ce que je suis aujourd'hui, tout ceci est grâce à vous.

A ma sœur et mon frère,
Clara et Bérenger, pour notre complicité fraternelle. Je suis fier de vous.

A toute ma famille, pour vos pensées.
A mes grands-parents pour votre bienveillance, Mamie Colette, Papi Michel, Papi André. Mamie « Tété » je pense à toi.

A Louise,

Merci d'être là pour moi, d'être fière de moi, de me soutenir et de partager ta vie avec moi. Tu me combles de bonheur. Je t'aime.

Merci également à ta famille, tes parents, tes sœurs, pour leur confiance et leur considération envers moi.

A mes amis,

A Charles, mon ami de toujours.

A Lesta, mon bon copain.

A l'Equipe,
Quelle chance de vous avoir les gars. Que nos amitiés perdurent.

A la team pharma,
Pas seulement des copains de fac mais de véritables amis qui comptent.

A tous les autres...

Sommaire

Liste des abréviations	15
Introduction	17
Partie I : Les grandes tendances dans la distribution du médicament en France et en Europe	19
I. Etat des lieux des acteurs de la distribution du médicament en France.....	19
1. Les laboratoires pharmaceutiques	20
2. Les grossistes répartiteurs	21
a. Les full-liners	22
b. Les short-liners et regroupements de pharmacies	24
c. Les structures de regroupement à l'achat (SRA) et centrales d'achat pharmaceutique (CAP).....	24
3. Les dépositaires	26
4. Les exploitants.....	26
II. Les nouveaux modes de distribution du médicament.....	27
1. Le commerce digital	27
a. Définition.....	27
b. Les déterminants des tendances actuelles	28
2. La vente en ligne dans le domaine pharmaceutique et parapharmaceutique en France et en Europe	30
a. Les barrières	30
b. Catégories d'acteurs présents en France dans la vente en ligne de médicaments sans prescription obligatoire et de produits de parapharmacie	32
3. Exemples de quelques pure players leader en Europe et en France	36
4. Cross border : « L'arrêt DocMorris », pierre angulaire de la vente en ligne transfrontalière de médicament en Europe	37
Partie II : Enjeux actuels sur la logistique pharmaceutique	39
I. La contrefaçon de médicament.....	39
1. Contexte.....	39
2. Internet, vecteur de contrefaçons	41
3. Moyens mis en œuvre en France pour lutter contre la contrefaçon, acteurs impliqués.....	43
a. Les acteurs publics	44
b. L'Institut International de Recherche Anti Contrefaçon de Médicaments (IRACM)	46
c. Les organisations professionnelles	46
d. Les entreprises.....	47
II. Projet de sérialisation en Europe	48

1. Principe de la sérialisation	49
a. Fonctionnement	49
b. Impacts sur les acteurs de la chaine logistique du médicament	51
c. Ecosystème autour du projet de sérialisation	57
d. Bénéfices de cette traçabilité par la sérialisation sur la supply chain	58
III. Exemples de systèmes de sécurisation du circuit du médicament dans le reste du monde	59
1. Les USA et le Pedigree	59
2. La Chine et la traçabilité du médicament sur son marché.....	60
3. Les initiatives sur le continent africain.....	61
IV. Autres moyens de sécurisation du circuit du médicament pour lutter contre la contrefaçon	61
1. Utilisation d'éléments de marquage permettant l'authentification	61
a. Marquages visibles	61
b. Marquages invisibles	62
2. Utilisation de l'IoT dans la traçabilité.....	62
3. Utilisation de la blockchain	63
 Conclusion.....	 67
Annexes	69
Table de illustrations	77
Références bibliographiques	79

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

CAP : Centrale d'achat pharmaceutique

CFDA : China Food and Drug Administration

CIP : Code Identifiant de Présentation

CIP : Club Inter-Pharmaceutique

CMO : Contract Manufacturing Organization

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

CSRP : Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique

DGS : Direction Générale de Santé

EAASM : Alliance Européenne pour l'Accès à des Médicaments Sûrs

EAEPC : European Association of Euro-Pharmaceutical Companies

EFPIA : Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques

EMVO : European Medicine Verification Organization

EMVS : European Medicine Verification System

ERP : Enterprise Resource Planning

FDA : Food and Drug Administration

FMD : Falsified Medicine Directive

FNVS : France National Verification System

FSPS : Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France

GIRP : European Healthcare Distribution Association

GMS : Grandes et Moyennes Surfaces

INPI : Institut National de la Propriété Industrielle

IOT : Internet of Things

IRACM : Institut International de Recherche Anti Contrefaçon de Médicaments

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LGO : Logiciel de Gestion en Officine

NFC : Near Field Communication

OCLAESP : Office Centrale de la Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OTC : « Over The Counter »

PGEU : Pharmaceutical Group of the European Union

PUI : Pharmacie à Usage Interne

QI/QO/QP : Qualification de l'Installation/Opérationnelle/des Performances

RFID : Radio Frequency Identification

SRA : Structure de regroupement à l'achat

UDGPO : Union des Groupements de Pharmaciens d'Officine

USPO : Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine

Introduction

Le terme de « répartiteur » pour désigner les grossistes assurant l'approvisionnement des officines en médicaments apparaît en 1920. Depuis, le cadre réglementaire a fait évoluer le circuit de la distribution du médicament en France, mais les nouveaux modes de consommation notamment liées au digital tendent à faire évoluer davantage ce milieu. Les acteurs du circuit du médicament, des industries pharmaceutiques produisant les médicaments aux pharmaciens d'officines les délivrant, doivent adapter leur logistique pour répondre à ces nouveaux besoins.

La révolution de la vente en ligne des produits de consommation n'est cependant pas sans risque sur la santé publique lorsqu'il s'agit d'écouler des contrefaçons de médicaments et autres médicaments potentiellement dangereux sur Internet. Ce marché parallèle représente aujourd'hui une réelle menace pour le patient et pour le milieu de l'industrie pharmaceutique.

Pour répondre à ces problématiques, le challenge aujourd'hui de la pharmacie se situe au niveau de la logistique : assurer une visibilité en temps réel et une traçabilité à chaque étape du circuit du médicament pour sécuriser la chaîne du médicament depuis sa fabrication jusqu'à sa dispensation au patient final.

La sécurité du patient et la protection contre les produits issus de la contrefaçon sont des éléments qui ont motivé le développement de la traçabilité des médicaments par la sérialisation.

Cette thèse aborde la distribution du médicament au travers d'un état des lieux en France du circuit du médicament, des nouvelles tendances et modes d'achat du médicament en Europe, de leurs conséquences réglementaires et opérationnelles sur la logistique pharmaceutique dans le monde, et des innovations technologiques au service de la traçabilité du médicament.

Cette thèse s'articulera selon deux grandes parties. D'abord un état des lieux de la distribution du médicament ainsi que les tendances de celle-ci en France et en Europe. Puis, les enjeux actuels et les impacts de l'évolution de la distribution du médicament sur la logistique pharmaceutique (de l'industrie du médicament à

l'officine) en présentant notamment le projet européen de la sérialisation (ses enjeux en France) et brièvement les alternatives innovantes dans la sécurisation et la traçabilité du médicament qui existent dans le monde.

Partie I : Les grandes tendances dans la distribution du médicament en France et en Europe

I. Etat des lieux des acteurs de la distribution du médicament en France

Il existe plus de 20 000 références de médicaments dont près de 8 000 spécialités. Dans ces conditions, le pharmacien ne peut pas disposer de l'ensemble des médicaments existants dans son officine et doit donc avoir recours à différents canaux de distribution. Le paysage français de la distribution en gros du médicament est partagé historiquement entre différents acteurs.

- Les laboratoires fabricants qui peuvent approvisionner directement les officines mais surtout les pharmacies des établissements de santé (pharmacies à usage interne).
- Les grossistes-répartiteurs sont quant à eux les principaux fournisseurs (pour près de deux tiers de la distribution) des pharmacies et dans une moindre mesure des établissements de santé. Ils sont propriétaires de leurs stocks.
- Les dépositaires assurent pour le compte des laboratoires qui en ont recours leur logistique de distribution (majoritairement vers les établissements de santé).

La distribution au détail se fait ensuite par les pharmacies qui achètent les médicaments, soit directement auprès des grossistes répartiteurs, soit auprès des fabricants (producteurs de médicaments) ou de leurs dépositaires (logisticiens, acteurs de la distribution de médicaments pour le compte de laboratoires fabricants). Ils s'approvisionnent aussi auprès des exploitants (acteurs se consacrant à des opérations notamment de ventes de médicaments dont soit ils détiennent l'AMM, ou Autorisation de Mise sur le Marché, ou soit pour le compte du propriétaire de cette AMM).

En parallèle, depuis 2009, les pharmacies ont la possibilité de mutualiser leurs achats *via* des centrales d'achats pharmaceutiques ou des structures de groupements de pharmacies.

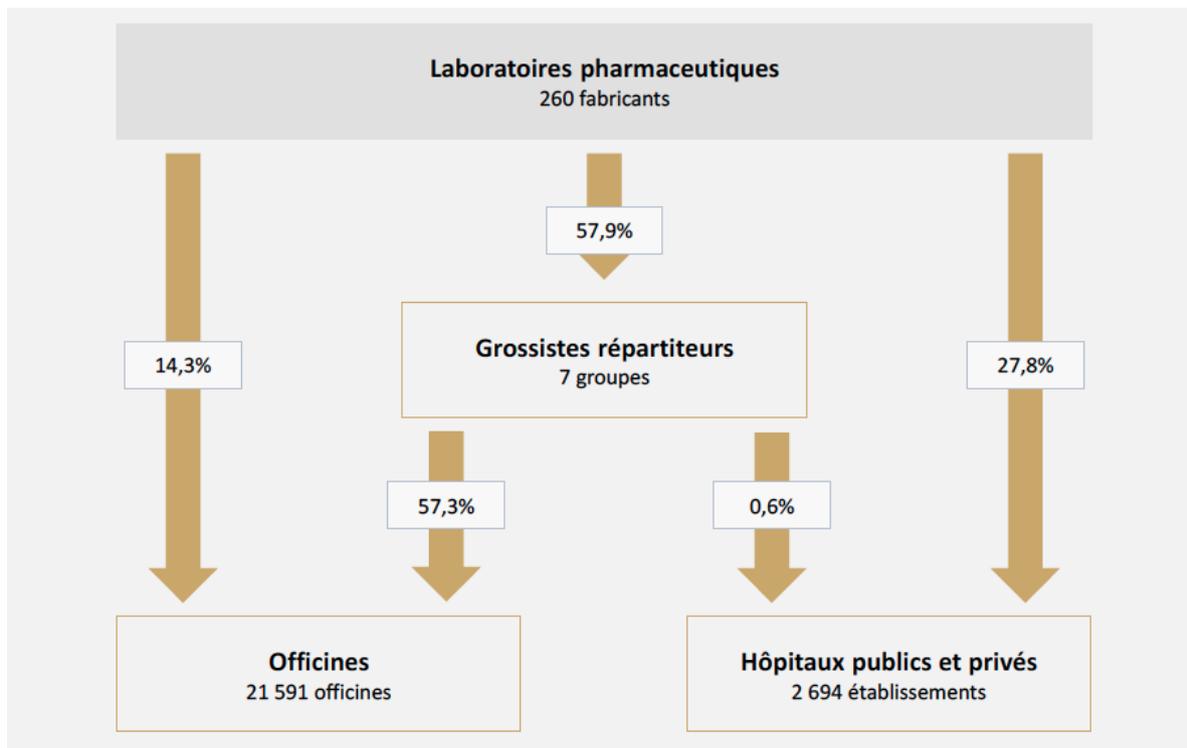


Figure 1 : Circuit de distribution du médicament en France (unité : part en % d'unités vendues)¹

Les établissements de santé disposent de PUI (pharmacies à usage interne) qui s'approvisionnent pour 95%² de leurs médicaments directement auprès des laboratoires, de leurs dépositaires ou exploitants par une procédure d'appel d'offre réglementée.

Enfin, notons que la vente en ligne de médicaments est très réglementée en France et n'est possible uniquement que par le biais d'un site Internet autorisé par une agence régionale de santé (ARS).

1. Les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires pharmaceutiques fabriquent et vendent des médicaments aux grossistes répartiteurs, aux établissements de santé (pharmacies à usage intérieur) mais aussi aux pharmacies. Ils assurent donc par eux-mêmes ou par l'intermédiaire de leurs dépositaires une partie de la distribution de leurs produits.

Les pharmacies d'officine achètent alors et stockent les produits par leurs propres moyens, cela leur permet entre autre de récupérer la marge du grossiste.

La vente directe est fortement utilisée sur le marché hospitalier. Les génériqueurs ont facilement recours à la vente directe, en lien avec le droit de substitution dont disposent les officines depuis 1999.

2. Les grossistes répartiteurs

L'exercice des grossistes répartiteurs en France est régi par un « guide des bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain » (lui-même encadré par un règlement européen). Son application est surveillée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament).

Ce guide des BPD (bonnes pratiques de distribution) garantit l'assurance qualité des opérations du grossiste répartiteur et par conséquent du médicament livré et dispensé en pharmacie. Il décrit les principes fondamentaux d'organisation générale de gestion de la qualité, de gestion du personnel, des locaux et des équipements. Il précise aussi les conditions de réalisation de certaines activités propres à la distribution (approvisionnement, stockage, colisage, transport...).

Les BPD sont également applicables aux fabricants, aux exploitants, importateurs, dépositaires et à tout établissement pharmaceutique ayant des activités de distribution de médicaments.

Les grossistes répartiteurs ont des obligations de service public :

- Détention de 90 % des références de médicaments existants
- Détention d'un stock d'au moins deux semaines de vente
- Capacité de livraison en 24h de toute pharmacie de son secteur
- Service à toutes les officines de pharmacie qui en font la demande dans leur territoire d'activité déclaré
- Direction par un pharmacien responsable (et d'un ou plusieurs pharmaciens délégués ou assistants)

a. Les full-liners

Les « full-liners » sont les acteurs clés du marché français :

- OCP Répartition (groupe allemand Celesio)
- CERP Rouen (groupe Astera)
- Alliance Healthcare (groupe américain Walgreens Boots Alliance)
- CERP Rhin-Rhône-Méditerranée
- Phoenix Pharma (groupe allemand Phoenix Pharmahandel)
- CERP Bretagne Atlantique
- Sogiphar

Au nombre de 7 (et près de 200 établissements³), ils représentent 97,5%⁴ du marché et proposent une offre très élargie de services et de produits. Le leader, OCP, détient environ 32%⁵ des parts de marché, suivi de CERP Rouen et Alliance avec près de 20% des parts de marché chacun.

Ils achètent aux laboratoires pharmaceutiques ou à leurs dépositaires, constituent un stock et sont en mesure par leur réseau développé d'assurer des livraisons pluriquotidiennes pour toutes les spécialités disponibles. Ils garantissent l'intégrité et la stabilité des spécialités pharmaceutiques au cours de leur stockage et de leur acheminement en pharmacie.

Pour assurer une réactivité à la demande, les grossistes répartiteurs ont développé un réseau important d'agences et des moyens logistiques adaptés pour piloter et gérer les flux, maîtriser les coûts logistiques, optimiser la traçabilité des produits et éviter les ruptures d'approvisionnement de médicaments. Les pharmacies travaillent généralement avec un grossiste-répartiteur principal mais il n'est pas rare que certaines d'entre-elles collaborent avec plusieurs grossistes complémentaires.

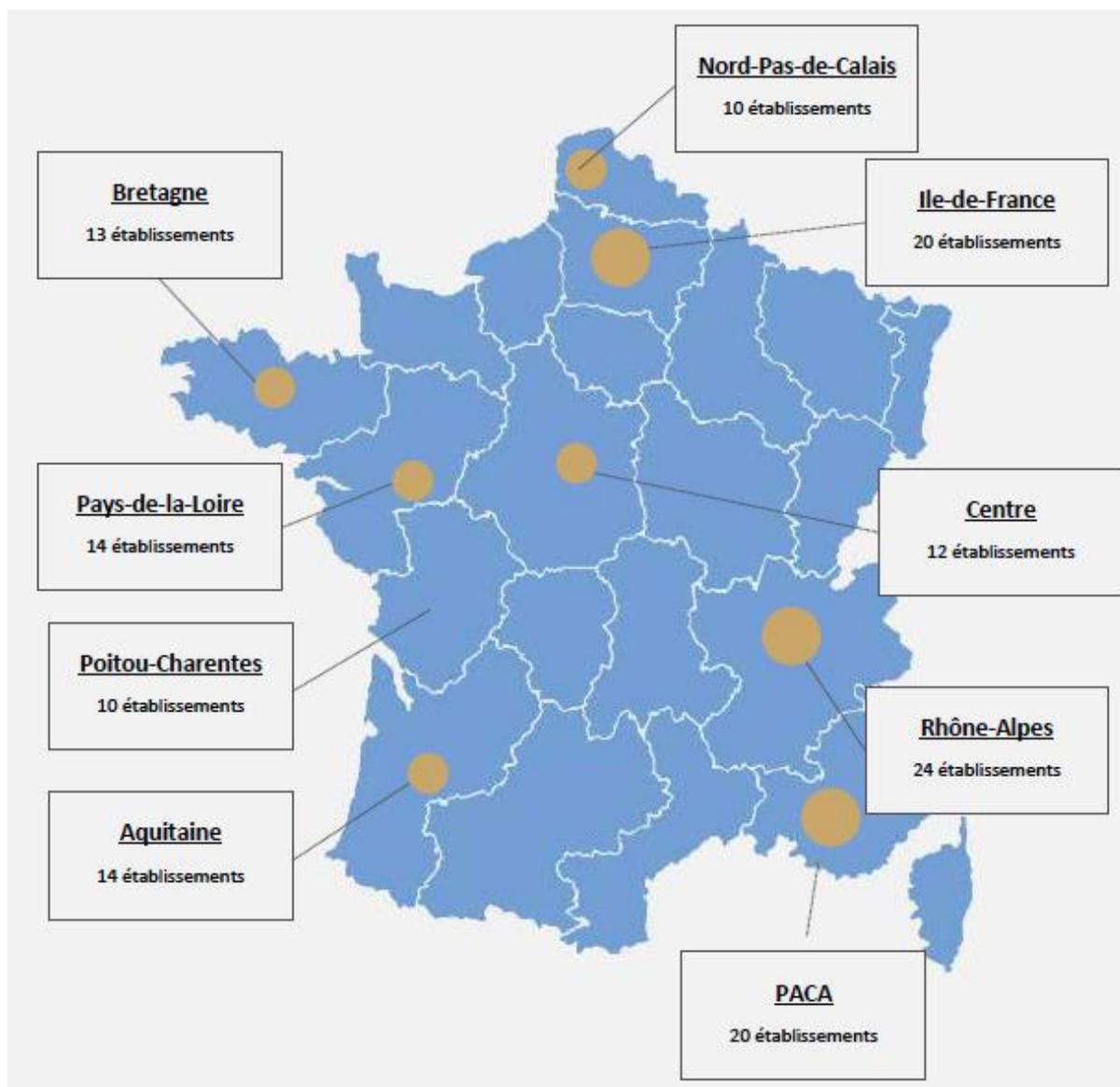


Figure 2 : La répartition géographique des établissements des grossistes répartiteurs en France⁶

La baisse du prix des médicaments a impacté ces derniers temps la rentabilité des grossistes répartiteurs et a entraîné un élargissement de leurs activités. Ces derniers ont en effet dû se diversifier dans des activités annexes à la répartition : services aux pharmaciens d'officine (solutions d'optimisation de la gestion d'une officine, solutions « clés en main », solution de digitalisation de l'officine, logiciels), création de centrales d'achat, services aux laboratoires pharmaceutiques, offre de dépositaire, vente de produits sous marque propre...

OCP répartition a lancé en 2017 Link®, une plateforme digitale (accessible via ordinateur, tablette et même smartphone) aidant le pharmacien à la gestion de sa pharmacie, notamment à l'organisation de l'activité et de l'équipe, à la comparaison des prix de la concurrence et à la réponse aux nouveaux usages des clients.

Phoenix pharma propose depuis 2017 aux pharmaciens des formations (à la vaccination notamment).

b. Les short-liners et regroupements de pharmacies

Les « short-liners » en nombre plus important mais assurant une faible part de marché fonctionnent sur un tout autre modèle. Ils concentrent leur activité sur les produits à très forte rotation, et sont en mesure de proposer des remises plus élevées aux pharmaciens. La fréquence de livraison est quant à elle moins élevée que celle des full-liners (plusieurs fois par mois).

Ce sont des petits acteurs pour la plupart créés par des groupements de pharmacie dans le but de mutualiser les commandes entre officines au sein du même groupement. Les pharmacies se sont associées en groupements (pour la première fois en 1968 avec le groupement Giphar) dans une logique de négociation auprès des laboratoires pharmaceutiques, ou des grossistes-répartiteurs. Le but est de compenser la baisse de prix des médicaments remboursables et ainsi d'augmenter leur marge. Le principe est que le pharmacien adhère à un groupement et en contrepartie il se voit la possibilité de s'approvisionner auprès de la plateforme d'achat dudit groupement, qui a négocié les prix auprès du fournisseur. Le groupement obtient alors des remises importantes sur les médicaments OTC, les produits de parapharmacies, le matériel médical et les médicaments génériques.

Les groupements depuis se sont diversifiés et proposent aussi des solutions d'accompagnement à la gestion de l'officine, de formation du personnel, etc.

c. Les structures de regroupement à l'achat (SRA) et centrales d'achat pharmaceutique (CAP)

Apparus en 2009, les structures de regroupement à l'achat permettent aux pharmaciens d'acheter en commun sans avoir besoin d'adhérer à un groupement.

Les SRA fonctionnent de 2 manières :

- Soit elles négocient auprès des laboratoires qui facturent et livrent directement et individuellement les pharmacies

- Soit elles négocient et passent commandes auprès des laboratoires, qui facturent la SRA qui elle-même refacture ses membres

Les SRA n'ont le droit d'acheter que des médicaments non-remboursables pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine en vue de leur distribution en gros. La SRA ne peut pas stocker de médicaments par elle-même mais peut le faire par l'intermédiaire d'une centrale d'achat pharmaceutique (CAP).

Ces structures fonctionnent après autorisation d'ouverture par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) et sont sous la responsabilité d'un ou plusieurs pharmaciens responsables. Les centrales d'achat négocient, achètent, stockent et livrent des médicaments non-remboursables ainsi que des médicaments OTC, de parapharmacies et cosmétiques auprès des pharmacies adhérentes. A l'inverse des structures de regroupement d'achat, les centrales d'achat réalisent des profits afin d'assurer leur fonctionnement.

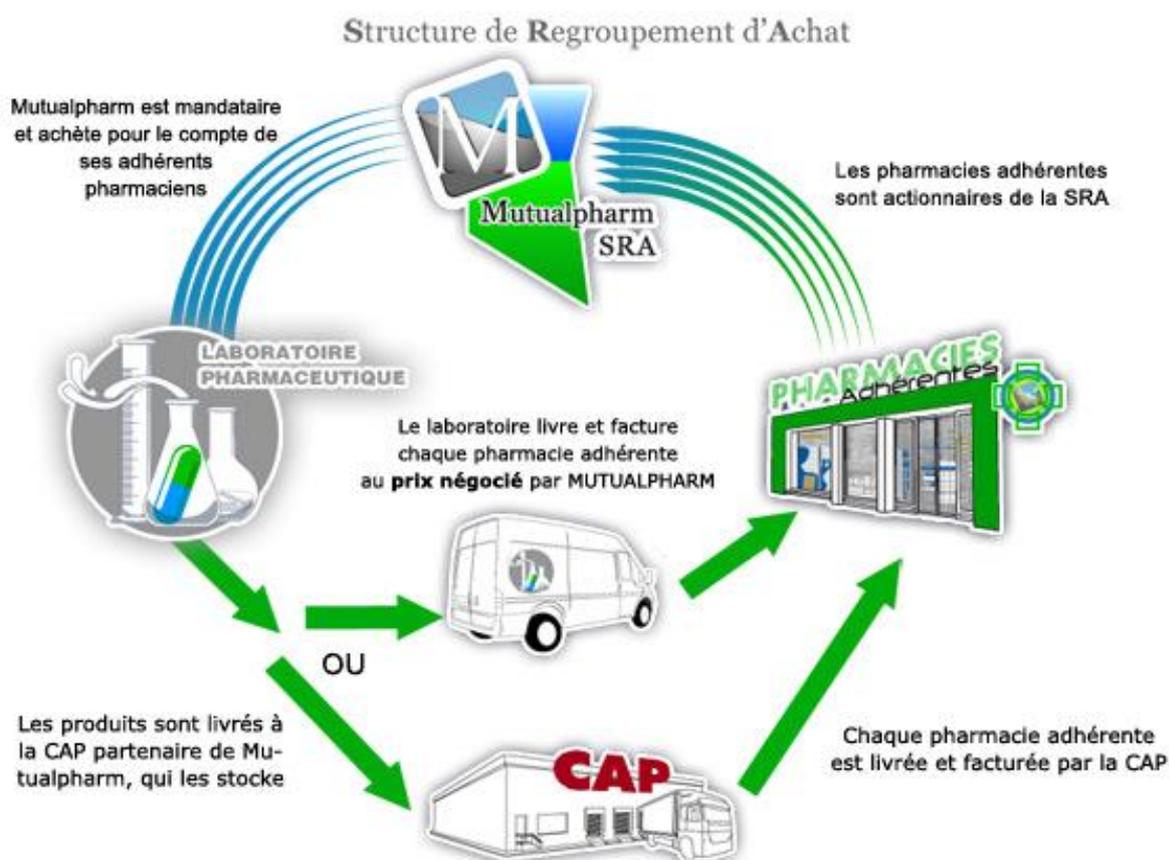


Figure 3 : Fonctionnement général de la structure de regroupement d'achat en partenariat d'une centrale d'achat (selon Mutualpharm)⁷

3. Les dépositaires

Les dépositaires sont des prestataires logistiques (3PL) faisant l'intermédiaire entre le laboratoire et le client (officine, établissement de santé) et se livrent à des opérations logistiques. Ils assurent pour le compte d'un laboratoire, mais plus souvent de plusieurs laboratoires ou exploitants, le stockage (après réception) des produits pour leur distribution dans les meilleures conditions de transports et en l'état, ils assurent également une traçabilité intégrale.

Les dépositaires ne sont pas propriétaires de leur stock, ils sont mandatés par les laboratoires pour un secteur géographique défini et pour des prestations contractualisées.

Ils peuvent également être utilisés par les laboratoires comme stock de sécurité.

Parmi les plus connus en France, il y a CSP, Movianto (filiale de OCP Répartition), Alloga (appartenant à Walgreens Boots Alliance, le même groupe qu'Alliance Healthcare répartition), Arvato Healthcare, Eurodep.

4. Les exploitants

Les sites exploitants se livrent à des opérations d'exploitation de médicaments dont soit ils détiennent l'AMM ou soit ils exploitent cette AMM pour le compte d'un autre titulaire. Ces activités concernent des opérations commerciales de ventes en gros ou de cession à titre gratuit, de pharmacovigilance et suivi de lot (ainsi que de retrait de lot au besoin), d'information et de publicité.

II. Les nouveaux modes de distribution du médicament

La digitalisation du commerce, et plus généralement la tendance à l'« omni-canalité » (traduit comme le point de rencontre entre le canal digital et le monde physique), progressent dans tous les secteurs du retail.

On observe une révolution et un bouleversement du système : les nouvelles technologies envahissent les points de ventes. Le consommateur d'aujourd'hui dispose d'une multitude de point de contacts (web, réseaux sociaux, TV, smartphone...). De nouveaux modèles e-commerce meurent et d'autres naissent chaque jour.

Depuis peu, des nouveaux modes de distribution du médicament émergent en France et en Europe (à des vitesses différentes suivant les pays).

1. Le commerce digital

a. Définition

Le e-commerce, ou commerce électronique, correspond à l'ensemble des transactions commerciales (achat de biens ou de services) effectuées à distance par le biais de l'utilisation d'interfaces électroniques et digitales, que ce soit à destination du consommateur (en BtoC) ou des professionnels (en BtoB) ou encore entre consommateurs eux-mêmes (CtoC). Il concerne essentiellement les opérations commerciales effectuées sur internet à partir d'un ordinateur, smartphone (le m-commerce étant une composante du e-commerce), tablette, console etc. ou tout appareil électronique bénéficiant d'une connexion internet. Le commerce électronique est devenu aujourd'hui le principal canal de vente à distance, remplaçant la vente par correspondance.

Le marché mondial du e-commerce est évalué à 1 800 milliards d'euros en 2017⁸ et à plus de 81 milliards d'euros en France⁹.

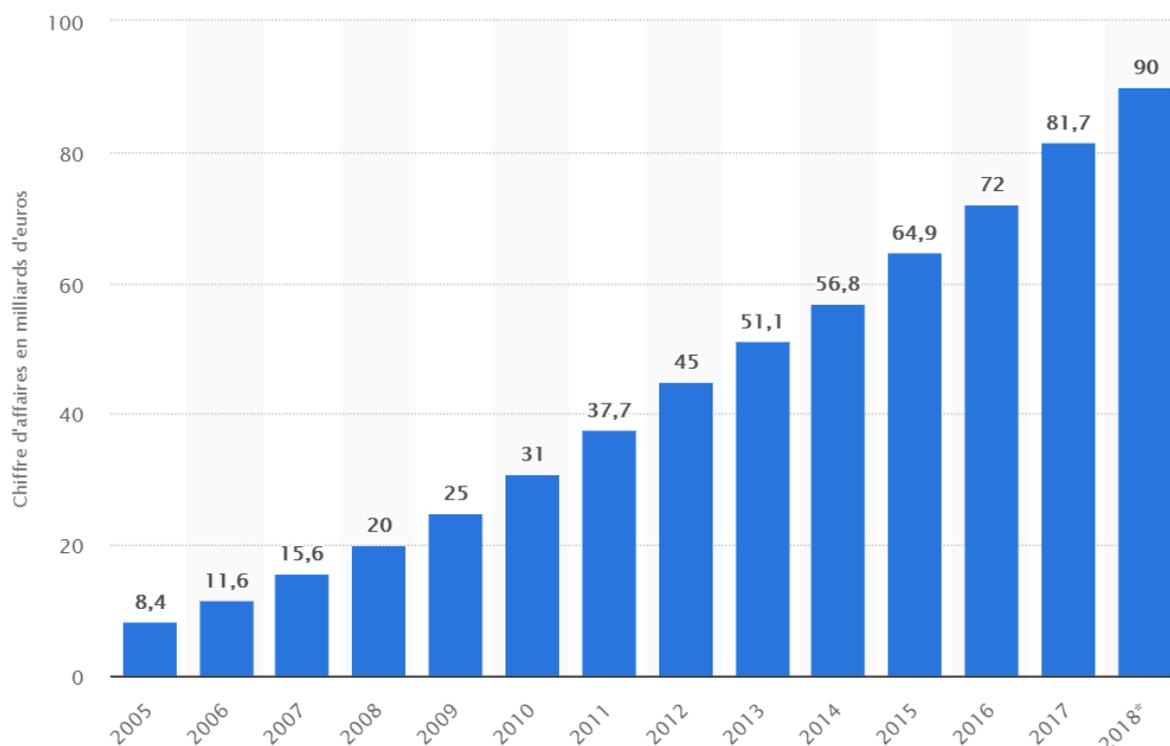


Figure 4 : Evolution du chiffre d'affaires annuel du e-commerce en France de 2005 à 2018 (en milliards d'euros)¹⁰

b. Les déterminants des tendances actuelles

- Tendances comportementales et évolutions des profils consommateurs

Facilité de paiement en ligne, achat en 1 click, livraison à domicile, référencement, personnalisation... la vente en ligne est devenue une véritable stratégie pour les acteurs. Cette révolution digitale influence le comportement du consommateur.

Cette tendance est d'abord née de la globalisation des marchés, de la digitalisation du parcours client, de la facilité d'accès à l'information et progrès technologiques mais également et surtout de la demande des consommateurs elle-même. Le consommateur d'aujourd'hui est exigeant et désire tout et tout de suite, il privilégie désormais l'envie de nouveauté, la recherche d'expériences et le plaisir. Il est également capable de communiquer, exprimer son avis, veut être écouté et veut que son avis soit pris en compte. La communication est désormais bilatérale entre le consommateur et l'entreprise.

- Les modèles du e-commerce

On distingue différents modes relatifs au e-commerce :

- L'achat en ligne et livraison à domicile

Ce mode, plus couramment utilisé, consiste à acheter un produit en ligne et à le faire livrer par un transporteur à l'adresse indiquée (domicile, lieu de travail, point de relais...) et parfois aux jours et heures indiquées sur rendez-vous. Il est aujourd'hui possible de réceptionner la commande passée sur certains sites marchands le jour même.

- Le click and collect (ou "click and pick up" ou "reserve and collect" ou "reserve on line buy on site" ...)

Ce mode d'achat consiste en la réservation de produits en ligne, l'achat et le retrait en magasin physique. Cette solution permet notamment au commerçant d'avoir de la visibilité sur le net, de concurrencer les nombreux acteurs de e-commerce, de proposer des produits complémentaires ou services après discussion en boutique, de fidéliser sa clientèle. Le click and collect permet au consommateur de se sentir privilégié, d'économiser d'éventuels frais de livraison, de recevoir des conseils, services et produits complémentaires auxquels il n'aurait pas pensé. Ce mode implique une organisation logistique pour le commerce.

- Le Web-to-store

Ce mode décrit le comportement du consommateur qui se renseigne sur internet avant d'aller faire son achat en point de vente physique. Cela lui permet notamment de conforter son choix, de s'acquitter des frais de livraison, d'essayer le produit en magasin et de bénéficier de conseils. En revanche, cela demande au commerçant d'assurer une visibilité sur internet.

Même si le domaine pharmaceutique fait encore figure d'exception, il n'est pas épargné par cette tendance du commerce digital, particulièrement en ce qui concerne la parapharmacie. Le marché européen se développe à vitesse considérable depuis quelques années.

2. La vente en ligne dans le domaine pharmaceutique et parapharmaceutique en France et en Europe

a. Les barrières

- Cadre juridique et légal en France et en Europe

Si le marché de la pharmacie au sens large a mis autant de temps avant de franchir le cap du e-commerce, c'est notamment en raison de nombreuses contraintes réglementaires, plus ou moins fortes selon les produits.

Au sein du périmètre pharmaceutique, on distingue deux grandes catégories :

- Les produits soumis à une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM en France), avec un distinguo supplémentaire selon qu'ils soient avec prescription obligatoire, ou sans prescription obligatoire (OTC)
- Les produits non soumis à une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (produits de parapharmacie, compléments alimentaires...)

En Europe, pour cette seconde catégorie, il n'existe pas de contrainte particulière concernant la vente en ligne. Ces produits peuvent aussi bien être distribués par des pharmacies et parapharmacies en ligne que par des sites e-commerce généralistes (par exemple de grandes surfaces comme Leclerc avec leur plateforme parapharmacie.Leclerc).

En revanche, comme illustrée par la carte en annexe 1, la vente en ligne de produits soumis à AMM reste très encadrée, de par la différence des cadres réglementaires selon les pays. Il est possible de décomposer le paysage en différentes catégories d'acteurs :

- Dans la majeure partie des états européens, dont la France, la vente en ligne n'est autorisée que via les sites internet rattachés à une officine physique, excluant donc les « pure players » et autres sites généralistes
- Cette vente se limite également souvent aux seuls produits OTC, excluant les produits à prescription obligatoire

Les Pays-Bas et le Royaume-Uni font ici figure de seules exceptions puisqu'ils autorisent la vente de tous les médicaments, sans nécessité de rattachement aux officines physiques.

En France, des freins supplémentaires permettent d'expliquer l'arrivée tardive du e-commerce dans la pharmacie et les difficultés rencontrées par les « pure players » étrangers pour se lancer sur le marché français : le positionnement historique des pharmacies comme unique distributeur de médicaments, le besoin des consommateurs d'obtenir les conseils de leur pharmacien, la pression exercée par les groupements de pharmacies sur les instances réglementaires pour limiter la vente en ligne de médicaments et les prix très bas des médicaments.

Également en France, il est possible depuis 2013 de vendre des produits (de pharmacie et parapharmacie) sur internet à condition de disposer d'une pharmacie ou parapharmacie physique.

S'ajoutent aussi d'autres conditions¹¹ :

- « La création et l'exploitation d'un site Internet de vente de médicaments sont réservées aux pharmaciens.
- Le site doit être adossé à une officine de pharmacie physique.
- Seuls les médicaments non soumis à prescription obligatoire peuvent être vendus sur Internet.
- Cette nouvelle modalité de dispensation des médicaments relève de l'entière responsabilité du pharmacien, qui devra l'exercer dans le respect des règles de déontologie applicables à l'officine de pharmacie et de bonnes pratiques de dispensation.
- La création du site internet de vente de médicaments par la pharmacie est soumise à autorisation de l'agence régionale de santé (ARS) dont dépend la pharmacie.
- L'Ordre national des pharmaciens tient à jour la liste des sites autorisés et la met à la disposition du public sur son site internet. »

De plus, les pharmacies en ligne sont soumises aux mêmes règles relatives à la publicité des officines. Il n'est pas possible de faire de la publicité ou communiquer au sujet de la pharmacie physique et virtuelle.

- Barrières comportementales

En plus de la réglementation, d'autres barrières apparaissent au développement de la vente en ligne en pharmacie. Il est tout d'abord légitime de penser que le consommateur a besoin du pharmacien dans son achat de produits (OTC ou parapharmacie). Internet ne peut pas remplacer le pharmacien.

D'autre part, lorsqu'il s'agit d'un besoin urgent (besoin d'antalgique par exemple), il y a une notion d'immédiateté du produit, difficilement réalisable d'un point de vue logistique avec le canal digital.

D'autre part, le coût de livraison associé à la commande de produit en ligne peut repousser le consommateur.

Enfin, le maillage officinal en France notamment offre la possibilité (particulièrement en zone urbaine) d'accéder relativement facilement à une pharmacie.

- b. Catégories d'acteurs présents en France dans la vente en ligne de médicaments sans prescription obligatoire et de produits de parapharmacie

La France est au 3^{ème} rang Européen de vente en ligne¹² (au sens large). Son marché est en pleine croissance et compte près de 37 millions de consommateurs achetant activement en ligne¹³.

Malgré les différentes barrières évoquées précédemment, le marché de l'OTC en ligne suit la tendance du commerce en ligne. Il représente en France 23 millions d'euros en 2017 et affiche une croissance de +58% entre 2016 et 2017¹⁴. 50% des « shoppers » français en ligne achètent déjà des produits OTC et compléments alimentaires en ligne¹⁵.

Avec un marché total en France d'un peu plus de 129 milliards d'euros¹⁶, le marché de l'OTC et des produits de parapharmacie représente une aubaine pour le e-

commerce. Nous pouvons supposer que la vente en ligne dans ce secteur devrait connaître un développement certain.

Aujourd'hui, ce paysage du marché de la vente en ligne en pharmacie se décompose en France en différentes catégories d'acteurs.

- Les sites internet rattachés à une pharmacie physique

Cette catégorie regroupe les pharmacies qui proposent via leur plateforme en ligne des produits de parapharmacie et de l'OTC. Ces pharmacies sont soit indépendantes (comme par exemple la Pharmacie Monge à Paris, qui dispose d'un site de vente en ligne) ou des pharmacies appartenant à un groupement de pharmacies (enseigne Lafayette par exemple, ou Pharmavie qui disposent de leurs propres plateformes pour proposer des produits de parapharmacie et promouvoir leur marques propres). On compte 561¹⁷ pharmacies disposant d'un site internet fin 2018.

A titre d'exemple, la pharmacie de la Grâce de Dieu à Caen est la première pharmacie en France à s'être lancée (en 2012) dans le commerce digital du médicament sur le territoire français.

- Les sites internet rattachés à une parapharmacie physique

Cette catégorie concerne les parapharmacies physiques proposant un service de vente en ligne de leurs produits de parapharmacie. La chaîne de parapharmacie Pharmashop propose via son site internet un service de vente en ligne de ses produits.

- Les parapharmacies appartenant aux groupes de GMS (grandes et moyennes surfaces)

Les grands distributeurs tels que Auchan, Leclerc, Carrefour etc. ont développé leur réseau de parapharmacies. Certains proposent également un service de vente en

ligne de leurs produits parapharmaceutiques. Le groupe Leclerc par exemple s'est doté d'un service de vente en ligne et de click&collect.

- Les « pure-players »

Certains acteurs font de la vente en ligne leur cœur de métier. Le français Santédiscount, un des leaders Européens, s'est spécialisé dans la vente en ligne de produits de parapharmacie et propose quelques produits OTC. Le site hollandais Shop-apotheke.com (Shop-pharmacie.fr en France) ou encore le belge Newpharma proposent des médicaments OTC.

- Les market place

Ces plateformes servent de relais entre les établissements physiques et le consommateur. En quelque sorte, elles assurent un rôle de courtier entre le réseau officinal et le client final.

1001pharmacies.com, n°1 de la parapharmacie en ligne en France, met à disposition sur leur plateforme en ligne le catalogue en produits parapharmaceutiques de nombreuses pharmacies françaises auprès des consommateurs. Cette plateforme auparavant commercialisait également des médicaments mais a été contrainte de renoncer à cette activité au profit de la vente de produits de parapharmacie exclusivement, suite à un procès intenté en 2014 par le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens.

Pharmarket.com est un réseau de pharmacies de vente en ligne de médicaments OTC ainsi que des produits de parapharmacie. Son mode de fonctionnement est similaire à la plateforme précédemment décrite, elle met en ligne le catalogue produits des nombreuses pharmacies présentes dans son réseau. Cette plateforme est actuellement la seule plateforme de market place autorisée par les autorités de santé mais est tout de même dans le viseur de l'UDGPO (Union des Groupements de Pharmaciens d'Officine) qui remet en cause sa légalité.

- Les généralistes

Comment ne pas citer le géant Amazon qui commercialise en France des produits de parapharmacie (ainsi que des compléments alimentaires) et même des médicaments OTC outre atlantique. En effet, à titre d'illustration, Amazon obtient en 2017 des licences pour vendre des médicaments sur prescription dans 12 états des Etats-Unis¹⁸ et rachètent la start-up PillPack en 2018 pour environ 1 milliard de dollars¹⁹ (estimation), start-up spécialisée dans la livraison de médicaments à domicile. Ce rachat entraîna instantanément une chute de près de 10% des actions en bourse des géants de la distribution pharmaceutiques américains (Walgreens Boots Alliance, CVS Health, Rite AID)²⁰.

Au Japon, Amazon s'est associé avec deux chaînes de pharmacie dans le but de développer la vente en ligne de médicaments.

En Allemagne, des pharmacies en ligne peuvent proposer sur la plateforme d'Amazon des médicaments d'automédication. En France, seuls des produits de parapharmacie peuvent être mis en vente par les pharmacies sur la plateforme d'Amazon.

Cdiscount.com en France dispose également d'une rubrique de parapharmacie.

3. Exemples de quelques pure players leader en Europe et en France

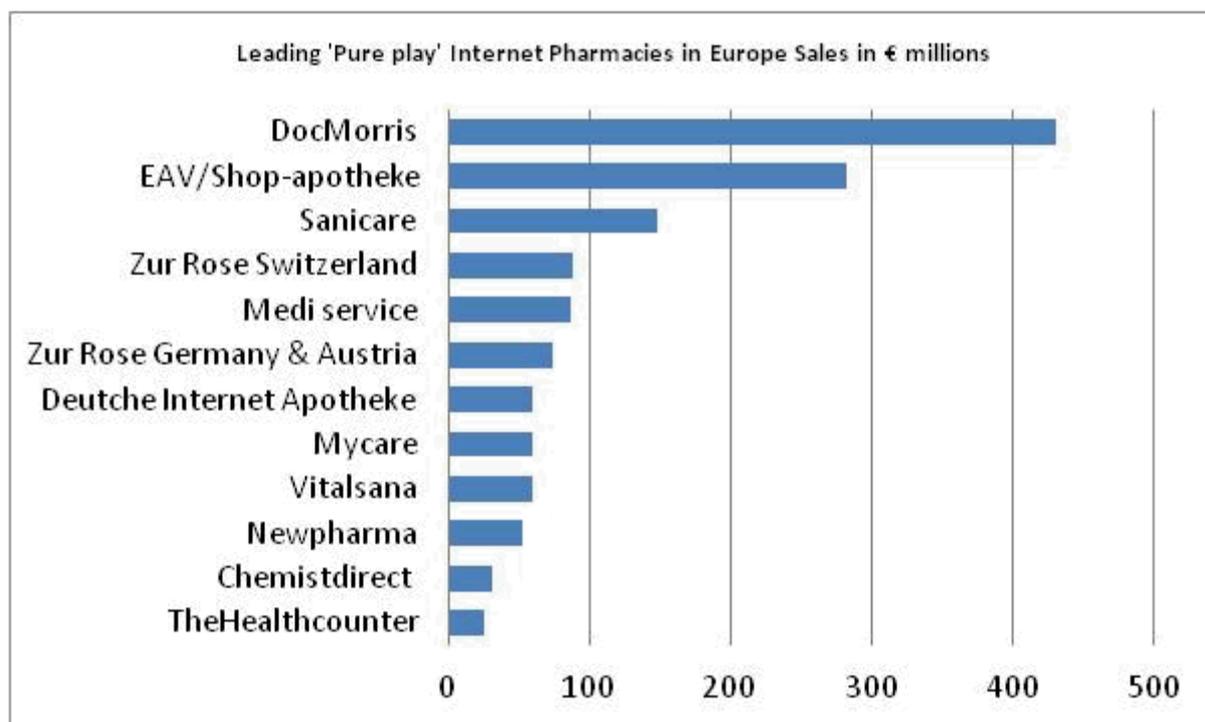


Figure 5 : Leaders européens de la vente en ligne de produits de pharmacie et de parapharmacie en 2016 (CA en millions d'€)²¹

- Shop-apotheke

Avec un chiffre d'affaire de 250 millions d'euros en 2017 (et quasiment le double par rapport à 2015), l'allemand Shop-apotheke créé en 2001 s'impose en leader dans le secteur de la pharmacie en ligne.

Il propose 8 sites de e-commerce (sous le nom de domaine shop-apotheke, shop-pharmacie ou encore farmaline) pour couvrir l'Europe et s'adapte aux législations propres à chaque pays. Il permet notamment la vente de médicaments sur prescription en Allemagne. Concernant la France, la plateforme shop-pharmacie.fr commercialise des produits de parapharmacie et des médicaments en vente libre (OTC).

La croissance de cet acteur est une conséquence de l'explosion et de la libéralisation du marché de la vente en ligne de médicaments en Allemagne.

- Santediscount.com

Santedicount est un acteur français de vente en ligne de parapharmacie. Créé par 2 pharmaciens en 2008, il s'impose en pure player français avant de développer son marché en Europe. Son chiffre d'affaire double entre 2015 et 2016 pour atteindre 30 millions d'euros²². Il développe 4 sites internet en Europe et délivre le Portugal, l'Italie, l'Espagne, le Royaume-Uni, la France et une partie de l'Europe centrale.

Son ambition en 2019 est de s'attaquer au marché russe.

En 2016, il rachète Comptoir Santé, appartenant au groupe Casino.

4. Cross border : « L'arrêt DocMorris », pierre angulaire de la vente en ligne transfrontalière de médicament en Europe

La pharmacie DocMorris était en 2003 une pharmacie hollandaise, proche de la frontière allemande. Cette pharmacie proposait un site internet de vente de médicaments et était notamment accessible aux allemands, ce qui provoqua une forte opposition de la part des pharmaciens allemands.

La Cour de Justice de l'Union Européenne fut saisie et considéra qu'un état membre de l'Union Européenne pouvait interdire ou limiter sous certaines conditions la vente par correspondance (via internet) de médicaments.

Elle interdit également la délivrance sur le marché d'un état membre de tout médicament n'ayant pas obtenu au préalable soit d'autorisation de mise sur le marché (AMM) au sein de ce même état membre, soit d'AMM communautaire, disposition consacrée par le Code Européen du Médicament.

Cette même Cour de justice admet qu'un état membre de l'Union Européenne puisse bannir la vente sur internet de médicaments soumis à prescription obligatoire.

Ainsi, seul un pharmacien est autorisé à délivrer ce médicament. A l'inverse, la vente en ligne de médicament non soumis à prescription obligatoire est autorisée.

En d'autres termes, il appartient à chaque état de l'Union de décider de l'interdiction de la vente en ligne d'un médicament non autorisé sur son territoire ou de médicament nécessitant une prescription. En revanche, il leur est également possible de s'orienter vers un système plus libéral.

Une interdiction de vente par correspondance constitue une mesure équivalente à une entrave à la libre circulation des marchandises au sens du Traité de Rome. Une entorse à cela peut en revanche être justifiée pour des raisons de santé publique.

En conséquence, si un site de vente en ligne de médicament (sans prescription médicale notamment) se livre au commerce transfrontalier, les responsables doivent s'assurer de ne mettre en vente que des médicaments autorisés dans le pays des potentiels acheteurs.

C'est ainsi que des pure players ont pu développer leurs activités dans des pays voisins. DocMorris s'est en effet appuyé sur les règles Européennes favorisant le commerce et la livraison transfrontalière pour exporter des produits en Allemagne en bénéficiant malgré tout du cadre réglementaire hollandais (plus libéral à ce sujet). De plus, les pharmacies étrangères en ligne protégées par les accords de libre-échange de marchandises entre les pays membres de l'Union Européenne ont profité du fait que les pharmacies allemandes ont l'obligation de respecter les interdictions allemandes de remises sur les médicaments remboursables sur prescription. Ainsi, ces mêmes pharmacies étrangères, dont DocMorris, ont pu proposer des prix sur le marché allemand défiant toute concurrence et ont pu s'imposer en leader.

L'acteur belge New Pharma tire profit également de la vente transfrontalière puisqu'il réalise 30% de son chiffre d'affaire en France²³.

Partie II : Enjeux actuels sur la logistique pharmaceutique

L'évolution de la distribution pharmaceutique n'est pas sans conséquence sur l'industrie pharmaceutique et a bouleversé cette industrie, l'obligeant à s'adapter aux contraintes techniques, logistiques mais également réglementaires.

La mondialisation est notamment responsable de la multiplication d'acteurs intermédiaires à l'échelle internationale entre le lieu de production d'un médicament et sa distribution. Cette chaîne logistique éclatée rend les contrôles réglementaires plus difficiles à réaliser.

D'un autre côté, l'émergence des nouveaux modèles de commerce en ligne rendent possible la distribution d'un produit à n'importe quel endroit de la terre et à n'importe quel moment, par de nombreux canaux.

Ces évolutions complexifient profondément la logistique pharmaceutique et ne sont pas sans conséquences.

I. La contrefaçon de médicament

1. Contexte

Le e-commerce a permis de répondre aux attentes du consommateur mais a également entraîné des risques aux conséquences économiques, sociales mais surtout sanitaires.

L'OMS estime que dans le monde, 10% des médicaments circulants seraient contrefaits (ou falsifiés) et définit le faux médicament comme une imitation : « Un médicament contrefait est un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou sa source véritable. Il peut s'agir d'une spécialité ou d'un produit générique et, parmi les produits contrefaits, il en est qui contiennent les bons ingrédients ou de mauvais ingrédients, ou bien encore pas de principe actif, et il en est d'autres où le principe actif est en quantité

insuffisante ou dont le conditionnement a été falsifié. ». Ce sont donc des médicaments fabriqués dans le but de tromper (autorités, distributeurs, prescripteurs et patients) et avec l'intention de rapporter de l'argent.

Ces médicaments contrefaits peuvent contenir des substances inactives ou des principes actifs en sur- ou sous-dosage ou ne rien contenir, ils peuvent aussi contenir des excipients toxiques ou des agents de contamination et autres impuretés (aux effets néfastes voire létaux).

Le World Economic Forum évalue en 2011 le marché de la contrefaçon de médicaments à 200 milliards de dollars²⁴ et en fait le premier secteur de trafics illicites.

Au-delà des conséquences économiques, le nombre de victimes augmente considérablement. En effet, à la différence de la majorité des cas de biens de consommation contrefaits, le consommateur de contrefaçon de médicament est victime et très rarement complice. On dénombre environ 700 000 personnes mourant chaque année à cause de faux médicaments²⁵.

Ce phénomène en pleine croissance concerne aussi bien les pays développés que les pays en développement. Ce sont dans ces pays pauvres que l'on retrouve des crises sanitaires majeures comme en 2009 lorsque 84 enfants nigériens ont été tués suite à la prise d'un sirop contre la toux contenant de l'antigivre pour véhicule²⁶.

Les contrefaçons de médicaments peuvent également concerner des maladies graves avec des antirétroviraux (dans le SIDA/VIH), ou encore des antiparasitaires (dans le paludisme), ou des antibiotiques. Une étude²⁷ menée en Asie du Sud-est, dans le bassin du Mékong (Cambodge, Myanmar, Laos, Thaïlande et Vietnam) a démontré que sur 104 échantillons d'Artésunate (antipaludéen injectable) récupérés dans des pharmacies, hôpitaux et organisations non gouvernementales, 38% d'entre eux ne contenaient pas de principes actifs. Une résistance à ce traitement dans cette région précise du monde serait en partie une conséquence de la prolifération de faux traitements et responsable de nombreux décès.

D'après l'OMS, les classes thérapeutiques les plus contrefaites (selon la fréquence d'utilisation, de prescription, le niveau assez élevé de prix et la facilité de falsification) sont :

- Les traitements génito-urinaires (notamment les médicaments dans les troubles de la fonction érectile)

- Les anti-infectieux (antibiotiques, antiviraux, antiparasitaires)
- Les médicaments du système nerveux central

D'autres produits de santé sont touchés par la contrefaçon comme les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques, de parapharmacies ou compléments alimentaires...

Nous pouvons donc distinguer 3 catégories majeures de conséquences de la contrefaçon médicamenteuse :

- Menaces pour l'industrie pharmaceutique : perte de profit, perte de parts de marché des laboratoires, dégradation de l'image et de la réputation (assimilation par l'opinion publique des médicaments contrefaits faussement labellisés aux noms des laboratoires entraînant des effets néfastes et indésirables ou même sans effet ressenti)
- Menaces pour la santé du patient et la santé publique : effets directs et indirects des médicaments contrefaits (sans effets et aggravant la maladie ou provoquant de nouveaux syndromes ou entraînant des effets indésirables graves...)
- Menaces pour les systèmes de santé : les assurances santé couvrent alors des prises en charges médicamenteuses inefficaces ou subissent les surcoûts des aggravations entraînées par la prise de médicaments contrefaits

2. Internet, vecteur de contrefaçons

L'Alliance Européenne pour l'Accès à des Médicaments Sûrs (EAASM) estime en 2011 que 62% des médicaments achetés sur internet sont des contrefaçons.

Internet a en effet contribué grandement au développement d'un marché de médicaments contrefaits. La FDA (Food and Drug Administration aux Etats-Unis) a recensé entre les années 2000 et 2006 une augmentation de 800% des nouveaux cas de contrefaçons de médicament, ce qui coïncide avec l'expansion d'internet.

Les raisons pour lesquelles le consommateur peut être amené à commander son médicament sur internet et s'expose à une contrefaçon sont diverses :

- Facilité et vitesse de réception du médicament

- Pas d'embarras avec un professionnel de santé (dans le cas d'un traitement d'un trouble intime notamment)
- Confidentialité
- Appréhension que le médecin ne veuille pas prescrire le traitement souhaité
- Impression que les prix sont moins élevés

D'autres facteurs expliquent que les trafiquants utilisent facilement internet pour écouler leurs produits de contrefaçons :

- L'anonymat

Il est relativement simple pour un trafiquant de créer une pharmacie virtuelle en masquant son identité et ce, malgré les cadres réglementaires en vigueur.

- L'agilité

L'agilité et la flexibilité d'internet permettent de monter un réseau de sites convaincants et séduisants hébergés sur des serveurs localisés dans divers pays où la législation contre les contrefaçons est faible.

- Globalisation du e-commerce

La vente en ligne a révolutionné la distribution à moindre coût des produits grand public, augmentant considérablement les flux de marchandises. Il n'est pas rare que des contrefaçons de médicaments se retrouvent parmi ces flux de marchandises, notamment au milieu de produits cosmétiques et de confort.

Comme en témoigne la carte ci-après, un véritable réseau international s'est développé autour du trafic du médicament contrefait.

De la production à la distribution, l'organisation d'un trafic mondial

LES ÉTAPES DE LA CONTREFAÇON DE MÉDICAMENTS

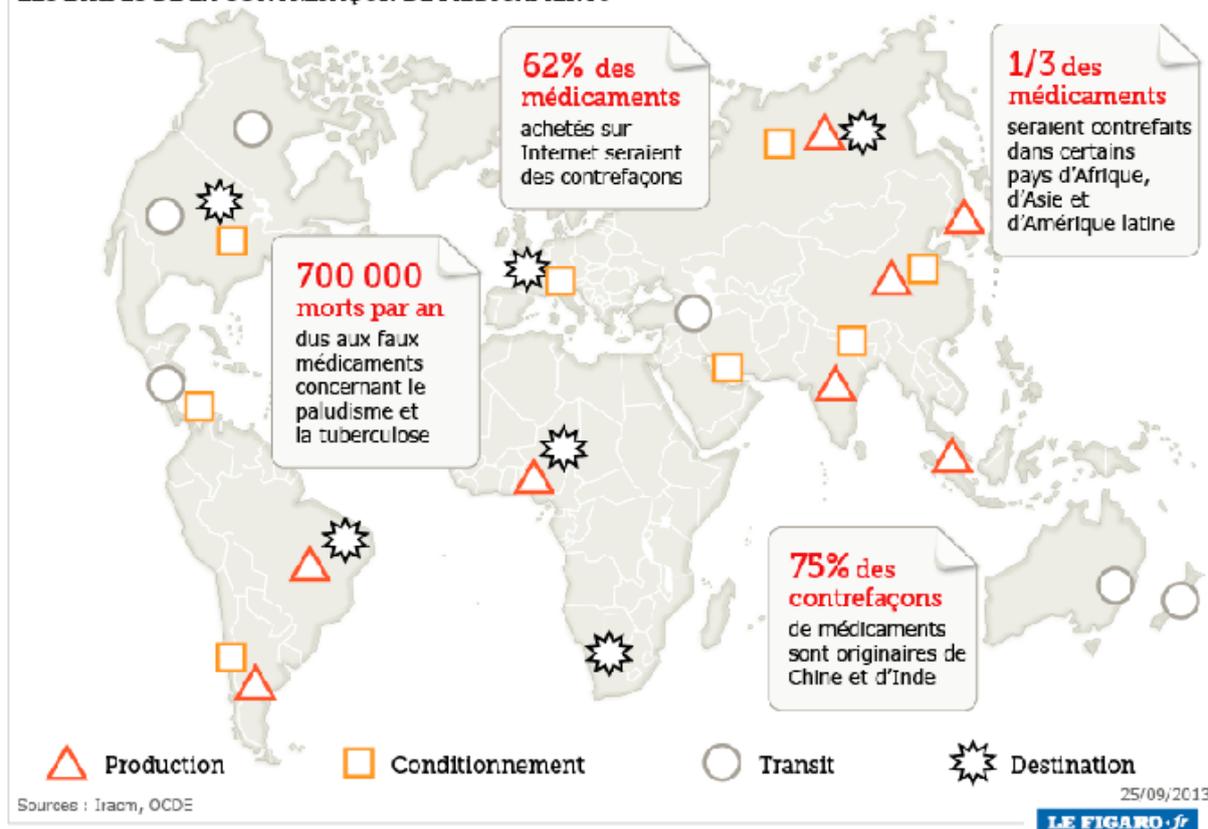


Figure 6 : Organisation du trafic mondial de la contrefaçon de médicament²⁸

3. Moyens mis en œuvre en France pour lutter contre la contrefaçon, acteurs impliqués

En France, le marché de la contrefaçon médicamenteuse représente 1,4 milliard d'euros, soit 3,7% du marché français du médicament²⁹. On estime que la plupart de ces contrefaçons pénètrent le marché français par des sites internet de vente en ligne étrangers mais n'impactent pas le circuit officiel.

De nombreux acteurs collaborent ensemble avec les entreprises pharmaceutiques pour lutter contre la contrefaçon, en interaction avec d'autres acteurs internationaux.

a. Les acteurs publics

- Les douanes

Les douanes ont pour première mission de contrôler les flux de marchandises entrants et sortants du territoire. Elles sont capables maintenant d'identifier à l'avance les cargaisons suspectes (de par leur provenance notamment, le type de marchandise ou le transporteur) et peuvent même intervenir à posteriori sur les lieux de stockage.

- Le ministère de la défense

Un service de police judiciaire spécialisé (l'Office Centrale de la Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique ou OCLAESP) enquête dans le domaine de la sécurité sanitaire et lutte contre le trafic de produits de santé.

- L'INPI (Institut National de la Propriété Intellectuelle)

Cet institut délivre les brevets et noms de marques et participe également à la lutte contre la contrefaçon avec son Secrétariat Général du Comité National Anti-contrefaçon.

- L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)

Les inspecteurs de l'ANSM veillent au bon respect des règlements et lois relatifs aux produits de santé et mettent en place des actions de lutte contre l'utilisation de médicaments contrefaits. L'ANSM travaille également en collaboration avec les autorités de santé internationales.

L'ANSM a mis en place en 2007 l'obligation de présence d'un code Data Matrix sur les boîtes de médicaments comme nouveau moyen de traçabilité au numéro de lot. Cette obligation est opérationnelle depuis 2011.

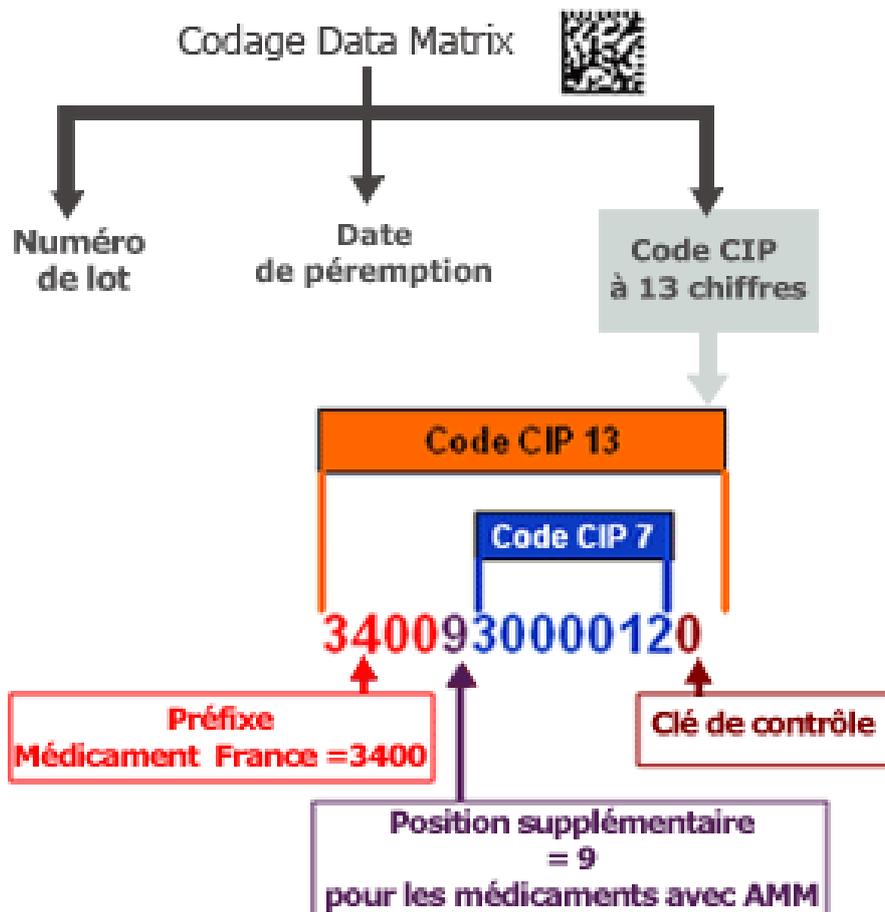


Figure 7 : Contenu du codage Data Matrix sur une boîte de médicament³⁰

Le code Data Matrix est un code-barres bidimensionnel dit à haute densité permettant de contenir une quantité importante d'information sur une surface réduite.

Ce nouveau code en vigueur sur les boîtes de médicaments contient alors le numéro de lot, la date de péremption et un code CIP de 13 chiffres (et non plus 7 comme jusqu'en 2009).

La directive européenne 2011/62/UE (et son règlement délégué 2016/161/UE) renforce le dispositif en vigueur en imposant désormais une identification individuelle des boîtes (sérialisation) et non plus seulement par lot, pour les médicaments remboursables, ainsi qu'un système antieffraction (ou d'inviolabilité) sur l'emballage extérieur pour tous les médicaments avec une pastille d'inviolabilité. Ce dispositif doit être mis en œuvre à l'échelle européenne début 2019.

Ce nouveau système de sérialisation sera expliqué dans la suite de cette thèse.

b. L'Institut International de Recherche Anti Contrefaçon de Médicaments (IRACM)

L'IRACM est un organisme français international et indépendant qui a pour vocation de lutter contre la falsification et la contrefaçon de médicaments en utilisant l'information, la prévention et la formation. Cet institut met à disposition des formations en France et à l'étranger, une base documentaire en évolution permanente, un centre de recherche dans la lutte contre la contrefaçon, un observatoire via un site internet offrant actualités, base de données et bibliothèque virtuelle consacré à la thématique.

Cet institut est à l'origine de Pharmacrime qui est un projet européen de lutte contre la criminalité pharmaceutique et de la Convention Médicrime.

La convention Médicrime est une « Convention du Conseil de l'Europe sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique »³¹. Elle compte aujourd'hui 26 états signataires. C'est un outil international qui permet de criminaliser la contrefaçon, mais aussi la production et la distribution de produits de santé sur le marché, sans autorisation ou en violation des normes en vigueur de sécurité. Elle instaure des sanctions pénales et des mesures de répression.

c. Les organisations professionnelles

- Le LEEM (Les Entreprises du Médicament)

Cette organisation professionnelle regroupant les laboratoires pharmaceutiques a créé un comité anti-contrefaçons qui travaille en coopération avec les pouvoirs publics (comme les douanes et le ministère de la défense). Le LEEM a notamment instauré une charte de la lutte contre la contrefaçon avec différents laboratoires.

Le LEEM mène également des actions à destination du grand public en proposant des outils d'information, des campagnes de sensibilisation.

- Le CNOP (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens)

Le conseil de l'ordre des pharmaciens mène des campagnes d'informations et de sensibilisation auprès du professionnel de santé et des patients en vue de les impliquer dans la lutte contre la contrefaçon et la mise en garde contre les risques relatifs à l'achat via internet de médicaments.

d. Les entreprises

Si les laboratoires pharmaceutiques maîtrisent tous les détails et la sécurité de la chaîne de fabrication et de distribution des médicaments, certains sont très actifs dans la lutte contre la contrefaçon. Ils se montrent favorables au renforcement et au durcissement de la législation. Ils se plient volontiers aux nouveaux règlements, se montrent transparents et participent à des veilles sur le marché illicite du médicament sur internet notamment.

Ils partagent également leurs informations avec les différentes douanes et participent à la recherche et au développement de nouvelles innovations technologiques pour renforcer la traçabilité et la sécurité.

A titre d'exemple, le laboratoire français Sanofi a créé en 2008 un laboratoire central d'analyses des contrefaçons (à Tours) qui a pour mission de détecter et d'analyser si un médicament (provenant d'achats-tests que Sanofi réalise lui-même au sein de pays à risque ou via internet) est vrai ou faux grâce à une équipe dédiée et l'utilisation de technologies de pointes. Il a aussi pour mission de développer des méthodes d'analyses pour les diffuser et enrichir une base de données dédiée à la détection de contrefaçons³². Il travaille en étroite collaboration avec les autorités compétentes.

II. Projet de sérialisation en Europe

Depuis des dizaines d'années, la traçabilité a été instaurée et développée dans de nombreux secteurs industriels : l'agroalimentaire pour assurer un suivi des aliments et ingrédients, l'automobile et l'industrie électronique pour assurer un rappel de lots en cas de défauts constatés, l'industrie du luxe pour garantir une authenticité du produit...

Pour lutter contre le phénomène de contrefaçons, l'industrie pharmaceutique a d'abord développé au fil des années des méthodes stratégiques à la fois discrètes mais visibles pour distinguer un faux médicament d'un vrai : design complexe du packaging, utilisation d'encre d'impression spéciales, hologrammes, systèmes anti-violation, exploitation des technologies de pointe dans l'élaboration du médicament telles que les nanoparticules.

Malgré ces moyens mis en œuvre, la santé publique reste menacée par la croissance mondiale du marché du médicament contrefait.

L'Europe décide alors de réagir avec la sortie en 2011 d'une directive sur les médicaments falsifiés (2011/62/EU) ou également appelée « Directive FMD » (Falsified Medicine Directive). Cette directive est relative à la prévention de l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique. Elle met en place à l'échelle européenne des mesures de sécurité pour la dispensation des médicaments en encadrant la vente en ligne de médicaments et en instaurant un système de traçabilité de la boîte de médicament.

Un règlement européen adopté en 2015, le règlement délégué (EU) 2016/161, vient dans un second temps compléter ce décret et précise les dispositions de la directive : mettre en place un dispositif anti-effraction et d'authentification sur les conditionnements secondaires des médicaments soumis à prescription, sauf exception pour certains d'entre eux dont la liste se trouve en annexe 2. D'autres médicaments non soumis à prescription sont concernés par ces mesures et la liste de ceux-ci se trouve en annexe 3.

Le dispositif d'authentification est également appelé sérialisation et implique tous les acteurs présents sur la chaîne du médicament puisqu'il met en place un suivi de la traçabilité du médicament de la conception jusqu'à la vente.

D'un point de vue pratique, le code data matrix présent sur la boîte du médicament doit contenir, en plus des informations déjà présentes (code CIP, numéro de lot, date de péremption), un numéro de série spécifique et unique à la boîte de médicament. Dans certains pays (dont la France), on trouvera un numéro de produit national à des fins de remboursement par les caisses de sécurité sociale.

Les numéros de séries uniques seront définis et apposés par les industriels.

Une pastille anti-effraction sera également apposée sur chaque boîte, garantissant l'inviolabilité du conditionnement.

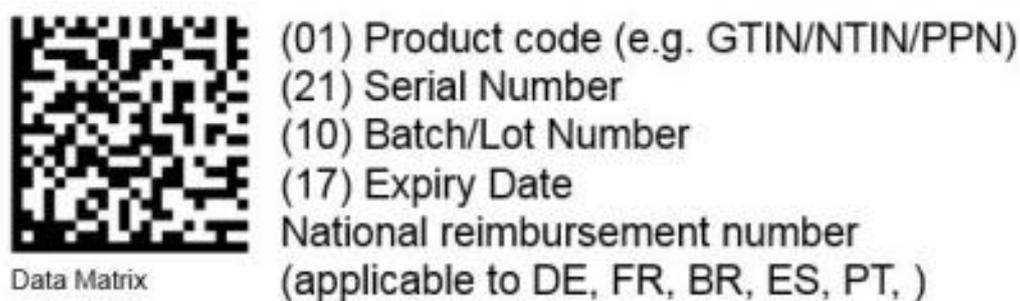


Figure 8 : Exemple de code Data Matrix et de son contenu attendu par la Directive Européenne 2011/62/UE³³

Tous les laboratoires pharmaceutiques en Europe sont concernés et doivent être en conformité depuis le 9 février 2019.

1. Principe de la sérialisation

a. Fonctionnement

Concrètement, le laboratoire pharmaceutique fabricant génère en bout de chaîne de production un numéro de série unique qu'il imprime sur chaque boîte de médicament via le code Data Matrix. Ce même laboratoire pharmaceutique est responsable de la transmission de ce numéro à une base européenne, c'est l'étape de chargement ou phase de « boarding ». C'est d'ailleurs le seul acteur de la chaîne qui peut communiquer avec la base européenne. Ce numéro est alors activé lors de sa transmission à la base européenne, au moment où la boîte de médicament sera libérée dans son circuit de distribution.

Le système européen d'identification du médicament (EMVS ou European Medicine Verification System) est une base de données commune à tous les états européens, approvisionnée par l'ensemble des laboratoires pharmaceutiques. Il se charge de verser en temps réel dans les bases de données nationales les numéros de séries spécifiques pour chaque pays (base FNVS pour la France).

Dans chaque état, les acteurs présents dans la chaîne pharmaceutique (grossistes répartiteurs, dépositaires, pharmaciens d'officine ou autres établissements) se connectent à la base de données nationale pour vérifier l'authenticité de la boîte et ainsi désactiver le numéro de série une fois la boîte dispensée au patient (c'est la phase de « decommissionning » ou de décommissionnement).

Si le dépositaire, le grossiste-répartiteur, ou encore le pharmacien en bout de chaîne (à l'officine ou en pharmacie à usage interne) fait le constat après avoir scanné le code Data Matrix sur boîte que le numéro de série est absent de la base de données, il ne pourra pas délivrer le médicament au destinataire suivant puisque cela signifie que la boîte n'est pas authentifiée, ou que le numéro a déjà été désactivé au préalable par un autre acteur.

Ce système vient en complément du système de traçabilité par lot déjà existant avec une ultime vérification en bout de chaîne. Il réduit les risques pour la sécurité du patient en empêchant ainsi toute intrusion dans la chaîne pharmaceutique de boîtes de médicaments contrefaits ou falsifiés, ne possédant pas de numéro de série authentique ou possédant un numéro doublon qui aurait été volé.

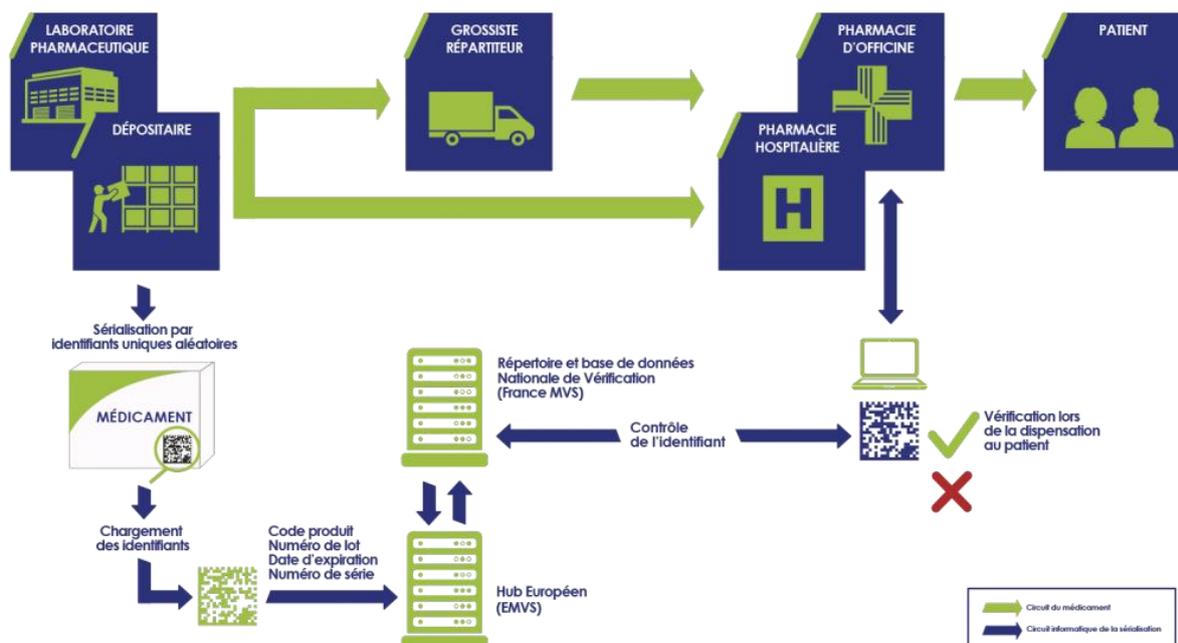


Figure 9 : Schéma explicatif du circuit du médicament et du circuit informatique de la sérialisation³⁴

b. Impacts sur les acteurs de la chaîne logistique du médicament

L'enjeu est de taille pour l'ensemble des acteurs à destination du marché européen qui ont dû adapter toute leur logistique et leurs systèmes informatiques.

- Le fabricant

A commencer par l'industriel qui a équipé sa chaîne de production. Il lui faut en effet équiper sa ligne de conditionnement par un module de sérialisation comprenant :

- Un système d'encodage : une imprimante pour imprimer le code Data Matrix
- Un système de contrôle de l'encodage : vérification visuelle de l'impression (une caméra)
- Un système d'éjection de la boîte en cas de non-conformité (marquage incorrect, non lisible). En effet, afin de ne pas perturber la fluidité du processus entier (notamment de contrôles par les acteurs de la logistique ou de dispensation finale par le pharmacie) dans le cas où le code Data Matrix serait illisible (problème à l'impression, endommagement), la boîte de

médicament serait qualifiée de « non conforme » et sortie du circuit, le numéro de sérialisation serait ainsi désactivé.

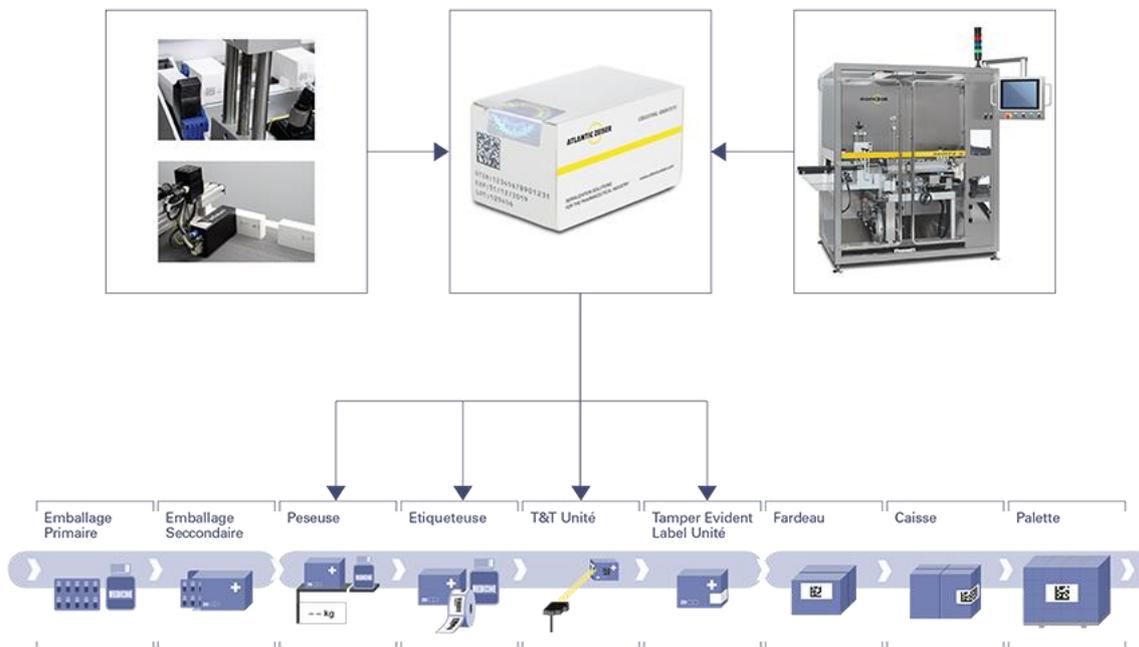


Figure 10 : Exemple de schéma de la chaîne de conditionnement intégrant un système de sérialisation³⁵

Il faut bien évidemment que ces systèmes, intégrés à l'existant, soient qualifiés (validation QI, QO, QP dans le respect des recommandations en vigueur). Un équilibre doit être trouvé entre la cadence de la chaîne, la qualité du marquage de sérialisation et la robustesse du contrôle de l'encodage afin que tout soit optimisé.

Il existe 2 possibilités pour mettre en place ce système d'impression :

- Le système dit en ligne, ou « on-line »

L'impression se fait de façon intégrée à la ligne de conditionnement. Cette solution requiert des investissements de remplacement des anciennes lignes ou de « revamping » (modification de l'installation industrielle existante).

- Le système dit hors ligne, ou « off-line »

Ce système limite les investissements de revamping car l'impression se fait de manière externalisée, cela complexifie en revanche l'enchaînement des activités de conditionnement.

Selon une étude du cabinet KPMG, le coût de l'investissement s'élèverait à 200 000€ par ligne de production³⁶. L'EFPIA (Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques) évoque des montants plus conséquents, de l'ordre de 500 000 à 1 million d'euros par ligne³¹.

A noter que dans le cas particulier d'une CMO (Contract Manufacturing Organisation), le sous-traitant réalise alors des opérations de façonnage pour le compte d'un laboratoire et donc également des opérations de packaging. Le détenteur de la licence du médicament concerné doit être en mesure de récupérer les informations et données relatives à la sérialisation dans le but de l'intégrer dans sa propre base de données et a la responsabilité de les transmettre au hub européen.

Toujours dans le cadre de la directive européenne, en plus de ce chantier de mise en place d'un numéro de série, les lignes de conditionnement devront aussi être équipées de systèmes rendant les boîtes inviolables (poses d'étiquettes, systèmes anti-effraction de fermetures des étuis...).

Le chantier informatique n'est pas non plus de moindre mesure. En effet, il faut aux industriels être dans la capacité de générer des codes aléatoires par une solution logicielle et ensuite d'assurer le transfert des données informatiques du système d'information (ou ERP) de l'entreprise vers la ligne de conditionnement (afin de réaliser le marquage physique), puis le retour des données depuis la ligne, après le contrôle visuel, vers le système pour enfin transmettre par interfaçage avec la base européenne les données validées, c'est l'étape de boarding.

Cela nécessite une réelle digitalisation des lignes de conditionnement.

Des systèmes (notamment d'impression de codes Data Matrix) avaient été installés lors de la mise en place du CIP 13 en France en 2011³⁷, ces systèmes sont en partie compatibles avec l'évolution réglementaire du projet de sérialisation et peuvent être adaptés aux nouvelles dispositions.

- Les acteurs de la logistique

Les acteurs en aval de cette chaîne de production tels que les logisticiens ou les grossistes-répartiteurs devront au cours de leurs diverses activités de picking, de

décolisage et de repacking être en capacité de mettre à jour la base de données nationale de sérialisation afin d'assurer la continuité de la traçabilité.

Leur rôle est d'assurer la vérification des données de sérialisation dans cette base nationale (qui communique avec la base européenne) et de désactiver si besoin (notamment en cas d'endommagement de la boîte du médicament par exemple) le numéro de série et donc de sortir la boîte du circuit. Ils devront également être en mesure d'assurer les retours et rappels de lots

Ces acteurs logistiques disposent déjà pour la plupart de systèmes de traçabilité (pour des raisons logistiques) et doivent donc équiper ces systèmes existants d'interfaces logiciels avec la base nationale des données de sérialisation.

- Les pharmaciens (d'officine et de PUI)

Ces acteurs du dernier maillon de la chaîne du médicament assurent un rôle essentiel dans la santé publique en réalisant la dispensation de médicaments sous contrôle pharmaceutique. Leur rôle dans le processus de sérialisation est de vérifier la conformité et l'authenticité de la boîte de médicament avant toute dispensation en questionnant la base nationale avec le numéro de sérialisation de chaque boîte dispensée.

Cela nécessite également des équipements :

- Systèmes permettant de lire et vérifier le numéro unique de sérialisation de chaque boîte
- Interfacer leurs logiciels métier avec la base nationale FMVS

Ces équipements permettront de lire le code Data Matrix apposé par le fabricant sur la boîte, puis de se connecter à la base nationale pour ainsi vérifier l'authenticité par l'identifiant unique et enfin désactiver le code au moment de la dispensation. Ceci de façon quasi instantanée et automatique (le temps de réponse du système lors d'un scan est annoncé à 300ms par France MVO³⁸).

Dans ce projet de sérialisation, 2 nouvelles missions sont donc confiées au pharmacien (en plus de la mission de contrôle de la conformité de la boîte *via* la pastille d'inviolabilité) :

- Vérifier la conformité de la boîte de médicament avant toute dispensation en questionnant la base de données nationale de vérification des numéros de séries
- Déclarer la dispensation

Cela implique donc de devoir faire évoluer les logiciels de gestion d'officine (LGO).

- Focus sur la situation à date sur la mise en œuvre de la sérialisation dans le circuit officinal français

Si l'industrie pharmaceutique semblait plus ou moins prête pour le départ du projet de sérialisation le 9 février 2019, il semblerait que le circuit officinal ait plus de difficultés à se mettre en conformité (pas seulement en France mais dans toute l'Europe).

En France, outre les contraintes techniques d'intégration du process de vérification et de décomissionnement dans les logiciels de gestion en officine (LGO), les syndicats d'officinaux avaient remis en cause dès le début le mode opératoire du pharmacien d'officine dans le contrôle de sérialisation, accusant une inadéquation entre la procédure de contrôle et de désactivation du code et les exigences de dispensation et de qualité du métier face aux patients (situation d'embarras, de perte de crédibilité face à un patient en cas de bug ou de boîte non conforme par exemple).

Pour répondre à ce point bloquant, les syndicats de l'officine (USPO et FSPS) proposent au Ministère de la Santé des alternatives au process de vérification et désactivation du numéro de série (décomissionnement) en le réalisant non pas au moment de la dispensation auprès du patient mais au moment de la réception de la boîte de médicament à l'officine (avant la mise en stock). D'autres améliorations sont proposées par ces mêmes syndicats de l'officine comme l'intégration du numéro de série au dossier patient afin de garantir une traçabilité plus poussée, en cas de rappel de lot notamment (ce qui n'était pas prévu initialement dans la directive).

Mais encore, comme évoqué plus haut, le circuit officinal français ne semble pas réellement impacté par la contrefaçon médicamenteuse. À la vue de ce contexte, nous pouvons émettre l'hypothèse d'un manque d'implication des différents acteurs

qui se sentent peu concernés et remettraient en question le degré d'urgence dans la mise en œuvre de la sérialisation dans le circuit officinal.

On déplore également un manque de communication, dans la définition du cahier des charges notamment, entre les différents acteurs et les pouvoirs publics avec les éditeurs de logiciels qui ont eu du mal à mettre à jour leurs logiciels de gestion en officine pour intégrer les nouvelles fonctionnalités liées à la sérialisation (lecture du code datamatrix, consultation de la base nationale).

De plus, le stock des officines sur le territoire est aujourd'hui essentiellement constitué de boîtes de médicaments « non sérialisées », il faut donc en priorité écouler ce stock non concerné par le système de sérialisation avant de délivrer les nouveaux packagings.

Face à ces nombreux enjeux pratiques et techniques, les discussions entre tous les acteurs concernés de la chaîne du médicament et les autorités publiques de santé sont encore en cours (en février 2019). Il paraît évident qu'une longue période de rodage est nécessaire avant d'arriver à un système opérationnel et efficace en officine, une « période de stabilisation » comme désignée par France MVO. A ce titre, France MVO a mis en ligne une fiche technique à disposition des pharmaciens d'officine pour répondre à leurs questions, rappeler le fonctionnement du dispositif, les démarches à suivre et comportements à adopter face aux patients durant cette période de stabilisation (fiche disponible en annexe 4).

- Focus sur la situation à date de la mise en œuvre de la sérialisation dans le réseau hospitalier (PUI)

Compte-tenu du volume important de médicaments réceptionnés dans les PUI (pharmacies à usage interne, au sein des hôpitaux), il semblerait que le modèle décrit pour le réseau officinal ne soit pas adapté à l'hôpital.

La DGS (Direction Générale de Santé) en France a avancé la création d'un « code agrégé » d'ici 3 à 5 ans à venir. Ce code comportera l'ensemble des numéros de séries des boîtes de médicaments présents dans un même carton. Ceci permettra de vérifier et désactiver les codes en une seule opération (et non boîte par boîte de médicaments). D'ici là, il est envisagé par la DGS de demander aux fabricants de

médicaments de générer par eux-mêmes pour les hôpitaux des fichiers de données rassemblant tous les numéros de séries.

Par ailleurs, l'hétérogénéité des systèmes informatiques et équipements présents dans les hôpitaux pourra retarder la mise en place de la directive dans le circuit hospitalier.

Une modernisation des pharmacies hospitalières semble nécessaire.

c. Ecosystème autour du projet de sérialisation

Un nouvel écosystème s'est créé autour de la sérialisation.

- EMVO

Tout d'abord au niveau européen, l'EMVO (l'Organisation Européenne de Vérification des Médicaments) représente l'ensemble des acteurs de la chaîne de distribution (légale) du médicament en Europe. Cette organisation est responsable de l'implémentation en Europe du Système Européen de Vérification des Médicaments (EMVS), la base de données européenne. A noter que l'EMVS et les NMVS seront financés par les industries du médicament.

L'EMVO réunit différentes parties prenantes dont l'objectif commun est de sécuriser la chaîne du médicament en Europe : l'EFPIA (Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques), Medicines for Europe (Association Européenne des Médicaments génériques et Biosimilaires), PGEU (Groupe Pharmaceutique de l'Union Européenne), GIRP (Association Européenne des Distributeurs de Produits de Santé) et l'EAEP (L'Association Européenne des Entreprises Euro-Pharmaceutiques).

- France MVO

A l'échelle nationale, c'est l'acteur France MVO (France Medicines Verification Organization), créé par le CIP (Club Inter-Pharmaceutique), qui est responsable de

la gouvernance et de la mise en œuvre de la sérialisation sur le territoire français. C'est cette organisation qui gère également la mise en place de la base nationale de données NMVS (à laquelle tous les pharmaciens d'officines et d'hôpitaux français auront accès).

Cette organisation regroupe tous les acteurs de la chaîne du médicament en France : la CSRP (Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique), LOGsanté (dépositaires), les syndicats de pharmaciens d'officine FSPF et USPO, les syndicats de pharmaciens hospitaliers et la DGS (Direction Générale de la Santé), ainsi que le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens qui quant à lui a un rôle d'observateur sur la bonne mise en place de la sérialisation.

- Dépositaire Arvato

Le CIP a désigné le dépositaire Arvato Bertelsmann pour assurer la mise en place et la gestion de la base de données nationale.

d. Bénéfices de cette traçabilité par la sérialisation sur la supply chain

Il est légitime de se demander si les entreprises vont pouvoir tirer parti de toutes ces données produites par la sérialisation.

La sérialisation génère une importante quantité de données de traçabilité qu'il sera indispensable de gérer, vérifier, archiver et également échanger avec les acteurs concernés. L'enjeu est de se demander s'il sera possible pour les acteurs d'exploiter ces données et dans quel but.

Pour le laboratoire pharmaceutique, il lui sera intéressant d'avoir une meilleure visibilité sur sa chaîne de production et ainsi la piloter au mieux. Il aura une visibilité sur tout ce qui peut se passer en temps réel sur ses lignes de conditionnement. En développant ainsi la traçabilité des boîtes de médicaments sortant de sa chaîne de production, l'industriel a une vision optimale de bout en bout sur la supply chain, une meilleure vision sur les stocks et une meilleure gestion et surveillance de la péremption des produits stockés. Avoir une vision plus précise et plus affinée sur la

production permet également de renforcer la capacité à établir des meilleures prévisions (ou « forecast ») sur la production future.

Le projet de sérialisation ne concerne que l'Europe pour le moment, cependant il peut être judicieux pour le fabricant de produits pharmaceutiques d'équiper toutes ses lignes de production et de conditionnement pour profiter des bénéfices qu'offre la sérialisation en terme d'amélioration de la performance opérationnelle.

Pour l'ensemble des acteurs du circuit du médicament, une traçabilité plus précise de la boîte de médicaments de la fabrication jusqu'au patient final permet de gérer plus rapidement et plus efficacement les rappels de lots en visualisant tout le cheminement du produit. La capacité de rappel est simplifiée, optimisée et plus précise.

III. Exemples de systèmes de sécurisation du circuit du médicament dans le reste du monde

1. Les USA et le Pedigree

Le Pedigree est le système américain de suivi de la commercialisation des médicaments qui permet d'authentifier que le médicament n'a pas été détourné et remplacé par une contrefaçon.

Il a été défini par la FDA (Food and Drug Administration) sur le principe d'un document (à l'origine papier mais plus généralement électronique aujourd'hui – ePedigree) rassemblant diverses informations financières et logistiques à chaque étape du circuit du médicament délivré sur ordonnance, depuis la libération par le fabricant jusqu'à la dispensation en officine, hôpital... Ce document est mis à jour par chaque intermédiaire de la chaîne. Chaque transaction enregistrée par les précédents acteurs de la chaîne doit être vérifiée par l'intermédiaire qui reçoit le Pedigree. Les informations enregistrées sont notamment la dénomination du médicament, le dosage, la taille des boîtes, nombre de boîtes, numéro de lot, adresse de l'opérateur et date de chaque étape.

Le document peut être réalisé soit au lot, soit à la boîte, le cas échéant l'industriel doit faire correspondre le code du produit avec le contenant tout au long de la chaîne logistique (conteneur, palette, caisse, boîte...).

La mise en œuvre du Pedigree repose sur les technologies du Data Matrix ou du RFID.

En comparaison, le système américain repose sur une sécurité des transactions tandis que le système européen de sérialisation repose sur une sécurité du produit par la vérification de son identité.

2. La Chine et la traçabilité du médicament sur son marché

La Chine a adopté en 2016 un règlement instaurant la mise en place d'un numéro de série pour tous les produits pharmaceutiques vendus sur le marché chinois pour chaque niveau d'emballage (à l'unité, au paquet, par caisses et par palettes). Ce numéro de série est fourni par le gouvernement chinois, chaque fabricant doit faire une requête auprès d'un portail mis en ligne par la CFDA (China Food and Drug Administration) pour obtenir un numéro de série, l'intégrer à un code barre. Il doit assurer un suivi des transactions du produit pharmaceutique à chaque étape.



Figure 11 : Exemple de marquage de médicament en Chine³⁹

3. Les initiatives sur le continent africain

Né de l'invention d'une start-up au Ghana en 2007⁴⁰, le mPedigree est une méthode permettant aux consommateurs de vérifier l'authenticité du médicament. Un code de vérification unique est inscrit sur l'emballage du médicament (via une étiquette à gratter), le consommateur envoie par SMS ce code à la société mPedigree qui vérifie instantanément dans une base de données, l'authenticité du numéro et envoie par retour de SMS la confirmation.

Ce système gratuit est né de la collaboration entre les laboratoires pharmaceutiques, un opérateur de télécommunication et une société informatique. Il est disponible au Ghana, où l'étiquette est maintenant systématiquement présente sur certains médicaments (dont les antipaludéens). Il se développe dans d'autres pays Africains (tels que Niger, Kenya, Cameroun) mais le cadre réglementaire reste encore à développer pour généraliser ce système à tout le continent Africain.

IV. Autres moyens de sécurisation du circuit du médicament pour lutter contre la contrefaçon

1. Utilisation d'éléments de marquage permettant l'authentification

a. Marquages visibles

Ces éléments permettent une vérification rapide de l'authenticité de la boîte de médicaments (pour tous les acteurs de la chaîne du médicament, ainsi que le patient final). Il existe plusieurs déclinaisons de marquages possibles, la plupart du temps sur l'emballage :

- L'hologramme
- Encre à couleur variable (la couleur change selon l'angle d'inclinaison de la boîte)
- Guillochis



Figure 12 : Exemples de marquages visibles (de gauche à droite : hologramme, encre à couleur variable, guilloché)⁴¹

Ces systèmes doivent être couplés à un système d’inviolabilité de la boîte (système anti-effraction : étiquette de sureté, boîte scellée...) pour assurer une authenticité suffisante.

b. Marquages invisibles

Ce type de marquage nécessite en général une technologie de pointe pour son élaboration, un équipement particulier et un savoir-faire adapté pour constater son existence. Le patient final n’a donc pas connaissance de leur présence sur la boîte. Ces marqueurs peuvent se trouver soit sur le conditionnement, soit à l’intérieur même de la forme galénique.

Il en existe différentes sortes :

- Les filigranes
- Les micro textes
- Les encres invisibles à la lumière du spectre visible (et donc visible à l’ultraviolet ou l’infrarouge)
- Les marqueurs chimiques
- Cryptoglyph (multitude de micro-points imprimés sur l’emballage)

2. Utilisation de l’IoT dans la traçabilité

L’IoT (ou Internet of Things, ou Internet des objets) consiste en l’utilisation d’objets (souvent autonomes électriquement) qui interagissent avec leurs milieux et

communiquent des données mesurées via des capteurs dans un réseau internet. On considère que l'IoT est « l'extension d'internet au monde physique ».

L'utilisation de l'IoT est de plus en plus courante dans la vie des particuliers mais également dans le monde de l'industrie. Gartner estime que d'ici 2020, plus de la moitié des nouveaux processus métiers industriels aura intégré de l'IoT⁴².

L'un des enjeux actuels de l'industrie pharmaceutique est d'assurer une visibilité complète en temps réel de sa chaîne logistique, et d'avoir une traçabilité totale du médicament à chaque étape du circuit. Une solution technologique basée sur l'utilisation d'internet répond à ce besoin : l'IoT.

En effet, outre la gestion de la qualité du médicament, telle que la maîtrise des conditions de stockage et le transport des médicaments (contrôle de la température dans la chaîne du froid notamment, les sondes connectées mesurent la température de stockage et de transport et communiquent en temps réel ; contrôle de l'hygrométrie, la pression etc...), l'IoT a des perspectives dans la traçabilité logistique du médicament (localisation, gestion temps réel des stocks...).

Cette technologie permet de réaliser un « tracking » de la marchandise (d'un niveau conteneur à un niveau plus précis s'il s'agit de monitorer les conditions de transport comme dans le cas de la chaîne du froid) et d'avoir une vision complète « bout en bout » de la chaîne de distribution. Elle permet ainsi de trouver des axes d'optimisation, de performance et d'économie dans le transport mais également de garantir la sécurité et la transparence de la chaîne. Cette solution reste cependant à l'heure actuelle coûteuse à mettre en œuvre.

3. Utilisation de la blockchain

La blockchain est définie comme « une technologie de stockage et de transmission d'informations, transparente, sécurisée, et fonctionnant sans organe central de contrôle »⁴³.

La blockchain correspond à une base de données sécurisée et externalisée contenant l'historique de toutes les transactions et de tous les échanges effectués entre tous les utilisateurs depuis sa création. Cette base de données est dite « distribuée », elle est partagée dans un réseau regroupant tous les utilisateurs qui

stockent sur leurs serveurs cette base et qui peuvent vérifier chacun la validité de la chaîne, il n'y a pas d'intermédiaire pour cette vérification.

En vulgarisant, on pourrait dire que cela correspond à un livre ou un registre accessible à tous les utilisateurs et comprenant tous les échanges effectués entre ces utilisateurs.

Fonctionnement de la blockchain

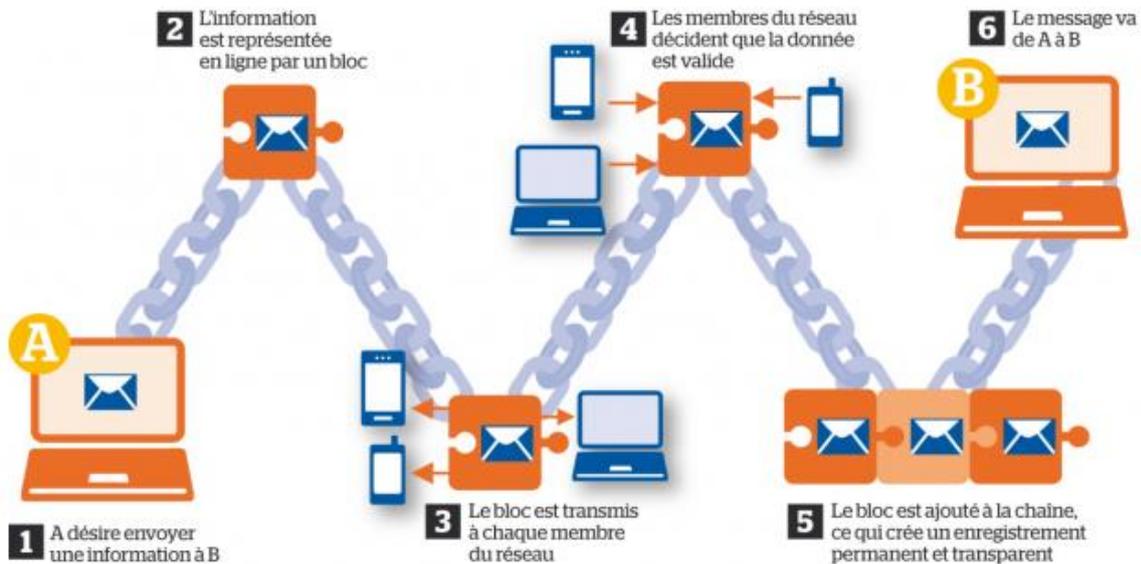


Figure 13 : Schéma du mode de fonctionnement de la blockchain dans le transfert d'une information entre 2 acteurs A et B⁴⁴

L'application actuelle la plus courante de la blockchain est celle des cryptomonnaies mais de nombreuses applications sont possibles, notamment dans l'industrie y compris l'industrie pharmaceutique.

En effet, les blockchains seraient une solution complémentaire aux méthodes de traçabilité et d'authenticité du médicament. Elle permet aux différents acteurs de la chaîne du médicament d'échanger des données sensibles et de manière sécurisée. La blockchain permet de conserver dans un registre l'historique des transactions effectuées dans la distribution du médicament, à chaque étape de la fabrication jusqu'à la dispensation, chaque acteur pouvant s'assurer de la transparence des informations inscrites dans le registre.

Concrètement, lorsqu'un acteur de la chaîne du médicament signe un document, définit un numéro de série, libère un lot, réalise un contrôle ou toute autre étape du cycle du médicament, une version numérique serait créée et une empreinte numérique unique et cryptée serait intégrée à la blockchain et accessible à toutes les

parties prenantes. L'ensemble des acteurs de la supply chain ainsi que le patient final pourraient accéder à ce registre (notamment à posteriori) pour s'assurer de l'authenticité des informations et de la non-modification des informations par un tiers, garantissant ainsi la provenance et l'intégrité du médicament.

Cette technologie serait un élément de sécurisation supplémentaire et complémentaire aux systèmes de sécurisation du circuit du médicament mis en place (sérialisation avec le Data Matrix et inviolabilité du conditionnement).

Au-delà de l'aspect de la sécurisation et de la transparence des données, nous pouvons supposer qu'à l'avenir la technologie de la blockchain pourrait permettre aux industries, dont les laboratoires pharmaceutiques de faire de leur supply chain un argument marketing en améliorant la confiance des patients par l'authenticité de leurs médicaments, et faire face à la contrefaçon.

L'acteur de la logistique DHL et le cabinet Accenture se sont associés pour développer un prototype de blockchain dans le but de lutter notamment contre la falsification pharmaceutique.

D'autres acteurs se positionnent déjà sur l'utilisation de la technologie de la blockchain. La start-up Meditect par exemple proposera dès l'application de la directive européenne sur les médicaments falsifiés (en février 2019) une application disponible sur smartphone à destination des patients pour vérifier l'authenticité du médicament un utilisant le code Data Matrix.

Les technologies de l'IoT et de la blockchain peuvent également être couplées puisqu'elles sont complémentaires. Dans cette situation, l'IoT a besoin de la blockchain pour sécuriser l'information et la blockchain a besoin de l'IoT comme source de données.

C'est l'exemple du concept CryptoSeal en pharma qui lie l'utilisation d'une puce NFC (« Near Field Communication » ou communication en champ proche) qui contient des informations relatives à l'identification du médicament à la blockchain en utilisant les capacités de celle-ci à transmettre l'information (ici de traçabilité et d'identification du médicament) de manière sécurisée et transparente.

Conclusion

La digitalisation du commerce et les nouvelles attentes du consommateur se tournent aujourd'hui vers le monde pharmaceutique qui se croyait peut-être épargné par ces évolutions. Tandis que des nouveaux acteurs tentent de pénétrer par tous les moyens ce marché fermé du médicament en jouant avec la réglementation en vigueur, les acteurs déjà présents depuis longtemps dans la distribution du médicament essaient de s'adapter et d'évoluer pour garder leur place.

Ces challenges bouleversent aussi l'organisation des industries pharmaceutiques dont l'évolution repose principalement sur une totale transparence de leurs chaînes logistiques. L'obligation réglementaire de sérialisation de demain en Europe impose notamment aux acteurs du circuit du médicament (industriels, distributeurs, pharmaciens) de répondre à la problématique de sécurité du patient et de santé publique, mais les enjeux contre la contrefaçon médicamenteuse sont par ailleurs multiples (d'ordre économique, de qualité, mais également de supply chain).

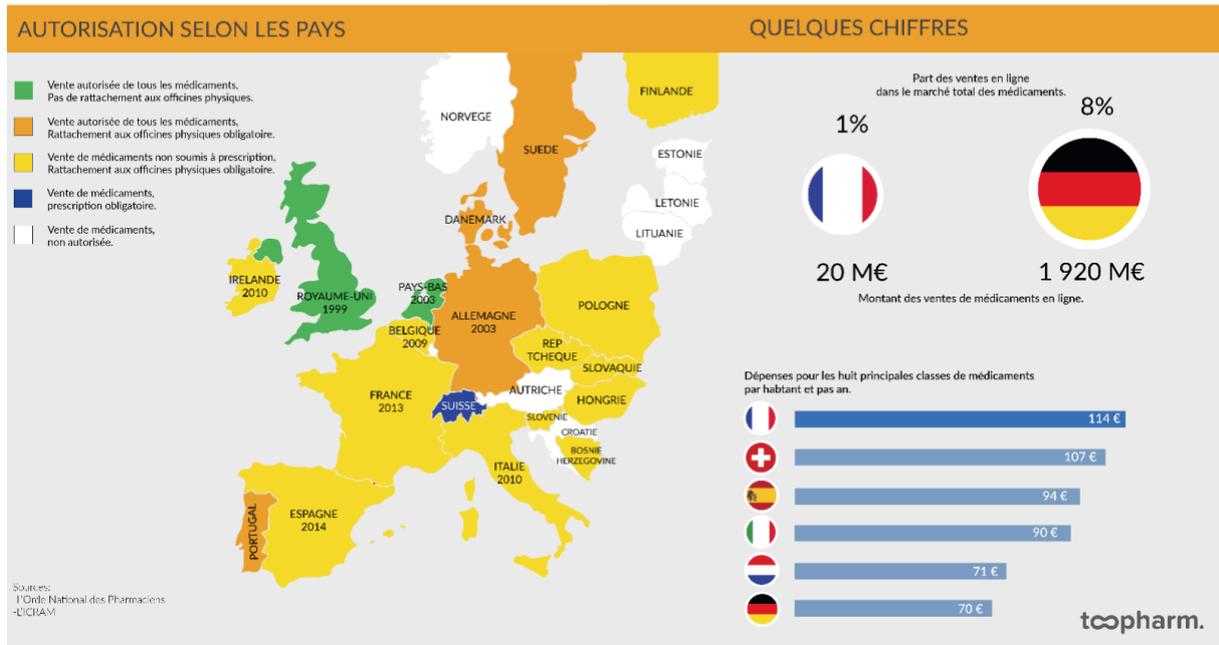
Outre ces objectifs de sécuriser le circuit du médicament, les innovations thérapeutiques avec la médecine personnalisée représentent un réel défi pour la supply chain pharma, augmentant le besoin de sécurité et d'authenticité du médicament délivré sans retard et sous conditions particulières (de température notamment).

Le bon traitement doit être délivré au bon patient et au bon moment, au travers d'une chaîne logistique sécurisée et robuste dans le secteur pharmaceutique.

Annexes

Annexe 1 : Où en est la vente de médicaments en Europe ? (sources : l'Ordre National des Pharmaciens, l'ICRAM, Toopharm).

OU EN EST LA VENTE DE MEDICAMENTS EN EUROPE ?



Annexe 2 : Liste des médicaments ou des catégories de médicaments soumis à prescription, qui ne doivent pas être dotés des dispositifs de sécurité relatifs au règlement européen (EU) 2016/161 – Extrait du règlement

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 3 : Liste des médicaments ou des catégories de médicaments non soumis à prescription, qui doivent être dotés des dispositifs de sécurité relatifs au règlement européen (EU) 2016/161 – Extrait du règlement

Liste des médicaments ou des catégories de médicaments non soumis à prescription, qui doivent être dotés des dispositifs de sécurité visés à l'article 45, paragraphe 2

Nom de la substance active ou catégorie de médicament	Forme pharmaceutique	Dosage	Commentaires
Oméprazole	Gélules gastro-résistantes dures	20 mg	
Oméprazole	Gélules gastro-résistantes dures	40 mg	

Fiche Technique Pharmacie d'Officine

(Cette fiche est susceptible d'être actualisée
durant la phase de stabilisation)



Le Règlement Délégué (RD) 2016/161 de la commission européenne du 2 octobre 2015 entre en application le 9 février 2019. Ce règlement introduit de nouvelles dispositions concernant les dispositifs de sécurité pour lutter contre l'introduction de médicaments falsifiés. Son déploiement suscite encore de nombreuses questions auxquelles France MVO répond :



Quels sont ces dispositifs de sécurité ?

2 dispositions sont prévues :

- Un dispositif anti-effraction (ou d'inviolabilité) permettant de vérifier visuellement l'intégrité d'une boîte de médicament.
- Un numéro d'identification unique par boîte de médicament lisible en clair sur la boîte et encodé dans un code barre bidimensionnel appelé datamatrix présent sur la boîte.



Pourquoi ces dispositifs de sécurité doivent-ils être mis en place en France ?

Il est important de souligner qu'en France le circuit légal d'approvisionnement de médicaments repose sur un système solide et éprouvé de bonnes pratiques de fabrication, de distribution et de dispensation de médicaments, inspecté par l'ANSM et les agences régionales de santé afin de garantir la qualité et la sécurité des médicaments délivrés aux patients.

Cependant face à l'émergence de la contrefaçon au niveau mondial et en Europe, la directive européenne a été prise pour protéger tout le marché européen en introduisant le principe de mise en place de dispositifs de sécurité. Elle s'impose donc en France.

Ces dispositifs vont permettre de renforcer à un niveau inégalé la sécurité de la chaîne de distribution légale, apportant une garantie supplémentaire pour la sécurité des patients et celle des professionnels de santé.



Comment reconnaître une boîte munie des dispositifs de sécurité ?

3 éléments doivent être présents :

- Chaque boîte sérialisée comporte 4 informations lisibles en clair :

1. Le code produit (CIP 14)
2. Le numéro de lot
3. La date de péremption
4. **Le numéro de série**



Quels sont les médicaments concernés ?

- Le dispositif d'inviolabilité concerne tous les médicaments à Prescription Médicale Obligatoire (PMO) et à Prescription Médicale Facultative (PMF)
- La sérialisation concerne uniquement les médicaments à PMO ainsi que l'Oméprazole en PMF.
- L'annexe 1 du règlement délégué précise la liste des médicaments exclus du champ de la sérialisation.



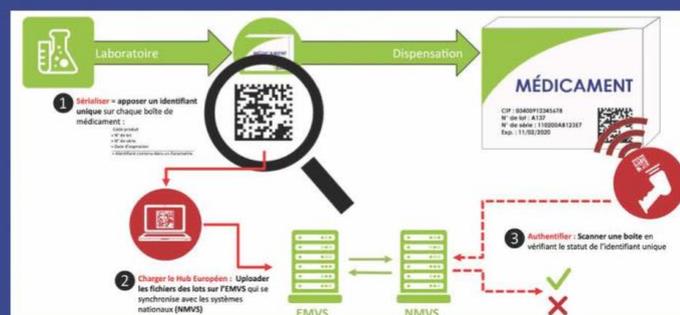
Comment m'y retrouver dans mon stock ?

- Deux cas de figure vont se présenter pendant une période de stabilisation prévue par la loi, pourquoi ?
 - ⌚ Les médicaments libérés avant le 9 février 2019 ne sont pas soumis aux dispositions du règlement délégué, mais certains fabricants s'y sont soumis par anticipation.
 - ⌚ Tous les médicaments PMO et PMF libérés après le 9 février 2019 doivent comporter ces dispositifs en fonction de leur statut.
- En pratique pour une même présentation, vous pouvez avoir dans votre stock une boîte sérialisée et une boîte non sérialisée, ce qui est tout à fait normal le temps que la chaîne de distribution se vide des stocks déjà libérés.



Comment fonctionnent ces dispositifs ?

- Le dispositif d'inviolabilité peut prendre différentes formes choisies par chaque fabricant (pastille, collage de la boîte...).
- Le numéro de série est l'élément clef de ce que l'on appelle la sérialisation. Lors de la libération ce numéro est incorporé avec le code produit, le numéro de lot et la date de péremption dans le datamatrix sur la boîte et chargé dans une base de données centralisée et sécurisée. En scannant ce datamatrix votre logiciel va vérifier la concordance des informations du datamatrix avec celles de la base de données.
 - ⌚ Si les informations sont concordantes, l'identifiant unique est désactivé dans la base de données et la boîte peut être dispensée.
 - ⌚ Si les informations ne sont pas concordantes ou que l'identifiant unique a déjà été désactivé, une alerte vous est à la fois retournée et transmise au fabricant.





Nous sommes le 9 février, que se passe-t-il :

- **Pendant la période de stabilisation débutant le 9 février, la priorité doit être donnée à la dispensation des médicaments aux patients.**
- **Le logiciel de ma pharmacie n'est pas équipé pour la sérialisation que dois-je faire ?**
 - ⊕ Je vérifie impérativement l'intégrité des dispositifs d'inviolabilité lorsqu'ils sont présents. Si un dispositif est endommagé, je ne dois pas dispenser la boîte, mais la mettre de côté et me mettre en relation avec mon fournisseur selon la procédure habituelle.
 - ⊕ Je mets en place les démarches avec mon éditeur de logiciel (LGO) pour planifier la mise à jour de mon équipement.
- **Mon système informatique gère la sérialisation et est connecté ; comment l'utiliser ?**
 - ⊕ Je continue à m'assurer que mes fournisseurs apportent toutes les garanties de Bonnes pratiques de Distribution au sens de la responsabilité pharmaceutique.
 - ⊕ Je vérifie impérativement l'intégrité des dispositifs d'inviolabilité lorsqu'ils sont présents. Si un dispositif est endommagé, je ne dois pas dispenser la boîte, mais la mettre de côté et me mettre en relation avec mon fournisseur selon la procédure habituelle.
 - ⊕ Je scanne toutes les boîtes sérialisées afin de permettre au système un fonctionnement opérationnel et la résolution des problématiques de mise en place rencontrées par tous les acteurs de la chaîne de distribution.
 - ⊕ Pendant la phase de stabilisation et jusqu'à nouvelles instructions, je ne tiens pas compte des alertes en dehors de celle mentionnant que le numéro de série a déjà été désactivé (code : NMVS_NC_PCK_22, libellé : « Le numéro de série est déjà désactivé »). Si cette alerte s'active il y a une suspicion de falsification, une enquête est automatiquement déclenchée, je mets la boîte en quarantaine et attends d'être contacté par France MVO selon les suites de l'enquête.
 - ⊕ Pour les alertes techniques, et si besoin, je me rapproche de mon éditeur de logiciel afin de les résoudre.
 - ⊕ Un document précis concernant le traitement de l'ensemble des alertes vous sera communiqué d'ici le 18 février.





Dans tous les cas de figure que répondre à mes patients sur ce sujet ?

Si votre patient vous parle de la sérialisation ou est inquiet vous pouvez lui répondre :

- ➔ Que depuis le 9 février, conformément au règlement délégué européen la sérialisation a bien débuté en France.
- ➔ Qu'en France, à ce jour, aucun médicament contrefait n'a été détecté dans le circuit officinal qui est déjà très sécurisé. Le circuit légal d'approvisionnement de médicaments repose sur un système solide et éprouvé de bonnes pratiques de fabrication, de distribution et de dispensation de médicaments, inspecté par l'ANSM et les agences régionales de santé afin de garantir la qualité et la sécurité des médicaments délivrés aux patients.
- ➔ Qu'il s'agit d'une mesure préventive face à l'émergence de la contrefaçon au niveau mondial et en Europe, que ces dispositifs vont permettre de renforcer à un niveau inégalé la sécurité de la chaîne de distribution pharmaceutique, apportant une garantie supplémentaire pour la sécurité des patients et celle des professionnels de santé.
- ➔ Que tous les acteurs de la chaîne de distribution sont engagés dans une mise en place progressive.
- ➔ Que cette période de transition d'écoulement des boîtes non sérialisées libérées avant le 9 février est prévue d'un point de vue légal.
- ➔ Que des produits déjà sérialisés sont disponibles et vont remplacer progressivement sur le marché les produits qui ne disposent pas des systèmes de sécurité.



Vous trouverez des informations complémentaires sur notre site Internet

<https://www.france-mvo.fr>

Une rubrique FAQ est mise en place pour répondre à vos questions, cette dernière sera actualisée en fonction de vos demandes :

<https://www.france-mvo.fr/toutes-les-faq/>

Table de illustrations

Figure 1 : Circuit de distribution du médicament en France (unité : part en % d'unités vendues).....	20
Figure 2 : La répartition géographique des établissements des grossistes répartiteurs en France	23
Figure 3 : Fonctionnement général de la structure de regroupement d'achat en partenariat d'une centrale d'achat (selon Mutualpharm).....	25
Figure 4 : Evolution du chiffre d'affaires annuel du e-commerce en France de 2005 à 2018 (en milliards d'euros)	28
Figure 5 : Leaders européens de la vente en ligne de produits de pharmacie et de parapharmacie en 2016 (CA en millions d'€).....	36
Figure 6 : Organisation du trafic mondial de la contrefaçon de médicament	43
Figure 7 : Contenu du codage Data Matrix sur une boîte de médicament.....	45
Figure 8 : Exemple de code Data Matrix et de son contenu attendu par la Directive Européenne 2011/62/UE.....	49
Figure 9 : Schéma explicatif du circuit du médicament et du circuit informatique de la sérialisation	51
Figure 10 : Exemple de schéma de la chaîne de conditionnement intégrant un système de sérialisation.....	52
Figure 11 : Exemple de marquage de médicament en Chine	60
Figure 12 : Exemples de marquages visibles (de gauche à droite : hologramme, encre à couleur variable, guillochis).....	62
Figure 13 : Schéma du mode de fonctionnement de la blockchain dans le transfert d'une information entre 2 acteurs A et B	64
Annexe 1 : Où en est la vente de médicaments en Europe ? (sources : l'Ordre National des Pharmaciens, l'ICRAM, Toopharm).....	69
Annexe 2 : Liste des médicaments ou des catégories de médicaments soumis à prescription, qui ne doivent pas être dotés des dispositifs de sécurité relatifs au règlement européen (EU) 2016/161 – Extrait du règlement.....	70
Annexe 3 : Liste des médicaments ou des catégories de médicaments non soumis à prescription, qui doivent être dotés des dispositifs de sécurité relatifs au règlement européen (EU) 2016/161 – Extrait du règlement.....	71

**Annexe 4 : Fiche technique pour les Pharmaciens d'officine publiée par France
MVO le 8 février 201972**

Références bibliographiques

-
- ¹ Césard A, Massonneau L, Giraud G. Les grossistes répartiteurs en produits pharmaceutiques. Etude Xerfi France. Nov 2017
- ² Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consultée le 10/09/2018). Les acteurs de la distribution en gros de médicaments, [en ligne]. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>
- ³ Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique (CSRP). (page consultée le 10/09/2018). Le marché, [en ligne]. <http://www.csrp.fr/le-marche>
- ⁴ Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique (CSRP). (page consultée le 10/09/2018). Rôle et missions, [en ligne]. <http://www.csrp.fr/role-et-missions>
- ⁵ GERS (Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques). Chiffres d'affaires année 2017, [en ligne]. <http://www.gie-gers.fr/nos-analyses/#point>
- ⁶ Césard A, Massonneau L, Giraud G. Les grossistes répartiteurs en produits pharmaceutiques : Localisation géographique des établissements des grossistes-répartiteurs. Etude Xerfi France (données de l'ANSM). Nov 2017
- ⁷ Mutualpharm. (page consultée le 23/10/2018). Fonctionnement de la SRA, [en ligne]. <https://www.mutualpharm-sra.com/fonctionnement-regroupement-achat-sra-pharmacie.html>
- ⁸ Cabinet Mazars. (page consultée le 23/10/2018). Forte accélération du e-commerce dans le monde, un marché évalué à 1 800 milliards d'euros, en hausse de 17% en 2017. 21 Nov 2017. Disponibilité : <https://www.mazars.fr/Accueil/News/Communiqués-de-presse/Etude-E-commerce-risques-et-opportunités-en-2017>
- ⁹ Statista. (page consultée le 19/09/2018). Chiffre d'affaires annuel du e-commerce en France de 2005 à 2018 (en milliards d'euros). Le portail de statistiques. Fev 2018. [étude statistique en ligne]. <https://fr.statista.com/statistiques/474685/chiffre-d-affaires-e-commerce-france/>
- ¹⁰ Statista. (page consultée le 19/09/2018). Chiffre d'affaires annuel du e-commerce en France de 2005 à 2018 (en milliards d'euros). Le portail de statistiques. Fev 2018. [graphe en ligne]. <https://fr.statista.com/statistiques/474685/chiffre-d-affaires-e-commerce-france/>
- ¹¹ Ministère des Solidarités et de la Santé. (page consultée le 10/10/2018). Vente en ligne de médicament, [en ligne]. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/vente-en-ligne-de-medicaments>

¹² La Tribune. (page consultée le 12/09/2018). E-commerce : la France vise les 100 milliards d'euros de chiffre d'affaire en 2019, [article en ligne]. <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/services/distribution/ventes-en-ligne-la-france-toujours-au-3e-du-e-commerce-europeen-a-82-milliards-d-euros-en-2017-767487.html>

¹³ Mediametrie. (page consultée le 12/09/2018). Observatoire des Usages Internet de Médiamétrie du 2ème trimestre 2018 pour la FEVAD (Fédération du e-commerce et de la vente à distance). Sept 2018. Disponibilité : <https://www.mediametrie.fr/fr/barometre-trimestriel-de-laudience-du-e-commerce-en-france>

¹⁴ Euromonitor. OTC Distribution by channel in France, [base de données marché en ligne]. <https://www.euromonitor.com>

¹⁵ Institut de sondage Ipsos. Frequency of purchasing online vs. visiting physical store (critères : health supplements & OTC medicines category). 2018

¹⁶ Euromonitor. OTC, beauty and personal care France 2017, [base de données marché en ligne]. <https://www.euromonitor.com>

¹⁷ Ordre National des Pharmaciens. (page consultée le 25/09/2018). Liste des sites autorisés pour la vente en ligne de médicaments. Disponible à <http://www.ordre.pharmacien.fr/ecommerce/search>

¹⁸ Ramsey L. (page consultée le 24/09/2018). We just got another hint that Amazon could be getting into the prescription drug business. Business Insider. Oct 2017. [article en ligne]. Disponibilité : <http://www.businessinsider.fr/us/amazon-cvs-walgreens-stock-price-wholesale-pharmacy-licenses-2017-10>

¹⁹ Ramsey L. (page consultée le 24/09/2018). We tried PillPack, the pharmacy startup Amazon acquired for \$1 billion, and we can see why it has big pharmacies terrified. Business Insider. Août 2018. [article en ligne]. Disponibilité : <https://www.businessinsider.fr/us/how-to-use-pillpack-amazon-pharmacy-service-2018-7>

²⁰ Lunden I. (page consultée le 24/09/2018). Amazon buys PillPack, an online pharmacy, for just under \$1B. Techcrunch. Juin 2018. [article en ligne]. Disponibilité : <https://techcrunch.com/2018/06/28/amazon-buys-pillpack-an-online-pharmacy-that-was-rumored-to-be-talking-to-walmart/>

²¹ Dudley J. OTC Distribution in Europe (2016 Edition) - The new global agenda. UK: James Dudley Management; Janv 2016 p. 637.

²² Angel M. (page consultée le 03/10/2018). Un nouveau site de plus de 20 000 m² couverts pour Omnipharm. L'Usinenouvelle. Mai 2017. [article en ligne]. Disponibilité : <https://www.usinenouvelle.com/article/un-nouveau-site-de-plus-de-20-000-m-couverts-pour-omnipharm.N535839>

²³ Jacob D. (page consultée le 03/10/2018). Newpharma, pionnier dans la pharmacie en ligne en Belgique. Retis. Avril 2018. [article d'interview en ligne]. Disponibilité : <https://www.retis.be/newpharma/>

²⁴ World Economic Forum. Global Risks, Sixth edition – An Initiative of the Risk Response Network. Janv 2011. p. 23

²⁵ Féat T. (page consultée le 20/09/2018). Les médicaments contrefaits tuent 700.000 personnes par an. Le Figaro. Sept 2013. [article en ligne]. Disponibilité : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/09/25/21301-medicaments-contrefaits-tuent-700000-personnes-par-an>

²⁶ Fauran B. Les enjeux de la lutte contre les faux médicaments, Cahiers de la sécurité. Les dangers de la contrefaçon, n°15.janv-mars 2011

²⁷ Newton P, Proux S, Green M et Al. Fake artesunate in southeast Asia. The Lancet. Volume 357, Issue 9272. Juin 2001. p 1948-50.

²⁸ IRCAM (Institut de Recherche contre les Médicaments Contrefaits) et OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economique). De la production à la distribution, l'organisation d'un trafic mondial – Les étapes de la contrefaçon de médicaments. Publié dans Lefigaro.fr. [schéma]. Sept 2013.

²⁹ Bonte M. (page consultée le 15/02/2019). L'officine, étape ultime de la sérialisation. Le Quotidien du Pharmacien [article en ligne]. Déc 2018. Disponibilité : https://www.lequotidiendupharmacien.fr/marketing-et-gestion-dune-officine/article/2018/12/17/lofficine-etape-ultime-de-la-serialisation_275776

³⁰ Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). (page consultée le 01/10/2018). Elaboration de bonnes pratiques : Codification et traçabilité des médicaments. [fiche explicative]. 2017. Disponible à [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Codification-et-tracabilite-des-medicaments/\(offset\)/7](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Codification-et-tracabilite-des-medicaments/(offset)/7)

³¹ Institut International de Recherche Anti Contrefaçon de Médicaments. (page consultée le 01/10/2018). La convention Medicrime. Disponibilité : <https://www.iracm.com/observatoire-thematique/la-convention-medicrime/>

³² Sanofi. (page consultée le 01/10/2018). Entretien avec la Responsable du Laboratoire Central d'Analyses des Contrefaçons. « Dossiers d'actu ». [entretien en ligne]. Sept 2018. Disponibilité : <http://media.sanofi.fr/a-faux-medicaments-vrai-combat/>

³³ Wipotech-OCS. (page consultée le 03/10/2018). Directives sur les médicaments falsifiés – empêcher la falsification des médicaments. Infographie applications sérialisation. [en ligne] <https://www.wipotec-ocs.com/fr/serialisation-pharmaceutique/directive-medicaments-falsifies/>

³⁴ France MVO. (page consultée le 02/10/2018). Comment ? La sérialisation : un enjeu sans précédent en matière de santé publique. [schéma en ligne]. Disponible à <https://www.france-mvo.fr/comment/>

³⁵ Atlantic Zeiser France. (page consultée le 09/10/2018). Solutions de mise en œuvre de la sérialisation. [en ligne]. Disponibilité : <https://www.serialisationpharma.com>

³⁶ Le CRIP (Cercle de Réflexion de l'Industrie Pharmaceutique). (page consultée le 10/10/2018). Les enjeux de la traçabilité des médicaments. [article en ligne]. Août 2018. Disponibilité : <https://lecrip.org/2018/08/28/les-enjeux-de-la-tracabilite-des-medicaments/>

³⁷ Industrie Pharma. Aurélie Dubreuil. Enquête Sérialisation des médicaments : Les 10 questions pour débiter un projet. <https://www.industriepharma.fr/serialisation-des-medicaments-les-10-questions-pour-debiter-un-projet,77438>

³⁸ France MVO. (page consultée le 10/10/2018). FAQ « Quel sera le temps de réponse du système lors du scan ? ». Disponible à <https://www.france-mvo.fr/ufaqs/quel-sera-le-temps-de-reponse-du-systeme-lors-du-scan/>

³⁹ Wipotech-OCS. (page consultée le 03/10/2018). Directives sur les médicaments falsifiés – empêcher la falsification des médicaments. Infographie applications sérialisation. [en ligne] <https://www.wipotec-ocs.com/fr/serialisation-pharmaceutique/directive-medicaments-falsifies/>

⁴⁰ Réussite. (page consultée le 15/10/2018). Mpedigree veut enrayer la contrefaçon de médicaments avec des sms. Jeuneafrique [article en ligne]. Nov 2016. Disponibilité : <https://www.jeuneafrique.com/370338/economie/enrayer-contrefacon-de-medicaments-sms/>

⁴¹ Bombelles T. (page consultée le 21/10/2018). Que peut faire la technologie contre la contrefaçon ?. Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) [article en ligne]. Sept 2009. Disponibilité : http://www.wipo.int/wipo_magazine/fr/2009/05/article_0011.html

⁴² Gartner. Gartner Says the Internet of Things Installed Base Will Grow to 26 Billion Units By 2020. 2013

⁴³ Blockchain France. (page consultée le 23/10/2018). Qu'est-ce que la blockchain ?. [en ligne]. 2016. Disponibilité : <https://blockchainfrance.net/decouvrir-la-blockchain/c-est-quoi-la-blockchain/>

⁴⁴ Chauvin B. (page consultée le 23/10/2018). Logistique internationale : la « blockchain » au service de la supply chain. Acte International [article en ligne]. Mars 2017. Disponibilité : https://www.acte-international.com/upload/depotWeb/ai/pri04_05_17_BC.htm



Faculté de Pharmacie de Lille

3 rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DIOT Valentin INE : 0909045731L

Date, heure et lieu de soutenance :

Le | 0 | 4 | | 0 | 4 | | 2 0 1 9 | à ...18.h15... Amphithéâtre : *Curie*

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant : *[Signature]*

Avis du directeur de thèse

Nom : GERVOIS Prénom : Philippe

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : *21-02-2019*
Signature: *[Signature]*

Avis du président du jury

Nom : GERVOIS Prénom : Philippe

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : *21-02-2019*
Signature: *[Signature]*

Décision du Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen
[Signature]
B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : DIOT
Prénom : Valentin

Titre de la thèse : La distribution du médicament : grandes tendances et enjeux actuels sur la logistique de l'industrie pharmaceutique

Mots-clés : Distribution ; Médicament ; e-Commerce ; Digital ; Vente en ligne ; Contrefaçon ; Sérialisation ; Traçabilité ; Innovations ; Technologie ; Réglementation ; Logistique ; Supply Chain ; Industrie pharmaceutique

Résumé :

Les nouveaux modèles de commerce se développent depuis quelques années pour répondre aux demandes du « e-consommateur » et impactent tous les secteurs du retail, y compris celui de la pharmacie. Pour empêcher la circulation des contrefaçons de médicaments *via* les nouveaux canaux de commerce sur internet et garantir une totale transparence ainsi qu'une sécurisation du circuit du médicament, les industries pharmaceutiques et tous les acteurs de la chaîne du médicament doivent s'adapter et répondre à la directive européenne « Médicaments falsifiés ». La sérialisation du médicament est mise en place en Europe à partir de février 2019 et impose des ajustements de la chaîne logistique du médicament.

Cette thèse s'intéresse aux tendances et nouveaux modes de la distribution du médicament, elle décrit les problématiques et enjeux auxquels est confrontée la logistique pharmaceutique et les moyens mis en œuvre pour sécuriser le circuit du médicament.

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse :

Monsieur Philippe GERVOIS, Maître de Conférences des Universités – HDR, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur :

Monsieur Thomas MORGENROTH, Maître des Conférences en Droit et Economie pharmaceutique, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur :

Monsieur Louis FERTE, Pharmacien Responsable HAD, Mutualité Française