

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE : 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE (Arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement par

Alexandre VIAUD

Né le 30 Mai 1991, à Niort (79)

Présentation de la *blockchain* et applications potentielles à la pharmacie d'officine

Le 28 avril 2023, à Poitiers

Composition du jury :

Président : Dr. GREGOIRE Nicolas, Maître de Conférence Universitaire (HDR)

Membres : Dr. THOREAU Vincent, Maître de Conférence Universitaire
Dr. ARNAUD Théo, Pharmacien Officiel

Directeur de thèse : Dr THOREAU Vincent, Maître de Conférence Universitaire

Liste des enseignants

Année universitaire 2022 – 2023 - SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie

- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Remerciements

Au président du jury, Monsieur le Professeur Nicolas GREGOIRE,

Merci pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Au membre du jury, Monsieur le Docteur Théo Arnaud,

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse, en tant que pharmacien et surtout en tant qu'ami. Ces moments nous auront permis de passer un temps précieux ensemble, j'espère que nous aurons le plaisir d'en partager d'autres dans le futur. Merci aussi à Ananas. Je vous souhaite une vie de famille heureuse, épanouie et la réalisation de vos projets.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Vincent Thoreau,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger ce travail étant donné l'originalité du sujet. Merci pour votre implication et pour votre disponibilité. Je vous en remercie profondément.

À ma famille,

À *Antoine*, pour ce que cela vaut, sache que je suis fier de toi. Ton courage et ton abnégation résonnent tout particulièrement en moi. « *Some people want it to happen, some wish it would happen, others make it happen* », *Michael Jordan*.

À *Benjamin*, merci d'avoir été présent pour moi et d'avoir été un repère et un appui lorsque j'en avais besoin. Merci aussi à *Claire*, *Tristan* et *Raphaël*, d'être la si belle famille que vous formez et me procurer tant de bonheur lorsque l'on se voit.

À *Maman*, merci d'avoir été là pour me soutenir, dans les bons et les mauvais moments. Merci d'être ma boussole pour penser et essayer de faire ce qui est juste.

À *Papa*, merci de m'avoir transmis ta volonté et ton opiniâtreté, j'ai beaucoup puisé en toi pour devenir l'homme que je suis.

À vous cinq, merci car je n'en serais pas là sans vous.

A la famille Baillot,

Merci à *Floflo*, *Lolo*, *Clem* et *Jadou* (et *Yannou*) pour votre accueil toujours aussi chaleureux et votre gentillesse.

À mes amis,

À *Marc*, *Grégoire*, et *Robert*. Je ne sais même pas par où commencer ! Merci pour les soirées, les bières et les barres. On ne pourra pas dire que l'on n'a pas profité ! Vous êtes plus que des amis, vous êtes une seconde famille pour moi.

À *Bruno*, *Marius*, *Augu* et *Corentin*. Merci pour les shots en écoutant de la trance chez Bruno, pour les blanquettes de veau et les saucisson-caltos. Les ordures s'invitent au padel. Je sais que nous vivrons d'autres moments comme ceux-là.

Merci à tous les affreux de la mort du vers : *Charly* le kéta, *Migistar*, *Sarah* Tuche et *Tex*, *Cola*, *Popor*, *Dianoch*, *Élé*, *Ritz*, *Léoch*, *Mouff*, *Rita*, le *Thibs*. On s'est bien marré.

À toute l'équipe de la Grande Pharmacie de Poitiers,

Merci à vous *Monsieur Godard* de m'avoir donné une chance lorsque j'en avais besoin, je ne l'oublierai pas.

Merci à toute l'équipe, pour m'avoir formé et pour les bons moments passés ensemble. Vous êtes une super équipe !

À toute l'équipe de la pharmacie Pradel,

Merci à vous *Monsieur Pradel, Jean-Baptiste et Audrey*, de m'avoir recruté. J'ai beaucoup d'admiration pour votre ambition, vos qualités professionnelles et les personnes que vous êtes.

Merci à l'ensemble de l'équipe, vous avez forgé le pharmacien que je suis aujourd'hui. Je ne pouvais pas être mieux entouré qu'à vos côtés, vous me manquez déjà. Vous êtes énormes, ne changez rien.

À toi Mike et à la famille Therry,

J'aurai aimé que tu sois là rien que pour trinquer avec toi et te voir rigoler avec Antoine. Ton départ me bouleverse toujours autant mais sache que ta joie de vivre continue d'exister en moi. Merci pour ces moments passés ensemble que je n'oublierai jamais. Je te dédie modestement ce travail.

Enfin,

À toi *Calypso*.

C'était tellement obvious que j'étais amoureux de toi depuis le début...

Merci d'être toi. Être à tes côtés est une évidence pour moi. J'aime tout chez toi, ton optimisme, ta joie de vivre, ta détermination, ta douceur, ta tendresse, et même le fait que tu sois une démocrate :)

Je ne regrette aucun des choix que nous avons fait pour être ensemble car tu es ce qui m'importe le plus.

Tu es ma Céline Dion. Je t'aime.

« La grande révolution dans l'histoire de l'homme, passée, présente et future, est la révolution de ceux qui sont résolus à être libres »

John Fitzgerald Kennedy

Table des matières

Liste des abréviations	11
Table des figures	13
Introduction.....	14
I - Comprendre ce qu'est la <i>blockchain</i>	15
1.1. Introduction à la cryptologie et au chiffrement	15
1.1.1. Définition de la cryptologie et du chiffrement	15
1.1.2. Historique de la cryptologie et du chiffrement	15
1.1.3. Les grands principes de la cryptographie.....	17
1.1.3.1. Le chiffrement	18
1.1.3.2. Le <i>hash</i> ou hachage	18
1.1.3.3. La signature numérique	18
1.2. Définition de la <i>blockchain</i>	19
1.2.1. Une technologie de stockage et de transmission de l'information.....	19
1.2.2. <i>Distributed ledgers</i> (ou registres distribués).....	19
1.2.3. Une « chaîne de blocs »	19
1.2.4. Cryptographie : la fonction de hachage.....	20
1.2.5. Des blocs liés les uns aux autres à intervalles de temps réguliers	20
1.3. Explication simplifiée de la technique de la <i>blockchain</i>	22
1.4. Minage et <i>smart contracts</i>	27
1.4.1. Le minage	27
1.4.2. Les <i>smart contracts</i>	28
1.5. Le Bitcoin : naissance de la première vraie <i>blockchain</i>	28
1.6. Aspects novateurs de la <i>blockchain</i>	30
1.7. Les limites de la <i>blockchain</i>	30
1.7.1. Le fonctionnement à grande échelle	31
1.7.2. La capacité technique	31
1.7.3. L'exposition aux fraudes et aux piratages	32
1.7.4. La consommation énergétique.....	32
II – Les utilisations de la <i>blockchain</i>	34
2.1. Les différents types de <i>blockchain</i>	34
2.1.1. Les <i>blockchains</i> ouvertes.....	34
2.1.2. Les <i>blockchains</i> fermées ou privées	35
2.1.3. Conclusion sur les différents types de <i>blockchain</i>	35
2.2. Exemple concret de l'utilisation de la <i>blockchain</i> : le Programme Alimentaire Mondial (PAM) de l'ONU	36
2.2.1. <i>Building Blocks</i> : de la théorie de la <i>blockchain</i> à l'application sur le terrain	36
2.2.1.1. Projet pilote.....	36
2.2.1.2. Déploiement à grande échelle	37
2.2.2. Pourquoi une <i>blockchain</i> pour l'aide humanitaire ?	37
2.2.2.1. Un déploiement plus rapide des interventions	37

2.2.2.2. Une utilisation plus pertinente des ressources fournies	38
2.2.2.3. La centralisation des actions menées	39
2.2.2.4. Une totale transparence.....	39
2.2.2.5. Une diminution des coûts.....	39
2.2.3. Bilan de l'utilisation de la <i>blockchain</i> par le PAM	40
III – Le changement de formule du LEVOTHYROX [®] au travers du prisme de la <i>blockchain</i>	41
3.1. La spécialité LEVOTHYROX [®]	41
3.1.1. Présentation de la spécialité LEVOTHYROX [®]	41
3.1.1.1. Famille médicamenteuse et composition	41
3.1.1.2. Indications.....	41
3.1.1.3. Rappels physiopathologiques	42
3.1.1.4. Posologies	44
3.1.1.5. Effets indésirables.....	44
3.1.1.6. Contre-indications	44
3.1.2. Particularités de la spécialité.....	44
3.1.2.1. Marge thérapeutique étroite.....	44
3.1.2.2. Contrôle biologique	45
3.1.3. Changement de formule du LEVOTHYROX [®]	45
3.2. Changements de formulation des médicaments à base de lévothyroxine à l'étranger	47
3.2.1. L'exemple de la Nouvelle-Zélande	47
3.2.2. Exemples du Danemark et d'Israël	47
3.2.3. L'exemple de la Belgique	48
3.3. Commercialisation en France de médicaments génériques à base de Lévothyroxine.....	48
3.3.1. Des différences de dosage selon les spécialités.....	49
3.3.2. Perturbations de l'équilibre thyroïdien	50
3.3.3. Stabilité dans le temps	50
3.4. Nouvelle formule du LEVOTHYROX [®] sur le marché français : chronologie des événements clés	50
3.5. Les apports de la <i>blockchain</i> dans l'histoire du LEVOTHYROX [®]	54
3.5.1. La traçabilité des médicaments.....	55
3.5.1.1. L'entreprise Blockpharma	55
3.5.1.2. Les bénéfices d'une traçabilité via la <i>blockchain</i>	55
3.5.2. Les données de santé.....	56
3.5.2.1. L'entreprise Galeon.....	56
3.5.2.2. L'entreprise Relyfe	56
3.5.2.3. L'entreprise DrData.....	57
3.5.2.4. Quels apports pour une gestion des données de santé via la <i>blockchain</i> ?	57
3.5.3. Communication et <i>blockchain</i>	59
3.5.3.1. L'entreprise Pharmaledger.....	59
3.5.3.2. Les apports de la <i>blockchain</i>	60

3.5.3.2.1. L'implication des patients dans le changement de formule du LEVOTHYROX®	60
3.5.3.2.2. L'actualisation des informations en « temps réel » et pour tous ..	60
IV – Exemples d'applications de la <i>blockchain</i> à la pharmacie d'officine.....	61
4.1. Exemple du TROD	61
4.2. Délivrance de médicaments sous certaines conditions : l'exemple de la Clozapine (LEPONEX®)	63
4.2.1. Présentation de la spécialité	63
4.2.2. Indications	63
4.2.3. Effet indésirable principal	63
4.2.4. Modalités de prescription	64
4.2.5. Surveillance biologique	64
4.2.6. Délivrance en pharmacie d'officine	64
4.2.7. Quels apports de la blockchain dans la délivrance de la spécialité Clozapine (LEPONEX®) ?	65
Conclusion.....	68
Références bibliographiques	69
Résumé et mots clés	74
Serment de Galien.....	75

Liste des abréviations

AF : Ancienne Formule

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments et Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament

BNPV : Base Nationale de PharmacoVigilance

BTC : Bitcoin, cryptomonnaie la plus connue

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

ETH : Ethereum

FDA : *Food and Drug Administration*

G/L : Giga par Litre

Go : GigaOctet

GSK : GlaxoSmithKline

IA : Intelligence Artificielle

MHRA : *Medicines and Healthcare Products Regulatory*, Agence Nationale du Médicament en Angleterre

NF : Nouvelle Formule

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPECST : Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques

PAM : Programme Alimentaire Mondial

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

T3 : Tri-iodo-thyronine

T4 : Thyroxine

T4L : T4 libre

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostic

TSH : *Thyroid Stimulating Hormone* = Hormone hypophysaire de Stimulation de la Thyroïde

TWh : TeraWatt-heure

Table des figures

Figure 1 : Schéma simplifié de la <i>blockchain</i>	21
Figure 2 : Schéma simplifié de la sécrétion des hormones thyroïdiennes	43

Introduction

Nous sommes nombreux à avoir entendu parler de la *blockchain*, mais sans réellement comprendre comment elle fonctionne. Cette technologie, associée aux cryptomonnaies et au Bitcoin, souffre souvent d'une mauvaise presse. Dans ce travail, nous allons entrevoir qu'il s'agit pourtant d'une technique qui s'étend bien au-delà du secteur financier, et qui pourrait jouer un rôle important dans le domaine de la santé.

Dans la première partie de cette étude, nous nous intéresserons aux principes cryptographiques qui ont donné naissance à la *blockchain*. Cette étape nous permettra de définir cette technologie et nous amènera à la vulgariser afin de la cerner au mieux. Nous introduirons la notion de minage de la *blockchain* qui permet sa construction, et présenterons les contrats intelligents ou *smart contracts*, qui constituent des systèmes d'automatisation intégrés à la chaîne de blocs.

Nous parlerons du Bitcoin, la première application de la *blockchain*, et tenterons de comprendre en quoi cette technologie est novatrice mais aussi quelles en sont les limites.

Nous présenterons dans la seconde partie un exemple réel de l'utilisation de la *blockchain*, celui du Programme Alimentaire Mondial (PAM) de l'Organisation des Nations-Unies (ONU), dans le domaine de l'humanitaire.

Enfin, dans la dernière partie, nous verrons quelles utilisations de la *blockchain* seraient possibles en pratique officinale, en partant de l'exemple du changement de formule du LEVOTHYROX®. Nous reprendrons les conséquences que cette reformulation a eu en termes de santé publique, et étudierons si l'utilisation de la *blockchain* aurait pu avoir un impact bénéfique sur cette dernière. Nous présenterons également un panorama du travail qu'effectuent d'ores et déjà les acteurs de la *blockchain* dans le domaine de la santé.

I - Comprendre ce qu'est la *blockchain*

1.1. Introduction à la cryptologie et au chiffrement

1.1.1. Définition de la cryptologie et du chiffrement

Étymologiquement, cryptologie veut dire « science du secret » (1). Elle réunit la cryptographie ou « écriture secrète », et la cryptanalyse, c'est-à-dire l'étude des attaques contre les mécanismes de cryptographie (2).

Historiquement réservée aux usages militaires et diplomatiques, cette notion s'est élargie au fait de prouver qui est l'auteur d'un message afin de savoir si ce dernier a été modifié ou non. C'est ce que l'on appelle plus communément le chiffrement en informatique.

1.1.2. Historique de la cryptologie et du chiffrement

L'une des premières utilisations de techniques cryptographiques est retrouvée dès l'an moins 600 avant Jésus-Christ, dans l'Ancien Testament et notamment dans le livre de Jérémie. Intitulé « Atbash », il s'agit d'une méthode de chiffrement par substitution mono-alphabétique simple pour l'alphabet hébreu (3). La première lettre de l'alphabet est substituée par la dernière, la deuxième lettre par l'avant-dernière, et ainsi de suite.

Parmi les autres techniques de cryptologie les chiffres de Jules César, Vigenère, et Marie-Stuart ont marqué l'histoire, jusqu'à la technique plus contemporaine et probablement la plus connue : Enigma. En 1918, Arthur Scherbius présente la machine de chiffrement Enigma. Cette machine sera ensuite utilisée par l'armée allemande pour transmettre des communications durant la seconde guerre mondiale, jusqu'à ce que son fonctionnement ne soit déjoué avec la contribution du célèbre mathématicien anglais Alan Turing.

Considéré par certains comme le père de la monnaie numérique, David Lee Chaum, né en 1955 aux États-Unis, est à l'origine de nombreux procédés cryptographiques. En 1981, dans sa publication « *Untraceable Electronic Mail, Return Adresses, and Digital Pseudonyms* » il pose les fondations de la recherche en matière de communications anonymes (4). En 1982, Chaum publie « *Blind signatures for untraceable payments* » qui formalise le concept d'une monnaie électronique anonyme, le *eCash*, considéré comme l'un des ancêtres du Bitcoin. L'article décrit également la technique de signature aveugle (ou *blind signature*). Le procédé de signature aveugle permet à un signataire de signer quelque chose sans savoir ce qu'il signe, sans pour autant qu'il ne signe n'importe quoi.

En s'appuyant sur ses travaux de recherche, il fonde en 1989 la société *Digicash* qui, via le *eCash* et la technique de signature aveugle, garantit la confidentialité des utilisateurs effectuant des transactions financières. Pour illustrer le principe du *eCash* et de la signature aveugle prenons un exemple permettant de saisir le fonctionnement de la technologie. Si une personne A souhaite acheter un article à un vendeur, elle doit passer par deux étapes : la création d'un « billet numérique » signé par une véritable banque physique, et la cession de ce billet au vendeur pour procéder au paiement (1).

La première étape est la création du billet : la personne A choisit un nombre X au hasard qui correspond à notre billet. Elle utilise ensuite une fonction de commutation C qu'elle seule connaît, par exemple en multipliant X par un nombre entier, pour obtenir $C(X)$. Puisque la personne A est la seule à connaître C , elle est également la seule à connaître la fonction inverse C^{-1} , et donc à pouvoir ouvrir l'enveloppe. Cette personne envoie son enveloppe contenant le billet $C(X)$ à sa banque, qui vérifie les fonds de la personne puis signe l'enveloppe et par conséquent le billet à l'intérieur. On a alors $S(C(X))$. La banque renvoie l'enveloppe à la personne A en débitant son compte du montant équivalent. Cette personne ouvre ensuite l'enveloppe, sort le billet signé $S(X)$ et vérifie que la signature de la banque est valide. À partir de ce moment la personne A dispose d'un billet numérique, signé par sa banque, qu'elle peut conserver autant qu'elle le veut.

La seconde étape correspond au paiement : la personne A donne au vendeur le billet signé $S(X)$, afin qu'il vérifie que le billet est bien signé. Pour s'assurer que la personne n'a pas donné son billet à plusieurs vendeurs en même temps et réalisé une

double dépense, le vendeur envoie immédiatement le billet à sa banque afin qu'elle vérifie que ce dernier est encore valide, en consultant la liste des billets utilisés (registre partagé par toutes les banques faisant partie du système). Une fois cette étape réalisée, la banque peut créditer le compte du vendeur d'un montant équivalent à celui du billet, ou lui en recréer un nouveau si le vendeur le désire. Ce dernier est ainsi assuré d'avoir été payé, il peut donner l'article à la personne A.

Grâce à ce procédé aucune des banques du système ne peut relier le paiement effectué à l'identité de l'acheteur, pas même sa propre banque. Tout ce qu'un observateur extérieur peut savoir c'est que la banque de la personne A a signé le billet ayant servi à payer le vendeur. Ce moyen de paiement préserve la vie privée de l'acheteur, d'où sa dénomination de liquide électronique ou *eCash*.

En 1991, les chercheurs Stuart Haber et Scott Stornetta introduisent dans « *How To Time-Stamp a Digital Document* » une solution informatique, le *hash* ou hachage (que nous développerons dans une seconde partie) permettant l'immutabilité et l'horodatage des documents numériques afin qu'ils ne soient jamais altérés ou antidatés (5).

En 1993, deux articles « *Single Term Off-Line Coins* » de N. Ferguson et « *Untraceable Off-Line Cash in Wallets with Observers* » de S. Brands présentent des propositions de protocoles informatiques pouvant théoriquement donner naissance à des monnaies électroniques (6,7).

1.1.3. Les grands principes de la cryptographie

Pour comprendre la suite, nous allons expliquer de façon simple certains grands principes de la cryptographie, ces différentes techniques étant à la source des réflexions ayant donné naissance à la technologie de la *blockchain*.

1.1.3.1. Le chiffrement

Créant une sorte d'enveloppe scellée en version numérique, le chiffrement permet de garantir que seuls l'émetteur et le destinataire légitimes d'un message en connaissent le contenu. Une fois chiffré, ce message est inaccessible et illisible tant que l'on ne possède pas la clé du chiffrement spécifique pour le lire (8). Le chiffrement apporte aux données :

- Confidentialité : les données ne peuvent pas être volées.
- Intégrité : les données ne peuvent pas être modifiées et des données supplémentaires ne peuvent pas être insérées.

1.1.3.2. Le *hash* ou hachage

La fonction de hachage permet d'associer à un message, un fichier ou un registre, une empreinte unique, calculable et vérifiable par tous. Cette fonction sera développée dans une seconde partie.

1.1.3.3. La signature numérique

De même que pour un contrat ou un document administratif sur papier, ce procédé permet de s'assurer de l'identité de l'auteur d'un document. Le concept de signature numérique est basé sur la cryptographie asymétrique. Par cette technique le chiffrement s'effectue avec un mot de passe et le déchiffrement avec un autre, les deux mots de passe étant indépendants.

Pour mieux comprendre imaginons qu'une personne A souhaite envoyer des messages secrets à une personne B :

- La personne B génère un couple de clés : une clé privée et une clé publique.
- Elle transmet la clé publique à la personne A.
- Grâce à cette clé publique, la personne A peut chiffrer un message et l'envoyer à la personne B. En ayant utilisé la clé publique de la personne B, la personne A est certaine que personne ne peut lire le message crypté, et que seule la personne B, possédant la clé privée, peut déchiffrer le message (1). Il s'agit d'une fonction à sens unique : un message chiffré avec une clé ne peut être déchiffré qu'avec l'autre clé.

1.2. Définition de la *blockchain*

D'après l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques (OPECST), *blockchain* ou « chaîne de blocs » est un terme anglais désignant une technologie de stockage et de transmission d'informations, permettant la constitution de registres répliqués et distribués (appelés *distributed ledgers*), sans organe central de contrôle (9). C'est une technologie sécurisée grâce à la cryptographie, et structurée par des blocs liés les uns aux autres à intervalles de temps réguliers. Reprenons les termes de cette définition pour mieux la saisir.

1.2.1. Une technologie de stockage et de transmission de l'information

La *blockchain* constitue un registre pouvant contenir un grand nombre de données, aussi variées soient-elles : transactions financières, données de santé, etc...

1.2.2. *Distributed ledgers* (ou registres distribués)

Comme nous venons de le voir, la *blockchain* est un registre, ou autrement dit une grande base de données. Celle-ci a la particularité d'être partagée, c'est-à-dire accessible à tous ses utilisateurs ; d'où la notion de « distribution ». Chaque utilisateur est également détenteur de ce registre de données et a la capacité d'y inscrire des données selon des règles spécifiques fixées par un protocole informatique.

1.2.3. Une « chaîne de blocs »

Les données de ce registre que constitue la *blockchain* sont enregistrées sur des « blocs » qui contiennent une quantité limitée d'informations, et qui ne sont construits que lorsqu'ils sont validés par la communauté des utilisateurs. Pour mieux comprendre, on peut imaginer une page blanche sur laquelle on inscrit des informations. Une fois arrivé à la fin de notre page blanche, les informations qui y ont été inscrites sont validées par la communauté, puis on passe à une autre page blanche et ainsi de suite. Un ensemble de pages blanches forme un ensemble de blocs.

1.2.4. Cryptographie : la fonction de hachage

Cité précédemment, le hachage constitue l'un des grands principes de la cryptographie. Pour continuer l'exemple du paragraphe précédent, l'inscription des données sur les blocs de pages blanches se fait via une technique de *hash* des données. C'est-à-dire qu'il n'y a aucune équivalence entre les données brutes, celles que l'on veut noter sur notre page blanche (comme un historique de transactions financières), et les données hachées, c'est-à-dire effectivement inscrites sur la page blanche. Pour imaginer, on peut dire que les données brutes, pour être inscrites sur le bloc, doivent passer une sorte de « tamis cryptographique » qui font qu'une fois présentes sur le bloc, elles ne ressemblent plus du tout à ce qu'elles étaient auparavant (10).

La technique de hachage est une fonction à sens unique qui, depuis un ensemble de taille variable et diversifié de données, procure une empreinte unique. Cette empreinte aura en revanche une taille fixe et sa valeur dépendra de la fonction utilisée. Chaque fonction de hachage possède ses propres algorithmes. Le terme de sens unique signifie que la fonction est facilement réalisable, mais que son inverse est très complexe (bien que non impossible) à calculer. Ainsi, il n'est pas possible de retrouver la donnée d'origine à partir de son empreinte.

1.2.5. Des blocs liés les uns aux autres à intervalles de temps réguliers

Avec la *blockchain*, les informations ou transactions échangées entre les utilisateurs sont regroupées en blocs horodatés. L'horodatage est un mécanisme qui consiste à associer une date et une heure à un événement. Les blocs s'enchaînent ainsi les uns après les autres au terme d'un processus de validation que nous détaillerons.

Une fois validé, le contenu d'un bloc est irréversible. Il se fige, et devient visible pour l'ensemble des utilisateurs. Les écritures enregistrées sur ce bloc ainsi que sur tous les autres sont donc inaltérables et infalsifiables. Il faudra un consensus des acteurs de la *blockchain* pour effectuer un retour en arrière sur des blocs validés.

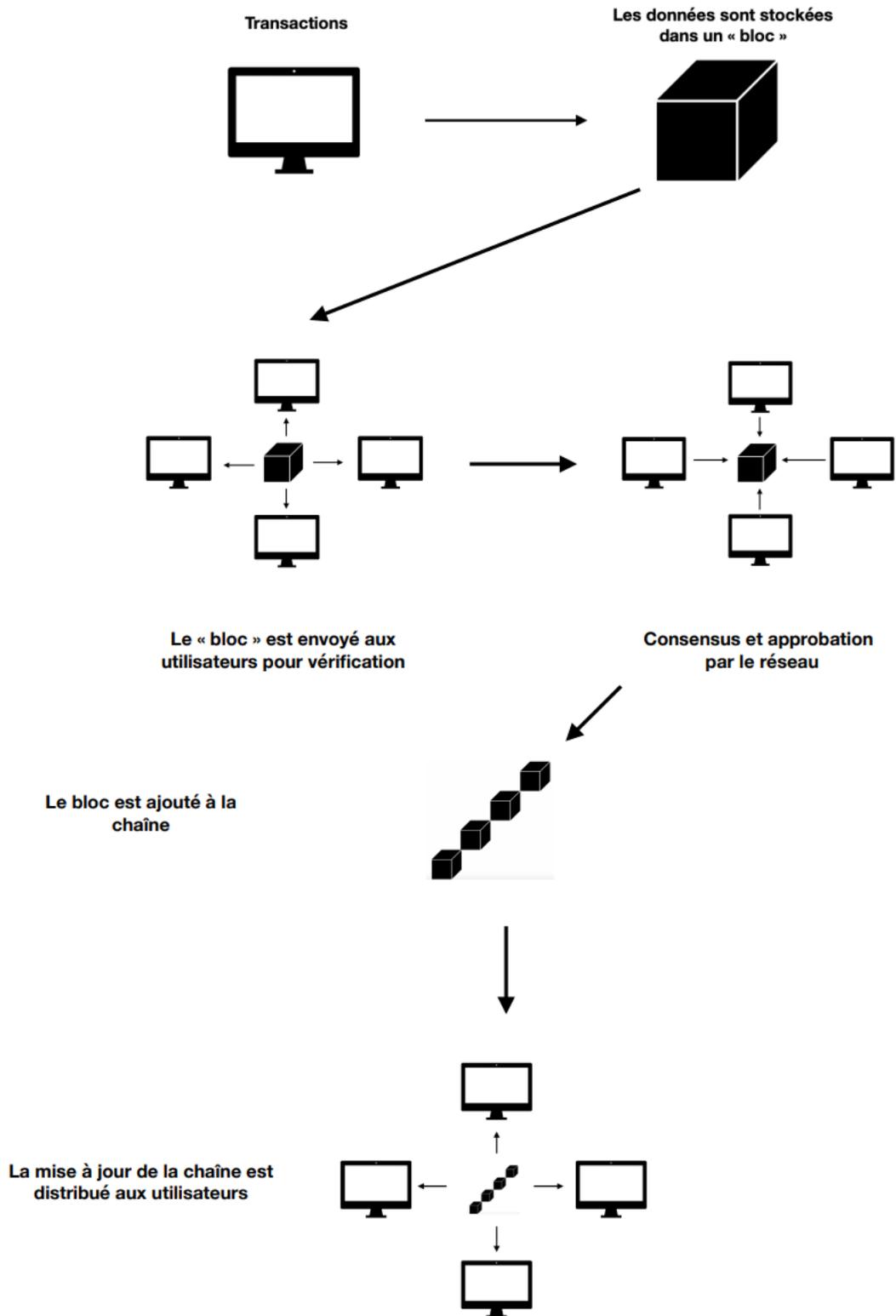


Figure 1 : Schéma simplifié de la *blockchain*

1.3. Explication simplifiée de la technique de la *blockchain*

Dans cette partie, nous allons expliquer la technique *blockchain*, afin de comprendre comment celle-ci pourrait s'appliquer au secteur pharmaceutique, à l'aide d'un exemple.

Pour commencer, imaginons un groupe de 5 personnes souhaitant réaliser des transactions financières entre elles. Chacun connaît le montant que chaque membre possède, mais sans connaître pour autant son identité. A la place il leur est attribué un numéro allant de 1 à 5 : c'est la clé publique que nous avons précédemment décrite.

Maintenant, concevons que chacun des utilisateurs a accès à une page blanche qui lui est propre, pour noter le détail de l'ensemble des transactions qui vont s'effectuer entre les 5 membres. Par exemple la personne numéro 5 veut envoyer 5 dollars à la personne numéro 1. Le groupe va commencer par vérifier que la personne numéro 5 possède bien 5 dollars sur son compte. Si c'est le cas, ils vont chacun noter sur leur page blanche respective la date, le montant, l'émetteur et le destinataire de la transaction :

21/10/2021 ; 5 (5\$) → 1

Avec le temps, d'autres transactions ont lieu jusqu'à la fin de la page qui a une capacité limitée. Pour l'exemple, imaginons un maximum de cinq transactions :

21/10/2021 ; 5 (5\$) → 1
22/10/2021 ; 1 (18\$) → 2
22/10/2021 ; 2 (18\$) → 1
24/10/2021 ; 3 (300\$) → 4
25/10/2021 ; 4 (17\$) → 2

Une fois rendu à la fin de la page, et pour pouvoir continuer à effectuer des transactions, la page doit être scellée avec une clé sur laquelle tout le monde se sera mis d'accord. Ainsi, plus personne ne pourra en modifier le contenu, et cette page sera stockée indéfiniment dans un dossier.

Dans le système financier dit « classique » que nous utilisons tous, c'est la banque qui s'assure de la légitimité et de la conservation des transactions, alors que

dans la *blockchain* il s'agit de tous les utilisateurs. Pour sceller la page, la fonction de *hash*, définie précédemment, est utilisée.

Imaginons un programme de hachage symbolisé par Δ . Le chiffre 4 est entré dans le programme Δ .

$$4 \rightarrow \Delta \rightarrow 136489$$

A la sortie une suite de caractères est obtenue, définie par un algorithme choisi au préalable.

Prenons un autre exemple et entrons maintenant le chiffre 5 dans le programme Δ , une autre suite de caractères est générée :

$$5 \rightarrow \Delta \rightarrow 684234$$

Grâce à la fonction de *hash*, il est difficile de déterminer le chiffre inscrit à l'entrée en utilisant uniquement les suites de caractères 136489 ou 684234. Cela nécessite de calculer un grand nombre de combinaisons et exige une forte puissance de calcul. Cependant nous savons qu'avec l'algorithme que nous avons choisi dans le système Δ , à chaque fois que le chiffre 4 est entré dans le programme la même suite de caractères sera toujours obtenue : 136489.

Pour résumer, avec le *hash* il est quasiment impossible de trouver la valeur d'entrée avec uniquement la valeur de sortie, mais nous savons qu'une valeur d'entrée donne toujours la même suite de sortie.

Reprenons notre page de transactions précédentes qui contenait le récapitulatif des transactions entre les 5 membres et voyons comment utiliser le programme de

hash pour la sceller. Pour l'exemple cette dernière sera numérotée 1, la page suivante sera numérotée 2, etc...

Page numéro 1	Page numéro 2
21/10/2021 ; 5 (5\$) → 1	21/10/2021 ; 5 (5\$) → 1
22/10/2021 ; 1 (18\$) → 2	22/10/2021 ; 1 (18\$) → 2
22/10/2021 ; 2 (18\$) → 1	22/10/2021 ; 2 (18\$) → 1
24/10/2021 ; 3 (300\$) → 4	24/10/2021 ; 3 (300\$) → 4
25/10/2021 ; 4 (17\$) → 2	25/10/2021 ; 4 (17\$) → 2

Pour réussir à sceller une page via la fonction de *hash*, il faut résoudre l'équation que le programme Δ pose. Pour comprendre comment sceller la page via la fonction de *hash*, imaginons ici que Δ nous oblige pour sceller notre page et continuer d'effectuer des transactions, à trouver une valeur qui, additionnée au numéro de la page (ici page numéro 1), donne un résultat commençant par 000.

Voici donc l'équation posée par Δ :

$$? + 1 \rightarrow \Delta \rightarrow 000\dots$$

Comme nous l'avons expliqué précédemment, le seul moyen de résoudre l'équation est de tester toutes les combinaisons possibles. Essayons avec 1 :

$$1 + 1 \rightarrow \Delta \rightarrow 001978$$

Ici le résultat ne commence pas par 000, donc la valeur 1 n'est pas la solution.

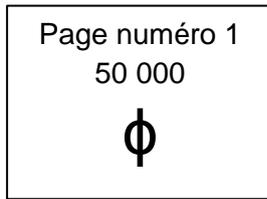
Admettons que ladite valeur est 50 000, soit :

$$50\ 000 + 1 \rightarrow \Delta \rightarrow 000147$$

La valeur de sortie commence bien par 000.

Pour pouvoir continuer à effectuer des transactions, chacun des 5 utilisateurs de l'exemple précédent doivent trouver la valeur 50 000. Une fois qu'un des utilisateurs a trouvé la bonne valeur, il soumet son résultat aux autres membres du réseau qui vérifient son résultat. Si chacun est d'accord avec le résultat alors il l'inscrit sur sa page, et au moment où tous les membres ont inscrit la valeur 50 000 sur la page numéro 1, cette dernière est scellée de façon irréversible (symbole ϕ). Il n'est plus

possible de modifier le montant des transactions, ni la date, l'émetteur ou le destinataire.



Tous les utilisateurs se sont accordés pour dire que la page est scellée, celle-ci est immuable à tout jamais. Elle reste stockée définitivement, et consultable à tout moment par les utilisateurs. La valeur 50 000 est la preuve qu'un travail de calcul a été effectué pour la trouver, c'est une « *proof of work* » ou preuve de travail. Si on additionne le numéro de page au numéro qui a servi à la sécuriser, et que celui-ci ne commence pas par 000, alors la page n'est pas valide et ne sera pas acceptée par les utilisateurs.

Cependant la limite de cet exemple théorique est la suivante : il est possible d'additionner le numéro de page avec un chiffre au hasard et de modifier le contenu

de la page sans que cela ne laisse de trace dans le programme. Si le montant d'une transaction est modifié, la page reste la numéro 1, et la clé reste la valeur 50 000.

En pratique, afin d'éviter ce problème, il ne suffit pas d'additionner le numéro de page et la clé mais le contenu tout entier de la page à une valeur. Pour simplifier, imaginons qu'il n'y ait que deux transactions sur la page 1 :

Page numéro 1 21/10/2021 ; 5 (5\$) → 9 22/10/2021 ; 1 (18\$) → 2
--

Si la page se résume à un ensemble de caractères, la suite suivante peut être obtenue :

1 1 21102021 5 5 9 2 22102021 1 18 2

Rouge : numéro de page

Bleu foncé : numéro de transaction

Jaune : date de la transaction

Vert : émetteur de la transaction

Bleu : montant de la transaction

Violet : destinataire de la transaction

Il faut donc trouver quelle valeur ajouter à cette suite de caractères pour trouver un résultat commençant par 000.

$? + 1 1 21102021 5 5 9 2 22102021 1 18 2 \rightarrow \Delta \rightarrow 000\dots$

Imaginons qu'il s'agisse de la valeur 99 000.

$99\ 000 + 1 1 21102021 5 5 9 2 22102021 1 18 2 \rightarrow \Delta \rightarrow 000745$

La page est scellée :

Page numéro 1 21/10/2021 ; 5 (5\$) → 9 22/10/2021 ; 1 (18\$) → 2 Φ

Dorénavant, si un seul caractère est modifié (comme le montant de la première transaction), il suffira de refaire l'addition et de regarder le résultat que le programme donne :

$$99\ 000 + 1\ 1\ 21102021\ 5\ \mathbf{30}\ 9\ 2\ 22102021\ 1\ 18\ 2 \rightarrow \Delta \rightarrow 458421$$

Comme nous pouvons le voir ici le résultat est différent : une des données n'est donc pas valide et la page ne sera pas acceptée par les utilisateurs.

Revenons au moment où la page de transactions est entièrement remplie. Tous les utilisateurs se mettent alors à la recherche de la clé (c'est-à-dire la valeur à obtenir permettant de trouver 000...). La première personne qui trouve cette clé l'annonce aux autres, puis chacun vérifie que le calcul est correct. Si tel est le cas, tout le monde inscrit la clé sur la page et la range dans un dossier. Si une des personnes ne trouve pas le même résultat que les autres, sa page contient une erreur et n'est donc pas valide. La page doit être jetée et la personne doit copier celle de quelqu'un d'autre. Tant qu'il n'a pas de page valide à mettre dans le dossier, il ne peut pas faire partie du réseau. En d'autres termes, la page remplie est un bloc, et les dossiers dans lesquels les blocs sont rangés forment une *blockchain*.

1.4. Minage et *smart contracts*

1.4.1. Le minage

C'est un processus de résolution de l'énigme cryptographique introduit précédemment. Cette résolution nécessite l'utilisation de ressources telles qu'une puissance de calcul informatique et de l'électricité. La question suivante peut se poser : pourquoi s'efforcer de trouver la clé si quelqu'un d'autre dans la communauté le fait à notre place ?

La construction de la *blockchain* se fait par des utilisateurs davantage impliqués que les utilisateurs dits « lambda ». Les blocs sont créés, dans le cas de la *blockchain* historique Bitcoin, par des personnes appelées *miners* ou mineurs (9). Ces mineurs mettent à contribution de la puissance de calcul informatique pour « miner » des blocs et construire la *blockchain*. Ils sont rémunérés pour cela en fractions de Bitcoin.

1.4.2. Les *smart contracts*

Les *smart contracts*, ou contrats intelligents, peuvent se définir comme des programmes informatiques inscrits au sein de la *blockchain*. Leur principal objectif est d'assurer, sans intermédiaire, un échange de biens ou de services entre deux personnes physiques ou morales. Grâce aux contrats intelligents, la *blockchain* ne se limite plus à un historique de transactions comme nous avons pu le voir, mais contient des lignes de codes qui permettent l'exécution de commandes de façon automatique. Par exemple : si la condition X est remplie, alors effectuer l'opération Y. Quel est l'intérêt de recourir à une *blockchain* pour automatiser une relation ? Une fois inscrit dans la *blockchain*, le *smart contract* est automatique, indélébile et transparent : son exécution aura lieu exactement comme prévu par le code informatique, sans modification possible. Il pourra être lu et vérifié par tous.

Prenons un exemple de *smart contract* : une personne A met à disposition son logement sur internet. Une personne B souhaite louer ce logement pour les vacances après l'avoir repéré sur internet. Une fois sur place, la personne B procède au déverrouillage de la serrure numérique du logement et suite à cette action le paiement du locataire vers le propriétaire se fait, sans intervention supplémentaire de la part des deux parties. Avec un bon code et donc un bon *smart contract*, le recours à la *blockchain* permettrait d'économiser, entre autres, des démarches et du temps de travail dans une multitude de secteurs. Si l'on reprend l'exemple précédent de location d'un logement saisonnier en comparaison à une réservation par la plateforme Airbnb, (leader mondial dans le domaine), les frais de service qui s'élèvent en moyenne à 14% du sous-total de la réservation pourraient être économisés (11).

1.5. Le Bitcoin : naissance de la première vraie *blockchain*

Alors que la création d'internet a permis de démocratiser les informations et les échanges, notamment grâce aux réseaux sociaux et au commerce en ligne, le nouvel âge que représente le Bitcoin veut démocratiser la valeur économique et son principal support, la monnaie.

En 2008, Satoshi Nakamoto publie un article intitulé « *Bitcoin : A Peer-to-Peer Electronic Cash System* » (12). Satoshi Nakamoto semble être un pseudonyme et la

réelle identité de cette personne, ou groupe de personnes selon certaines rumeurs, reste encore secrète aujourd'hui. Dans cet article l'auteur dépeint le fonctionnement et la structure du protocole Bitcoin : c'est la naissance de la première vraie *blockchain*. L'objectif du Bitcoin est simple : créer un système de paiement en ligne directement d'une partie à une autre (pair à pair ou *peer-to-peer* ou P2P), sans passer par un tiers de confiance, autrement dit une institution financière dans le cas présent.

Qu'est-ce qu'un tiers de confiance ? Il peut se définir comme la partie qui s'assure de l'identité et de la capacité des parties prenantes à l'accomplissement d'un acte, et qui garantit l'authenticité et la régularité des actes conclus. Dans le système dit « classique », les institutions financières agissent comme tiers de confiance afin de traiter les paiements électroniques (9). Par exemple, une personne A souhaitant transférer de l'argent à une personne B doit procéder à un virement bancaire. Cette personne A est obligatoirement mise en contact avec sa banque qui vérifie qu'elle possède bien la somme requise, puis transfère l'argent sur le compte bancaire de la personne B si tout est valide. Ce système reposant sur la confiance, les personnes A et B se sont fiées à leur banque respective pour gérer et transférer leur argent. Il n'y a eu aucun échange physique, tout a été traité informatiquement dans un registre.

Selon l'inventeur du Bitcoin, cette médiation possède pourtant différents inconvénients, particulièrement mis en évidence au moment du développement du Bitcoin, qui a vu le jour la même année que la crise financière de 2008. Parmi ces inconvénients, on retrouve l'augmentation des coûts de transaction, la limitation du montant minimum des transactions, ou l'absence d'anonymat des acteurs. Seule la monnaie fiduciaire (c'est-à-dire les pièces et les billets de banque) permet de répondre à ces exigences. Cependant, selon l'étude SPACE (*Study on the Payment Attitudes of Consumers in the Euro area*) de 2019, le paiement en espèces représente 59% des transactions en France (13). De plus, la préférence croissante pour la carte bancaire et en particulier pour le paiement sans contact a été accentuée par la pandémie de Covid-19.

La réponse de Nakamoto au système traditionnel est donc un système de paiement électronique, non pas basé sur la confiance mais sur une preuve cryptographique.

1.6. Aspects novateurs de la *blockchain*

Parmi les différents avantages de la technologie *blockchain* on retrouve :

- Rapidité : pour certaines *blockchains* comme Ethereum qui gère une autre cryptomonnaie, l'Ether (ETH), la validation d'un bloc comme nous l'avons décrit précédemment ne prend que quelques secondes. Ainsi, un transfert monétaire par la *blockchain* Ethereum prenait en moyenne 17 secondes en octobre 2017. A contrario, un virement bancaire prend généralement 24 à 48h, en jours ouvrés. Il existe également le virement bancaire instantané mais il est généralement payant.
- Sécurité : le système de validation vu précédemment permet de se prémunir du risque de malveillance ou de détournement. Ce contrôle permet également d'éliminer le recours à une autorité centralisée qui exerce habituellement le rôle de validation (9).
- Gain de productivité et d'efficacité : en confiant l'organisation des échanges entre utilisateurs à un protocole informatique, la *blockchain* supprime mécaniquement tout coût de transaction ou de centralisation (frais financiers, de contrôle, de certification, recours à des intermédiaires qui se rémunèrent pour leur service, etc...)
- Possible partage d'informations sans y donner accès : chaque acteur peut inscrire de façon confidentielle des données cryptées qui peuvent être utilisées, tissant un lien de confiance entre professionnels, même concurrents.

1.7. Les limites de la *blockchain*

Bien que prometteuse, la *blockchain* est quasi-inexistante en pratique officinale courante. Elle est réservée à quelques acteurs privés du secteur de l'industrie. Confrontée à un environnement réglementaire particulièrement complexe dans le domaine de la santé, sa mise en œuvre se heurte à plusieurs freins que nous allons tenter de décrire (9).

1.7.1. Le fonctionnement à grande échelle

Concernant la vente de médicaments en 2018, la France comptait environ 13 000 présentations différentes et un chiffre d'affaires de 20,6 milliards d'euros pour la France métropolitaine (14). La principale limite identifiée de la *blockchain* est sa « *scalability* », c'est-à-dire la perspective quant à son utilisation d'un changement d'échelle voire d'une industrialisation, généralisant son utilisation jusqu'au grand public et non pas uniquement par un public avisé ou par des acteurs réunis.

1.7.2. La capacité technique

En pratique, la *blockchain* Bitcoin est une base de données qui contient l'historique de tous les échanges effectués entre ses utilisateurs depuis sa création. En d'autres termes, il s'agit d'un grand livre de comptes qui doit constamment être mis à jour et sa taille ne peut que s'accroître du fait de son fonctionnement. Pesant environ 420 Go en novembre 2022, la *blockchain* Bitcoin commence à être peu malléable. Pour illustrer, un roman en version numérique dit « ebook » sur liseuse numérique et comportant 500 pages pèse environ 0,001 Go. Si on se sert de cette donnée pour faire une estimation, la *blockchain* Bitcoin constituerait donc un livre de comptes comptant plus de 200 millions de pages de transactions.

Le problème de l'engorgement est le suivant : au premier trimestre 2022, le nombre moyen de transactions journalières de Bitcoin était de 258 141. Avec une popularité grandissante, le nombre de transactions réalisées simultanément est très important et risque de l'être davantage dans le futur. Cependant, l'inscription de ces transactions sur chaque bloc ainsi que la durée de validation d'un bloc (appelée *blocktime*) sont limitées. Les transactions sont alors mises en file d'attente le temps de leur validation qui peut prendre parfois plusieurs heures (ce qui reste toujours plus rapide qu'un virement bancaire classique). Dans un avenir proche, n'importe qui n'aura pas la capacité de stocker la *blockchain* Bitcoin ni de valider des milliers de transactions, faute de puissance de calcul suffisante.

Bien que d'autres *blockchains* que Bitcoin se penchent sur le problème, on peut se poser la question, lorsque l'on observe le protocole Bitcoin, de la pérennité d'un modèle supposément distribué et décentralisé, si celui-ci repose sur des acteurs professionnalisés, en mesure de « capturer la *blockchain* ».

1.7.3. L'exposition aux fraudes et aux piratages

L'intérêt des *blockchains* réside dans leur sécurité intrinsèque, qui est une preuve de l'authenticité et de l'inviolabilité des informations inscrites sur les blocs sans passer par un tiers de confiance. Exposé à des risques humains, informatiques ou à des failles, leur potentiel de développement serait mécaniquement entravé et à juste titre. Pour illustrer, le principe de « l'attaque des 51% » signifie qu'en contrôlant la majorité des nœuds qui écrivent la *blockchain*, des individus auraient la possibilité à un certain moment de pouvoir y inscrire des transactions frauduleuses (doubles dépenses, dépenses effacées...) (9). Pour une *blockchain* aussi développée que Bitcoin, cela nécessiterait une puissance de calcul démesurée ; cependant, une telle attaque a déjà eu lieu sur la *blockchain* Bitcoin Gold. De plus il n'est pas imaginable que des organisations ou états malintentionnés parviennent à réunir les moyens suffisants pour un tel processus afin d'en déstabiliser tout l'écosystème.

1.7.4. La consommation énergétique

Le protocole informatique sur lequel repose la *blockchain* Bitcoin contient un mécanisme d'augmentation progressive de la difficulté des problèmes cryptographiques à résoudre en fonction du nombre de Bitcoins en circulation. Ce protocole a pour but de limiter le nombre (d'ailleurs plafonné) d'unités Bitcoins qui seront créées dans le temps et de contrôler la masse monétaire en circulation. Pour résumer, plus le nombre de blocs créés est important, plus chaque nouveau bloc sera difficile à miner et va requérir une puissance de calcul importante pour simuler l'ensemble des solutions mathématiques possibles au problème cryptographique posé.

Ainsi, il existe des « fermes de minage » qui tournent 24h sur 24 pour miner de nouveaux blocs, augmenter le rendement et ainsi être récompensées en Bitcoins. Ces fermes ont une consommation énergétique importante à laquelle s'ajoute la consommation d'équipements informatiques spécialisés, rapidement obsolètes en raison d'une course à la performance entre mineurs.

Bien qu'il soit compliqué d'en avoir une estimation fiable, la seule *blockchain* Bitcoin consommerait au moins 24 TWh/an ; pour donner un ordre d'idée, un pays

comme le Danemark a consommé environ 25 TWh d'électricité au cours de l'année 2017 (15).

II – Les utilisations de la *blockchain*

2.1. Les différents types de *blockchain*

Historiquement, les *blockchains* se sont développées pour soutenir des transactions financières de façon décentralisée, via un nouveau moyen de paiement nommé cryptoactif. Cependant, en fonction des caractéristiques qui lui sont attribuées elles permettent de répondre à des besoins très diversifiés : traçabilité des produits, certification des échanges, fiabilité des informations. Ces pistes semblent intéressantes pour une multitude de domaines dont la pratique de la pharmacie d'officine.

Après une première partie axée sur la présentation et la compréhension de cette technologie, nous allons tenter de rendre cet outil plus substantiel en présentant un exemple réel de son utilisation, d'ores et déjà en pratique.

Bien que par essence la technologie *blockchain* se veuille décentralisée, il est possible d'en reprendre toutes les caractéristiques (protection cryptographique, immuabilité des données, etc...) tout en conservant le « pouvoir » sur celle-ci. On quitte alors le principe de *blockchain* pure pour obtenir des technologies plus maniables et opérationnelles d'un point de vue théorique. Pour comprendre, nous allons commencer par présenter les différents types de *blockchains*. La distinction entre ces différents types se fait par le choix du protocole utilisé. Ces derniers peuvent être ouverts à l'écriture ou à la lecture de la *blockchain*, ou au contraire nécessiter pour cela l'acceptation d'un tiers.

2.1.1. Les *blockchains* ouvertes

Elles reprennent les caractéristiques techniques que nous avons décrites dans la première partie de ce travail (9). Les plus développées sont les *blockchains* Bitcoin et Ethereum, deux cryptomonnaies. Dans les *blockchains* ouvertes, tout le monde peut être à l'initiative des échanges et faire partie intégrante du système, on appelle cela être un nœud ou *node* du système. C'est la décentralisation complète. La *blockchain* est visible par tous (mode lecture activé), chacun est libre de la modifier (mode écriture activé).

2.1.2. Les *blockchains* fermées ou privées

Comme pour la *blockchain* ouverte, la *blockchain* fermée est visible par tous (mode lecture activé), cependant elle n'est pas modifiable par l'ensemble des utilisateurs (mode écriture désactivé) (9). Ces *blockchains* remettent un niveau de centralisation car seuls les nœuds autorisés par le programme peuvent la modifier.

Les *blockchains* « de consortium » sont un type de *blockchains* fermées. Il s'agit du modèle de *blockchain* qui pourrait le mieux s'appliquer à la pratique officinale actuelle. Elles permettent de réunir des acteurs en nombre limité et de faciliter la gouvernance de leurs intérêts mutuels. C'est le principe de la *blockchain* ouverte, mais avec une logique de club : partager des informations, faciliter des échanges, résoudre des litiges et instaurer la confiance. La technologie devient donc principalement utilitariste.

La *blockchain* Corda est un exemple de *blockchain* fermée. Elle a été développée pour réunir un consortium d'une centaine de banques et institutions financières, pourtant concurrentes, dans le but d'accélérer l'enregistrement de leurs flux de transaction.

2.1.3. Conclusion sur les différents types de *blockchain*

La *blockchain* de consortium conjugue les caractéristiques les plus utiles de cette technologie, tout en écartant certains aspects peu compatibles avec la pratique réelle : décentralisation totale, gouvernance à grande échelle. En somme, une *blockchain* contrôlée et qui a comme bénéfice de proposer des solutions utiles et à court-terme. C'est une innovation incrémentale et non radicale comme peut sembler être la *blockchain* ouverte (problématiques de mise en œuvre, de responsabilité juridique et de gouvernance).

2.2. Exemple concret de l'utilisation de la *blockchain* : le Programme Alimentaire Mondial (PAM) de l'ONU

Créé en 1962 et récompensé en 2020 par le comité Nobel, le PAM a permis de nourrir des dizaines de millions de personnes depuis sa création (16). Il opère dans des zones en proie à des calamités naturelles ou à des conflits armés. Organisation colossale, elle a porté assistance à 97 millions de personnes dans 88 pays différents en 2019 (17). En 2018, elle a levé plus de 7 milliards de dollars.

2.2.1. *Building Blocks* : de la théorie de la *blockchain* à l'application sur le terrain

2.2.1.1. Projet pilote

En janvier 2017 est organisé le premier test de l'utilisation de la technologie *blockchain* par le PAM. Intitulée *Building Blocks*, il s'agit de la plus grande implémentation au monde de cette innovation dans le domaine de l'aide humanitaire (18). Ce projet pionnier est mené au cœur de la province du Sindh, où se trouvent les mégalo-poles Karachi et Hyderabad, au sud du Pakistan. Le but de *Building Blocks* est de permettre des transferts d'aide alimentaire et pécuniaire aux familles en situation de vulnérabilité.

Quel est le fonctionnement de *Building Blocks* ? Avec *Building Blocks*, chaque organisation qui souhaite apporter un moyen d'assistance devient un nœud du réseau. Ensemble, elles forment une *blockchain* humanitaire et peuvent exploiter indépendamment les serveurs informatiques de *Building Blocks*. Au fur et à mesure des transactions entre donateurs et bénéficiaires, qu'elles soient une aide en nature ou un transfert d'argent, ces dernières sont saisies dans le système informatique de la *blockchain* via un moyen simple : une application mobile sur smartphone. Le rapport de ces transactions, qui ont été authentifiées et enregistrées sur la *blockchain* publique Ethereum, a permis d'assurer la confiance entre les parties. En effet il suffit de vérifier la correspondance entre versements et décaissements d'argent, ou entre expédition et réception de matériel.

2.2.1.2. Déploiement à grande échelle

Alors qu'au Pakistan, *Building Blocks* avait été utilisé pour un nombre restreint de personnes (une centaine environ), le PAM décide de déployer son fonctionnement à grande échelle. Ouvert en 2014, le camp d'Azraq, situé dans le désert de Jordanie, a accueilli jusqu'à 55 000 réfugiés fuyant la guerre civile syrienne. Ces personnes, arrachées à leur pays d'origine, laissent derrière eux maison, papiers d'identité, diplômes, compte bancaire, etc...

Comment porter assistance à ces personnes devenues des « fantômes » ? Les aides financières qui leur sont consacrées vont être versées dans des portefeuilles virtuels ou « *wallets* », propres à chaque réfugié, en monnaie virtuelle Ethereum. Pour s'assurer que les fonds soient bien utilisés par les personnes en situation de détresse, *Building Blocks* va s'appuyer sur les données d'enregistrement biométriques du Haut-Commissariat des Nations Unies pour les réfugiés, et utiliser la biométrie à des fins d'authentification. Les réfugiés peuvent ainsi acheter de la nourriture dans les supermarchés locaux du camp en utilisant un scan de leur œil au lieu d'espèces, de bons ou de cartes électroniques. Le PAM possède en interne le registre complet des transactions, tout en préservant l'anonymat des bénéficiaires.

L'utilisation de la *blockchain* offre aux familles plus de sécurité et de protection. En effet ces données n'ont plus à être transmises à un intermédiaire comme une banque ou un opérateur de téléphonie mobile, comme c'était le cas avant. Ce système assure également une plus grande autonomie des réfugiés, libres de consommer les aliments de leur choix par exemple. La distribution de nourriture par des commerçants locaux a également permis de stimuler l'économie locale.

2.2.2. Pourquoi une *blockchain* pour l'aide humanitaire ?

2.2.2.1. Un déploiement plus rapide des interventions

Le PAM est susceptible d'intervenir dans les zones les plus sensibles au monde, notamment dans des pays vulnérables qui manquent d'infrastructures financières. La *blockchain* permet aux travailleurs humanitaires de mettre en place une assistance financière vitale en seulement quelques jours en cas de catastrophe. En

effet, comme nous l'avons mentionné dans la première partie, les transferts de fonds via la *blockchain* se font plus rapidement que par un transfert bancaire classique.

2.2.2.2. Une utilisation plus pertinente des ressources fournies

Le 8 novembre 2016, le magazine d'actualité hebdomadaire L'Obs publie un article s'intéressant aux raisons qui freinent selon eux environ 30% de la population à faire des dons aux associations humanitaires (19). Cet article s'appuie sur une enquête en ligne réalisée par MediaprismGroup du 29 octobre au 3 novembre 2016, auprès d'un échantillon de 2990 individus âgés de 25 ans et plus. Certaines raisons de ne pas faire un don semblent évidentes : le fait de ne pas avoir soi-même assez d'argent pour donner (76% des participants), ou de vouloir garder son argent pour soi ou sa famille (70% des sondés). Cependant, il est surprenant de voir que la principale raison de ne pas faire un don d'après l'étude est le doute sur l'usage fait des dons récoltés (87%). Cette inquiétude est compréhensible. L'instabilité et les tensions politiques qui peuvent régner dans les zones nécessitant une aide peuvent être sources de fraudes et de détournements des moyens déployés. Selon un rapport de la Cour des Comptes, 11,5% des dons récoltés pour le tsunami de 2004 en Indonésie ont été dépensés dans d'autres projets (20). L'utilisation des dons peut paraître contestable au regard des appels à la générosité publique qui avaient été lancés à l'époque.

Autre exemple, selon le PAM, plus de 850 millions d'indiens pourraient bénéficier de rations alimentaires, mais 40% d'entre elles n'atteindront jamais les bénéficiaires prévus. Toujours selon l'article de L'Obs, 90% des sondés disent pourtant reconnaître l'utilité des associations humanitaires (19).

En mettant l'accent sur la transparence et l'utilisation des moyens mis à disposition de ces organisations, ainsi qu'en démontrant l'utilité et la réalité concrète de leurs actions grâce à la traçabilité que permet la *blockchain*, on pourrait espérer davantage de dons ainsi qu'une meilleure utilisation de ces derniers.

2.2.2.3. La centralisation des actions menées

En réponse à une crise ou une urgence, plusieurs organisations sont susceptibles de vouloir apporter de l'aide aux mêmes personnes par le biais de différents moyens : argent, alimentation, soins médicaux et médicaments, abris et logement, le tout en utilisant des procédés et des acteurs différents.

Ces moyens fournis sont cruciaux, mais une fois récoltés, peuvent se heurter à l'urgence des conflits ou des catastrophes, et poser des problèmes organisationnels complexes du fait de la diversité de leurs sources. Grâce à *Building Blocks*, on crée un espace neutre de collaboration pour effectuer des transactions et partager des informations en toute sécurité (18). Le réseau est neutre et sans hiérarchie, tous les membres jouant également un rôle dans son entretien. Les organisations participantes peuvent tenir à jour la liste des services déjà fournis aux personnes, pour que les efforts ne se dupliquent pas. Les précieuses ressources collectées ne sont pas gaspillées et personne n'est exclu dans son accès aux dons.

La centralisation des actions permet donc une meilleure utilisation des ressources. Le soutien est plus efficace et mieux ciblé.

2.2.2.4. Une totale transparence

En stockant les données et donc les actions des parties prenantes (de la fourniture des ressources jusqu'à leur utilisation), ainsi qu'en permettant aux différents acteurs d'en détenir une copie, le risque de fraude, de vol ou de manipulation est réduit à près de zéro.

2.2.2.5. Une diminution des coûts

La décentralisation supprime la nécessité d'intermédiaires coûteux tels que les banques qui facturent des frais de transactions lors de transferts de fonds à visée humanitaire.

2.2.3. Bilan de l'utilisation de la *blockchain* par le PAM

En février 2022 selon le PAM, la *blockchain Building Blocks* est active dans deux pays : le Bangladesh et la Jordanie (18). Un million de personnes sont soutenues chaque mois grâce à son fonctionnement. 325 millions de dollars ont transité sur son réseau et ont été fournis en assistance. 15 millions de transactions ont été traitées.

Enfin, son utilisation a permis une économie de 2,5 millions de dollars en frais bancaires, cette somme a pu être mise à profit pour fournir de l'assistance.

III – Le changement de formule du LEVOTHYROX[®] au travers du prisme de la *blockchain*

Le changement de formule du LEVOTHYROX[®] en 2017 a provoqué un vif émoi pour une partie des patients traités, et a eu un impact médiatique important, qualifié par certains de « scandale sanitaire ». Ce terme générique employé par la presse peut être défini comme un évènement sanitaire particulier, pouvant être grave, qui émeut l'opinion publique. Souvent révélé par des journalistes, ces scandales sont mis en lumière pour dénoncer des intérêts économiques ou de pouvoir.

Dans cette partie, nous allons présenter les éléments qui ont entouré le changement de formule de la spécialité LEVOTHYROX[®], puis émettre différentes hypothèses pour étudier la façon dont la technologie *blockchain* aurait pu être utilisée dans la gestion du scandale.

3.1. La spécialité LEVOTHYROX[®]

3.1.1. Présentation de la spécialité LEVOTHYROX[®]

3.1.1.1. Famille médicamenteuse et composition

Le LEVOTHYROX[®] fait partie de la famille médicamenteuse des hormones thyroïdiennes de synthèse (21).

La substance active dans le médicament LEVOTHYROX[®] est la lévothyroxine sodique. Il s'agit d'une forme synthétique de l'hormone thyroïdienne naturelle L-thyroxine.

3.1.1.2. Indications

C'est un médicament indiqué dans l'hypothyroïdie, ou pour toutes circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, pour laquelle il est nécessaire d'obtenir une diminution de la production de TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) ou hormone hypophysaire de stimulation de la thyroïde.

3.1.1.3. Rappels physiopathologiques

La thyroïde est une glande endocrine sécrétant les hormones thyroïdiennes. Cette sécrétion est sous influence de la glande hypophyse du cerveau par l'intermédiaire de l'hormone TSH, qui est une hormone dont le rôle est de stimuler la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes. La thyroxine (ou T4) est l'hormone majoritairement sécrétée par la glande thyroïde. La T4 est ensuite transformée au niveau périphérique et en particulier au niveau du foie en tri-iodothyronine (ou T3), qui est la forme active de l'hormone, pour y effectuer son action (22).

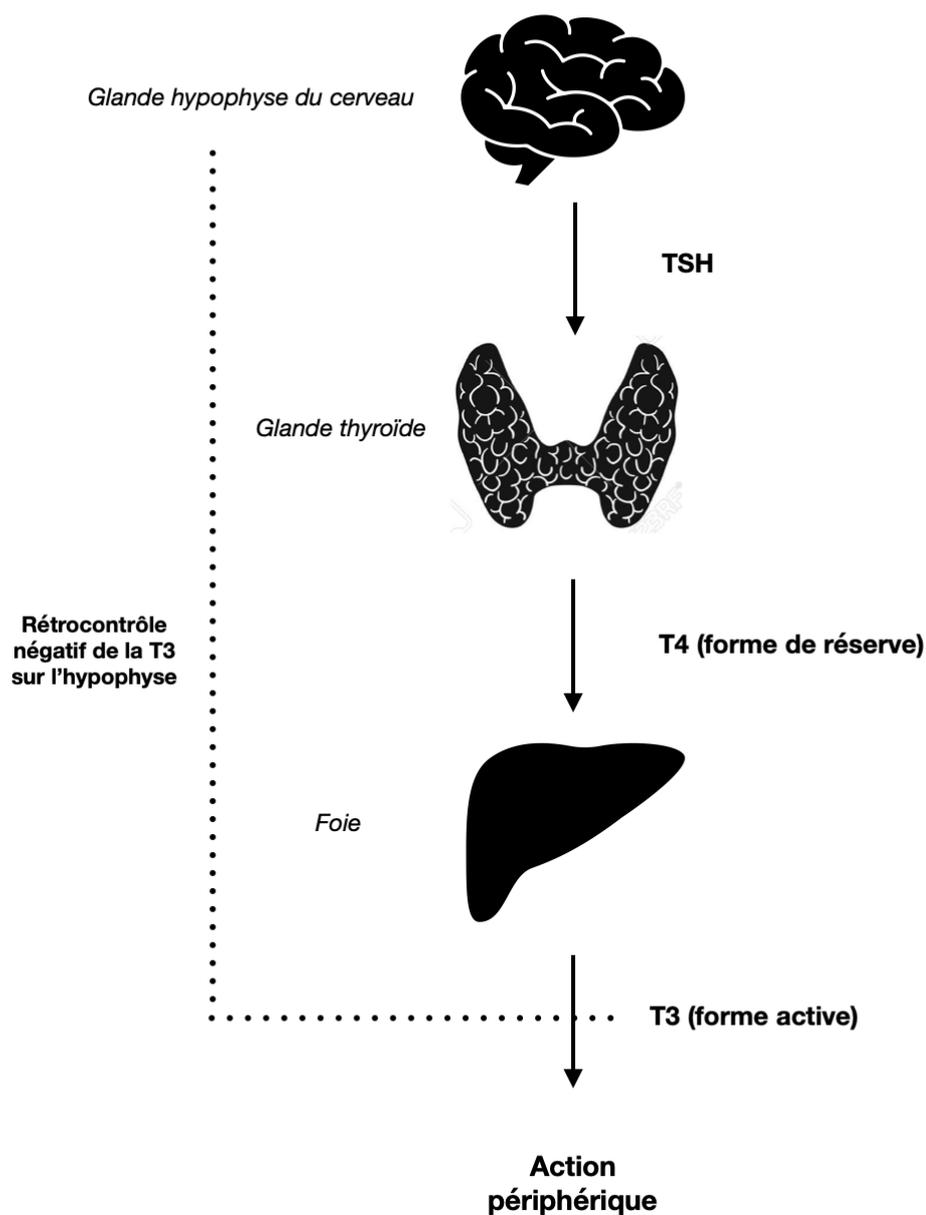


Figure 2 : Schéma simplifié de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

Les carences en hormones thyroïdiennes sont fréquentes et d'origines multiples : atteinte auto-immune, thyroïdectomie, processus tumoral, etc...

Dans le cas d'une hypothyroïdie on observe une baisse des taux sanguins des hormones T3 et T4. La concentration en TSH augmente du fait de l'absence de rétrocontrôle négatif des hormones T3 et T4 circulantes sur la glande hypophyse. La glande thyroïde se retrouve alors stimulée afin de produire davantage de T3/T4. Il convient alors de substituer les patients en hormones thyroïdiennes de synthèse.

3.1.1.4. Posologies

En moyenne la posologie varie de 1 à 1,5 µg/kg/j, cependant elle est également fonction de la profondeur de l'hypothyroïdie (21). La posologie initiale est de 25 à 50 µg par jour, avec une augmentation par paliers de 25 µg par semaine.

3.1.1.5. Effets indésirables

Les effets indésirables principaux sont les suivants :

- Hypersensibilité ;
- Aggravation d'une cardiopathie : angor, infarctus du myocarde, arythmie ;
- Signes d'un surdosage (appelé thyrotoxicose) : tachycardie, insomnie, excitabilité, céphalées, fièvre, sueurs, amaigrissement, diarrhées.

3.1.1.6. Contre-indications

Les contre-indications absolues sont une hypersensibilité à la molécule. Parmi les contre-indications relatives on retrouve une cardiopathie décompensée, les coronaropathies ainsi que les troubles du rythme non contrôlés.

3.1.2. Particularités de la spécialité

3.1.2.1. Marge thérapeutique étroite

Le LEVOTHYROX[®] est un médicament à marge thérapeutique étroite. Autrement dit, il s'agit d'un médicament pour lequel les concentrations toxiques sont proches des concentrations efficaces. De ce fait, de faibles variations de doses ou de concentrations peuvent entraîner une modification importante du rapport bénéfices/risques (23). Dans cette logique, tout changement de spécialité en cours de traitement doit être réalisé avec précaution, qu'il s'agisse du passage d'un princeps vers un autre princeps, d'un princeps vers une spécialité générique, ou d'une spécialité générique vers une autre spécialité générique.

3.1.2.2. Contrôle biologique

En fonction de l'indication pour laquelle il est utilisé, ce médicament nécessite un contrôle biologique (24).

Dans le cas de l'hypothyroïdie primaire il y aura :

- Un contrôle de la TSH 6 à 8 semaines après le début du traitement, ou après avoir atteint la posologie théoriquement efficace en cas de traitement progressif ;
- Un contrôle à 6 mois une fois l'objectif de TSH obtenu, puis un contrôle tous les ans.

Dans le cas de l'insuffisance thyroïdienne, un dosage de la T4L (T4 sous forme libre) est effectué (25).

3.1.3. Changement de formule du LEVOTHYROX®

Le contexte au moment du changement de formule est le suivant :

- L'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le LEVOTHYROX® est obtenue le 2 juin 1980. Le recul sur son utilisation est donc substantiel (26).
- Le laboratoire allemand Merck, qui commercialise la spécialité LEVOTHYROX®, est le leader sur le marché en ce qui concerne les traitements substitutifs en hormones thyroïdiennes par voie orale en France. En effet, il est le seul fabricant à en distribuer pour environ 3 millions de patients (27).
- Le taux de notification d'effets indésirables pour le médicament est de 0,08 pour 100 000 mois-traitement. Un mois-traitement correspond à la prise d'une posologie prescrite par jour pendant un mois.

Le 3 octobre 2007, la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine demande aux fabricants une meilleure stabilité de leurs produits dans le temps, en proposant des produits ayant une teneur en substance active avec un écart toléré non plus de +/-10% mais de +/-5% (28). Cette demande fait suite aux recommandations d'un

comité consultatif de la FDA, ainsi qu'à des préoccupations qui auraient été exprimées par les professionnels de santé et les patients.

Entre juillet 2003 et juin 2005, la FDA demande une analyse des données de stabilité de tous les fabricants de médicaments à base de lévothyroxine sodique. Parmi les données qui ressortent de ces analyses les informations suivantes sont mises en avant :

- Tous les produits entrent bien dans les spécifications de concentrations auparavant appliquées, soit entre 90 et 110%.
- Il existe cependant une tendance générale vers une perte en concentration de lévothyroxine sodique tout au long de la durée de conservation des produits.
- Certains produits se dégradent rapidement au cours de leur conservation, pouvant perdre jusqu'à 10% de la concentration en principe actif sur 9 mois, tandis que d'autres perdent moins de 5% de concentration sur 24 mois.
- Certains types d'emballages comme les blisters se dégradent plus rapidement, entraînant des différences dans les durées de conservation entre les différentes spécialités commercialisées.

Cette initiative de la FDA, en plus de la volonté de protéger les patients les plus vulnérables de conséquences cliniques, a pour but de limiter les impacts sur le bilan thyroïdien entre deux lots d'une même spécialité, et lors du passage d'une formulation à une autre.

En France, dans le but de garantir une meilleure stabilité tout au long de la durée de conservation du médicament LEVOTHYROX[®], le laboratoire Merck a réalisé sur demande de l'ANSM une modification de la formulation qui a été distribuée sur le marché à partir de la fin du mois de mars 2017 (29).

3.2. Changements de formulation des médicaments à base de lévothyroxine à l'étranger

Avant le changement de formulation en France, plusieurs cas de troubles de la thyroïde liés à des changements de formulation de médicaments à base de lévothyroxine ont été signalés à l'étranger.

3.2.1. L'exemple de la Nouvelle-Zélande

En 2007, en Nouvelle-Zélande, la seule spécialité commercialisée à base de lévothyroxine est le ELTROXIN[ ] du laboratoire britannique GSK (GlaxoSmithKline). Plusieurs modifications ont lieu sur ce médicament : lieu de fabrication, modification des excipients (suppression du lactose) et changement de la couleur du comprimé. L'agence de santé nationale néozélandaise Medsafe fait alors face à un afflux de notifications d'effets indésirables dont la majorité (53%) sont en lien avec une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie (30). Medsafe demande une analyse externe à la MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, l'agence anglaise du médicament) sur cet incident : le rapport publié en 2009 conclut à une information insuffisante sur le changement de formule aux professionnels de santé et aux patients, ce qui a induit des problèmes d'observance (31). L'influence des médias est également mise en cause. Plusieurs solutions sont alors évoquées (amélioration de la qualité des notifications, appui sur les avis d'un comité d'experts indépendants pour la gestion du risque).

3.2.2. Exemples du Danemark et d'Israël

Entre 2008 et 2009, le laboratoire GSK procède au changement de formule de son médicament ELTROXIN[ ] au Danemark. En Israël, un changement de formule du même médicament a lieu en 2011.

Les conséquences sont les mêmes qu'en Nouvelle-Zélande : augmentation des signalements d'effets indésirables (32). Les mêmes problématiques sont évoquées : manque d'informations et emballement médiatique.

3.2.3. L'exemple de la Belgique

C'est le médicament L-Thyroxine Christiaens du laboratoire Takeda qui est concerné. Les autorités sanitaires belges ont procédé de la sorte :

- Envoi d'un courrier explicite aux pharmaciens et aux médecins, recommandant un suivi des patients 4 à 6 semaines après le changement de formule (33).
- Communication télévisuelle dans laquelle on parle d'amélioration concernant la stabilité dans le temps du produit. Il y est expliqué que la substance active reste la même mais que les composants entourant le comprimé sont différents. Les autorités alertent sur le risque de modification d'absorption du médicament suite au changement de formule (34).
- Informations sur les nouveaux conditionnements de L-thyroxine : mention «nouvelle formule» sur les boîtes pour une durée de un an.

Le laboratoire Takeda procède ensuite à une étude de bioéquivalence sur des individus sains. Cette étude est complétée par une étude clinique sur des patients ne compensant pas avec leur propre thyroïde. Cette étude montre que la biodisponibilité est plus élevée avec la nouvelle formulation qu'avec l'ancienne. Il est conclu que certains patients peuvent se voir diminuer leur dosage en lévothyroxine.

3.3. Commercialisation en France de médicaments génériques à base de Lévothyroxine

Bien que la commercialisation de médicaments génériques ne soit pas équivalente à un changement de formulation, il paraît tout de même intéressant de se pencher sur ce point. En effet, ces deux processus ont un point commun important à noter : ils ont franchi avec succès les études de bioéquivalence, mais sont tout de même à l'origine de nombreuses notifications d'effets indésirables.

En 2009, les laboratoires Biogaran et Ratiopharm (filiale du laboratoire Teva) sortent sur le marché des médicaments génériques de la spécialité LEVOTHYROX®. L'arrivée de ces médicaments sur le marché implique une substitution du médicament princeps pour le médicament générique obligatoire pour le pharmacien, sauf mention contraire du prescripteur sur l'ordonnance.

En 2011, une enquête officielle relative aux risques liés à la substitution entre deux spécialités à base de lévothyroxine est présentée au comité technique de pharmacovigilance. Elle couvre la période du 6 novembre 2009 au 30 juin 2011 et plusieurs éléments en ressortent (29).

3.3.1. Des différences de dosage selon les spécialités

Dans le dossier d'AMM, il est stipulé que le dosage de principe actif sur le produit fini doit se situer entre les bornes suivantes :

- LEVOTHYROX® du laboratoire Merck : 100-110% du dosage cible ;
- Lévothyroxine des laboratoires Biogaran et Ratiopharm, qui constituent les spécialités génériques : 95-105% du dosage cible ;

Pour les besoins de l'enquête, les laboratoires ont transmis leurs données concernant la teneur moyenne en T4 sur plusieurs lots libérés :

- Merck : les teneurs moyennes sont toujours supérieures à 100% du dosage cible ;
- Biogaran : les teneurs se distribuent de façon homogène entre les bornes 95-105% du dosage cible.

Pour cette enquête, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments et Produits de Santé), devenue l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament) a également réalisé des analyses de teneur en T4 sur différents dosages des spécialités LEVOTHYROX®, Lévothyroxine Biogaran et Lévothyroxine Ratiopharm. Les conclusions sont que l'on peut observer des valeurs resserrées autour de la moyenne dans tous les cas. Ces valeurs sont inférieures au dosage cible pour les spécialités génériques, et supérieures au dosage cible pour le médicament princeps. Ces valeurs permettent de supposer, étant donné qu'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite, que le changement de spécialité du princeps vers le générique pourrait être à l'origine des désordres thyroïdiens observés chez certains patients.

3.3.2. Perturbations de l'équilibre thyroïdien

Sur la totalité de l'enquête, un taux de notification d'effets indésirables 16 fois plus élevé a été observé pour les patients traités par les médicaments génériques. Cela suggère une augmentation notable du risque de déséquilibre thyroïdien lors du changement de médication du princeps pour le médicament générique.

3.3.3. Stabilité dans le temps

L'enquête révèle une différence de teneur en principe actif entre la libération et la péremption des lots. Ainsi, les premiers lots de médicaments génériques distribués n'avaient pas les mêmes caractéristiques de stabilité que les lots suivants. Les premiers lots industriels du laboratoire Biogaran ont été fabriqués en février et en mars 2009 ; la teneur en T4 à péremption observée était alors inférieure au dosage cible 12 mois après libération du lot. Ces données semblent compatibles avec un pic de signalements d'effets indésirables observé en mars 2010.

Respectivement en 2015 puis en 2016, les traitements Lévothyroxine Biogaran et Lévothyroxine Ratiopharm font l'objet d'un arrêt de commercialisation.

3.4. Nouvelle formule du LEVOTHYROX® sur le marché français : chronologie des événements clés

Le 27 février 2017 : écriture d'une lettre à destination des professionnels de santé par le laboratoire Merck (35). Les principales informations qui en ressortent sont les suivantes :

- Mise à disposition à partir de fin mars 2017 d'une nouvelle formule de LEVOTHYROX® comprimés sécables ;
- Amélioration de la stabilité de la substance active pour toute la durée de conservation du produit ;
- Suppression d'un excipient à effet notoire : le lactose ;
- Pas de modifications des modalités de prise ;
- Terminer en priorité le stock de l'ancienne formule avant de passer sur la nouvelle, et ne plus changer ensuite ;

- Pour les prescripteurs, confirmer le maintien de l'équilibre thérapeutique par une évaluation clinico-biologique pour les patients « à risque » (patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, femmes enceintes, enfants, personnes âgées, patients pour lesquels l'équilibre thérapeutique a été difficile à atteindre). Un contrôle de la TSH doit être réalisé 6-8 semaines après la transition, sauf pour les femmes enceintes qui doivent réaliser un dosage toutes les 4 semaines ;
- Pour les pharmaciens, être vigilants et informer les patients d'un changement de présentation des boîtes, ainsi que des changements de couleurs de la boîte et du blister ;
- Incitation des professionnels de santé à déclarer tout effet indésirable suspect au CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) dont ils dépendent.

Les 2 mars et 15 mars 2017 : communiqués de l'ANSM et alerte sanitaire du laboratoire Merck. Ces communiqués reprennent les informations déjà présentées dans la lettre aux professionnels de santé du laboratoire Merck du 25 février 2017, sans ajouter d'informations pertinentes supplémentaires.

En mars 2017 : ouverture d'une enquête de pharmacovigilance pour surveiller le profil de sécurité lié au changement de formule, en particulier les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien.

Le 3 avril 2017 : seconde alerte sanitaire du laboratoire Merck. Aucune information pertinente supplémentaire n'a été délivrée en comparaison aux communiqués et aux alertes précédents.

Le 24 juin 2017 : une pétition de patients réclame le retour de l'ancienne formule.

En août 2017 : médiatisation et début des signalements en masse par les patients sur le portail du Ministère de la Santé.

Le 15 septembre 2017 : demande du retour provisoire de l'ancienne formule et de l'ouverture du marché à des alternatives par le Ministère de la Santé.

En octobre 2017 :

- Dépannage avec l'EUTHYROX® importé d'Allemagne, correspondant à l'ancienne formule du LEVOTHYROX® ;
- Perquisitions au siège du laboratoire Merck et aux bureaux de l'ANSM ;
- Une mission parlementaire est ouverte et conclut à un manque d'informations.

Le 6 juillet 2018 : présentation en comité technique de pharmacovigilance du troisième rapport de l'enquête de pharmacovigilance ouverte en mars 2017 (36). Voici les principaux points qui ressortent de ce rapport :

- L'analyse a été réalisée sur la période du 1er décembre 2017 au 17 avril 2018 sur la base de déclarations enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), ainsi que des données provenant du laboratoire Merck.
- Le nombre de patients ayant changé de l'ancienne formule (AF) vers la nouvelle formule (NF) est estimé à 2,2 millions. Au total, les trois enquêtes comptabilisent 31 110 signalements.
- Sur la période du 01/12/2017 au 15/04/2018, couverte par ce troisième rapport :
 - o Un total de 2760 cas, totalisant 33 234 effets indésirables, ont été déclarés, soit une moyenne de 12 effets indésirables par cas.
 - o Parmi ces cas, 196 comportent un critère de gravité (décès, mise en jeu du pronostic vital, anomalies congénitales, hospitalisation ou

prolongation d'hospitalisation, incapacité ou invalidité). Cela représente 7% des cas.

- On dénombre 9 cas de décès :
 - 3 décès s'inscrivent dans un contexte de progression d'une maladie cancéreuse.
 - 5 décès ont été trop peu documentés pour juger de l'implication du LEVOTHYROX[®] NF dans la survenue du décès.
- On dénombre également 2 cas de mise en jeu du pronostic vital, trop peu documentés pour permettre une réelle évaluation.
- Ce troisième rapport confirme les constatations des deux rapports précédents, à savoir :
 - Le profil clinique des effets indésirables rapportés avec LEVOTHYROX[®] NF est le même qu'avec LEVOTHYROX[®] AF.
 - La fréquence des signalements d'effets indésirables est totalement inattendue.
 - La survenue possible de déséquilibres thyroïdiens pour un nombre restreint de patients est confirmée.
 - Aucun facteur explicatif n'a pu être mis en évidence concernant la survenue de signes cliniques, identiques et aspécifiques, et non corrélés au taux de TSH (que celui-ci soit dans les valeurs usuelles ou non).
 - Le pourcentage de patients signalant des effets indésirables avec LEVOTHYROX[®] NF est de 1,43%.
- Il y a eu une diminution importante du nombre de signalements qui s'est amorcée à partir du mois d'octobre 2017. Cela peut être expliqué par la mise à disposition des alternatives thérapeutiques.
- Pour les patients qui ont présenté des effets indésirables sous LEVOTHYROX[®] NF, ces effets se sont manifestés rapidement après la prise de la nouvelle formule
- L'ensemble des données analysées sur la base des déclarations de pharmacovigilance pour la spécialité LEVOTHYROX[®] NF ne permet pas

d'identifier d'éventuels patients à risque et ne permet pas de proposer d'hypothèses à la survenue de ces effets indésirables.

- Cette troisième enquête a également été étendue aux autres spécialités à base de lévothyroxine, à savoir EUTHYROX[®], L-thyroxine HENNING, THYROFIX[®], L-thyroxine SERB, EUTHYRAL[®]. Elle a été réalisée jusqu'au 31 mars 2018 et les résultats sont les suivants :
 - 908 cas de déclarations de pharmacovigilance;
 - Les $\frac{3}{4}$ de ces déclarations concernent des patients nouvellement traités par L-thyroxine HENNING ou EUTHYROX[®];
 - Les effets indésirables rapportés sont similaires à ceux déclarés avec LEVOTHYROX[®] NF.

Le 20 octobre 2022 : mise en examen de la filière française du laboratoire Merck pour « tromperie aggravée ».

Le 05 décembre 2022 : mise en examen de l'ANSM pour tromperie dans le dossier de la nouvelle formule LEVOTHYROX[®] (37).

3.5. Les apports de la *blockchain* dans l'histoire du LEVOTHYROX[®]

Après avoir présenté un historique des événements liés au changement de formulation du LEVOTHYROX[®] nous allons nous appuyer sur le travail qu'effectuent d'ores et déjà les acteurs de l'écosystème *blockchain* dans le domaine de la santé, afin d'étudier si l'utilisation de cette technologie aurait pu avoir un impact sur les événements qui ont gravité autour du changement de formule. La présentation du travail que réalise ces start-ups donne également un éclairage sur les principaux défis auxquels la *blockchain* pourrait répondre demain dans le domaine de la santé.

Cette partie se veut hypothétique, elle ne consiste pas à critiquer ou juger le travail effectué à l'époque par les différents acteurs impliqués.

3.5.1. La traçabilité des médicaments

3.5.1.1. L'entreprise Blockpharma

L'entreprise Blockpharma propose d'inscrire sur une *blockchain* privée chaque boîte de médicament produite par un laboratoire (38). Cela permettrait de suivre l'intégralité du parcours du médicament, de sa production à sa délivrance au patient. Ce dernier au bout de la chaîne peut, via une application mobile, vérifier que son médicament est authentique en le scannant. Les défis pour Blockpharma sont les suivants :

- Ce projet est ambitieux car il devra réunir tous les acteurs de l'industrie pharmaceutique.
- L'entreprise Blockpharma souhaite acheter elle-même les produits pharmaceutiques afin de les inscrire sur la *blockchain* puis les revendre aux différents acteurs du marché.
- Il y aura la nécessité de disposer d'un smartphone, ce qui n'est actuellement pas le cas de tous les patients, en particulier dans les pays les plus touchés par les faux médicaments.
- La boîte est tracée, mais son contenu ne l'est pas.

3.5.1.2. Les bénéfices d'une traçabilité via la *blockchain*

La problématique des médicaments de qualité inférieure ou falsifiés est de grande ampleur et ne se limite pas au changement de formulation du LEVOTHYROX®. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), cela concernerait un médicament sur dix dans les pays en développement (39). Les pays développés ne sont pas épargnés non plus, en partie du fait des achats de médicaments sur internet. 800 000 personnes décèderaient chaque année dans le monde du fait de l'utilisation de médicaments falsifiés.

Suite au changement de formulation, une proportion de patients difficile à estimer de façon précise a décidé de se fournir en LEVOTHYROX® à l'étranger ou sur des sites internet proposant une livraison à domicile, sans nécessiter de prescription médicale.

Face à ce constat, la *blockchain* semble donc être une piste très prometteuse car elle s'étend au-delà de l'exemple du LEVOTHYROX®. En effet elle permettrait l'instauration d'un système universel de traçage des médicaments, identique à un grand registre et accessible à tous. Les laboratoires pharmaceutiques, bien qu'établis dans différents pays et concurrents, pourraient utiliser la même base de données sans qu'aucune entreprise ou institution n'en soit propriétaire, afin de référencer l'ensemble de leurs produits.

3.5.2. Les données de santé

Le partage et la protection des données de santé constituent des enjeux majeurs de l'utilisation de la *blockchain* dans le domaine médical.

3.5.2.1. L'entreprise Galeon

L'entreprise Galeon met en lien les établissements de santé grâce à un dossier patient partagé, prenant la forme d'un « *cloud santé* » (40). Il relie entre eux hôpitaux, professionnels indépendants et patients. Leur spécialité est la structuration des données médicales, c'est-à-dire qu'ils visent à standardiser des données telles que les allergies, les traitements, les symptômes, la biologie, l'imagerie, etc...

L'un des objectifs futurs de Galeon est le suivant : tout en préservant l'identité des patients, et uniquement avec leur accord, l'entreprise prévoit de partager les données issues des dossiers médicaux, des hôpitaux aux laboratoires de recherche. L'argent dégagé est ensuite réparti entre l'hôpital, l'entreprise Galeon et un fond de financement de projets de recherche à but non lucratif et libre de droit (dont les résultats sont utilisables par tous).

Le défi principal pour Galeon est son déploiement à grande échelle.

3.5.2.2. L'entreprise Relyfe

Relyfe est une plateforme d'intelligence artificielle (IA) qui a pour but de structurer les données de santé autour d'un dossier de santé privé, matérialisé par une carte santé (41). Ce dossier, personnel ou familial, peut être consultable en quelques

secondes depuis une multitude d'interfaces : logiciel, ordinateur, tablette, ou téléphone. Il contient des prescriptions, compte-rendus, radiographies, bilans, photos.

La technologie Relyfe permet, via des algorithmes, de prévenir et à terme de prédire. L'IA analyse chaque document et en extrait les informations pour classer les données de santé. Cela permet des actions préventives comme des campagnes d'informations, un rappel des examens de dépistage ou de vaccination, et à terme des actions prédictives : prédiction des risques, diagnostic précoce, choix des traitements.

3.5.2.3. L'entreprise DrData

Cette entreprise se focalise sur la bonne utilisation des données de santé dans le domaine de la recherche clinique (42). Elle est la première entreprise à avoir déposé en France un brevet permettant la gestion du consentement ou de l'opposition des patients sur l'usage de leurs données personnelles, en s'appuyant sur un registre distribué : la *blockchain*.

3.5.2.4. Quels apports pour une gestion des données de santé via la *blockchain* ?

Si on fait un résumé du travail des différentes entreprises que nous venons de présenter, on peut dire qu'elles travaillent sur un dossier médical qui posséderait plusieurs caractéristiques :

- Un format numérique ;
- Des données protégées par la cryptographie et inscrites dans la *blockchain* ;
- Un partage sécurisé et tracé entre les différents professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins ;
- Accessibilité : consultable depuis plusieurs interfaces (logiciels, tablettes, ordinateurs, smartphones) ;
- Intelligence : capable de structurer les données médicales, c'est-à-dire de les trier ou de les prioriser, voire de les prédire ;

- Une implication du patient : ce dernier est proactif quant à son utilisation et son partage de données. Il peut par exemple décider quels sont les professionnels qui peuvent y avoir accès.

Avec un dossier médical qui possède les caractéristiques que nous venons d'évoquer, quel rôle le pharmacien d'officine aurait-il pu jouer dans le changement de formule du LEVOTHYROX® ?

1. La recommandation d'une consultation médicale chez les patients à risques grâce à un meilleur accès aux antécédents des patients : il n'est pas rare qu'un patient consulte son médecin généraliste une fois tous les trois mois et un médecin spécialiste, dans le cas du LEVOTHYROX® un endocrinologue, seulement une fois dans l'année. Le pharmacien est donc le professionnel de santé que les patients côtoient le plus. Si un patient est considéré comme « à risque » d'après les critères définis par les alertes sanitaires (maladie cardiovasculaire, femmes enceintes, enfants, personnes âgées, patients pour lesquels l'équilibre thérapeutique a été difficile à atteindre), lorsqu'il se présente à la pharmacie il aurait été aisé de lui recommander une consultation médicale au vue de ses antécédents.
2. Un contrôle systématique des valeurs de TSH pour les patients se présentant à l'officine et qui sont passés de l'AF à la NF, ainsi que la recommandation de nouveaux dosages pour les patients à risques : un accès facilité et sécurisé aux valeurs biologiques du patient par le pharmacien aurait été bénéfique dans la mise en place de ce contrôle.
3. Le partage de données aux autres professionnels de santé de façon sécurisée : on aurait pu envisager que le pharmacien d'officine partage sur le dossier médical d'un patient des éléments importants qu'il constate, notamment à destination du médecin généraliste, comme par exemple le fait de constater une mauvaise observance pour le patient depuis le passage à la nouvelle formule. Grâce à la *blockchain*, chaque professionnel de santé, dans son domaine de compétence, peut contribuer à consulter et alimenter des données sur le dossier médical d'un patient.

3.5.3. Communication et *blockchain*

La crise sanitaire de la Covid-19 a démontré que les thèmes liés à la santé ou aux laboratoires pharmaceutiques sont particulièrement en proie aux fausses informations. Dans l'affaire du changement de formule du LEVOTHYROX[®], on peut penser que certains patients ont pu être influencés, notamment par le biais des réseaux sociaux, à arrêter ou modifier leur traitement.

Dans cette partie, nous allons étudier la *blockchain* comme une piste prometteuse en ce qui concerne la validation des sources, l'accès aux informations et leur intégrité. En effet, de par son fonctionnement, elle permet une validation des informations de gré à gré par les acteurs qui la composent et dont le rôle a été préalablement approuvé. On obtient la constitution d'un réseau qui se met d'accord sur l'état de l'information.

Comme nous avons vu précédemment avec l'exemple belge du changement de formulation d'un médicament à base de lévothyroxine, le L-Thyroxine Christiaens, la communication a joué un rôle important et a permis d'éviter l'emballement médiatique que nous avons connu en France dans la même situation. Dans plusieurs rapports de pharmacovigilance que nous avons commentés précédemment, provenant de France ou de l'étranger, il a été conclu que le manque d'informations et de transparence entourant le changement de formule a eu un impact délétère.

3.5.3.1. L'entreprise Pharmaledger

Pharmaledger a pour but de créer un canal de communication sécurisé entre les différentes parties prenantes du système de soins (patients, hôpitaux, médecins, industrie, autorités de santé) afin de garantir l'exactitude des informations médicales (43). Le groupe travaille notamment à développer des notices médicales électroniques qui remplaceraient leurs homologues papier à l'avenir.

3.5.3.2. Les apports de la *blockchain*

3.5.3.2.1. L'implication des patients dans le changement de formule du LEVOTHYROX®

On remarque dans le cas du LEVOTHYROX®, que la mention du changement de formule a été faite uniquement aux professionnels de santé par le biais de communiqués. En s'appuyant sur des *smart contracts*, on aurait pu imaginer davantage de communications à destination des patients directement, sous la forme par exemple :

- D'un système de notifications sur un dossier numérique consultable par les patients eux-mêmes, comme nous l'avons introduit précédemment.
- Du codage d'un *smart contract* lors de la délivrance à l'officine affichant une notification systématique pour les patients pour qui il est délivré la nouvelle formule pour la première fois. Cette notification permet d'engager l'échange et pourrait également conditionner la remise d'une plaquette d'informations à destination des patients.

3.5.3.2.2. L'actualisation des informations en « temps réel » et pour tous

En octobre 2021, l'ensemble des lots des spécialités Alprazolam HCS 0,25 mg et 0,50 mg du laboratoire Krka font l'objet d'un rappel en raison d'une erreur dans la notice (44). Une notice fonctionnant via un système de *blockchain* aurait permis une actualisation des informations médicales, vérifiée par des acteurs spécialisés, à destination des patients, sans paralyser la distribution de ces spécialités pendant plusieurs semaines.

Dans le cas du LEVOTHYROX®, ce système aurait permis d'actualiser les informations liées au changement de formule.

IV – Exemples d’applications de la *blockchain* à la pharmacie d’officine

Dans cette partie, nous allons présenter des exemples d’applications potentielles de la *blockchain* à la pharmacie d’officine. Ces exemples visent à conjuguer la pratique officinale et le travail de recherche bibliographique qui a abouti à cette thèse. Il s’agit d’exemples fictifs, qui n’ont pas vocation à refléter une quelconque réalité technique ou technologique, mais simplement à fournir matière à réflexion.

4.1. Exemple du TROD

Un premier exemple appliqué à la pharmacie d’officine serait la dispensation conditionnelle d’antibiotiques. Un patient effectue une téléconsultation dans le cadre de maux de gorge persistants depuis 24h. Le diagnostic d’angine est posé par le médecin, qui rédige une ordonnance.

Dans la première partie de l’ordonnance sont prescrits les traitements symptomatiques suivants : paracétamol 1 g toutes les 6h pendant 72h, collutoire sur conseil du pharmacien, bonne hydratation. Dans la seconde partie de l’ordonnance se trouve une prescription conditionnelle d’antibiotiques comme suit : Amoxicilline 1 g matin et soir pendant 6 jours si le TROD d’angine est positif, sous 7 jours calendaires. Le TROD, ou Test Rapide d’Orientation Diagnostic d’angine, est réalisé après écouvillonnage direct des amygdales et permet de vérifier l’origine virale ou bactérienne d’une angine avec un résultat en 5 minutes. Son principe consiste à mettre en évidence les antigènes de paroi du Streptocoque Beta Hémolytique du groupe A, principal agent des angines bactériennes, par immunochromatographie (45).

L’ordonnance est scannée :

- Si le TROD réalisé se révèle être positif, le résultat est inscrit sur un logiciel informatique et de surcroît dans la blockchain. Grâce au *smart contract* codé en amont, la délivrance des antibiotiques conditionnée au résultat du TROD devient justifiée et entièrement tracée. Elle devra se faire dans le délai de sept jours prévu par l’ordonnance, avant que celle-ci ne devienne caduque.

- Si le résultat du TROD est négatif, celui-ci est également inscrit dans la *blockchain* et seule la première partie de l'ordonnance contenant les traitements symptomatiques est délivrée par le pharmacien.

Dans cet exemple, l'utilisation de la *blockchain* permet une utilisation justifiée de l'antibiothérapie permettant une diminution de l'antibiorésistance. En effet selon l'assurance maladie, 40% des prescriptions d'antibiotiques en ville (les cabinets libéraux concentrant plus de 90% des prescriptions) ne sont pas justifiées car elles concernent des infections virales, et le plus fréquemment des angines. Bien que leur utilisation soit actuellement en augmentation, en 2017 seulement 40% des médecins généralistes ont commandé des TROD pour le diagnostic des angines (46).

En reprenant l'exemple ci-dessus, nous nous apercevons que la traçabilité inhérente à la *blockchain* a permis une délivrance justifiée des antibiotiques, puisque conditionnée au résultat du TROD, lui-même tracé dans la chaîne de blocs. Cette utilisation permet également une diminution des actes administratifs pour le professionnel de santé. La facturation du TROD à l'assurance maladie diffère en réalité en fonction du résultat de ce dernier. Grâce au contrat intelligent, la facturation à l'assurance maladie et donc la rémunération du pharmacien peut se faire sans acte supplémentaire que celui d'inscrire le résultat du test rapide dans la *blockchain*. Le pharmacien se concentre ainsi sur son rôle de professionnel de santé. En ajoutant à cela le contexte actuel de pénurie de pharmaciens sur le territoire français et la multiplication des tâches administratives qui lui incombent, il peut s'agir d'une perspective intéressante en pratique officinale.

En termes d'économies pour les pharmacies d'officine et pour la collectivité, il y a là aussi un avantage. Par exemple dans une officine dont le chiffre d'affaires est d'environ 8,5 millions d'euros par an, le recyclage des dossiers de mutuelle ayant fait l'objet d'un rejet de facturation coûte environ 1500 euros par mois à la structure. Selon le rapport du ministère de l'économie, des finances et de la relance, sur la lutte contre la fraude aux finances publiques concernant les résultats de 2019, la caisse nationale d'assurance maladie a détecté et stoppé des fraudes et des activités frauduleuses pour un montant total de 286,7 millions d'euros (47).

Un système de *blockchain* avec *smart contract* pourrait conditionner la délivrance de médicaments ou la réalisation d'un acte au fait que l'assuré possède des droits à jour, non seulement auprès de l'assurance maladie mais également, le cas échéant, de la complémentaire de santé.

4.2. Délivrance de médicaments sous certaines conditions : l'exemple de la Clozapine (LEPONEX®)

4.2.1. Présentation de la spécialité

La clozapine (LEPONEX®) est un antipsychotique dit de seconde génération dont l'AMM date de 1991 (48).

4.2.2. Indications

Cette spécialité est indiquée dans la schizophrénie avec résistance ou intolérance neurologique majeure aux autres neuroleptiques (24). Elle est également prescrite pour certains troubles psychiatriques au cours de la maladie de Parkinson, en cas d'échec d'autres traitements.

4.2.3. Effet indésirable principal

Le principal facteur limitant l'utilisation de la Clozapine est le risque d'agranulocytose (49). On parle de neutropénie lorsque le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) est en dessous de $1700/\text{mm}^3$ (ou 1,7 G/L), et d'agranulocytose quand le taux est en dessous de $500/\text{mm}^3$ (ou 0,5 G/L). Le principal risque lié à l'agranulocytose est l'exposition à un risque infectieux important (50). Cet effet indésirable est en général observé au cours de la première année suivant l'instauration du traitement, et ne dépend pas de la dose utilisée. Le mécanisme provoquant son induction reste inconnu mais il existe cependant des hypothèses :

- Prédisposition génétique.
- Métabolite chimiquement réactif résultant du métabolisme oxydatif de la Clozapine : l'ion nitrénium. Cet ion se lierait à des protéines de la

membrane cellulaire, en particulier des polynucléaires neutrophiles, qui seraient détruits par une réponse immunitaire de l'organisme.

4.2.4. Modalités de prescription

Le support de prescription pour la Clozapine est une ordonnance hospitalière établie par certains médecins spécialistes : les gériatres, les neurologues et les psychiatres. Le médecin doit noter sur l'ordonnance que la numération formule leucocytaire a été réalisée et que les valeurs observées sont dans les limites des valeurs usuelles.

4.2.5. Surveillance biologique

Une surveillance hématologique particulière se focalisant sur le taux de PNN est observée selon les modalités prévues par l'AMM :

- Durant les 18 premières semaines de traitement : Numération Formule Sanguine (NFS) tous les 7 jours, et ordonnance établie pour une durée maximale de 7 jours.
- Au-delà des 18 premières semaines de traitement : vérification de la NFS tous les mois et ordonnance établie pour une durée maximale de 28 jours.

4.2.6. Délivrance en pharmacie d'officine

Le patient dispose généralement d'un carnet de suivi où sont inscrits les résultats de la numération formule leucocytaire (51). Le pharmacien, pour la délivrance, vérifie la présence de la mention sur l'ordonnance. Lorsque cela est possible, il vérifiera également que les valeurs observées sont dans les limites des valeurs usuelles. À l'issue de la dispensation, le pharmacien peut inscrire la date ainsi que la spécialité, le dosage, et la quantité dispensée sur le carnet de suivi et y apposer sa signature.

4.2.7. Quels apports de la blockchain dans la délivrance de la spécialité Clozapine (LEPONEX®) ?

Nous venons de voir que pour que le patient se voit délivrer son traitement par Clozapine, une collaboration indirecte entre trois professionnels de santé mettant en jeu leur responsabilité est nécessaire : le médecin spécialiste qui prescrit le traitement, le biologiste qui fournit un résultat biologique validé, et le pharmacien d'officine qui pour la délivrance s'assure de la conformité de l'ordonnance et des valeurs biologiques usuelles.

Lors de ma pratique officinale et après échanges avec des confrères, voici les principaux dysfonctionnements que j'ai pu observer concernant la délivrance de cette spécialité :

- NFS prescrite, réalisée et présentée par le patient à l'officine mais non contrôlée par le médecin et donc absence de la mention sur l'ordonnance.
- NFS prescrite mais non réalisée.
- NFS prescrite, réalisée, mais résultats inconnus.
- NFS prescrite, réalisée, mentions obligatoires concernant la biologie présentes sur l'ordonnance, mais impossibilité de contrôle pour le pharmacien faute de présentation.

Comme nous l'avons étudié précédemment, la *blockchain* repose sur les principes de cryptographie et de consensus entre les acteurs qui la composent ; ces principes semblent particulièrement intéressants dans l'exemple de la Clozapine. On peut en effet imaginer les différents professionnels de santé impliqués que sont le médecin spécialiste, le biologiste et le pharmacien d'officine, décider de collaborer à travers une *blockchain* de consortium.

Prenons l'exemple d'un patient schizophrénique traité par Clozapine à la dose de 150 mg journalière, en une prise unique le soir. Ce patient a rendez-vous le 5 janvier 2023 pour sa consultation mensuelle avec le psychiatre.

Le 1er janvier 2023, le psychiatre établit l'ordonnance pour la NFS du patient en vue de la consultation et la partage avec le laboratoire d'analyse médical ainsi qu'avec le patient. Un *smart contract*, préalablement codé, envoie une notification pour en informer ces derniers. Le jour même, le patient se présente au laboratoire d'analyse médical. Le prélèvement en vue de la NFS est réalisé et le patient rentre chez lui.

Le 3 janvier, les résultats de la NFS du patient sont validés par le biologiste qui dépose ainsi les résultats sur le dossier médical. Là aussi, un *smart contract* notifie cette information au patient et au psychiatre.

Le 5 janvier, le médecin psychiatre reçoit en consultation le patient. Lors de celle-ci, il consulte la NFS dont les résultats ont été signés par biologiste. À l'issue de cette consultation et après contrôle des valeurs biologiques qui sont normales, le traitement Clozapine à la dose de 150 mg par jour est reconduit, la mention « numération formule leucocytaire réalisée le 3 janvier 2023, valeurs observées dans les limites des valeurs usuelles » est inscrite sur la prescription de médicament. Le médecin partage l'ordonnance avec la pharmacie.

Le 6 janvier, le patient se rend à la pharmacie pour que lui soit délivré son traitement. Le pharmacien peut consulter le dossier du patient. Celui-ci contient le bilan biologique ainsi que l'ordonnance du traitement. Il peut ainsi vérifier la présence de la mention ainsi que les valeurs biologiques. Le data Matrix scanné lors de la délivrance par le pharmacien permet d'inscrire dans le dossier du patient quelle spécialité exactement lui a été délivrée, ainsi que le numéro de lot et la date d'expiration :

- Clozapine BIOGARAN 100mg, comprimés sécables, 1 boîte de 28, lot YN4322, exp 02/2025.
- Clozapine BIOGARAN 25mg, comprimés sécables, 2 boîtes de 28, lot YQ1776, exp 05/2025.

Cet exemple ne s'arrête pas là dans l'utilisation possible de la *blockchain*, voici quelques exemples d'applications autres qui ne seront pas développés mais qui semblent intéressants :

- En cas de rappel de lot, un *smart contract* notifie le pharmacien du lot en question et à qui les lots concernés ont été délivrés.
- Prise en charge du patient dans un établissement de santé victime d'une cyberattaque : l'ensemble des données médicales du patient restent protégées et accessibles aux professionnels de santé.
- Un *smart contract* peut informer le médecin et le pharmacien d'une valeur de PNN qui ne serait plus dans la norme.

Grâce à cet exemple, nous pouvons observer que la *blockchain* pourrait d'ores et déjà être mise en œuvre dans la pratique courante. On observe d'ailleurs qu'elle ne révolutionne pas les pratiques des professionnels de santé mais elle assure des échanges cruciaux entre professionnels de façon sécurisée et collecte des éléments qui peuvent s'avérer utiles pour le patient.

Seuls les professionnels de santé autorisés à être nœuds du réseau possèdent la clé publique leur permettant un accès aux informations sensibles du patient. Leur clé privée leur confère également le privilège d'inscrire des informations dans la *blockchain* qui constitue ici une sorte de dossier médical. Ces informations proviennent de sources fiables, sont infalsifiables, et surtout cruciales pour le parcours de santé du patient. Chacun, dans son domaine de compétence, peut agir et collaborer dans l'intérêt du patient.

Conclusion

Tout comme les échanges par mail l'ont été pour Internet, les transactions monétaires constituent la première application à grande échelle de la *blockchain*. Et tout comme Internet s'est rapidement étendu au-delà de cette simple utilisation, les applications de la *blockchain* ont d'ores et déjà dépassé les simples virements monétaires, et pourraient s'étendre demain à une multitude de secteurs.

Derrière ses aspects techniques complexes, la *blockchain* semble aussi être en mesure de faciliter la réalisation de certaines tâches des professionnels de santé, via des processus d'automatisation nommés *smart contracts*.

Même si l'on ignore encore la portée de ses applications dans la pratique future de la pharmacie d'officine, l'exemple du LEVOTHYROX® a montré qu'elle semble pouvoir ouvrir des perspectives intéressantes, en particulier en matière de traçabilité et de protection des données.

Elle devra cependant se heurter à l'environnement réglementaire particulièrement complexe que constitue celui du médicament, et réussir à réunir à grande échelle des acteurs aux intérêts et activités divergents. Dans cette coopération réside pourtant un intérêt certain : permettre aux patients d'avoir confiance en un système de santé, si celui-ci se veut, à terme, entièrement dématérialisé.

Références bibliographiques

1. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Comprendre les grands principes de la cryptologie et du chiffrement. 25 oct 2016; Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/comprendre-les-grands-principes-de-la-cryptologie-et-du-chiffrement>
2. Agence nationale de la sécurité des systèmes d'information. Cryptologie : art ou science du secret ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.ssi.gouv.fr/particulier/bonnes-pratiques/crypto-le-webdoc/cryptologie-art-ou-science-du-secret/>
3. Institut Fourier L de MU 5582 CU. Histoire de la cryptographie [Internet]. Disponible sur: https://www-fourier.ujf-grenoble.fr/~rossigno/Vulgarisation/vulg_files/poster_fds2012.pdf
4. Chaum D. Untraceable Electronic Mail, Return Addresses, and Digital Pseudonyms. Communications of the ACM [Internet]. févr 1981;24. Disponible sur: <http://www.lix.polytechnique.fr/~tomc/P2P/Papers/Theory/MIXes.pdf>
5. Haber S, Stornetta S. How To Time-Stamp a Digital Document. Journal of cryptology [Internet]. 1991; Disponible sur: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF00196791.pdf>
6. Ferguson N. Single Term Off-Line Coins [Internet]. 1994. Disponible sur: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/3-540-48285-7_28.pdf
7. Brands S. Untraceable Off-line Cash in Wallets with Observers. Disponible sur: http://www.hit.bme.hu/~buttyan/courses/BMEVIHI5316/Brands.Untraceable_off-line_cash.1993.pdf
8. Oracle Cloud Infrastructure. Qu'est-ce que le chiffrement des données? [Internet]. Disponible sur: <https://www.oracle.com/fr/cloud/chiffrement-donnees-clef/>
9. De La Raudière L, Mis JM. Rapport d'information de l'Assemblée Nationale sur les chaînes de blocs (blockchains) [Internet]. Assemblée Nationale; 2018 déc. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/micblocs/l15b1501_rapport-information
10. Perard D. Blockchain et stockage efficace [Internet]. 2020. Disponible sur: https://depozit.isae.fr/theses/2020/2020_Perard_Doriane.pdf
11. Airbnb. Combien Airbnb facture-t-il aux hôtes ? [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.airbnb.fr/resources/hosting-homes/a/how-much-does-airbnb-charge-hosts-288>
12. Nakamoto S. Bitcoin: A Peer-to-Peer Electronic Cash System [Internet]. Disponible sur: <https://bitcoin.org/bitcoin.pdf>
13. European Central Bank. Study on the payment attitudes of consumers in the euro area (SPACE) [Internet]. 2020 déc. Disponible sur:

<https://www.ecb.europa.eu/pub/pdf/other/ecb.spacereport202012~bb2038bbb6.en.pdf>

14. Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques. La structure des ventes de médicaments d'officine [Internet]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-03/14-16.pdf>
15. University of Cambridge. Cambridge Bitcoin Electricity Consumption Index [Internet]. Disponible sur: <https://ccaf.io/cbeci/index/comparisons>
16. World Food Program. Programme Alimentaire Mondial [Internet]. Disponible sur: <https://fr.wfp.org/>
17. ONU. Nations Unies [Internet]. Disponible sur: <https://www.un.org/fr/about-us/nobel-peace-prize/wfp-2020>
18. World Food Program. Building Blocks : Blockchain network for humanitarian assistance - Graduated Project [Internet]. Disponible sur: <https://innovation.wfp.org/project/building-blocks>
19. Hourdeau F. Humanitaire : qui sont ceux qui ne donnent pas ? [Internet]. L'Obs. 2016. Disponible sur: <https://www.nouvelobs.com/rue89/rue89-economie/20091205.RUE3822/humanitaire-qui-sont-ceux-qui-ne-donnent-pas.html>
20. Cour des Comptes. Rapport public sur « l'aide française aux victimes du tsunami du 26 décembre 2004 » [Internet]. 2006 déc. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/RapportTsunami.pdf>
21. Collège National De Pharmacologie Médicale. Hormones Thyroïdiennes de Synthèse [Internet]. Pharmaco-medicale. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-et-thyroide>
22. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Polycopié des enseignants en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques. 5ème édition. 2021.
23. Ministère de la Santé et de la Prévention. Médicaments génériques à l'usage des professionnels - Cas particuliers [Internet]. Solidarités-santé. 2016. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/cas-particuliers?TSPD_101_R0=087dc22938ab20008fbf2ae7131eea9adf0b4dcd7d8e0b6f779fc033ae964f06566b44d9c7273e920866b92d0a143000d6844f4bcbd9a0821fc4d50c843c49c7ded79f04cad58b2a2ee343de24c749f5800282eca5ea3358582dba340dc6ea6b
24. Vital Durand, Le Jeune. DOROSZ ; guide pratique des médicaments. 38ème édition (édition 2019). 2018.
25. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 2ème édition. 2018. (DeBoeck Supérieur - Prépa-Pharma).

26. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence du 10 mars 2010 des spécialités LEVOTHYROX® [Internet]. 2010. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-03/levothyrox_-_ct-7314.pdf
27. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France [Internet]. 2013 oct. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2771abb19e99145678d17afb57c5ae0d.pdf
28. Chappelle R. FDA Acts to Ensure Thyroid Drugs Don't Lose Potency Before Expiration Date [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services; 2007 oct. Disponible sur: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170406045438/https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm161259.htm>
29. Commission Nationale de Pharmacovigilance : Compte rendu de la réunion du mardi 27 mars 2012 [Internet]. AFSSAPS; 2012 mai. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e4d2a70e5dddfb150fe87360d6b13dd.pdf
30. Faasse K. Thyroxine: anatomy of a health scare. The British Medical Journal [Internet]. 29 déc 2009; Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b5613>
31. Medsafe. Safety Information : Eltroxin Formulation Change [Internet]. 2013 juill. Disponible sur: <https://www.medsafe.govt.nz/hot/alerts/EltroxinInfo.asp>
32. Dray-Spira R, Colas S, Bertrand M, ZUREIK M. Conséquences du passage à la nouvelle formule du Lévothyrox en France Etude de pharmaco-épidémiologie à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). EPI-PHARE; 2019 juin.
33. Imschoot J. L-Thyroxine Christiaens (lévothyroxine sodique) : mise à jour de la production [Internet]. Disponible sur: <https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/L-Thyroxine%20HCP%20FR%20m%C3%A9decins.pdf>
34. Fayoumi W. Dosage modifié pour la L-thyroxine, des milliers de Belges concernés. RTBF [Internet]. 30 déc 2014; Disponible sur: <https://www.rtf.be/article/dosage-modifie-pour-la-l-thyroxine-des-milliers-de-belges-concernes-8678187>
35. Leto-Espirat V. LEVOTHYROX® (levothyroxine) comprimés sécables nouvelle formule : suivi des patients à risque pendant la période de transition [Internet]. 1017. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites>
36. Comité technique de pharmacovigilance du CRPV de Rennes. Enquête étendue aux autres spécialités à base de lévothyroxine (enquête officielle 3ème présentation) [Internet]. 2018 juill. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-les-resultats-des-enquetes->

nationales-de-pharmacovigilance-sur-les-specialites-a-base-de-levothyroxine-
communiqué

37. ANSM. Levothyrox - Communiqué [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/levothyrox-communique>
38. BLOCKPHARMA. Solution blockchain de traçabilité des médicaments et de lutte contre la contrefaçon [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.blockpharma.com/>
39. OMS. Dans les pays en développement, 1 médicament sur 10 est de qualité inférieure ou falsifié [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé; 2017 nov. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>
40. GALEON. Connecter les hôpitaux grâce à la Blockchain [Internet]. Disponible sur: <https://www.galeon.care/>
41. Relyfe Europe. Relyfe Doctor [Internet]. Disponible sur: <https://fr.relyfe.com/doctor>
42. DrData. Docteurs de la data [Internet]. Disponible sur: <https://www.drdata.io/>
43. PharmaLedger. Blockchain Enabled Healthcare [Internet]. Disponible sur: <https://pharmaledger.eu/>
44. ANSM. Rappel de l'ensemble des lots d'Alprazolam HCS 0,25 mg et 0,5 mg, comprimé actuellement sur le marché, en raison d'une erreur dans la notice [Internet]. 2021 oct. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/rappel-de-lensemble-des-lots-dalprazolam-hcs-0-25-mg-et-0-5-mg-comprime-actuellement-sur-le-marche-en-raison-dune-erreur-dans-la-notice>
45. ECN Pilly 2020. Item n°146 : Angines de l'adulte et de l'enfant et rhinopharyngites de l'enfant [Internet]. 6ème édition. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2020/ecn-2020-ue6-146-nb.pdf>
46. Drogou I. Les tests d'angine bientôt remboursés pour un usage en pharmacie. Le quotidien du médecin [Internet]. 26 mars 2019; Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/infectiologie/les-tests-dangine-bientot-rembourses-pour-un-usage-en-pharmacie>
47. Mission Interministérielle de Coordination Anti-Fraude. Lutte contre la fraude aux finances publiques - Résultats 2019 [Internet]. 2020 déc. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/micaf/Bilan-2019-resultats-fraude-211220.pdf
48. Collège National De Pharmacologie Médicale. Clozapine. In. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/clozapine>
49. Sauvaget A. Bulletin commun des Centres Régionaux de Pharmacovigilance d'Angers et de Nantes [Internet]. Disponible sur: https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2018/04/VIGINEWS_2018_09_n3.pdf

50. Vidal. Vidal recos - Agranulocytose et neutropénie [Internet]. Disponible sur: https://campus.vidal.fr/recommandations/4050/agranulocytose_et_neutropenie/diagnostic/
51. Ordre National des Pharmaciens. Médicaments à dispensation particulière à l'officine - Clozapine Accord 100mg [Internet]. Meddispar. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/CLOZAPINE-ACCORD-100-B-14/\(type\)/letter/\(value\)/C/\(cip\)/3400930149379#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/CLOZAPINE-ACCORD-100-B-14/(type)/letter/(value)/C/(cip)/3400930149379#nav-buttons)

Résumé et mots clés

Cette thèse est axée sur la technologie *blockchain* et sa transposition hypothétique à la pratique de la pharmacie d'officine. Ce travail se penche sur l'inscription de façon sécurisée, grâce à la cryptographie, d'informations relatives à la santé dans une banque de données.

La *blockchain* est un registre de données décentralisées qui permet à un groupe de participants de partager des données de toute nature de façon sécurisée via un mécanisme de cryptage. Dans un système de *blockchain*, la fraude et la falsification des données sont évitées car ces dernières ne peuvent être modifiées sans l'autorisation unanime des parties. Les données sont ensuite divisées en blocs qui sont enchainés.

Après avoir fait un historique et présenté les techniques qui ont permis la création de la *blockchain* nous avons tenté d'en faire une définition et de simplifier son fonctionnement. Nous avons également introduit des outils qui peuvent s'ajouter à la *blockchain* et dont les applications semblent intéressantes : les *smart contracts*.

Nous avons ensuite présenté pour la rendre plus substantielle une application concrète de l'utilisation de la *blockchain* dans le domaine de l'humanitaire par le Programme Alimentaire Mondial de l'ONU.

Enfin, dans le but de faire un pont entre cette technologie et la pharmacie d'officine, nous avons fait un historique du changement de formule du LEVOTHYROX[®], et étudié si l'utilisation de la *blockchain* aurait permis une amélioration de cette étape. D'autre part, la dernière partie permet d'explorer d'autres applications comme le cas de la délivrance conditionnelle d'antibiotiques et de la délivrance particulière de la spécialité Clozapine (LEPONEX[®]).

Mots-clés : cryptologie, chiffrement, *blockchain*, traçabilité, protection des données

Serment de Galien

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

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.