

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2017

Thèse n°

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

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 8 décembre 2017 à POITIERS
par Mademoiselle, BENOIT Alice
née le 29/11/1991

Impact de l'évolution des pharmacopées pour une industrie de santé Exemple des pharmacopées américaine, européenne et japonaise
--

Composition du jury :

Président

Monsieur le Professeur OLIVIER Jean Christophe, professeur de Galénique

Membres

Madame le Docteur PASSERAT de LA CHAPELLE Cécile, pharmacien

Madame le Professeur RABOUAN Sylvie, professeur de Chimie Physique et
Chimie Analytique

Directeur de thèse

Madame le Professeur RABOUAN Sylvie



Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2017-2018

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwyn, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

➤

Poste d'ATER

- JUIN Camille

Poste de Doctorant

- BERNARD Clément
- DOUMAS Manon

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Sylvie RABOUAN d'avoir accepté de participer à l'élaboration de cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité ainsi que vos conseils avisés. Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur Jean Christophe OLIVIER, qui a accepté la présidence de ce jury. Je vous suis reconnaissante de juger ce travail.

Je tiens également à remercier Madame Cécile PASSERAT de LA CHAPELLE pour ses précieux conseils, sa constante disponibilité et sa bienveillance. Cécile, reçois ici l'expression de ma sincère amitié.

Je tiens finalement à remercier ma famille et mes amis pour leur soutien au cours de ces six années d'études.

Table des matières

Remerciements	4
Glossaire	8
Introduction.....	10
1. Présentation des pharmacopées	13
1.1. Définition et objectif des pharmacopées	13
1.2. La pharmacopée européenne	15
1.2.1. Introduction.....	15
1.2.2. Organisation de la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments (DEQM)	16
1.2.3. Fonctionnement	20
1.2.4. Programme de travail.....	25
1.2.5. Reconnaissance	27
1.3. La pharmacopée américaine : United States Pharmacopoeia – National formulary (USP – NF)	28
1.3.1. Introduction.....	28
1.3.2. Organisation	29
1.3.3. Fonctionnement	31
1.3.4. Programme de travail.....	36
1.3.5. Reconnaissance	39
1.4. La pharmacopée japonaise (JP)	40
1.4.1. Introduction.....	40
1.4.2. Organisation et fonctionnement.....	41
1.4.3. Programme de travail.....	44
1.4.4. Reconnaissance	46
1.5. Les substances de référence	47
1.6. Certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP)	50
1.6.1. Introduction.....	50
1.6.2. Institutions impliquées dans la procédure de certification	51
1.6.3. Etapes de la procédure de certification	53
1.6.4. Révisions et renouvellement des CEP	57
1.6.5. Conclusion	57

2. Impacts de l'évolution des monographies de principe actif pour un site industriel.....	58
2.1. Introduction.....	58
2.2. Processus d'élaboration et de revue des monographies	62
2.2.1. Cas général	62
2.2.2. Particularités pour chacune des pharmacopées.....	65
2.3. Bénéfices et risques liés à la création d'une monographie.....	70
2.4. Veille des pharmacopées.....	74
2.4.1. Définition.....	74
2.4.2. Mises en situation	75
2.4.3. Démarche pour assurer la veille des pharmacopées	77
2.5. Harmonisation des pharmacopées.....	84
2.5.1. Introduction.....	84
2.5.2. Travaux du groupe de discussion des pharmacopées	84
2.5.3. Les enjeux commerciaux de l'harmonisation des pharmacopées : exemple de la Russie	87
Conclusion	88
Bibliographie	90
Annexes	93

Glossaire

- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANP : Autorité Nationale de Pharmacopées
- CEP : Certificate of Suitability to the monograph of the European Pharmacopoeia (Certificat de conformité à la Pharmacopée européenne)
- CRS : *Chemical Reference Substance* (Substance Chimique de référence)
- CTD : *Common Technical Documentation* (Documentation technique commune)
- DEQM : Direction Européenne de la Qualité des Médicaments
- EMA: *European Medicine Agency* (Agence européenne des médicaments)
- GDP : Groupe de Discussion des Pharmacopées
- HRS : *Herbal Reference Substance* (Substance végétale de référence)
- ICH : *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (Conférence internationale pour l'harmonisation des exigences techniques nécessaire à l'enregistrement des médicaments à usage humain
- JP : *Japanese Pharmacopoeia* (Pharmacopée japonaise)
- MHLW : *Ministry of Health, Labour and Welfare* (Ministère de la santé, du travail et de l'assistance publique)
- NF : *National Formulary* (Formulaire National)
- OMCL : *Official Medicine Control Laboratories* (Laboratoires officiels de contrôle des médicaments).
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PAFSC : *Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council* (Conseil sur les affaires pharmaceutiques et la sécurité alimentaire)
- PF : *Pharmacopoeial Forum* (Forum des Pharmacopées).
- PMDA : *Pharmaceutical and Medical Device Agency* (Agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux)

PMJR : *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan* (Société Japonaise des sciences réglementaires des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux)

QOS : *Quality Overall Summary* (Résumé de la Documentation Qualité)

US-
FDA: *United States – Food and Drug Administration* (Agence sanitaire américaine)

USP : *United States Pharmacopoeia* (Pharmacopée américaine)

Introduction

Les pharmacopées sont des répertoires à caractère officiel et réglementaire destinés à assurer la qualité des médicaments. Les pharmacopées sont nées d'un besoin d'harmonisation des processus de fabrication et de contrôle des médicaments. Elles existent depuis l'antiquité et ont évolué au fur et à mesure des progrès scientifiques. Si autrefois il s'agissait d'une simple liste de plantes à usage thérapeutique, ces ouvrages répertorient aujourd'hui plusieurs centaines de monographies et de textes décrivant les méthodes d'analyse associées. Les pharmacopées présentent une structure commune. Elles sont divisées en plusieurs sections :

- les chapitres généraux relatifs à des classes de produits, des méthodes d'analyse et des réactifs.

- les monographies : elles définissent les standards de qualité à atteindre concernant les matières premières et les préparations entrant dans la fabrication des médicaments à usage humain ou animal,

La plupart des pays disposent de leur propre pharmacopée, néanmoins certaines se distinguent par leur reconnaissance internationale comme les pharmacopées américaine, européenne et japonaise. Celles-ci sont applicables sur leur territoire respectif mais elles servent également de référentiels qualité pour la plupart des pays. Les principaux objectifs de ces pharmacopées sont d'améliorer la qualité et la sécurité d'utilisation des médicaments ainsi que de faciliter leur libre circulation.

Les pharmacopées, par leur pouvoir juridique, doivent répondre aux exigences des autorités réglementaires. Elles sont rédigées en collaboration avec les laboratoires d'état responsables du contrôle de qualité des médicaments présents sur le marché et les industries pharmaceutiques afin de répondre à leurs problématiques. En effet, elles ne sont utiles que si elles répondent aux besoins de ces différents acteurs. L'objectif final étant de mettre en place et de maintenir des normes de qualité cohérentes tenant compte des progrès technologiques et du nombre croissant de spécialités sur le marché.

Au sein d'une industrie pharmaceutique, la veille réglementaire des pharmacopées fait partie intégrante du système qualité. En effet, pour vendre ou obtenir l'autorisation d'utiliser un principe actif, il faut que celui-ci soit conforme à la monographie décrite dans la pharmacopée en vigueur dans l'état concerné. Par conséquent, une surveillance assidue de l'évolution des textes est nécessaire. Lorsqu'une monographie est modifiée, une mise en conformité des méthodes de contrôle et des spécifications de la matière considérée doit être réalisée de façon à être en adéquation avec les nouvelles normes. La veille des pharmacopées est donc une activité essentielle pour les industries pharmaceutiques afin d'assurer un niveau d'exigence qualité des produits pharmaceutiques en ligne avec l'état de l'art.

Pour autant, il ne faut pas perdre de vue que la conformité d'une substance à sa monographie n'est pas à elle seule gage de qualité. En effet, le choix de spécifications d'analyse cohérentes et pertinentes avec la nature de la substance et l'usage auquel elle est destinée est essentiel pour contrôler la qualité de celle-ci mais il est complexe d'avoir un œil critique sur le choix de ces spécifications.

Pour preuve, si aujourd'hui les solvants résiduels sont définis comme des impuretés à part entière, cela n'était pas une évidence dans les années 1980. La première étude concernant la recherche des solvants résiduels a été publiée dans la pharmacopée européenne en septembre 1990 (1) et c'est seulement dix ans plus tard que le texte des ICH Q3C (*Guideline for residual solvent*) relatif à la recherche des solvants résiduels n'est entré en vigueur. De nos jours, ces impuretés sont classifiées en trois catégories par les ICH Q3C :

- Les solvants toxiques,
- Les solvants à limiter,
- Les solvants présentant un faible potentiel toxique.

En fonction de la classe considérée, des recherches de résidus de solvants par chromatographie en phase gazeuse ou par perte à la dessiccation sont demandées par les autorités, en routine ou de façon périodique. Cet exemple montre bien que le choix des spécifications est intimement lié à l'état de l'art et que la conformité d'une substance à sa monographie ne garantit pas une maîtrise parfaite de sa qualité.

Cela est d'autant plus vrai pour les substances d'origine biologique qui présentent généralement une structure complexe et dont les caractéristiques physico-chimiques sont dépendantes de leur procédé d'obtention. Le scandale des héparines en 2008 illustre bien cette problématique. Plusieurs patients sont décédés suite à l'administration d'héparine sodique en Allemagne et aux Etats-Unis. Les héparines sont des substances obtenues à partir des glycosaminoglycanes extraits de l'intestin de porc. Après investigation, il s'est avéré que la matière première était d'origine chinoise. Un contrôle analytique plus poussé de cette matière a ensuite révélé la présence de chondroïtine persulfatée. Cette substance n'est normalement pas présente dans la matière : elle n'était donc pas recherchée lors des analyses. La chondroïtine persulfatée est une molécule principalement retrouvée au niveau du cartilage. La présence de ce composé dans le produit fini traduit l'ajout volontaire, par le fabricant de principe actif, de substances autres que des extraits tissulaires de l'intestin de porc. Cela a été à l'origine de réactions allergiques graves et a même conduit, dans certains cas, à la mort du patient. Cet exemple illustre la nécessité de maîtriser l'origine des matières utilisées pour la fabrication des produits pharmaceutiques.

Il faut garder à l'esprit que la qualité d'une matière première ou d'un produit fini doit être évaluée au regard du système qualité mis en place lors de la production de la substance active ou du produit fini. Ce système qualité couvre l'ensemble du processus de fabrication, de l'achat des matières premières à la libération du produit fini et doit intégrer :

- la qualification des fournisseurs,
- la validation des procédés de fabrication,
- la validation des méthodes d'analyse qui seront utilisées en routine sur le site pour le contrôle des matières premières et du produit fini.

Tous ces éléments, considérés dans leur ensemble, permettent d'évaluer la qualité d'un produit.

1. Présentation des pharmacopées

1.1. Définition et objectif des pharmacopées

Le mot pharmacopée provient du grec *pharmakopoiia* (*PHARMAKON: Remède ; POIEIN : faire*). Il fut employé pour la première fois par l'écrivain grec Diogène Laërce, trois siècles avant J.C. Le mot pharmacopée désigne un « traité qui enseigne la manière de préparer les médicaments » (2).

La notion de pharmacopée apparaît cependant dès l'Antiquité. En effet, suite à l'invention de l'écriture, les premières ébauches de pharmacopée, inscrites sur des tablettes d'argile, sont retrouvées en Mésopotamie 3200 ans avant JC.

En Egypte, en 1600 avant JC, le Papyrus d'Ebers classait les maladies et répertoriait déjà plus de 700 drogues.

En Grèce, Hippocrate (460 avant J.C – 370 avant JC) listait près de 400 plantes à visée thérapeutique.

Au fur et à mesure du temps, les pharmacopées ont pris un caractère plus officiel. Ainsi, l'Antidotaire de Nicolas rédigé en 1150 était un ouvrage reconnu et étudié à la faculté de médecine de Paris. En 1322, il était obligatoire que tous les apothicaires parisiens possèdent cet antidotaire.

Les pharmacopées ont toujours eu une portée locale. Ainsi, si nous prenons l'exemple de la France, au XVI^{ème} siècle, chaque grande ville possédait sa propre pharmacopée, alors appelée Codex qui détaillait précisément les modes de préparation des remèdes prescrits par les médecins. Toutefois, au vu de l'accroissement des connaissances, une uniformisation des Codex est demandée par les apothicaires. En 1803, par la promulgation de la loi du 21 Germinal an XI, le gouvernement charge les professeurs des écoles de médecine et de pharmacie de rédiger un codex applicable sur tout le territoire français. Celui-ci sera publié en 1818 sous le nom de *Pharmacopoea gallica*. Tout une série de Codex sera publiée par la suite. Celui-ci prendra le nom de pharmacopée française en 1972. A l'échelle européenne, la première pharmacopée applicable à l'ensemble des membres signataires de la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne fût rédigée en 1964.

Il en est de même aux Etats-Unis d'Amérique où la première pharmacopée, établie sur la base de la British Pharmacopoeia et dénommée « Edinburgh pharmacopoeia » était reconnue uniquement dans les états du Massachusetts et de New York. La première pharmacopée américaine, rédigée par le comité de l'United States Pharmacopoeia (USP), et applicable à l'ensemble des états a vu le jour en 1820.

La première pharmacopée japonaise a, quant à elle, été rédigée pour la première fois en 1886. Elle comportait 468 monographies.

L'objectif des pharmacopées est le même depuis l'antiquité : assurer la sécurité d'utilisation des médicaments.

Si récemment encore, il s'agissait d'un recueil destiné aux pharmaciens d'officine, les pharmacopées sont de nos jours principalement utilisées par les industriels, et élaborées conjointement avec les autorités réglementaires des différents pays.

Les pharmacopées américaine, européenne et japonaise présentent une structure commune. Elles comportent toutes des chapitres généraux présentant les différentes méthodes analytiques qui pourront être employées lors des analyses décrites dans les monographies. Ces pharmacopées présentent également des monographies spécifiques aux formes pharmaceutiques, récapitulant les tests devant être réalisés en fonction de la forme galénique. Enfin, elles présentent toutes des monographies de principes actifs et d'excipients détaillant pour chacun de ces composés quels sont les tests à mettre en œuvre et les normes à appliquer afin d'assurer la qualité de ces matières (nature, caractères, pureté,..).

1.2. La pharmacopée européenne

1.2.1. *Introduction*

Au lendemain de la seconde guerre mondiale, l'unification des pays européens devient une nécessité. La construction européenne s'est réalisée par la mise en place de mesures communes dans les domaines économique, social, scientifique et juridique.

C'est dans ce contexte que les premiers accords européens dans le secteur médico-social voient le jour, dès 1954. Leur objectif est *d'établir des normes européennes dans le secteur de la santé, d'harmoniser la législation des états membres et d'assurer l'échange d'informations d'ordre pharmaceutique* (3).

Ces travaux mènent à la rédaction de la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne. La convention comporte 17 articles définissant le cadre juridique et les institutions responsables de la rédaction de la pharmacopée européenne. Ces institutions sont le Comité de Santé Publique et la Commission de la pharmacopée européenne. L'article 1 de la convention stipule que

« Les Parties contractantes s'engagent :

- a) À élaborer progressivement une pharmacopée qui sera commune aux pays intéressés et qui s'intitulera «pharmacopée européenne» ;*
- b) A prendre les mesures nécessaires pour que les monographies qui seront arrêtées en vertu des dispositions des articles 6 et 7 de la présente Convention et qui constitueront la pharmacopée européenne deviennent les normes officielles applicables sur leurs territoires respectifs. »* (4).

La convention fut adoptée en 1964 par l'Allemagne, la Belgique, la France, l'Italie, le Luxembourg, les Pays-Bas, le Royaume-Uni et la Suisse.

Après la signature de cette convention, la commission de la pharmacopée européenne fut créée. Cette branche du Conseil de l'Europe est placée sous la direction de la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments (DEQM).

Actuellement, la Commission de la Pharmacopée européenne compte 37 parties signataires de la convention ainsi que 28 membres observateurs. La figure 1 nous présente les différents membres de la pharmacopée européenne (5)

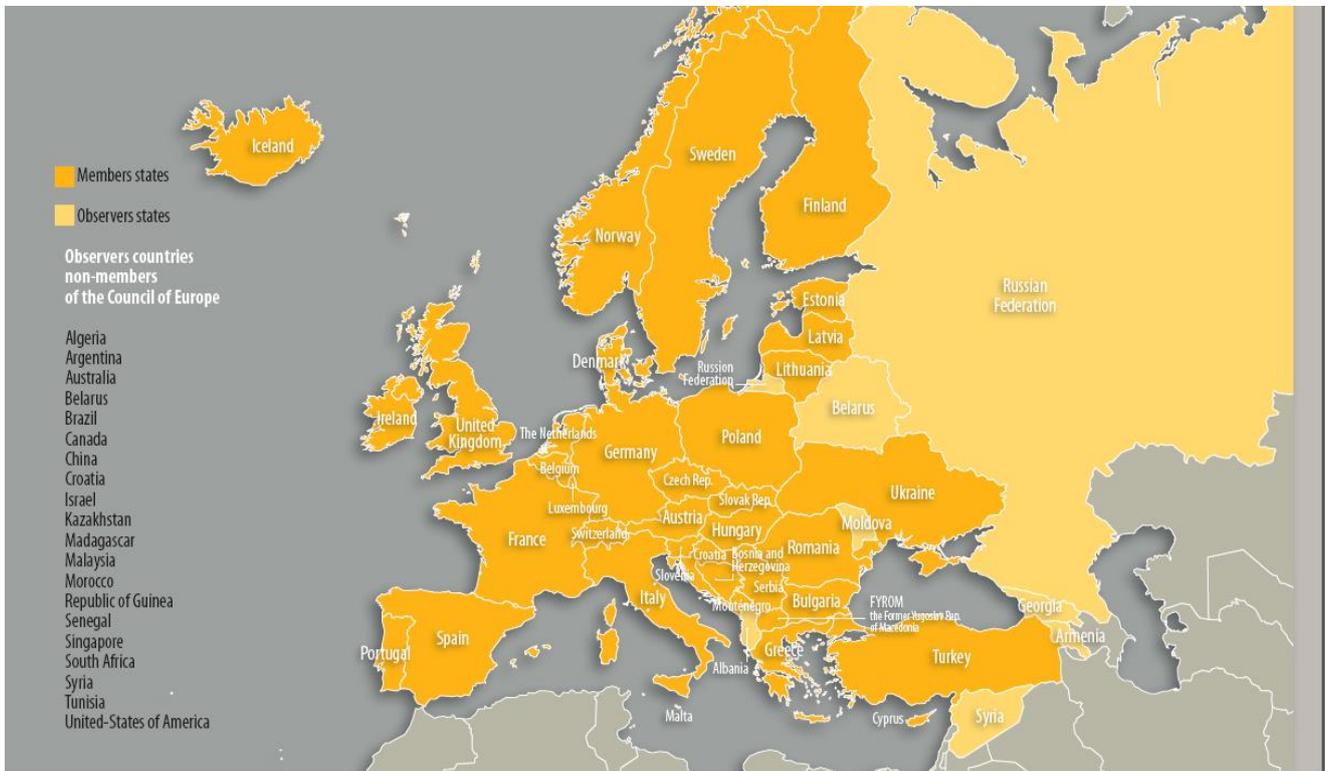


Figure 1 - Etats membres et observateurs de la pharmacopée européenne

1.2.2. Organisation de la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments (DEQM)

La mission de la DEQM est d'assurer la protection de la santé publique en garantissant la distribution de médicaments de qualité sur le territoire européen.

Afin de remplir sa mission, la DEQM est divisée en plusieurs pôles présentés en figure 2 (5).

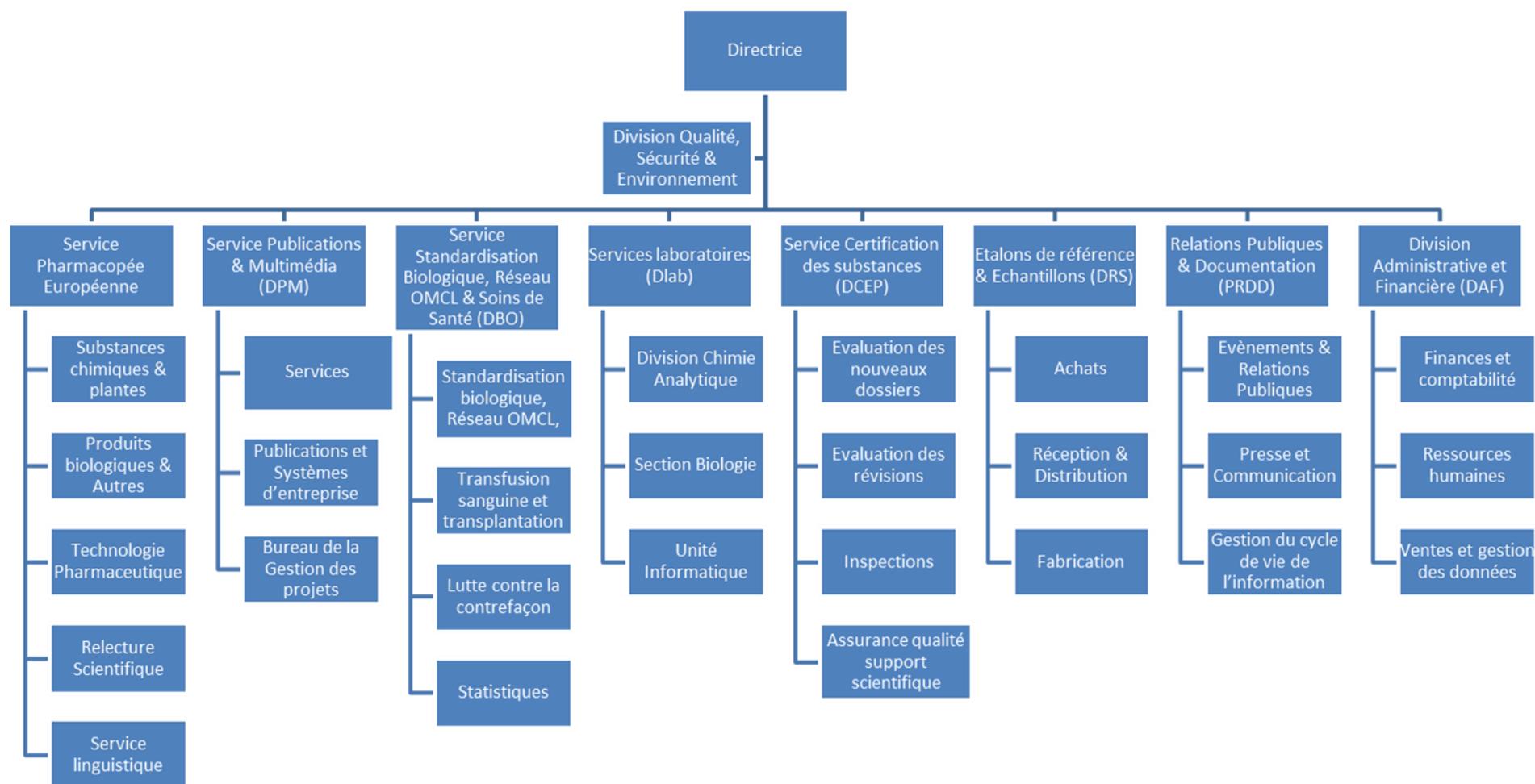


Figure 2– Organisation de la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments

- Le Service de la pharmacopée européenne assure la mise à jour des monographies et plus généralement l'harmonisation du contrôle de la qualité des médicaments sur le territoire européen. A ce jour, le service de la pharmacopée européenne a publié 350 chapitres généraux et près de 2300 monographies.
- Le Service Laboratoire constitue le service analytique. Il teste puis établit les méthodes analytiques qui seront par la suite publiées dans la pharmacopée.
- La division des Etalons de référence et Échantillons est en lien avec le service laboratoire. Cet organisme est en charge de la fabrication et de la distribution des substances de référence. Celles-ci sont indispensables au contrôle de la qualité des médicaments selon les monographies de la pharmacopée européenne.
- La Division Certification des Substances est en lien direct avec le service de la pharmacopée européenne. Elle se charge de l'évaluation et de l'octroi des demandes de certificats de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne (CEP – *Certificate of suitability to the European Pharmacopoeia*). L'obtention d'un certificat de conformité à la monographie de la pharmacopée européenne par un fabricant et pour une matière première donnée prouve que cette matière est conforme à la monographie correspondante de la pharmacopée européenne. Ce certificat est reconnu par les agences de santé des pays européens et simplifie le travail des autorités car il évite à ces dernières l'évaluation des sections relatives à la qualité du principe actif et des excipients dans les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché.
- En vue de proposer des normes qualité en adéquation avec les thérapies actuelles, la DEQM a créé le Service Standardisation Biologique, Réseau de laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL - *Official Medicines Control Laboratories*) & Soins de Santé. Ce pôle regroupe les activités suivantes :
 - Division standardisation biologique, réseau OMCL, Transfusion sanguine et transplantation

Le réseau de laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) a été mis en place dans les années 1990. Il compte aujourd'hui près d'une centaine de laboratoires en Europe. La principale vocation de ces réseaux est l'harmonisation des pratiques analytiques à travers l'Europe. Cette activité s'inscrit notamment lors d'une

demande d'autorisation de mise sur le marché de médicaments dans plusieurs pays européens. Les laboratoires OMCL étant accrédités par la DEQM, les résultats analytiques obtenus peuvent être reconnus sur tout le territoire européen, ce qui facilite l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché. Les OMCL interviennent également dans le cadre de la protection de la santé publique : ils ont pour mission de détecter les produits de contrefaçon ainsi que les médicaments ayant obtenus une autorisation de mise sur le marché mais qui ne seraient aujourd'hui plus conformes aux exigences de qualité européenne. Le choix des médicaments ré-analysés est fait en collaboration avec les agences de santé. L'objet du re-contrôle de médicaments est de s'assurer qu'il n'existe pas de méthodes analytiques récentes capables, par exemple, de mettre en évidence de nouvelles impuretés.

Le Service Standardisation Biologique est en charge du développement de méthodes de contrôle, de la préparation de substances de référence et du contrôle qualité de produits biologiques tels que les vaccins et les produits dérivés du sang. Les activités de ce service viennent compléter celles de la pharmacopée européenne dans le secteur de la biologie.

Le Pôle Transfusion Sanguine et Transplantation a pour objectif de promouvoir le don de sang et le don d'organes. Il est responsable de la mise en place un référentiel qualité visant à protéger le donneur, le receveur ainsi que le greffon.

- La Division Suivi pharmaceutique, Protection de la Santé des Consommateurs et Lutte Contre la Contrefaçon

Le service Soins de Santé est en charge de l'harmonisation des pratiques pharmaceutiques et du bon usage des médicaments en Europe. Pour cela, cette antenne de la DEQM élabore des normes de qualité et de sécurité dans le domaine des soins pharmaceutiques : on note par exemple la proposition d'une classification des médicaments (6).

Ce service intervient également dans la lutte contre les produits de contrefaçon. Elle a ainsi instauré des programmes de formation pour les professionnels de santé et promeut la mise en place de bases de données et de systèmes de traçabilité des médicaments.

L'Unité de Protection des Consommateurs a été mise en place en 2009. Son travail consiste à mettre en place des normes qualité pour :

- les produits de cosmétiques,
- les articles de conditionnements pour les produits alimentaires et cosmétiques.

La DEQM peut apporter son expertise sur ces sujets car les problématiques rencontrées sont similaires.

Enfin, on retrouve les pôles « supports » de la DEQM avec :

- Le Service Publications & Multimedia en charge de des publications de la DEQM.
- La division Relations Publiques & Documentation, responsables de la bonne communication de la DEQM auprès de ces différents interlocuteurs (parties prenantes, grand public).
- La Division Administrative et Financière gère toutes les activités liées aux ressources humaines et au budget.
- L'unité Qualité, Sécurité & Environnement s'apparente au service Assurance Qualité de la DEQM. Ce service est en charge de la gestion des systèmes qualité, de la certification ISO et de la libération des lots de substances de références.

En mettant en place cette organisation, la DEQM s'inscrit dans une démarche de protection de la santé publique en Europe. Son travail ne se limite toutefois pas au territoire européen. Afin d'harmoniser les exigences qualité à l'échelle internationale, la DEQM participe à de nombreux programmes de travaux internationaux tels que le Groupe de discussions des pharmacopées et le *Generic Drug Regulators Programme*.

1.2.3. Fonctionnement

La fonction principale de la pharmacopée européenne est de fournir des standards de qualité communs à l'Europe pour le contrôle des médicaments et des substances entrant dans leur composition. La pharmacopée européenne fait partie intégrante du système réglementaire de contrôle de qualité des médicaments.

Afin de mener à bien cette tâche, la commission révisé constamment les monographies des matières entrant dans la composition des médicaments et s'assure que les méthodes

analytiques proposées soient expérimentalement vérifiées et validées. La commission met également à jour les méthodes d'analyse et met en place de nouvelles spécifications pour s'adapter aux besoins du marché et au développement des nouvelles techniques scientifiques. En pratique, cela consiste à gérer près de 2 300 monographies et 350 textes généraux (5).

Pour cela, la Commission de la pharmacopée européenne fait appel à un grand nombre d'experts. Ces derniers peuvent être des universitaires, des responsables de laboratoire de contrôle de médicaments, les autorités compétentes en charge de l'évaluation de la qualité des médicaments ainsi que des représentants de l'industrie pharmaceutique. Il est nécessaire que la pharmacopée européenne soit rédigée par des experts provenant de ces différents horizons afin de répondre le plus justement possible aux besoins de chacun des utilisateurs de la pharmacopée.

Tous les états membres de la convention sont représentés et regroupés en délégations nationales ; chacune possédant une voix pour le vote des questions techniques. Sans pour autant être habilités à voter les textes ni obligés de se soumettre aux exigences de la Pharmacopée européenne, les membres observateurs, quant à eux, peuvent prendre part au travail de la pharmacopée européenne. Leur présence facilite le partage de connaissances scientifiques relatives à l'analyse des médicaments au niveau mondial.

1.2.3.1. Organisation des groupes de travail au sein de la commission

Les délégations nationales et le Secrétariat peuvent proposer des experts à la commission de pharmacopée. Celle-ci est en charge du recrutement et constitue ensuite les groupes d'experts et les groupes de travail. Les experts sont engagés par la commission de la pharmacopée sur la base de leur compétence. Ils participent aux travaux de la pharmacopée de façon bénévole. Afin de garantir l'impartialité des décisions prises au sein de la commission, les experts sont tenus de déclarer tout lien d'intérêt avec une entreprise pharmaceutique (7).

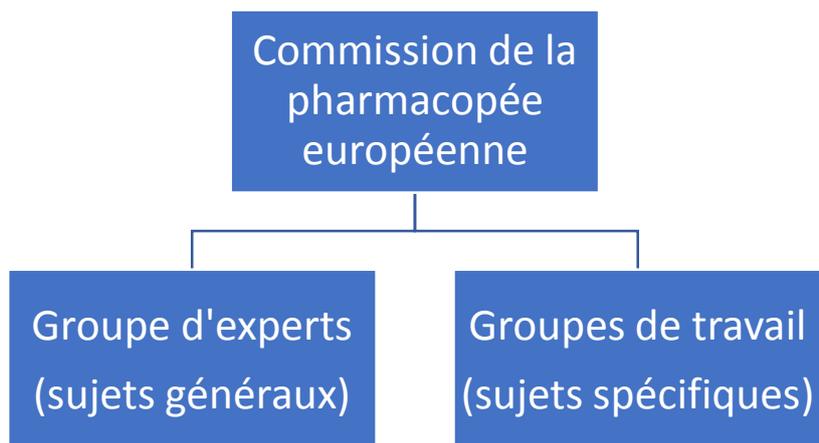


Figure 3 - Organisation des groupes de travail au sein de la commission de la Pharmacopée européenne

Ces experts sont nommés pour un mandat de trois ans (exceptés pour les groupes de travail pour lesquels la durée du mandat n'est pas figée). La Commission veille à ce que les experts proviennent de tous les pays européens.

- Les groupes d'experts sont des groupes permanents : ils travaillent sur des sujets généraux (Microbiologie, Chimie organique, gaz médicaux, ...)
- Les groupes de travail ont un domaine de compétence plus spécifique (Allergènes, électrophorèse capillaire, Essai des endotoxines bactériennes, ...).

Récemment, de nouveaux groupes d'experts ont été mis en place afin de répondre aux avancées scientifiques, par exemple avec le groupe « *produits biotérapeutiques vivants* ». La liste des groupes d'experts et des groupes de travail est présentée en annexe 1.

Les experts rapportent directement à la Commission, qui chaque année évalue le travail réalisé.

Chaque groupe d'experts ou groupe de travail est supervisé par un président. Celui-ci est désigné par la commission pour une durée de trois ans. Ses missions consistent à organiser les travaux de son groupe et vérifier que ceux-ci soient rendus dans les délais impartis. Il doit également justifier les décisions prises auprès de la Commission et décider de la publication des projets de textes et des monographies.

Afin de partager des connaissances scientifiques à l'échelle internationale, la commission de pharmacopée permet à des experts non membres de l'Union Européenne d'intégrer des

groupes de travail et des groupes d'experts. Ces spécialistes peuvent venir d'états observateurs de la pharmacopée et depuis 2016, de pays non membres et non observateurs. Ceux-ci peuvent participer au travail d'élaboration et de revue des monographies mais, ils ne possèdent pas de droit de vote (8).

Les membres des groupes de travail présentent leurs travaux lors des sessions de la Commission Européenne. Celles-ci se tiennent au minimum deux fois par an à Strasbourg.

1.2.3.2. *Echanges avec les partenaires*

Afin de répondre aux utilisateurs de la pharmacopée, la Commission doit établir des partenariats avec ses différents acteurs :

- Les autorités réglementaires européennes,
- Les pharmacopées nationales,
- Les fabricants de médicaments,
- Les organisations internationales telle que l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).

La pharmacopée européenne fait partie intégrante du processus d'évaluation réglementaire des demandes de mise sur le marché. Ainsi, la Commission a mis en place une collaboration avec l'EMA (European Medicine Agency) pour élaborer des normes cohérentes : les guidelines de l'EMA et les monographies de la pharmacopée sont des outils nécessaires et complémentaires pour assurer la qualité des médicaments. Afin de garantir l'uniformité des exigences qualité et ainsi faciliter les enregistrements, des membres de l'EMA participent à certaines sessions de travail des groupes de la commission. Ils peuvent de plus commenter les textes de la pharmacopée qui sont en cours d'évaluation.

De la même façon, certains membres de la DEQM prennent part aux travaux de l'EMA dans les secteurs suivants :

- CAT (*Committee for Advanced Therapy*),
- HPMC (*Human Medicinal Product Committee*),
- CHMP Quality Working Party (*Committee for Medicinal Products for Human use*)
- CVMP Quality Working Party (*Committee for Medicinal Products for Veterinary use*)
- BWP (*Biological Working Party*)
- IWP (*Immunological Working Party*)

De façon plus générale, quelques représentants des autorités réglementaires des pays membres de l'Union Européenne sont invités à participer aux sessions de la commission. En effet, lors de leur travail d'évaluation des demandes d'AMM, les autorités réglementaires peuvent détecter des lacunes dans une monographie. Elles sont alors tenues de prévenir le secrétariat de la pharmacopée. Celui-ci contactera directement le fabricant pour lui demander des informations complémentaires.

L'objectif premier de la pharmacopée européenne est d'assurer l'uniformité des normes qualité sur le territoire européen. Afin d'éviter la duplication ou la mise en place de normes à un échelon national, la commission organise tous les ans des réunions de travail avec les pharmacopées nationales.

La mise en place de partenariats avec les industries pharmaceutiques est un élément essentiel au bon usage de la pharmacopée. En effet, les firmes pharmaceutiques sont les utilisateurs directs de la pharmacopée, elles ont donc un rôle prépondérant à jouer. Tout comme pour les autorités réglementaires, les industriels sont amenés à participer aux réunions des groupes de travail. Seules les entreprises localisées sur le territoire européen peuvent y participer. D'autre part, les industriels peuvent fournir un support scientifique et logistique au service de la pharmacopée en :

- Faisant des propositions de nouveaux textes et des demandes de révisions,
- Commentant les textes proposés par la Commission,
- Fournissant des échantillons et des données analytiques.

La DEQM organise plusieurs fois par an des réunions de travail avec les associations d'industries pharmaceutiques afin de favoriser ces échanges.

Enfin, la commission contribue à l'harmonisation des exigences à l'échelle internationale. Pour cela, elle a intégré des groupes de travail de l'OMS :

- ECBS (*Expert committee on Biological Standardisation*)
- ECSP (*Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations*)
- BPPH (Bonnes Pratiques de Pharmacopée).

Elle travaille également en relation avec l'USP et la JP au sein du Groupe de Discussion des pharmacopées (GDP) afin que ces trois pharmacopées harmonisent entre elles les normes à

appliquer sur leur territoire. Ce qui est nécessaire et dispensable à la libre circulation des médicaments.

Des Autorités Nationales de pharmacopée ont été mises en place dans chaque état membre afin de coordonner les activités de la pharmacopée (entre les différents états membres et les différents partenaires). Leur principale mission est de s'assurer de la mise en œuvre des textes de la pharmacopée sur leur territoire respectif. Elles ont également pour rôle de maintenir une bonne communication entre les entreprises locales et la DEQM : elles envoient par exemple les commentaires reçus sur les textes au secrétariat de la pharmacopée. Enfin, elles doivent rapporter à la commission les textes qui ont été rédigés de façon indépendante sur leur territoire.

1.2.4. Programme de travail

La pharmacopée européenne établit des normes qualité couvrant de nombreux domaines thérapeutiques (5) :

- Les substances actives entrant dans la composition des médicaments,
- Les produits biologiques,
- Les dispositifs médicaux,
- Les vaccins,

Ces normes sont regroupées dans différents chapitres de la pharmacopée :

- Les méthodes générales donnent des requis sur les équipements à utiliser pour les analyses.
- Les chapitres portant sur les formes pharmaceutiques listent les tests qui doivent être réalisés pour une forme pharmaceutique donnée.
- Les monographies de principe actifs et d'excipients indiquent les tests à réaliser (physico-chimiques et microbiologiques) ainsi que les spécifications à tenir pour l'analyse de ces substances.

La figure 4 représente la répartition des différentes monographies de la pharmacopée européenne (5).

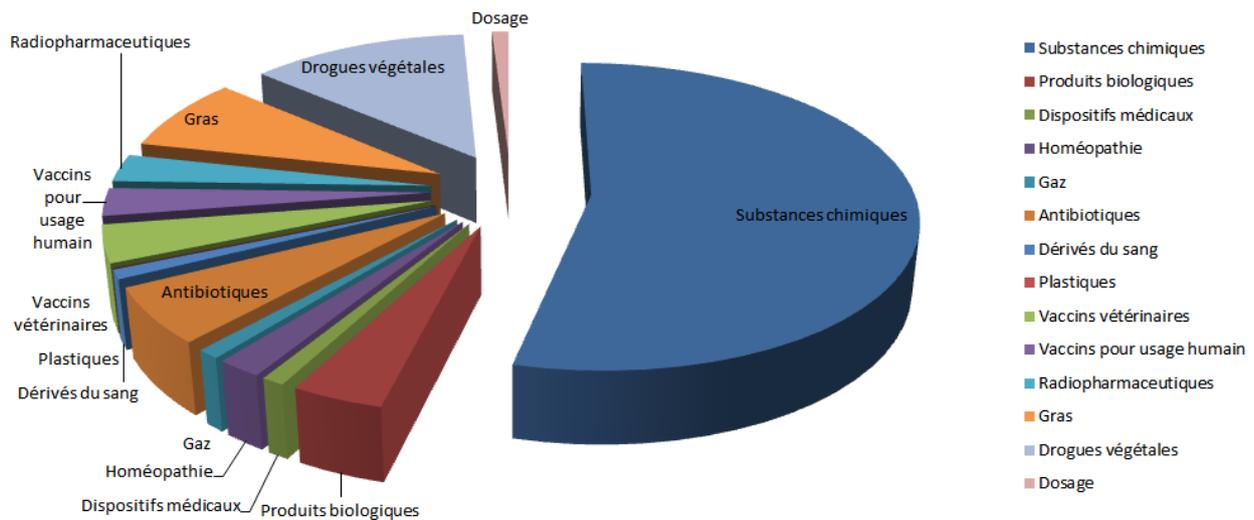


Figure 4 – Répartition des différentes monographies de la pharmacopée européenne

La commission de la pharmacopée européenne décide du programme de travail. Des propositions pour réviser ou élaborer de nouveaux textes peuvent être faites par :

- Une délégation,
- Une Autorité Nationale de pharmacopée en lien avec les industries pharmaceutiques,
- Un groupe de travail.

Ce programme est publié trois fois par an sur le site de la DEQM en mars, juin et novembre. Le programme de travail publié en Juin 2017 se trouve en annexe 2.

Ces textes ne sont utiles que s'ils sont mis à jour régulièrement afin d'être en phase avec les progrès scientifiques. Ceci implique une révision rapide des textes obsolètes et la création de monographies faisant défaut.

Ainsi, à titre d'exemple, au cours de la 8^{ème} édition de la pharmacopée, près de 1000 textes ont été révisés, une dizaine de chapitres généraux ont été mis au point ainsi qu'une centaine de nouvelles monographies.

Pour cela, la commission a mis en place un nouveau groupe de travail dont les objectifs sont de détecter les monographies caduques et de définir les priorités pour réviser les textes. Ce groupe travaille conjointement avec les autres groupes d'experts de la pharmacopée afin d'accélérer les révisions de textes. Il est également important de noter que la commission de

pharmacopée a publié en 2016 la première monographie de produit fini. Elle propose des normes pour l'analyse des comprimés de Sitagliptine (monographie n°2927). L'élaboration de normes pour l'analyse des produits finis est un des nouveaux objectifs de la pharmacopée (9). La commission a décidé de se concentrer sur les produits finis encore protégés par un brevet et dont le principe actif possède une monographie dans la pharmacopée (ou dont la monographie est en cours d'élaboration). Cela permet de faciliter l'évaluation réglementaire de médicaments qui seront bientôt génériques. A ce jour, treize monographies de produits finis sont en cours d'élaboration par la commission. Elles correspondent à des formes pharmaceutiques différentes (comprimés, solution injectable, poudre pour infusion,...).

Ces différents éléments confirment la volonté de la commission de faire de la pharmacopée un ouvrage en phase avec les pratiques scientifiques modernes.

1.2.5. Reconnaissance

Comme nous l'avons vu précédemment, les pays membres de l'Union Européenne sont tenus de se conformer aux normes décrites dans la pharmacopée européenne.

Pour autant, les normes décrites dans la pharmacopée européenne peuvent être appliquées au-delà de l'Europe. En effet, certains pays hors membres de l'union européenne, tel que le Canada par exemple, font référence dans leurs textes réglementaires aux normes de la pharmacopée (10).

De plus, le CEP délivré par la DEQM, qui prouve la conformité d'une substance à la monographie de la pharmacopée, est reconnue dans plus de 50 pays. Le nombre de demandes de CEP est en constante augmentation, la demande venant de plus en plus régulièrement de pays émergents.

1.3. La pharmacopée américaine : United States Pharmacopoeia – National formulary (USP – NF)

1.3.1. Introduction (11)

Les premières pharmacopées publiées aux Etats-Unis d'Amérique ont été importées par des colons au début du 18^{ème} siècle. On note ainsi la pharmacopée dénommée « *Edinburgh Pharmacopoeia* » rédigée en Ecosse et le « *Compendium Pharmaceuticum* » du français JF Costé qui ont été appliquées en Amérique du Nord.

A la fin du 18^{ème} siècle, le besoin d'établir une pharmacopée présentant des normes harmonisées sur tout le territoire américain se fait ressentir. Un comité de travail fut créé en 1789. La première ébauche de pharmacopée américaine a été publiée en 1808 sous le nom de « *Massachusetts Pharmacopoeia* » par la société médicale du Massachusetts. A cette date, il n'était pas encore obligatoire de se conformer aux normes établies dans cette pharmacopée.

C'est en 1820 que la première pharmacopée applicable sur tout le territoire américain, l'USP (*United States Pharmacopoeia*) est apparue. La première édition contenait 221 monographies décrivant les modes de préparation des remèdes.

A la fin du 19^{ème} siècle, l'association américaine des pharmaciens a publié un ouvrage, en parallèle de l'USP, dénommé « *National Formulary of unoffical preparations* » (NF) qui avait pour objectif d'uniformiser les noms et les formules de fabrication des médicaments non décrits dans l'USP (Il faudra attendre le milieu du 20^{ème} siècle pour qu'il n'y ait plus de distinction entre l'USP et le NF).

La loi de 1906 « *Food, Drug and Cosmetic act* » donne un caractère légal à l'USP. En effet, celle-ci oblige les fabricants de médicaments à se conformer aux normes décrites dans l'USP ou le NF.

Aujourd'hui, l'USP est une organisation non gouvernementale à but non lucratif. Les normes décrites dans l'USP sont réglementairement opposables. Pour autant, la convention de l'USP n'a pas de pouvoir pour faire appliquer ces normes : c'est à la US Food Drug Administration (US-FDA) que revient cette mission.

L'objectif de l'USP est maintenant de mettre en place des normes qualité dans différents domaines. Le cadre de travail de l'USP porte sur :

- La nomenclature des produits pharmaceutiques et chimiques,
- Les préparations pharmaceutiques,
- Les aliments (additifs alimentaires et colorants),
- Les compléments alimentaires.

1.3.2. Organisation

Comme pour la pharmacopée européenne, l'objectif de l'USP est de garantir la sécurité d'utilisation des médicaments. Afin de mener à bien cette tâche, l'USP est divisée en différents groupes qui sont présentés en figure 5 (12).

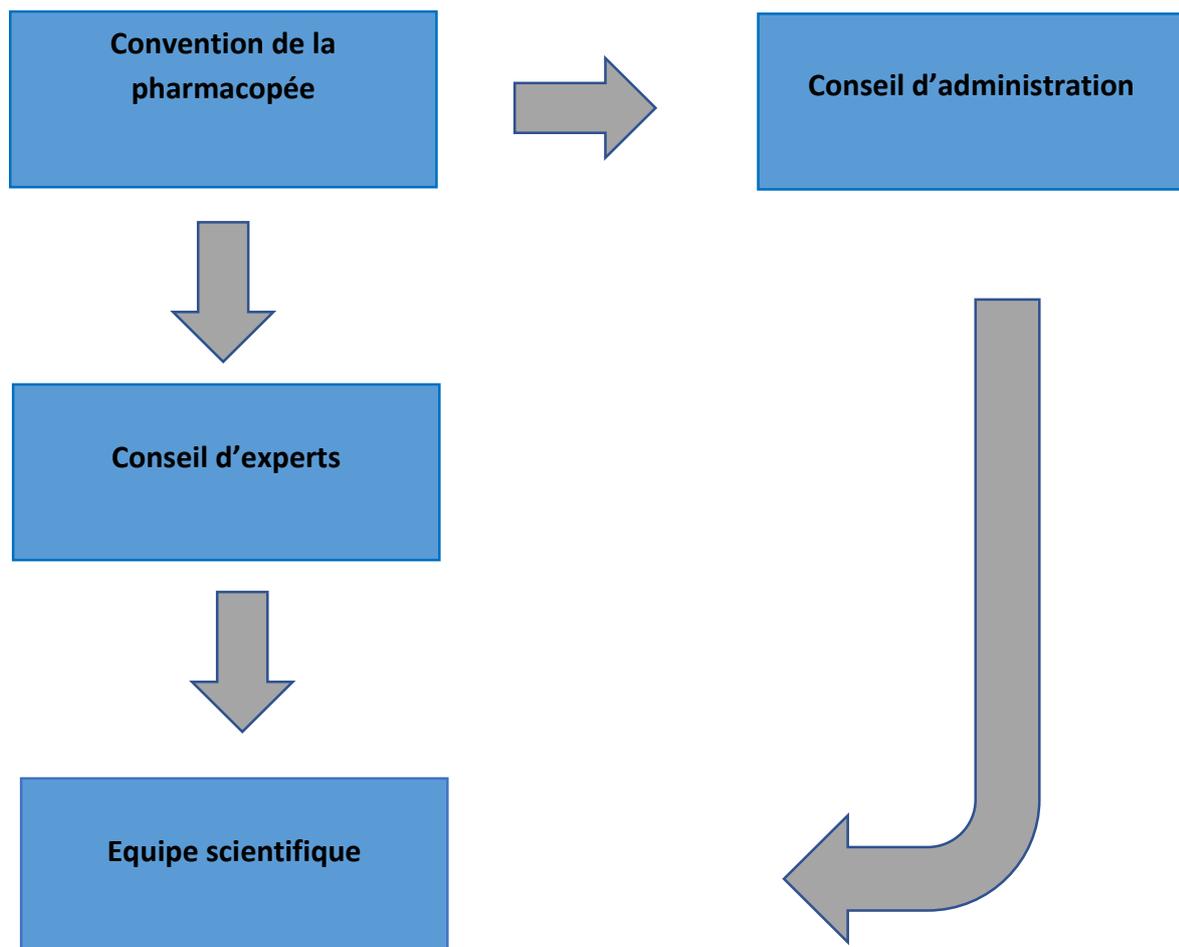


Figure 5 – Organisation de la pharmacopée américaine

1.3.2.1. *La convention de l'USP*

La convention de la pharmacopée américaine est l'organe politique en charge de voter les « résolutions », c'est-à-dire établir les lignes directrices de l'USP. La convention compte actuellement 450 membres. Ces derniers proviennent de différents horizons : cela peut être des universitaires, des professionnels de santé, des représentants d'associations scientifiques, des représentants des autorités de santé, des associations de consommateurs ainsi que des industriels et des particuliers désignés par le conseil d'administration (au nombre de 25 maximum). Toutefois, les universitaires, les professionnels de santé et les associations scientifiques doivent représenter au moins 60% des membres de la convention. Ils sont élus pour cinq ans par le conseil d'administration, après concertation avec le conseil d'experts de la pharmacopée. La convention de la pharmacopée est organisée en quatre sous-groupe :

- Le conseil de la convention,
- Le comité de gestion,
- Le comité de candidatures du conseil d'experts,
- Le comité de candidatures du conseil d'administration.

Les membres de la convention doivent voter, lors des réunions quinquennales, les résolutions qui définiront la politique globale de l'USP pour un cycle de cinq ans. A cela s'ajoute la nomination des membres du conseil d'administration et du conseil d'experts qui sont élus pour une période de cinq ans. Des réunions additionnelles peuvent être organisées à la demande du président de la convention, du conseil d'administration ou à la demande des 25% des membres de la convention pour traiter ces sujets. Tout comme pour la pharmacopée européenne, l'USP accepte que des membres observateurs participent aux sessions de la convention, sans pour autant être habilités à voter les résolutions.

1.3.2.2. *Le conseil d'administration*

Le conseil d'administration est le conseil fiduciaire de l'USP. Il comprend actuellement 12 personnes : un président et un trésorier élu par la convention ainsi qu'un vice-président exécutif, qui lui est élu par le conseil d'administration.

On retrouve également huit administrateurs :

- Deux représentants des sciences pharmaceutiques,
- Un représentant du grand public,
- Trois membres sans distinction concernant leur provenance.

Il n'est pas possible de cumuler plus de deux mandats successifs à ces postes. Le rôle du comité d'administration est de définir, en lien avec la convention de la pharmacopée, une politique globale pour l'USP et d'assurer la mise en place de celle-ci. Le conseil d'administration est par exemple en charge d'évaluer les ressources nécessaires à l'application des résolutions. Les membres du conseil d'administration sont également responsables de la gestion administrative de la pharmacopée américaine et de l'approbation du budget.

1.3.2.3. Le conseil d'experts

Le conseil d'experts et les comités d'experts associés constituent le fondement scientifique de l'USP. Ils sont responsables des normes décrites dans l'USP-NF. On dénombre actuellement vingt-quatre experts qui sont chacun à la tête d'un comité d'experts. Le nombre de comités d'expert est défini par le conseil d'administration. Le conseil d'experts avise toutefois le conseil d'administration quant au nombre de comités à former au début de chaque cycle. Le rôle de ces experts est de déterminer et d'approuver les normes décrites dans l'USP-NF ainsi que de développer les substances de référence associées. De façon plus générale, le conseil d'expert doit réaliser une évaluation des ressources nécessaires à la réalisation des résolutions de la pharmacopée. Les conclusions de cette évaluation doivent être envoyées à la convention avant le vote quinquennal (13).

1.3.3. Fonctionnement

1.3.3.1. Fonctionnement au sein de l'USP

Le conseil d'experts est l'organisation de l'USP qui est en charge de l'élaboration et de la mise à jour des normes décrites dans l'USP-NF (14). Il est important de préciser que le travail du conseil d'experts ne se limite pas à la pharmacopée américaine : les experts sont en charge du développement d'autres compendiums concernant les préparations pharmaceutiques (*USP compounding compendium*), la phytothérapie (*Herbal medicine compendium*), les compléments alimentaires, (*Dietary complement compendium*), et les

ingrédients alimentaires (*Food chemical codex*). Pour mener à bien ces missions, le conseil d'experts coordonne plusieurs organisations :

- Les comités d'experts,
- Les comités mixtes,
- Les panels d'experts.

La figure 6 schématise le fonctionnement de la pharmacopée américaine

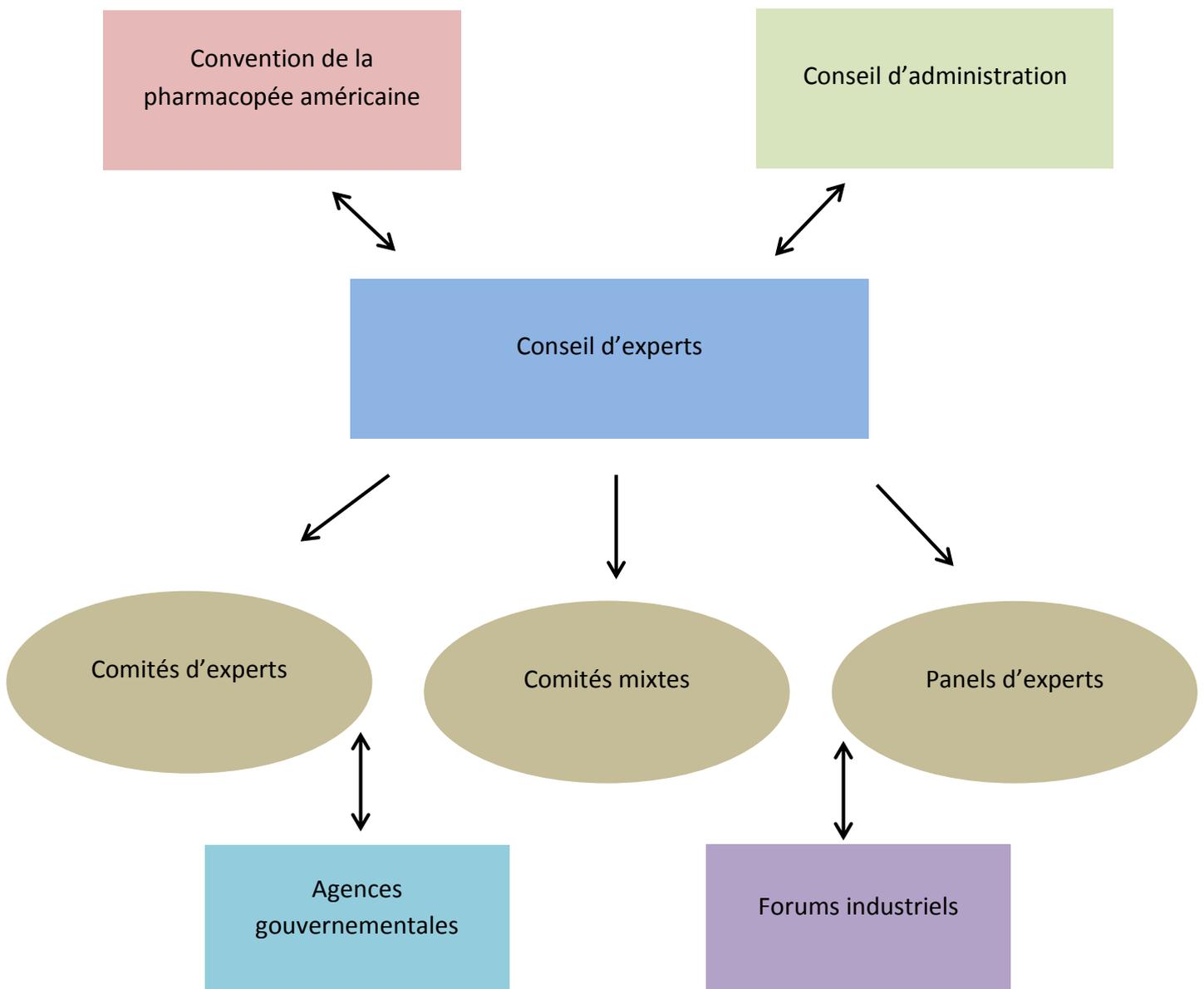


Figure 6 – Fonctionnement de l'USP : Organes directeurs et groupe de travail

Chaque comité d'expert est dirigé par un membre du conseil d'experts. Ce dernier est responsable de la sélection des personnes constituant le comité qu'il dirige. Aujourd'hui, près de 450 personnes font partis d'un comité d'experts à l'USP. Ils ont pour rôle d'établir le programme de travail afin de proposer ou réviser des normes qualité pour l'USP. Le programme de travail est établi en accord avec le conseil des experts et les équipes scientifiques. La figure 7 présente les différents comités d'experts (15).

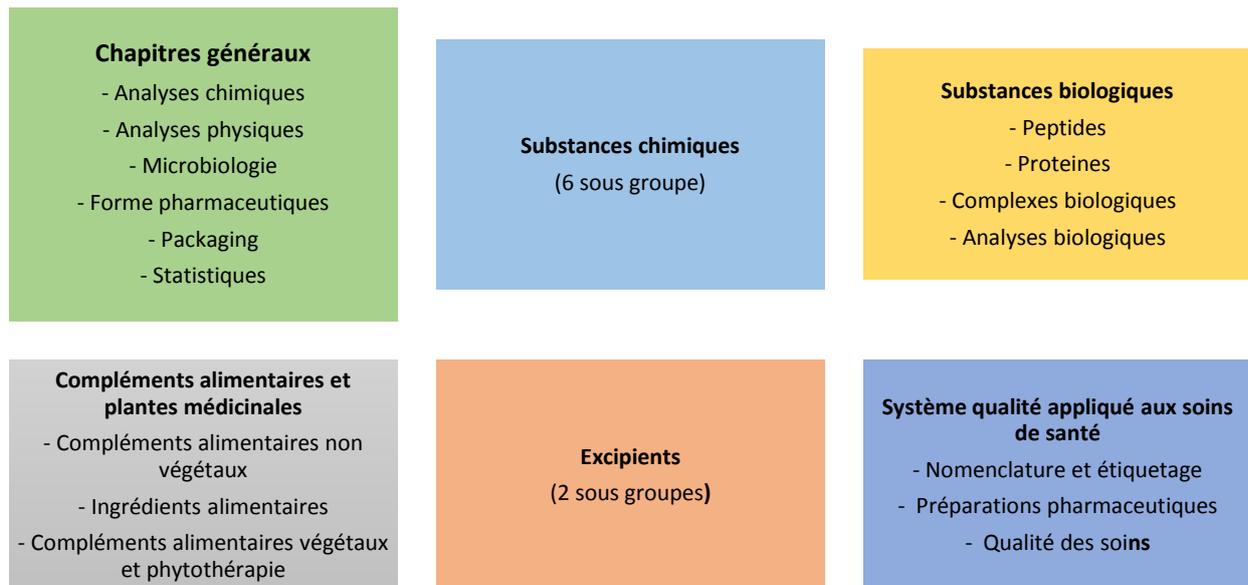


Figure 7 – Présentation des différents comités d'experts de l'USP

- Les chapitres généraux sont répartis en six comités d'experts travaillant sur les différentes thématiques présentées dans la Figure 7.
- Les substances chimiques : Six groupes de travail différents œuvrent à la mise à jour et à l'élaboration de normes qualité pour les principes actifs et les produits finis. En effet, contrairement à la pharmacopée européenne pour laquelle cette activité est encore très récente, l'USP présente de nombreuses monographies de produits finis. Comme pour toutes les pharmacopées, la révision régulière de ces normes reste le principal enjeu afin de répondre aux besoins des industriels et aux exigences des agences réglementaires.
- Les substances biologiques : ses quatre comités travaillent à la mise en place de normes encadrant la phase de développement jusqu'à la libération du produit fini afin d'assurer la sécurité d'utilisation optimale pour les patients. Les sujets actuellement traités par

ces comités sont notamment les anticorps, les vaccins ou encore le remplacement des essais sur les animaux par des tests cellulaires.

- Les compléments alimentaires et les plantes médicinales : Au vu de la demande croissante du public, la réglementation de ces produits s'est intensifiée. Ce groupe de travail est également dédié à la détection des fraudes alimentaires.
- Les excipients : Les objectifs de ces deux comités d'experts sont de lutter contre la contrefaçon d'excipients, de mettre à jour et d'harmoniser avec les autres pharmacopées les monographies d'excipients.
- Le système qualité des soins de santé développe des normes pour aider les professionnels de santé dans leur pratique. Il s'agit par exemple de sécuriser l'utilisation de médicaments. Un système de classification des intolérances et allergies aux médicaments a par exemple été mis en place en 2016 par ce groupe de travail.

Les comités mixtes regroupent des membres de différents comités d'experts qui sont amenés à travailler ensemble sur un sujet transverse. Le président de ces groupes ainsi que les membres sont élus par le conseil des experts. Les comités mixtes peuvent uniquement faire des recommandations aux comités d'experts auxquels ils sont rattachés. Néanmoins, dans certains cas, et sur demande du président du conseil des experts, ils peuvent être amenés à voter la mise en place de normes.

Les panels d'experts peuvent être constitués par le conseil des experts afin d'apporter une compétence scientifique particulière sur un sujet. Ces groupes ont une fonction de conseil et rapportent à un comité d'experts. Les panels d'experts comptent actuellement plus de 450 membres.

Tout comme pour la pharmacopée européenne, les experts de ces différents comités doivent répondre à des règles de déontologie et de confidentialité strictes : ils doivent par exemple déclarer tout conflit d'intérêt et ne peuvent exercer leur droit de vote lorsque celui-ci est avéré.

1.3.3.2. *Collaboration avec les différents partenaires*

- L'US-FDA

Par ailleurs, afin de s'assurer que les normes publiées dans l'USP soient en ligne avec les requis réglementaires, des agents de liaison sont nommés par l'US-FDA. Ceux-ci participent aux sessions de travail des comités d'experts. Ils y représentent l'avis de l'US-FDA. Ils peuvent également aborder des problématiques rencontrées par l'agence au cours de l'évaluation des demandes d'AMM. Ces agents de liaison ne sont pas autorisés à voter. Certaines agences gouvernementales d'autres pays désignent également un agent de liaison pour les représenter, c'est notamment le cas du Canada.

- Les industriels

De la même façon, des forums sont organisés par l'USP afin d'échanger avec les différentes parties prenantes. Les participants peuvent être :

- des associations d'industriels
- des représentants de l'USP (membres du conseil d'administration – du conseil d'experts ou des comités d'experts associés).

C'est au conseil d'experts que revient la décision d'organiser un forum. Les informations sont échangées à titre consultatif. L'objectif est de s'assurer que les normes qui seront publiées dans la pharmacopée américaine prennent en compte les pratiques industrielles. Dans certains cas, le conseil des experts peut même être amené à créer des « équipes projet ». Celles-ci travaillent sur un sujet bien défini.

1.3.3.3. *L'adoption des normes*

La mise en place ou la révision des normes se fait sur proposition du comité d'expert. Après revue et commentaire de ces propositions par les industriels, l'US-FDA ou toute autre partie prenante, la monographie est finalisée par le comité d'experts. Elle est ensuite soumise au vote. Le comité d'experts à l'origine de la proposition du texte et ayant revu les différents commentaires des parties intéressées, sera en charge du vote final. Le texte est adopté lorsqu'une majorité des membres du comité d'experts y est favorable.

Dans le cas où plusieurs comités d'experts sont impliqués dans l'élaboration ou la révision d'un texte, le président du conseil des experts choisit un comité qui sera en charge du vote (14).

1.3.4. Programme de travail

Tout comme pour la pharmacopée européenne, les domaines scientifiques couverts par l'USP sont nombreux et variés. En effet, la pharmacopée américaine établit des normes pour des substances chimiques, biologiques, des excipients mais aussi des compléments alimentaires et les plantes médicinales.

Les normes relatives aux médicaments ou aux substances entrant dans leur composition sont répertoriées dans l'USP-NF.

Les requis concernant les produits de phytothérapie, les compléments alimentaires et les ingrédients alimentaires sont renseignés dans d'autres compendiums.

L'USP-NF est divisé en plusieurs sections :

- Les chapitres généraux qui donnent des informations sur les méthodes à appliquer pour les analyses,
- Les principes actifs,
- Les formes pharmaceutiques,
- Les préparations pharmaceutiques,
- Les excipients.
- Les produits finis.

La politique globale de la pharmacopée américaine est déterminée tous les cinq ans lors de la réunion quinquennale du conseil de la convention. Lors de cette réunion, les résolutions sont adoptées. Celles-ci correspondent aux thèmes majeurs sur lesquels les membres de la pharmacopée américaine doivent concentrer leur travail sur les cinq prochaines années. Ces résolutions sont déclinées au sein des différents comités d'experts qui mettent alors en place des programmes de travail en fonction de leur domaine d'expertise.

Ces résolutions sont étudiées par la convention de la pharmacopée ainsi que par le conseil d'administration et le conseil des experts. Les membres du conseil de la convention adoptent par la suite ces résolutions par un vote et les publient sur le site de l'USP.

Pour le cycle 2015 -2020, onze résolutions ont ainsi été votées (15) :

- La résolution I concerne le renforcement de la communication avec l'US-FDA afin de s'aligner avec les politiques réglementaires et scientifiques de l'agence américaine. L'USP souhaite intégrer l'US-FDA dès l'ébauche de révision ou d'élaboration d'un texte. Ainsi, en 2016, des réunions trimestrielles entre les deux partenaires ont été mises en place afin de faciliter les discussions. De plus, 150 agents de liaisons ont été assignés par l'agence américaine pour s'assurer que sa politique soit bien prise en compte lors des réunions des comités d'experts.
- La résolution II consiste à moderniser les monographies déjà publiées dans l'USP. En effet, afin que les monographies reflètent les exigences de l'US-FDA et les besoins des industriels, elles doivent être continuellement mises à jour. La pharmacopée américaine compte actuellement près de 5900 monographies. L'objectif de l'USP est ici de détecter les monographies obsolètes et d'accélérer leur mise à jour. Il s'agit de supprimer les méthodes caduques (par exemple des méthodes d'identification par chromatographie sur couche mince), d'ajouter des tests critiques dans les monographies et de supprimer ceux qui n'ont pas de valeur ajoutée. Ce travail est fait en collaboration avec l'US-FDA et les différentes parties intéressées afin d'harmoniser les méthodes analytiques et les spécifications à appliquer entre les différentes monographies. A titre d'exemple, en 2016 ce sont près de 170 monographies qui ont été révisées par l'USP ainsi que 13 chapitres généraux.
- La résolution III est relative à l'harmonisation des normes entre les différentes pharmacopées. A cette fin, la pharmacopée américaine a intégré le GDP (Groupe de Discussion des pharmacopées) dont font également parti la pharmacopée européenne et la pharmacopée japonaise. L'objectif de ce groupe est de trouver un consensus sur les normes à appliquer pour des substances décrites dans ces trois pharmacopées. L'USP travaille également avec l'organisation mondiale de la santé sur les problématiques suivantes :

-

- La santé publique,
 - La qualité des produits pharmaceutiques,
 - Les impacts réglementaires (des normes publiées dans l'USP)
- La résolution IV concerne les systèmes qualité de l'USP. Il s'agit ici d'assurer la publication des normes dans les délais impartis. Un des objectifs de l'année 2017 est de concevoir un plan d'action pour la certification ISO 9001.
 - La résolution V se rapporte à la recherche et l'innovation. Le but est d'évaluer la possibilité d'utiliser des nouvelles technologies lors de la révision ou l'élaboration des chapitres généraux de la pharmacopée américaine afin de répondre aux besoins des utilisateurs de l'USP.
 - La résolution VI porte sur les produits biologiques. L'USP promeut, en partenariat avec les industriels, le développement de normes qualité pour les médicaments biologiques. Ainsi, en 2016, quatre nouvelles monographies (dont notamment la monographie sur l'héparine de bas poids moléculaire) et deux chapitres généraux ont été créés. Un des objectifs de l'année de 2017 est d'évaluer, en accord avec l'US-FDA, la réintroduction de l'héparine bovine.
 - La résolution VII consiste à intensifier le développement de normes qualité pour l'utilisation des préparations pharmaceutiques stériles ou non stériles. Cela implique également la formation des professionnels de santé à l'application de ces normes. En 2016, le chapitre « médicaments dangereux – Gestion par les professionnels de santé » a été publié.
 - La résolution VIII se concentre sur la qualité des soins de santé. La pharmacopée américaine souhaite améliorer la qualité et la sécurité d'utilisation des médicaments pour les patients et les professionnels de santé. Au cours de l'année 2016, des panels d'experts ont été formés pour travailler sur la sécurité d'utilisation des nutriments parentéraux, la classification des allergies et des intolérances médicamenteuses.
 - La résolution IX porte sur la mise en place de normes qualité pour les compléments alimentaires. En effet, la consommation de ces produits a fortement augmenté ces dernières années. Pour cette raison, l'USP a décidé d'intensifier le développement de normes qualité et de travailler avec les industriels afin de mieux comprendre les besoins du marché et de faciliter la mise en place de ces normes. En 2016, la pharmacopée américaine a mis à jour onze monographies et deux chapitres

généraux ; un groupe de travail comprenant des membres de l'USP ainsi que des industriels a été constitué.

- La résolution X concerne la qualité et l'intégrité des aliments et notamment la lutte contre la contrefaçon. En 2016, une base de données sur la fraude alimentaire a été mise au point.
- La résolution XI s'intéresse à la portée de l'USP sur la santé mondiale. La pharmacopée américaine a pour objectif de faire valoir les normes qu'elle établit à l'échelle internationale. Pour cela, l'USP a ouvert des bureaux dans de nombreux pays, nous citerons par exemple la Chine, le Brésil, l'Inde et le Nigéria. L'USP a par ailleurs mis en place un partenariat avec d'autres pays afin de lutter contre des problèmes de santé publique majeurs : le SIDA, la tuberculose et le paludisme.

Ces onze résolutions traduisent bien la volonté de l'USP d'établir des normes en accord avec les techniques scientifiques actuelles et de promouvoir la reconnaissance de la pharmacopée américaine à l'échelle internationale.

1.3.5. Reconnaissance

La pharmacopée américaine est bien évidemment reconnue aux Etats-Unis. Tous les médicaments produits ou exportés sur le territoire américain doivent répondre aux exigences de l'USP. Par ailleurs, l'USP affiche une réelle volonté de reconnaissance à l'échelle internationale. Pour cela, la pharmacopée américaine s'est implantée sur les territoires européen, africain et asiatique. Les membres des comités d'experts proviennent de tous les continents : sur les 700 membres, 200 sont étrangers. Par conséquent, la pharmacopée américaine est aujourd'hui reconnue dans plus de 140 pays (15).

1.4. La pharmacopée japonaise (JP)

1.4.1. *Introduction*

Les premières ébauches de pharmacopée sont apparues au Japon dès l'antiquité. La première publication d'un ouvrage officiel et reconnu dans tout le pays date de 1886. Cette première pharmacopée comportait 468 monographies (16). La médecine japonaise laisse une place très importante à l'emploi des plantes thérapeutiques. En effet, la médecine orientale a une conception très différente de la nôtre : à chaque patient correspond un traitement qui lui est propre. Par conséquent, la pharmacopée japonaise ne recherchait pas à l'époque l'harmonisation de la préparation des remèdes (comme cela a pu être le cas pour la pharmacopée américaine par exemple), mais s'attachait plutôt à décrire et répertorier les plantes à usage thérapeutiques. La pharmacopée japonaise telle que nous la connaissons aujourd'hui garde en héritage un répertoire de plantes à usage thérapeutique très dense.

Cette pharmacopée est actuellement publiée par le ministère japonais de la santé, du travail et de l'assistance publique. Cette publication est faite en accord avec la loi qui régit les affaires pharmaceutiques « *Pharmaceutical Affairs Act* ». Tout comme pour l'Europe et les Etats-Unis d'Amérique, les normes déposées dans cette pharmacopée doivent être respectées pour l'importation ou la fabrication de médicaments sur le territoire japonais.

Aujourd'hui, la pharmacopée japonaise se définit comme « *un recueil officiel de normes et de méthodes analytiques applicable au Japon et nécessaire pour assurer la qualité des produits pharmaceutiques en accord avec les connaissances scientifiques actuelles, les technologies disponibles ainsi que les besoins médicaux.* »

Les objectifs de cette pharmacopée sont les suivants (17):

- Mettre en place des normes qualité pour tout médicament représentant un enjeu pour la santé publique,
- Améliorer la qualité des produits par la mise à jour des techniques et des connaissances,
- Promouvoir la reconnaissance de la pharmacopée japonaise à l'échelle internationale,
- Accélérer la révision des normes qualité et faciliter leur mise en application,

- Assurer une transparence lors de l'élaboration de la pharmacopée,
- Assurer la diffusion de la pharmacopée sur tout le territoire.

1.4.2. Organisation et fonctionnement

1.4.2.1. Le ministère de la santé et l'agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux

La pharmacopée japonaise est un outil essentiel pour assurer la qualité des médicaments distribués sur le territoire japonais. Deux entités sont impliquées dans le développement et la mise à jour de la pharmacopée japonaise : le ministère de la santé ainsi que l'agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux. La pharmacopée japonaise est publiée par le ministère japonais de la santé, du travail et de l'assistance publique (MHLW – *Ministry of Health, Labour and Welfare*). Le conseil du ministère qui est plus particulièrement impliqué est le conseil sur les affaires pharmaceutiques et la sécurité alimentaire (PAFSC – *Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council*) (18).

La publication de la pharmacopée japonaise est faite avec le support d'une autre agence gouvernementale : l'agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (PMDA - *Pharmaceutical and Medical Device Agency*). Celle-ci fait le lien entre les industriels et le ministère de la santé. Elle fournit un support technique au ministère en évaluant les demandes et propositions de textes reçues de la part des industriels. Le vote final des textes reste toutefois sous la responsabilité du ministère de la santé. L'agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux a été mise en place en 2004. En plus de fournir un support technique et scientifique à la mise à jour de la pharmacopée japonaise, elle est également en charge :

- De la pharmacovigilance des médicaments présents sur le marché japonais : l'agence collecte les informations reçues de la part des fabricants et des établissements médicaux,
- De la gestion des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments : il s'agit par exemple d'accorder des allocations aux patients ayant développé une maladie suite à la prise de médicaments biologiques ou à des patients atteints du VIH,
- De l'évaluation des demandes d'essai clinique ou de mise sur le marché des médicaments et des dispositifs médicaux.

Afin de mettre à jour la pharmacopée, l'agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux compte 150 membres qui sont répartis dans 14 comités d'experts différents :

- Produits chimiques (2 comités d'experts différents),
- Produits biologiques
- Antibiotiques,
- Matières premières (2 comités d'experts différents),
- Excipients,
- Méthodes physico-chimiques,
- Méthodes physiques,
- Méthodes biologiques,
- Formulation pharmaceutique,
- Nomenclature des produits pharmaceutiques,
- Substances pharmaceutiques,
- Harmonisation internationale.

Tout comme pour les pharmacopées américaine et européenne, les membres de ces différents comités d'experts proviennent de différents milieux : cela peut être des universitaires, des personnes issues d'établissement publics, des représentants de l'industrie pharmaceutique ou tout autre partie intéressée. Les comités d'experts ont également la possibilité de créer des groupes de travail pour aborder des problématiques plus spécifiques.

1.4.2.2. Adoption des normes

Le travail de rédaction de la pharmacopée japonaise s'organise de la façon suivante entre le ministère de la santé et l'agence nationale des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (19):

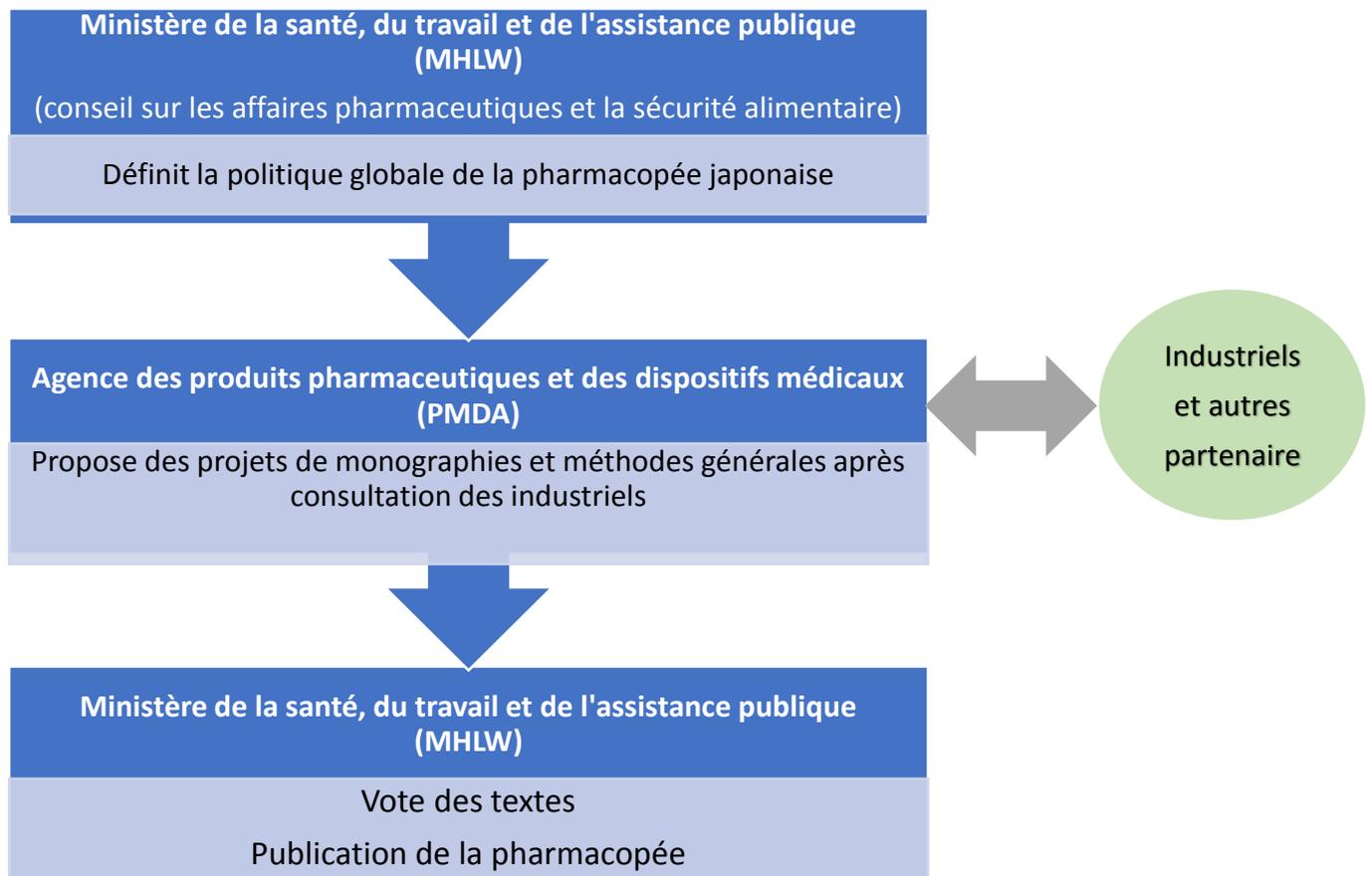


Figure 8 – Elaboration de la pharmacopée japonaise

Le ministère de la santé se charge de définir la politique globale et les principes généraux qui guideront le travail des comités d’experts. C’est ce ministère qui sera par exemple responsable du choix des substances qui devront figurer dans la pharmacopée.

Dans un second temps, l’agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux travaille en collaboration avec les industries pharmaceutiques pour recueillir des propositions de monographies (au Japon, les ébauches de textes généraux ou de monographies doivent provenir des industriels). Les comités d’experts impliqués de la PMDA consolident ensuite ces monographies et font pour finir une proposition de projet de texte au ministère de la santé.

C’est le ministère de la santé qui est en charge du vote final puis de la publication du texte.

1.4.3. Programme de travail

1.4.3.1. Contenu

Les domaines thérapeutiques couverts par la pharmacopée japonaise sont identiques à ceux de la pharmacopée européenne et américaine.

En effet, on retrouve des monographies de principes actifs, de produits finis, de matières premières. Les produits décrits dans cette pharmacopée peuvent être issus d'une synthèse chimique ou obtenus par des procédés biologiques.

Les normes sont regroupées dans plusieurs chapitres :

- les monographies de principes actifs, de produits finis et d'excipients,
- les formes pharmaceutiques,
- Les méthodes analytiques utilisées dans les différentes monographies.

Une révision quinquennale de la pharmacopée japonaise est imposée par la réglementation du pays. Des révisions partielles sont réalisées si nécessaire pendant les cinq ans.

1.4.3.2. Programme de travail

Le programme de travail est déterminé par le ministère de la santé et est ensuite décliné à la PMDA. Les principes généraux qui guident l'élaboration du programme de travail sont discutés au sein de la PMDA et sont ensuite acceptés et publiés par le ministère de la santé. Ces principes sont les suivants :

- Mettre en place des normes pour tous les médicaments considérés comme indispensables pour la santé publique,
- Accélérer la révision des normes qualité et faciliter leur mise en place,
- Améliorer la cohérence des normes et la qualité des produits par l'intégration des dernières technologies dans la pharmacopée,
- Faire évoluer la pharmacopée japonaise afin qu'elle s'adapte aux nouveaux enjeux économiques,
- Améliorer la transparence des processus lors de la révision ou la mise en place des normes.

La mise en place des normes pour tous les médicaments considérés comme indispensables se traduit lors de l'élaboration de la pharmacopée japonaise par l'intégration :

- de médicaments considérablement utilisés au Japon et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques,
- de substances qui sont déjà décrites dans les pharmacopées américaine et européenne.

L'amélioration de l'accès à des médicaments de qualité passe notamment par l'augmentation du nombre de monographies décrites dans la pharmacopée japonaise. A cette fin, entre l'année 2015 et 2016, 32 monographies ont été publiées pour commentaires ainsi que 6 méthodes générales, 5 spectres UV de référence et 5 spectres IR de référence. Ces textes ont été consolidés par la PMDA et seront publiés à la fin de l'année 2017 par le ministère de la santé.

L'évolution du nombre de propositions de monographies ayant été faites par la PMDA au ministère de la santé entre 2008 et 2015 est présentée dans le tableau 1 :

Tableau 1 – Evolution des propositions de monographies de la PMDA à ministère de la santé entre 2008 et 2015 (20)

Date	Novembre 2008	Mars 2009	Aout 2009	Aout 2010	Mars 2012	Janvier 2013	Septembre 2013	Juillet 2015
Nouvelle monographie	1	106	-	106	77	0	60	76
Révision de monographie	1	122	2	330	176	1	172	471

Cela démontre bien la volonté de la PMDA d'accélérer l'accès à des médicaments de qualité.

Afin de s'adapter aux mutations du secteur économique connues dans l'industrie pharmaceutique (délocalisation, arrivée de nombreux pays émergents sur le marché,...) la

pharmacopée japonaise doit renforcer sa collaboration avec l'Europe et les Etats-Unis d'Amérique notamment. En effet, il faut que ces pays s'accordent sur les critères d'acceptation à mettre en place pour les substances pharmaceutiques afin d'éviter la duplication des normes à l'échelle internationale et par conséquent une perte de la maîtrise de la qualité de ces produits. Pour cela, la pharmacopée japonaise fait partie du groupe de discussion des pharmacopées.

1.4.4. Reconnaissance

Les normes décrites dans la pharmacopée japonaise doivent être respectées pour tous les médicaments qui sont fabriqués ou importés sur ce territoire.

Par ailleurs, la pharmacopée japonaise tend à étendre sa reconnaissance au-delà de ses frontières. Pour cela, elle a développé des liens avec des pays émergents tels que le Brésil ou la Thaïlande afin d'encourager ces derniers à choisir la pharmacopée japonaise comme outil de référence qualité. Le Brésil a ainsi intégré la pharmacopée japonaise comme pharmacopée de référence dans sa réglementation.

De plus, afin de faciliter le partage des connaissances entre les différentes pharmacopées, la PMDA envoie des agents de liaison qui participent aux réunions de travail de l'USP et de la pharmacopée européenne. Cela permet de faciliter le travail d'harmonisation qui a été amorcé entre ces trois grandes pharmacopées. A noter également, des membres de la PMDA sont présents aux réunions organisées par l'OMS concernant l'élaboration de la pharmacopée internationale. Ils participent activement à la création du guide des bonnes pratiques pharmacopées.

Ces éléments dénotent bien la volonté de la pharmacopée japonaise de s'inscrire dans le mouvement d'harmonisation des pratiques au niveau international, ce qui est en adéquation avec les enjeux économiques actuels.

1.5. Les substances de référence

L'objectif de toutes les pharmacopées est de mettre en place des normes qualité permettant d'assurer la sécurité d'utilisation des médicaments. Les substances de référence sont un des outils majeurs garantissant la qualité des médicaments. Une monographie ne peut être publiée si les substances de référence qui y sont associées ne sont pas disponibles.

Lors de l'application d'une méthode d'analyse décrite dans une monographie par un laboratoire, le résultat obtenu pour un test d'identification, de dosage ou de pureté d'une matière ne peut être validé que par comparaison avec une valeur ou un spectre considérés comme une donnée de référence. Ces données de référence sont appelées étalons de référence ou encore substances de référence.

Ce sont des matières parfaitement caractérisées et dont la pureté est bien maîtrisée. Elles sont mentionnées dans les monographies et permettent de réaliser un contrôle adéquat de la substance considérée.

La pharmacopée européenne distingue plusieurs types de substances de référence :

- Les Substances Chimiques de Référence (CRS - *Chemical reference substance*),
- Les Préparations Biologiques de Référence (BRP – *Biological reference preparation*),
- Les drogues végétales et préparations à base de drogues végétales (HRS – *Herbal reference substance*)
- Les matériaux de référence.

La stabilité de ces étalons ainsi que leurs propriétés physico-chimiques sont bien définies ce qui permet d'assurer la fiabilité et l'exactitude des résultats obtenus lors des essais prescrits dans les monographies. Ces substances de référence sont des éléments essentiels et nécessaires au respect des critères d'acceptation prescrits dans les pharmacopées. En effet, les étalons de référence font le lien entre les méthodes analytiques et les limites qui sont associées.

Les tests décrits dans les monographies faisant appel à l'utilisation de substances de référence sont les suivants :

- Les tests d'identification des substances pharmaceutiques et des impuretés associées,
- Les dosages des substances pharmaceutiques et de leurs impuretés,
- Les essais limites,
- Les « suitability test » encore appelés test de convenance de la méthode.

La gestion des substances de référence est du ressort des pharmacopées. Chaque pharmacopée est responsable des étalons de référence qui sont décrits dans leurs monographies ou chapitres généraux.

Le portfolio de la pharmacopée européenne comptait en 2016 près de 2600 substances de référence (21).

La pharmacopée japonaise en compte près de 300 (22).

La pharmacopée américaine en référence actuellement 3500 (23). Ces substances de référence sont de nature très variée, cela peut être :

- | | |
|------------------------------|--|
| - Des principes actifs | - Des excipients |
| - Des substances apparentées | - Des drogues végétales |
| - Des solvants résiduels | - Des polymères |
| - Des produits biologiques | - Des étalons pour les spectrophotomètres à proche infra-rouge |

L'établissement de ces étalons de référence est une tâche conséquente qui demande l'implication de plusieurs acteurs.

Il faut tout d'abord se procurer la matière qui servira de base pour la confection de la substance de référence. A cette étape, les pharmacopées font appel à leurs partenaires : des industriels ou des laboratoires d'états (dans le cas de la pharmacopée européenne, cela peut également être les laboratoires officiels de contrôle des médicaments). Cette matière doit être aussi pure que possible et doit être accompagnée d'une confirmation de sa structure. En terme de pureté, la pharmacopée américaine applique les exigences suivantes : les étalons de référence utilisés dans les essais quantitatifs (c'est-à-dire les dosages et les essais limites) doivent avoir un degré de pureté au moins égal à 98 % pour les essais limites et

supérieur à 99,5 % pour les dosages. Le degré de pureté des substances de référence utilisées pour les tests qualitatifs, tels que les tests d'identification, est déterminé au cas par cas.

La deuxième phase consiste à l'analyse de cette substance par différents laboratoires. C'est ce qu'on appelle l'étude collaborative. Cette phase est essentielle, elle permet de compléter et d'affiner les premières données reçues sur la matière. Les tests réalisés à cette étape visent à confirmer la structure et l'identité de la matière, d'évaluer la pureté de celle-ci et éventuellement de fournir des données additionnelles sur des propriétés particulières de la substance.

A la suite de cette étape, les différentes données sont revues et évaluées par les comités scientifiques intéressés. Dans le cas des pharmacopées américaine et européenne, il s'agit des comités d'experts impliqués dans l'élaboration de la monographie correspondante ; pour la pharmacopée japonaise, la revue de ces données est réalisée par des groupes d'experts indépendants qui remettent un rapport à la société japonaise responsable de la réglementation des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (PMJR – *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan*). Ces différents comités adoptent ensuite ces étalons de référence par vote.

Par ailleurs, les pharmacopées laissent la possibilité d'utiliser des standards « secondaires ». En effet, en raison du coût élevé des étalons de référence, certains industriels préfèrent avoir recours à leurs propres étalons dits substances de référence secondaires ou encore « *working standards* ». La US-FDA donne la définition suivante des étalons secondaires : « *Ce sont des étalons qui sont qualifiés en comparaison avec les substances de référence primaires et qui sont utilisés à la place de ces dernières.* » Pour utiliser ces substances, il faut apporter une preuve que celles-ci sont appropriées pour l'analyse considérée. Les données attendues par les autorités sont les suivantes :

- Une preuve de l'identité de l'étalon secondaire par comparaison avec la substance de référence primaire,
- Une preuve de la teneur de la substance considérée par comparaison avec la substance de référence primaire.

1.6. Certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP)

1.6.1. *Introduction*

La mondialisation entraîne une augmentation des échanges. L'industrie pharmaceutique n'est pas épargnée par ce phénomène. En conséquence, on observe de nombreuses délocalisations de sites de fabrication pharmaceutiques depuis les pays développés vers les pays émergents tels que l'Inde, la Chine ou encore le Brésil. Ce phénomène n'est pas sans conséquence. En effet, il est plus difficile pour un industriel de maîtriser la qualité de son produit si l'usine de fabrication est éloignée ; et ce même si ces usines sont certifiées conformes aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ce phénomène de délocalisation touche principalement les principes actifs qui ne sont plus protégés par un brevet. Par conséquent, le contrôle des matières pharmaceutiques est devenu plus complexe ces dernières années et demande un travail considérable de la part des autorités de santé, qui doivent redoubler de vigilance. La procédure de certification de conformité à la pharmacopée européenne a été mise en place dès 1994 afin de répondre en partie à cette problématique. Le texte juridique détaillant la procédure d'obtention du CEP est le suivant:

- *Résolution AP-CSP (07) 1 sur la « Certification de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne »* adoptée par le comité de la santé publique en 2007.

Cette procédure est l'application la plus aboutie des pharmacopées. Ce certificat, octroyé par la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments pour une substance donnée et pour un fabricant donné, prouve que celle-ci est conforme à la monographie de la pharmacopée européenne correspondante. Le service de la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments (DEQM) responsable de l'évaluation des demandes de CEP est la division de la certification des substances (DCEP). Les substances pouvant faire l'objet d'une demande de CEP sont les suivantes (24) :

- *Les substances organiques ou inorganiques (principes actifs et excipients) qui sont fabriqués ou extraits*
- *Les produits obtenus par des procédés de fermentation (par exemple des métabolites de microorganismes),*
- *Les substances présentant un risque de transmission de l'encéphalopathie spongiforme (EST - Encéphalopathie spongiforme transmissible).*

Les atouts des CEP sont multiples. Ils permettent en premier lieu d'assurer la qualité des substances entrant dans la composition des médicaments. Ensuite, cette procédure allège le travail des autorités réglementaires puisque la DEQM se charge de collecter et de centraliser les informations reçues de la part du fabricant de la matière puis évalue ensuite ces données. Ainsi, lorsqu'un fabricant fait référence à un CEP dans sa demande d'AMM, les autorités réglementaires n'ont pas à évaluer les sections associées. Enfin, l'évaluation des demandes de CEP permet à la DEQM de s'assurer que les monographies établies dans la pharmacopée européenne prennent bien en compte les techniques utilisées par les industriels et les avancées technologiques ; cela permettant au final d'identifier les monographies obsolètes.

1.6.2. Institutions impliquées dans la procédure de certification

Les institutions et individus impliqués sont les suivants (25) :

- Le comité de pilotage,
- La division de certification des substances,
- Les évaluateurs,
- Le comité technique consultatif,
- Le comité de décision interne,
- Le comité *Ad hoc*,
- Les inspecteurs,

Les membres du comité de pilotage sont issus de plusieurs horizons :

- L'EMA
- Des agences réglementaires des pays membres de l'Union Européenne,
- Du groupe de travail concernant les Bonnes Pratiques de Fabrication,
- Le président de la commission européenne de la pharmacopée,
- Le président du comité technique consultatif,
- Un représentant de la commission européenne,
- Le directeur de la DEQM.

La composition du comité de pilotage démontre bien la volonté de partager les connaissances et d'harmoniser les pratiques réglementaires au niveau européen. Les

principales missions de ce comité sont de désigner les évaluateurs des dossiers de demande de CEP et de fournir un support concernant des problèmes réglementaires ou administratifs qui peuvent être rencontrés lors du déroulement de la procédure.

La division de certification des substances (DCEP) représente le secrétariat technique de la procédure d'évaluation des demandes de CEP. Elle est en charge de la coordination des différentes étapes : l'enregistrement des demandes, la supervision du travail des évaluateurs, la communication avec les demandeurs de CEP et les différentes institutions réglementaires européennes ainsi que la mise en place d'éventuelles inspections sur les sites de production.

Les évaluateurs sont nommés par le comité de pilotage pour une durée de trois ans sur proposition des autorités réglementaires des pays membres de la convention de pharmacopée. Ces scientifiques sont en charge de l'évaluation des données techniques et analytiques fournies par les demandeurs de CEP. Ils sont en charge de la rédaction du rapport technique final.

Le comité technique consultatif est composé d'une dizaine de membres provenant des agences de santé ou d'organisations réglementaires européennes. Comme les évaluateurs, ces membres sont nommés par le comité de pilotage pour une période de 3 ans. Ils assistent les évaluateurs lorsque ces derniers rencontrent des problèmes techniques au cours de leurs évaluations. Ce comité peut être consulté à la demande de la DEQM ou des évaluateurs.

Les inspections qualité sur les sites de fabrication font partie intégrante de la procédure de certification. En effet, des inspections sur site sont prévues par la DEQM pour les substances possédant un CEP. L'objectif est de s'assurer que les données qui ont été soumises par le fabricant lors de sa demande de CEP sont exactes. Il s'agit également de vérifier que le fabricant respecte bien les bonnes pratiques de fabrication. Les inspecteurs sont nommés par le comité de pilotage pour une durée de trois ans sur proposition des autorités réglementaires de pays européens ou sur proposition de la DEQM. Ils ont pour mission de rédiger les rapports d'audits et par la suite de délivrer les certificats de bonnes pratiques de fabrication ou les attestations de non-conformité. En cas de déficience majeure observée au cours de l'inspection, ils sont en mesure de demander un retrait du CEP du fabricant.

Le comité de décision interne (IDB) est un comité interne à la DCEP. Il confirme les conclusions des rapports d'inspections sur site.

Le comité *Ad hoc* est composé du directeur de la DEQM, du directeur de la DCEP, d'un évaluateur et d'un inspecteur issus d'agences de santé européenne. Ils sont notamment responsables des retraits ou des suspensions des CEP. Ils peuvent également transmettre certaines informations obtenues lors des évaluations de dossiers ou d'inspections sur site aux agences de santé des pays concernés.

1.6.3. Etapes de la procédure de certification

La procédure de demande de CEP est confidentielle : elle assure le respect du savoir-faire et de la propriété intellectuelle du fabricant. Les étapes de revue du dossier sont présentées dans la figure 9 (24) :

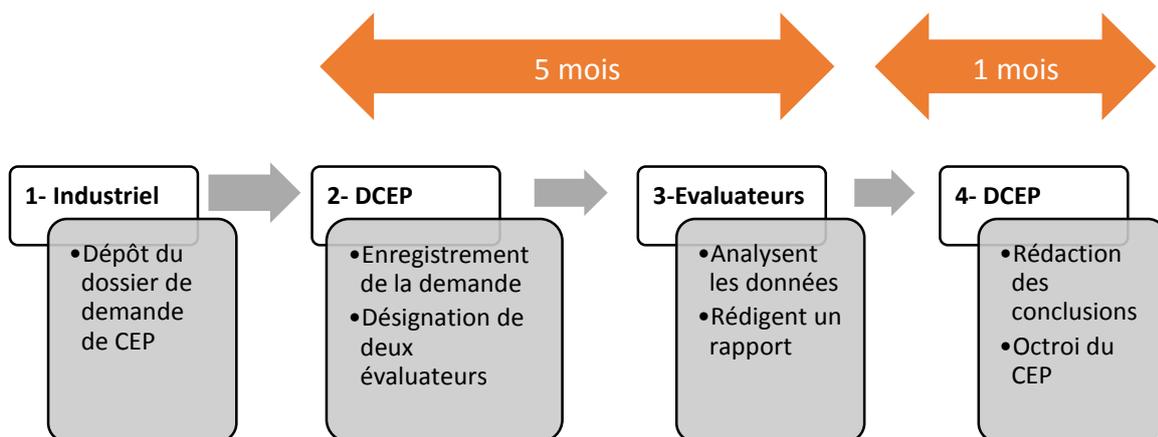


Figure 9 – Procédure d'évaluation des demandes de certificat de conformité à la pharmacopée européenne

Lors de la première étape, le fabricant dépose un dossier de demande de CEP. Ce dossier doit comprendre les éléments suivants :

- Un dossier réglementaire au format CTD (*Common Technical Documentation*) concernant les parties techniques et scientifiques. Le contenu du dossier réglementaire est défini par deux guidelines : « *Guideline on summary of*

requirements for active substances in the quality part of the dossier » (26) établi par l'agence européenne du médicament ainsi que le guideline de la DEQM « *Content of the dossier for chemical purity and microbiological quality* » (27). De nombreuses informations doivent être fournies, notamment la description précise de toutes les étapes du procédé de fabrication, le détail des analyses réalisées en cours de production, la structure chimique des matières premières utilisées et des intermédiaires, la nature des solvants et catalyseurs utilisés ainsi que les données de validation de ce procédé de fabrication. Concernant la partie analytique, le fabricant doit être en mesure de démontrer que la monographie de la pharmacopée européenne permet de contrôler convenablement toutes les impuretés présentes dans le produit et doit prouver que le procédé de fabrication ne conduit pas à la formation de nouvelles impuretés qui ne seraient pas décrites dans la monographie actuelle. Si le fabricant propose de pratiquer des tests additionnels comparés à ceux déjà établis dans la monographie en vigueur, il doit justifier cette décision. Enfin, des critères d'acceptation spécifiques aux solvants résiduels ainsi qu'une méthode de contrôle associée doivent être proposés par le fabricant en fonction des solvants qu'il utilise lors de la production de la matière. Des résultats d'analyse sur au moins deux lots doivent également être présentés. Dans le cas où le fabricant n'utilise pas les substances de référence établies par la pharmacopée européenne, il doit décrire les substances de référence secondaires qu'il utilise et leur équivalence doit être démontrée avec la référence « pharmacopée ». Enfin, des études de stabilité peuvent également être requises, à moins que suffisamment de données soient déjà disponibles dans la littérature pour la substance considérée.

- Un résumé de ces informations techniques nommé *Quality Overall Summary* doit également être fourni,
- Des données administratives,
- Des échantillons de lots.

Le secrétariat de la DEQM a ensuite huit jours pour enregistrer la demande de CEP et désigner deux évaluateurs. Le secrétariat doit s'assurer que le dossier soit évalué dans les cinq mois qui suivent l'enregistrement de la demande (il s'agit ici du cas d'une demande de CEP initiale ; les délais sont différents dans les cas de demande de révision du CEP).

Les évaluateurs sont choisis par la DEQM. Lors de l'évaluation d'un dossier de demande de CEP, ils doivent rendre un rapport composé de trois parties :

- Une première partie confidentielle dans laquelle les données du fabricant sont analysées et commentées. Ce rapport peut être demandé par les autorités de santé en charge de l'évaluation d'un dossier d'AMM dans lequel le CEP est référencé.
- Une seconde partie est destinée au groupe d'experts qui est responsable de la monographie associée. En effet, lorsqu'une monographie est en cours de révision, les informations collectées par les évaluateurs sont en partie partagées avec les groupes d'experts et de travail en charge de la mise à jour de cette monographie. Aucune information confidentielle n'est divulguée dans cette seconde partie.
- La dernière partie est réservée aux inspecteurs. En effet, dans le cas où une inspection est prévue sur le site de fabrication, les évaluateurs reprennent les informations utiles telles que les référentiels qualité décrits dans le dossier.

Au cours de l'évaluation des dossiers, les évaluateurs peuvent envoyer des questions au demandeur du CEP. Deux jeux de questions/réponses entre le fabricant et les évaluateurs sont autorisés. Les délais de réponse sont fixés par la DEQM (28). Dans le cas d'une évaluation initiale de CEP, les délais sont représentés dans la figure 10.

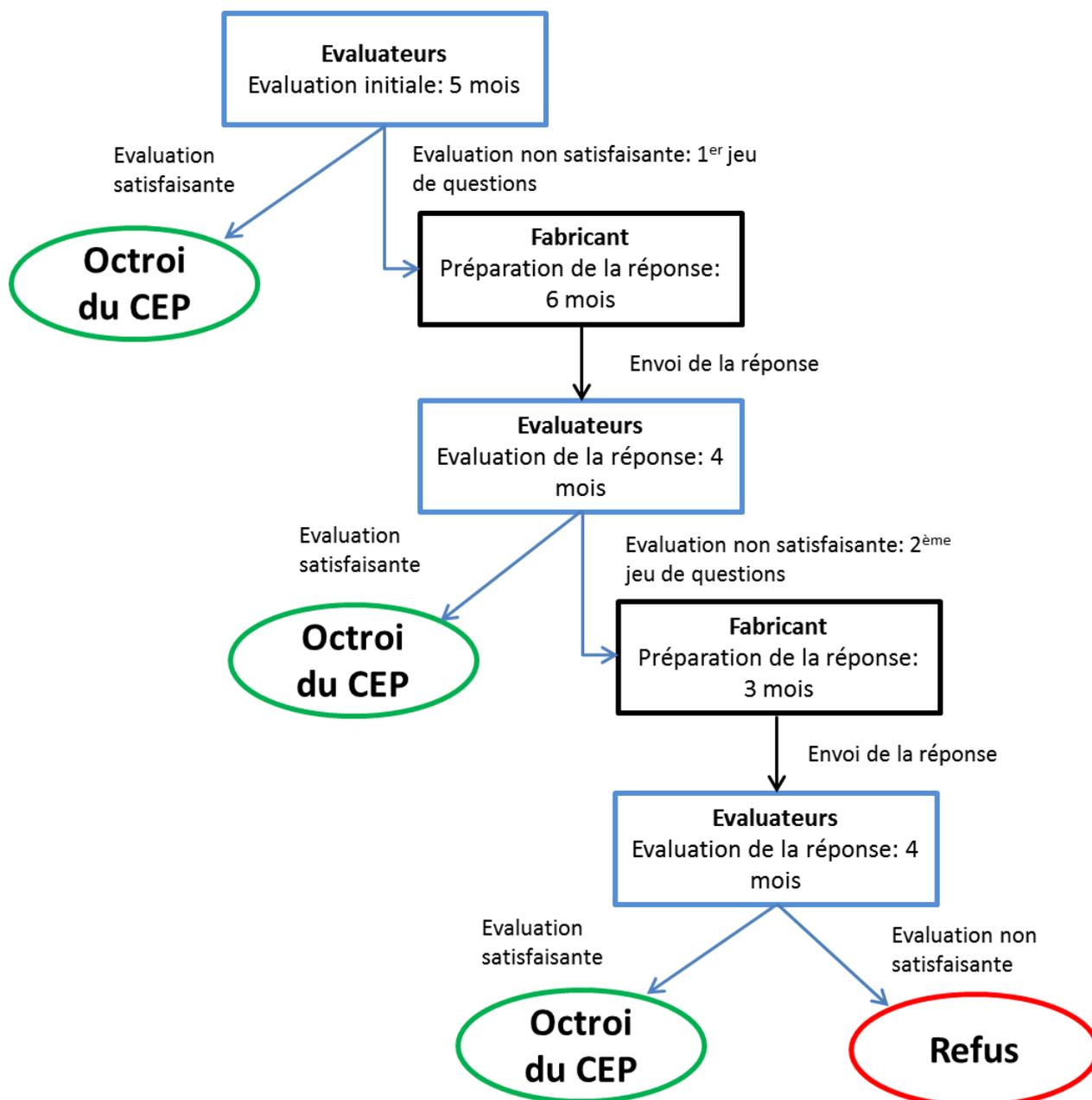


Figure 10 - Délais de l'évaluation des demandes de CEP

Lorsque les évaluateurs ont jugé la qualité des informations fournies satisfaisante, un CEP peut être délivré. Dans certains cas, des tests peuvent être ajoutés en annexe de ce CEP. C'est le cas notamment de la recherche de certains solvants résiduels qui découlent directement du procédé de synthèse de la matière et qui sont par conséquent propre à chaque fabricant (l'essai des solvants résiduels ne figure pas dans la monographie du principe actif mais est décrit dans le chapitre général 5.4 de la pharmacopée européenne). Les solvants résiduels devant être contrôlés, ces tests sont annexés au certificat de conformité de la pharmacopée européenne.

1.6.4. Révisions et renouvellement des CEP

Après l'obtention du CEP pour sa substance, le fabricant est tenu de déclarer à la DEQM la modification des données qu'il a fournies lors de sa demande initiale. Les changements sont classés en trois catégories (28) : les notifications, les changements mineurs et les changements majeurs. Le fabricant doit alors présenter à la DEQM les changements ainsi que la justification de ces changements. Il doit également fournir les sections techniques du dossier réglementaire qui ont été mises à jour.

En l'absence de changements, le CEP doit être renouvelé au bout de cinq ans. Une fois le renouvellement accepté, le renouvellement est considéré comme illimité.

1.6.5. Conclusion

Le certificat de conformité à la pharmacopée européenne est un élément essentiel de la gestion de la qualité des matières premières à usage pharmaceutique. De plus, le CEP permet de faciliter les échanges. En effet, l'obtention d'un certificat par un fabricant est un gage de qualité et par conséquent cela représente un avantage commercial considérable. De plus en plus d'agences de santé reconnaissent les CEP, c'est le cas de l'Afrique du Sud, de l'Arabie saoudite ou encore de la Tunisie. Cette procédure de certification permet d'accroître l'influence de la pharmacopée européenne au-delà du territoire européen. Ainsi entre 1994 et 2015, ce sont près de 4200 certificats qui ont été octroyés à des fabricants provenant de plus de 50 pays différents et ce pour plus de 1000 substances (5).

2. Impacts de l'évolution des monographies de principe actif pour un site industriel

2.1. Introduction

Les monographies de principes actifs sont constituées d'une série de tests à réaliser lors du contrôle qualité de la substance et des critères d'acceptation associées. La majorité des monographies présentent (29) :

- Une définition de la matière

Celle-ci comprend la formule chimique brute, la masse moléculaire relative de la substance ainsi que son nom chimique précis. Dans ce paragraphe, la teneur en substance active de la matière est également indiquée. En effet, une matière ne pouvant pas être totalement pure, une certaine proportion d'impuretés est acceptée par les pharmacopées. De façon générale, la substance est considérée comme conforme à la pharmacopée lorsque sa teneur est comprise entre 99,0 et 101,0 %. Ces critères d'acceptation peuvent être modifiés en fonction de la voie de synthèse de la matière (origine synthétique, semi-synthétique ou naturelle de la substance), la méthode analytique qui est employée pour le dosage (pour les méthodes non spécifiques, les critères d'acceptation seront plus restreints) et les données collectées auprès des fabricants de la matière.

- Les caractères de la matière

Dans cette section, certaines propriétés physico-chimiques de la matière sont décrites. On retrouve en général des données de solubilité de la matière, des précisions sur son aspect et sur ses propriétés physiques (cristallinité de la matière par exemple).

- Les tests d'identification

En général, plusieurs méthodes d'identification sont proposées. Les méthodes spécifiques telle que l'IR sont préférables aux méthodes non spécifiques (identification par des temps de rétention en HPLC ou encore un spectre en UV). Toutefois, les tests d'identification doivent pouvoir être appliqués dans les hôpitaux et parfois même dans les pharmacies, c'est pourquoi une deuxième série d'identifications faciles à mettre en œuvre est généralement proposée. Celle-ci comprend deux méthodes non spécifiques mais applicables par des laboratoires ne disposant pas de beaucoup d'équipements : il s'agit par exemple d'une identification par un point de fusion couplée à une identification par CCM (Chromatographie sur Couche Mince).

- Les tests sur la matière

Les monographies présentent une série de tests à réaliser permettant de vérifier la nature et la qualité de la substance. On y retrouve par exemple :

- les tests concernant l'apparence de la solution (permettant de caractériser la clarté et la limpidité de la solution),
- une mesure du pH,
- la mesure de la perte à la dessiccation permettant de mesurer la teneur en eau et autres substances volatiles,
- une mesure du pouvoir rotatoire (permettant de distinguer les isomères optiques).

Des tests visant à détecter et quantifier les impuretés organiques et inorganiques sont aussi décrits. On retrouve par exemple les essais des métaux lourds, ceux-ci permettent de contrôler les impuretés élémentaires. A noter que ces essais ne seront bientôt plus décrits spécifiquement dans les monographies mais seront toujours réalisés en accord avec la directive des ICH Q3D.

En ce qui concerne les impuretés organiques, générées lors de la synthèse de la substance ou liées à la décomposition de la matière au cours du temps, les monographies décrivent systématiquement une recherche qualitative et quantitative. Ce dernier test est un des plus complexe à élaborer. En effet, les monographies doivent permettre de contrôler correctement la présence d'impuretés dans les matières premières décrites. Cela signifie qu'il faut prendre en compte les différentes voies de synthèse possibles afin d'établir une méthode analytique et un profil en impuretés complet et cohérent avec la substance à analyser. Ce profil doit prendre en compte les seuils de déclaration, d'identification et de qualification donnés par les ICH Q3A *Impurities in new drug substances*. Le tableau 2 reprend ces différents seuils :

Tableau 2 – seuils de report, identification et qualification des impuretés organiques dans les principes actifs à usage humain

Dose maximale journalière	Seuils de déclaration d'une impureté	Seuils d'identification d'une impureté	Seuils de qualification d'une impureté
≤ 2g/jour	0.05 %	0.10 % ou 1.0 mg par jour (Choisir la valeur la plus restrictive)	0.15 % ou 1.0 mg par jour (Choisir la valeur la plus restrictive)
> 2 g/jour	0.03 %	0.05 %	0.05 %

Le seuil de déclaration correspond au seuil au-delà duquel les impuretés doivent être reportées sur le bulletin d'analyse. Le seuil d'identification correspond à la limite au-delà de laquelle les impuretés doivent être caractérisées sur un plan structural. Enfin, le seuil de qualification correspond à la limite au-delà de laquelle l'innocuité biologique d'une impureté doit être prouvée.

Les monographies de principes actifs présentent des normes spécifiques, liées aux doses maximales journalières, pour certaines impuretés qui sont retrouvées lors de l'essai des substances apparentées. Ces impuretés sont dites spécifiées et sont limitées par un critère qui leur est propre. Ces impuretés sont présentées dans la liste de transparence de la monographie.

En conclusion, chaque monographie de principe actif présente :

- un seuil de report,
- des normes pour chacune des impuretés spécifiées,
- une norme pour les impuretés non spécifiées,
- une norme limitant la teneur totale en impuretés de la matière.

- Une méthode de dosage

Plusieurs types de méthodes de dosage peuvent être décrites dans les monographies. On retrouve par exemple des méthodes de dosage par UV ; celles-ci n'étant pas assez spécifiques, elles tendent à être remplacées par des méthodes chromatographiques,

notamment des méthodes HPLC. On retrouve également des méthodes de dosage volumétriques (réactions acido-basiques, d'oxydo-réduction et de complexation).

- Des exigences supplémentaires

Des exigences supplémentaires peuvent être détaillées dans les monographies de principes actifs. Cela concerne par exemple le conditionnement et le stockage de la matière dans le cas où cette dernière serait par exemple sensible à la lumière, à l'humidité ou encore à des variations de température.

Pour un industriel, l'existence d'une monographie pour une substance donnée représente un réel avantage car cela lui évite de développer puis de valider des méthodes analytiques. En effet, en absence de monographie dans une pharmacopée, les méthodes analytiques mises en œuvre doivent être validées au regard des paramètres décrits dans le guideline des ICHQ2 - *Validation of analytical procedures: text and methodology* (30). Ces paramètres sont détaillés dans le tableau 3.

Tableau 3 – Critères de validation d'une procédure analytique (30)

CARACTÉRISTIQUE	TYPE DE PROCÉDURE ANALYTIQUE			
	IDENTIFICATION	ESSAI DE PURETÉ		DOSAGE
		Quantitatif	Limite	Mesure de dissolution uniquement Teneur / activité
Exactitude	-	+	-	+
Fidélité				
Répétabilité		+	-	+
Fidélité intermédiaire		+*	-	+*
Spécificité**	+	+	+	+
Limite de détection	-	-***	+	-
Limite de quantification	-	+	-	-
Linéarité	-	+	-	+
Intervalle de mesure	-	+	-	+

- Signifie que cette caractéristique n'est normalement pas évaluée.

+ Signifie que cette caractéristique est normalement évaluée.

* Si la reproductibilité (voir glossaire) a été évaluée, il n'est pas nécessaire d'évaluer la fidélité intermédiaire.

** Le manque de spécificité d'une procédure analytique peut être compensé par le recours à une ou plusieurs méthodes complémentaires.

*** Nécessaire dans certains cas.

En revanche, lorsqu'une monographie existe pour une substance donnée, le laboratoire doit uniquement s'assurer qu'il est capable d'appliquer convenablement cette monographie : c'est-à-dire d'identifier la substance d'intérêt et de détecter et quantifier le principe actif et les impuretés lors des tests de dosage. Cela représente donc un gain de temps considérable. A noter, les méthodes analytiques autres que celles relatives à une identification, un dosage ou un essai de pureté (mesure de pH ; coloration de la solution par exemple) n'ont jamais besoin d'être validées selon les paramètres décrits dans le tableau 3.

Par ailleurs, les méthodes microbiologiques (dénombrement de microorganismes, recherche de microorganismes spécifiques et endotoxines bactériennes) doivent être revalidées même si elles sont décrites dans une monographie.

Comme nous l'avons vu précédemment, les monographies sont vouées à être constamment modifiées au fur et à mesure des évolutions techniques et scientifiques. Pour un site industriel, il est essentiel de bien comprendre les mécanismes de révision de ces monographies. Cela permet de pouvoir anticiper les changements, d'être pro-actifs dans les phases d'échange avec les pharmacopées et de mettre en place, dans les délais impartis, les changements consécutifs aux évolutions de monographies.

2.2. Processus d'élaboration et de revue des monographies

2.2.1. Cas général

Le processus d'élaboration ou de révision des monographies est commun aux trois grandes pharmacopées. Il est présenté en Figure 11. Les particularités pour chacune des pharmacopées américaine, européenne et japonaise seront présentées par la suite.

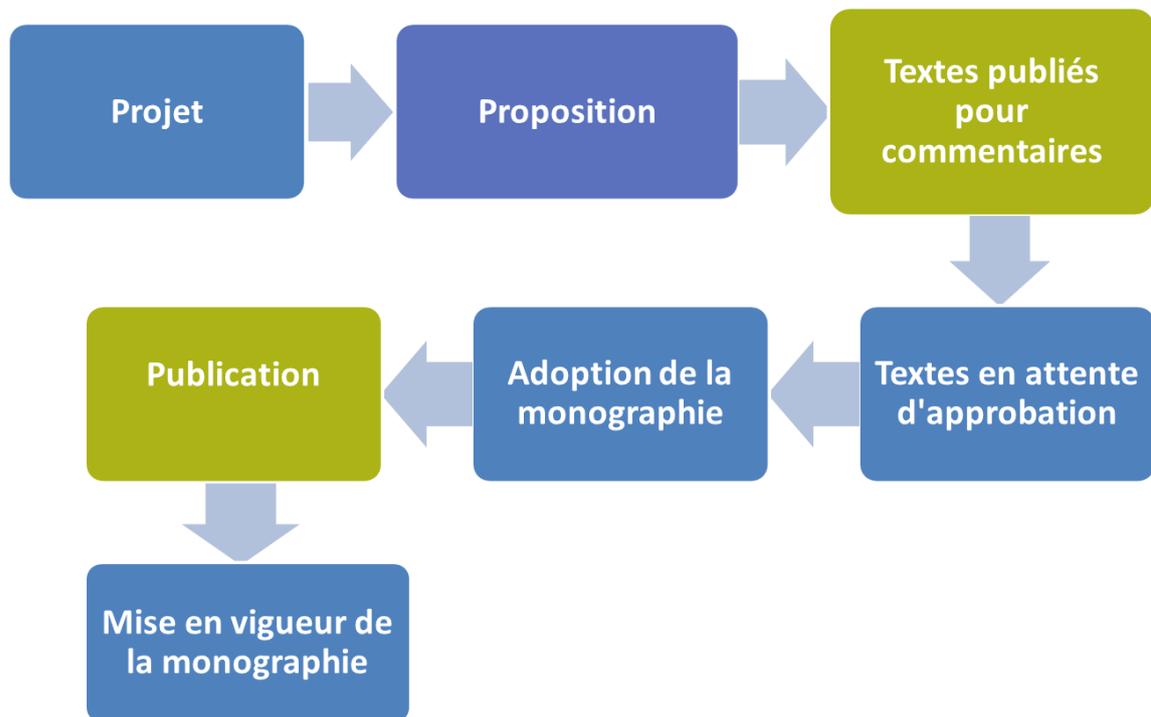


Figure 11 - Processus d'élaboration et de révision des monographies

La première étape correspond à la phase de « Projets » au cours de laquelle les monographies ou textes généraux ayant été identifiés par les membres du groupe de travail ou du comité d'experts comme caducs sont regroupés. Les raisons de la révision de la monographie doivent être explicitées lors de cette étape. Les textes devant être élaborés sont aussi indiqués lors de cette phase. Ces textes sont publiés dans les programmes de travail qui sont disponibles :

- Sur le site internet de la pharmacopée européenne (présenté en annexe 2),
- Sur le site internet de l'USP pour la pharmacopée américaine,
- Sur le site internet de la PMDA pour la pharmacopée japonaise.

Lors de cette étape, aucun travail de fond sur ces monographies n'est réalisé.

La deuxième étape consiste à mettre au point une ébauche de monographie. Chaque pharmacopée va demander la participation des laboratoires pharmaceutiques ou tout autre partie intéressée afin d'obtenir les informations suivantes :

- Les méthodes analytiques employées pour l'analyse de la substance considérée,
- Les données de validation associées à ces procédures analytiques,
- Des échantillons de plusieurs lots,

- Des données concernant les impuretés,
- Toute autre information sur les caractéristiques physiques ou chimiques de la matière.

Après avoir collecté et vérifié au laboratoire toutes ces informations, les membres des comités de pharmacopée rédigent une proposition de monographie qui sera ensuite publiée. La participation des fabricants de substances est bien essentielle lors de cette phase car ce sont eux qui fournissent les données nécessaires à la rédaction de la monographie.

Lors de la troisième étape, les propositions de monographies sont publiées pour une durée comprise entre un et quatre mois en fonction des pharmacopées. Ces textes sont publiés :

- Sur le site « *pharmeuropa* » pour une durée de trois mois pour la pharmacopée européenne,
- Sur le site « PF - *pharmacopoeial forum* » pour une durée de trois mois et demi pour la pharmacopée américaine,
- Sur le site de la PMDA pour une durée d'un mois pour la pharmacopée japonaise.

Au cours de cette étape, chaque fabricant doit s'assurer que les méthodes et spécifications proposées puissent être reproduites avec l'équipement du laboratoire et que le principe actif soit conforme avec les nouvelles normes proposées. Les tests pour lesquels il faut particulièrement être vigilant sont ceux concernant les dosages de principes actifs et d'impuretés car ce sont les tests les plus difficiles à mettre en œuvre. Chaque partie intéressée est appelée à envoyer ses commentaires aux secrétariats des pharmacopées. Dans le cas de la pharmacopée européenne, les fabricants présents sur le territoire européen doivent envoyer leurs commentaires via leur ANP (Autorité Nationale de pharmacopée). Cette étape est complexe pour les industriels car les délais pour tester les nouvelles méthodes sont courts.

A la fin de la période d'essais et de commentaires, les groupes de travail des pharmacopées doivent consolider leur proposition de monographie au vu des commentaires reçus lors de l'étape précédente. Il s'agit donc d'une étape de consolidation des monographies au cours de laquelle les textes sont en attente d'approbation. Si jamais l'analyse des commentaires reçus aboutit à un changement majeur comparé à la proposition qui a été publiée à l'étape

précédente, alors une seconde proposition est publiée et est soumise à une nouvelle phase de commentaires.

Les personnes en charge de l'adoption se réunissent plusieurs fois par an. Dans le cas des pharmacopées américaine et européenne, la monographie est adoptée après l'approbation de la majorité des membres responsable du vote. Dans le cas de la pharmacopée japonaise, , c'est le ministère de la santé, en accord avec les comités d'experts de la PMDA, qui est en charge de l'adoption des textes.

La monographie officielle est ensuite publiée 6 mois avant sa date de mise en vigueur afin de laisser le temps aux laboratoires de faire le nécessaire pour se mettre en conformité.

Lors de la mise en vigueur de la monographie, les fabricants sont tenus de se conformer aux normes qui y sont établies.

Ce processus d'élaboration ou de révision d'une monographie se déroule en 2 ans au minimum.

2.2.2. Particularités pour chacune des pharmacopées

Le processus général de révision ou d'élaboration des monographies est commun aux trois pharmacopées. Cependant, des variations sont observées au sein de chaque pharmacopée en raison des différences d'organisation au sein de chacune des pharmacopées. Cela se traduit par une différence de délais entre les différentes phases du processus.

2.2.2.1. La pharmacopée européenne

Le schéma de révision des monographies de la pharmacopée européenne suit le schéma général présenté en figure 11. Les délais concernant les deux étapes critiques (la publication des textes pour commentaires et la publication des textes officiels) sont présentés dans le tableau 4 :

Tableau 4 - Période de publications des propositions de monographies et des textes adoptés par la pharmacopée européenne

Etapes de la procédure	Période de révision
Textes publiés pour commentaires	Quatre publications par an : <ul style="list-style-type: none"> - Janvier - Avril - Juillet - Octobre Durée de la publication : 3 mois
Publication du texte adopté par la commission européenne de pharmacopée	Trois publications par an : <ul style="list-style-type: none"> - Janvier - Juillet - Octobre

2.2.2.2. *La pharmacopée américaine*

Un des thème majeur sur lequel la pharmacopée américaine a décidé de concentrer ses efforts pour la période 2015 - 2020 est la modernisation des monographies obsolètes (il s'agit de la résolution n°2 de l'USP). Ce travail est réalisé en partenariat avec l'US-FDA. Les conséquences sont les suivantes :

- Un plus grand nombre de publications de proposition de monographies sont faites dans le *Pharmacopoeial forum*

En effet, des propositions de monographies sont publiées tous les deux mois dans le *Pharmacopoeial forum*.

Tableau 5– Période de publications des propositions de monographies et des textes adoptés par l’USP

Etapas de la procédure	Période de révision
Textes publiés pour commentaires	Six publications par an, soit une publication tous les 2 mois. Durée de la publication : 3,5 mois
Publication du texte adopté par l’USP	Trois publications par an : - Février - Juin - Novembre

- Une forte implication de la US-FDA à chacune des étapes du processus.

Contrairement aux pharmacopées européennes et japonaises pour lesquelles la phase de rédaction des propositions de monographies et de consolidation des commentaires est faite uniquement par les membres du groupe d’experts de la pharmacopée européenne ou de la PMDA, l’agence de santé américaine est activement impliquée dans ces étapes de révision. En effet, des agents de liaison de la US-FDA interviennent dès les premières étapes du processus : lors de la rédaction de la proposition de la monographie, les agents de liaison travaillent en partenariat avec les experts des comités de pharmacopées pour mettre au point une proposition de monographie. Lors de la phase de consolidation des commentaires les agents de liaison prennent également part aux discussions. Toutefois, le vote des textes finaux reste sous la responsabilité des comités d’experts de l’USP.

Par ailleurs, il existe un processus alternatif de révision ou d’élaboration des monographies pour les substances qui sont en cours d’évaluation par l’agence de santé américaine. Ce processus est appelé « *Pending monograph process* » et s’applique aux médicaments ou substances pour usage pharmaceutique n’ayant pas encore de monographie à l’USP ou lorsqu’une monographie déjà publiée ne couvre pas tous les aspects de la substance (notamment un profil en impuretés différent). Dans ces situations, le fabricant ayant fait sa demande d’enregistrement auprès de la US-FDA, propose en parallèle une monographie à la

pharmacopée américaine. Celle-ci est publiée dans le *Pharmacopoeial forum* pour quatre mois. Les comités d'experts procèdent ensuite au vote de cette monographie. Pour autant, celle-ci n'est pas considérée comme officielle tant que la US-FDA n'a pas approuvé l'enregistrement de la substance ou du médicament. Une fois l'approbation reçue de l'agence américaine, la monographie devient officielle et est publiée sur le site de l'USP dans la catégorie « *Revision bulletin* ». Elle sera ensuite publiée dans la prochaine édition de la pharmacopée. Cette procédure alternative permet de réviser ou d'élaborer les monographies plus rapidement que le processus « classique ». Le schéma global est présenté dans la figure 12 (31).

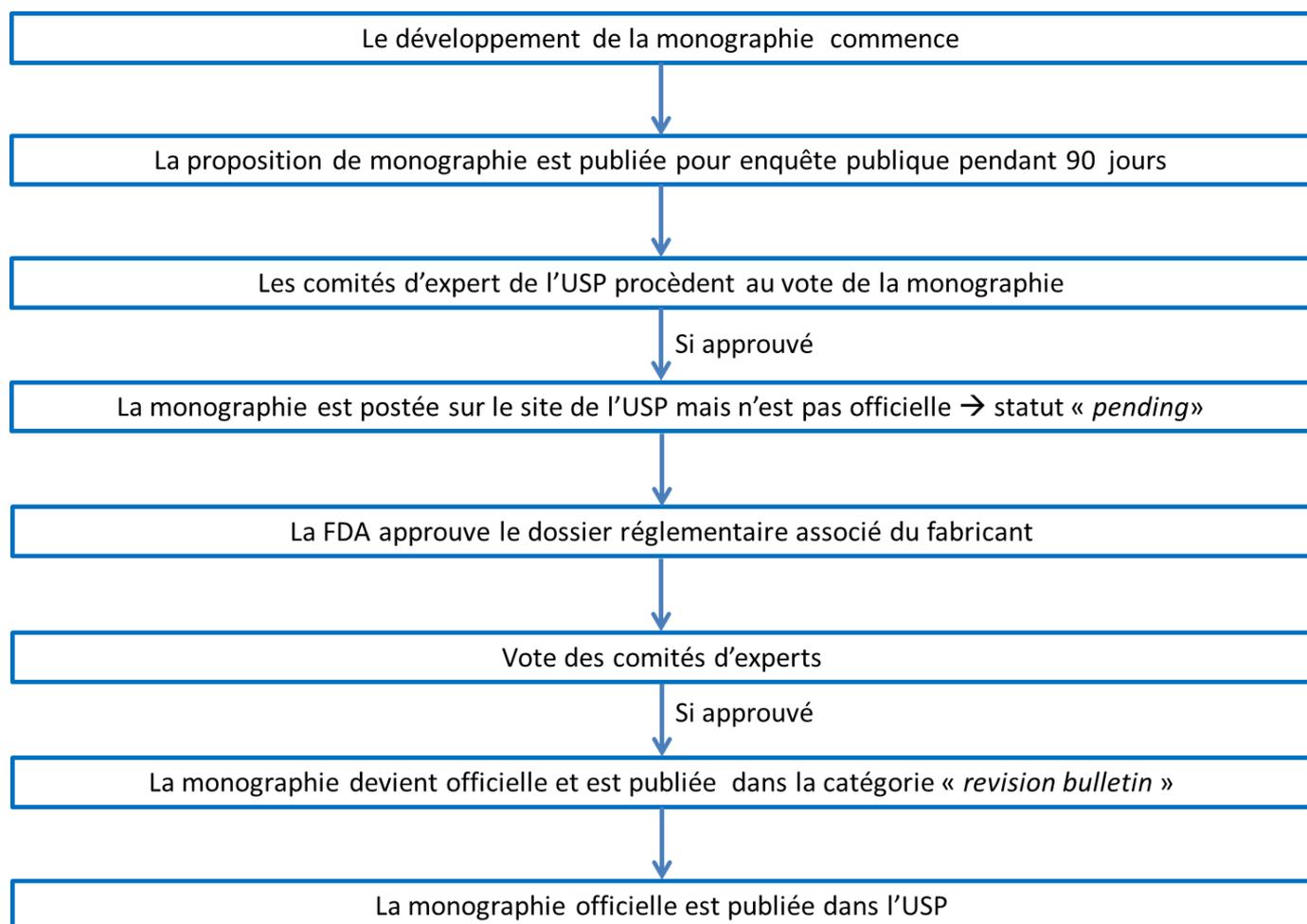


Figure 12 – Processus alternatif de révision et d'élaboration des monographies à la pharmacopée américaine

2.2.2.3. La pharmacopée japonaise

En ce qui concerne la pharmacopée japonaise, le processus de révision suit exactement celui présenté en figure 11. Tous les aspects techniques sont gérés par les membres de la PMDA

tandis que la politique globale est déterminée par le ministère de la santé. La seule particularité pour le Japon est qu'une fois publiée, la monographie devient immédiatement effective. Toutefois une période de transition de 18 mois est acceptée.

Les délais concernant les deux étapes critiques (la publication des textes pour commentaires et la publication des textes officiels) sont présentés dans le tableau 6 :

Tableau 6 – Période de publications des propositions de monographies et des textes adoptés par la pharmacopée japonaise.

Etapes de la procédure	Période de révision
Textes publiés pour commentaires	Quatre publications par an : <ul style="list-style-type: none"> - Mars, - Juin, - Septembre, - Décembre Durée de la publication : 1 mois
Publication du texte adopté par l'USP	- 1 seule publication par an.

2.2.2.4. Principales difficultés rencontrées par les pharmacopées

Toutes les pharmacopées font face à un même problème : obtenir des données (méthodes de contrôle, données de validation associées, échantillons) de la part des industriels. En effet, sans ces éléments, aucun travail ne peut être amorcé pour mettre à jour ou élaborer des monographies. Or, les industriels sont souvent réticents à l'idée de fournir ces informations par peur de divulguer certaines données confidentielles relatives à la fabrication ou au contrôle de leur matière. Les pharmacopées sont donc amenées à trouver d'autres sources d'informations. A cette fin, l'USP collabore avec l'agence de santé américaine, les laboratoires de contrôle d'état ainsi que les pharmacopées afin d'établir des propositions de monographies.

2.3. Bénéfices et risques liés à la création d'une monographie

La participation à l'élaboration d'une monographie est un projet long et coûteux et dont tous les aspects (scientifique, économique, commercial et juridique) doivent être correctement évalués. Si la participation à l'élaboration d'une monographie offre un avantage certain pour un fabricant, cela présente également un certain nombre de risques qui doivent être pris en considération. Les bénéfices et les risques sont présentés en figure 13.

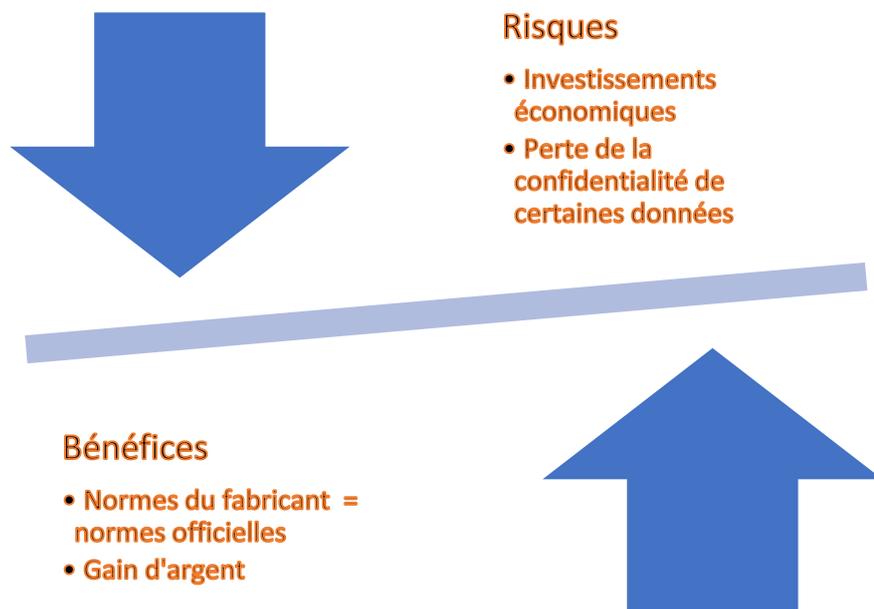


Figure 13 – Bénéfices et risques liés à la création d'une monographie pour un industriel

Dans le cas de figure où la substance considérée est encore sous brevet et qu'il n'existe qu'un seul fabricant pour cette matière, le principal avantage pour celui-ci est qu'il peut proposer ses normes aux comités d'experts des pharmacopées afin que celles-ci deviennent les normes officielles. La procédure P4 de la pharmacopée européenne, relative à l'élaboration d'une monographie pour les substances protégées par un brevet, détaille les échanges entre les membres du comité de pharmacopée et le fabricant de la substance concernée (32). Le fabricant de la matière est impliqué dès que les groupes d'experts des pharmacopées décident d'inclure dans leur programme de travail l'élaboration d'une monographie pour cette substance. Un projet de monographie est réalisé par les groupes d'experts de la pharmacopée puis est envoyé au fabricant. Ce dernier peut alors commenter le projet, avant que celui-ci ne soit publié et évalué par les autres compétiteurs (c'est-à-dire

les producteurs de médicaments génériques). Il pourra ainsi proposer et justifier les normes qu'il applique pour l'analyse de cette substance et ainsi orienter le projet de monographie. En effet, un industriel fabriquant une substance pharmaceutique depuis plusieurs années a généré un certain nombre de données et acquis une expérience qui lui permet de proposer des normes strictes pour certains tests (notamment les dosages de principe actif et des impuretés) qui seront difficiles à appliquer par un génériqueur.

Le projet de monographie est ensuite publié pour une enquête publique pendant trois mois ; les étapes suivantes de la procédure sont communes à la procédure classique décrite dans la procédure P4 de la pharmacopée européenne (32).

De façon plus anecdotique, lors de l'élaboration d'une monographie, le fabricant peut également proposer à la pharmacopée l'utilisation de ses propres substances de référence pour réaliser les analyses décrites dans les monographies. Cela lui permet d'éviter l'achat de substances de référence ou la qualification d'un étalon secondaire.

Les risques encourus lors de la création d'une monographie sont tout d'abord liés à la divulgation de certaines données confidentielles telle que la structure des impuretés (qui peuvent fournir des informations sur le procédé de synthèse de la matière par exemple). Deuxièmement, participer à l'élaboration d'une monographie nécessite du temps de la part du laboratoire ainsi qu'un investissement économique car il faut fournir un très grand nombre de données, ajuster parfois les méthodes analytiques et donc revalider (complètement ou partiellement) ces méthodes.

Un certain nombre de paramètres doivent donc être pris en considération avant de participer à l'élaboration d'une monographie. Ils sont détaillés ci-après :

- L'aspect juridique

Les brevets sont des certificats qui permettent aux chercheurs de protéger leurs inventions et d'empêcher des tiers d'exploiter celles-ci. Un brevet est délivré pour une période donnée afin que l'inventeur puisse bénéficier d'un retour sur investissement. Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, les éléments pouvant faire l'objet d'un brevet sont les molécules, les procédés de fabrication industriels, les formulations de médicaments ainsi que leurs indications thérapeutiques. Les brevets ont été mis en place afin d'encourager et

de récompenser la recherche et dans le cas particulier du secteur pharmaceutique, les brevets permettent également de compenser les délais d'approbations réglementaires qui peuvent être très longs.

Si un fabricant possédant un brevet pour une substance donnée souhaite participer à l'élaboration de la monographie de cette matière, il doit anticiper ce projet bien avant la perte de son brevet. En effet, la création d'une monographie prend en moyenne trois à cinq ans en fonction de la pharmacopée considérée. A titre d'exemple, la DEQM n'accepte pas les procédures d'élaboration de monographie pour une nouvelle substance si le brevet expire dans moins de trois ans. Les délais réglementaires et juridiques doivent donc être correctement pris en compte.

- Les enjeux économiques et commerciaux

Dans le cas où la substance est encore protégée par un brevet, le premier élément à évaluer est la possibilité que le médicament soit génériqué. Si effectivement la production de génériques est prévue sous peu de temps, il est essentiel de considérer l'élaboration d'une monographie pour cette substance. Cela représente en effet un avantage compétitif certain. Ainsi, au Japon, lorsqu'un médicament n'est plus protégé par un brevet et que des médicaments génériques arrivent sur le marché, une réduction du prix du médicament princeps est appliquée. Toutefois, cette réduction peut être amoindrie si le fabricant travaille en partenariat avec la PMDA afin d'élaborer une monographie dans la pharmacopée japonaise avant que des médicaments génériques ne puissent être vendus sur le territoire japonais. Dans ce cas, il est essentiel d'évaluer la balance bénéfices/risques au regard des volumes de vente du produit. Cela peut représenter une économie de plusieurs millions d'euros par an. Un second point à prendre en considération est le choix de la pharmacopée. En effet, comme ces dernières ont une portée territoriale définie et ne sont pas harmonisées, le fabricant doit cibler la pharmacopée dans laquelle il veut faire apparaître sa monographie en fonction des stratégies commerciales de son entreprise.

- Les problématiques scientifiques

D'un point de vue scientifique, il faut s'assurer que les méthodes analytiques qui seront proposées aux pharmacopées soient dans l'état de l'art et correctement validées. Si ce n'est pas le cas, une mise à jour des méthodes analytiques et une revalidation de celles-ci devront

être réalisées avant la soumission de ces données. D'autre part, il est important de tenir compte de la nature de la substance. En effet, la stratégie peut être différente s'il s'agit d'une substance obtenue par synthèse chimique ou d'une substance obtenue par un processus biologique. Dans ce dernier cas de figure, il est plus difficile de protéger son savoir-faire car ces produits sont très complexes et les analyses qui sont mises en place sont fortement liées au mode de production de cette matière.

L'élaboration d'une monographie par un industriel est donc un travail nécessitant la collaboration de tous les secteurs d'une entreprise : qualité, réglementaire, juridique et commercial.

2.4. Veille des pharmacopées

2.4.1. *Définition*

La veille des pharmacopées correspond au suivi de leur évolution. Pour un site industriel, cette activité est nécessaire car la conformité d'un produit à la pharmacopée est un facteur indispensable à la vente de celui-ci sur un territoire donné. Un fabricant est donc tenu de suivre l'évolution des textes, de participer à la mise à jour de ces textes ou à minima de se mettre en conformité avec ces derniers.

Cette activité est de plus en plus complexe. En effet, des mutations économiques se sont opérées récemment dans le secteur pharmaceutique : crise économique et émergence de nouveaux pays produisant les principes actifs et les médicaments à moindre coût. D'autre part, le contexte réglementaire a lui aussi évolué : le niveau d'exigence des autorités de santé est en hausse. Par conséquent, les industriels doivent prospecter de nouveaux marchés pour maintenir leurs volumes de vente tout en assurant la conformité de leurs produits aux exigences des autorités réglementaires. Assurer la conformité d'un produit à une pharmacopée est un pré-requis à la vente de celui-ci. Par conséquent, la veille des pharmacopées est une activité essentielle pour un site industriel.

Une non-conformité réglementaire peut être lourde de conséquence pour un fabricant. Cela peut engendrer :

- Une demande de régularisation : Le fabricant doit régulariser l'écart au niveau du site de production et éventuellement rédiger un dossier de variation qui sera par la suite soumis à l'évaluation et l'approbation des autorités réglementaires.
- Une suspension voire un retrait de l'AMM,
- Un retrait du certificat GMP (*Good Manufacturing Practices*)
- Un rappel de lot des médicaments ou substances pharmaceutiques non conformes,

Cela altère également l'image de l'entreprise vis-à-vis des autorités de Santé et du grand public et ralentit par conséquent les ventes.

Pour exemple, la Chine contrôle tous les lots de médicaments qu'elle importe. Lorsque des résultats non conformes aux spécifications enregistrées dans ce pays sont observés sur deux lots, l'AMM est retirée.

2.4.2. Mises en situation

Nous allons ici illustrer la veille des pharmacopées par deux exemples susceptibles d'être rencontrés sur un site industriel : un premier cas pour lequel la veille des pharmacopées a été menée convenablement par le site de production et un deuxième cas pour lequel cette activité a été défailante.

2.4.2.1. Premier cas : mise à jour du dosage et du test de recherche des impuretés dans une monographie de principe actif de l'USP

La mise à jour de cette monographie a été publiée dans le *Pharmacopoeial forum*. Le laboratoire de contrôle du site de production, informé de la proposition de monographie qui avait été faite, a donc vérifié en respectant le délai des trois mois et demi, que les méthodes proposées étaient applicables sur le site.

Pour s'assurer que la monographie est applicable par le site, il faut tout d'abord comparer les spécifications et les méthodes du laboratoire avec celles proposées dans la monographie. Plusieurs cas de figure sont envisageables :

1. Les méthodes de contrôles sont équivalentes et les spécifications sont équivalentes
—> La monographie peut être appliquée en l'état.
2. Les méthodes analytiques présentent des différences mineures
—> Le site doit adapter sa méthode de contrôle afin de s'aligner à la nouvelle monographie.
3. Les méthodes de contrôles sont équivalentes mais les spécifications de la monographie sont plus restrictives
—> Le laboratoire devra s'aligner aux spécifications de la monographie. Si cela ne lui est pas possible, il doit envoyer ses commentaires et justifications au comité de pharmacopée concerné.

4. Les méthodes analytiques ne sont pas équivalentes : le laboratoire doit ici tester la méthode proposée. Deux cas de figure sont alors possibles :
 - a. Le laboratoire n'est pas en mesure d'appliquer la monographie
—> Il doit envoyer, dans les délais impartis, ses commentaires et arguments au comité de pharmacopée concerné afin de trouver un consensus qui pourra aller jusqu'au retrait du projet de modification de monographie.
 - b. Le laboratoire peut appliquer la nouvelle monographie
—> Une mise à jour du dossier d'AMM doit être faite.

Un des éléments essentiels de la veille des pharmacopées consiste en l'analyse des écarts entre la proposition de monographie et les pratiques du site. Lorsque ce travail est réalisé dans les délais impartis, chacune des quatre situations présentées peut être gérée correctement.

2.4.2.2. *Deuxième cas : Modification du profil en impureté pour un principe actif à la pharmacopée européenne*

Ce deuxième cas est inspiré d'un exemple rencontré sur un site industriel. Ici, la mise à jour de la pharmacopée avait été demandée par un laboratoire concurrent. La DEQM aurait approuvé la demande de modification et inscrit cette substance dans son programme de travail. La proposition de monographie aurait ensuite été publiée dans le *pharmeuropa* pour une durée de trois mois. Le laboratoire n'aurait pas assuré convenablement la veille des pharmacopées, et donc pas remarqué qu'une révision de la monographie de sa substance était en cours et qu'une proposition de monographie avait été publiée.

Dans ce cas, le risque de tester une monographie au moment de sa mise en vigueur est de ne pas être en mesure de l'appliquer. Ce risque est d'autant plus important que la modification porte sur le profil en impuretés. En effet, si les normes en impuretés présentées dans cette nouvelle monographie n'avaient pas correspondu à celles de la substance fabriquée par le site, alors le principe actif n'aurait plus été conforme à la pharmacopée européenne. Cela aurait constitué un point bloquant pour la vente de cette matière et il aurait été nécessaire de demander à la DEQM une nouvelle révision de monographie.

2.4.3. Démarche pour assurer la veille des pharmacopées

Le travail de veille des pharmacopées doit être partagé entre les services réglementaires et qualité d'une entreprise car ce sont les principaux services impactés par les évolutions de pharmacopée.

La veille des pharmacopées doit débuter par la vérification des bases de données et le suivi des parutions officielles des pharmacopées pour s'assurer qu'aucune révision de monographies ne concerne un principe actif fabriqué sur le site industriel.

2.4.3.1. La pharmacopée européenne

Pour la pharmacopée européenne, ce travail est facilité par l'existence d'une base de données : « *knowledge database* » disponible depuis le site internet de la DEQM. Celle-ci indique pour chaque principe actif ou excipient répertorié dans la pharmacopée européenne, si la monographie est en cours de révision ou non. Si c'est le cas, le statut de la monographie ainsi que l'étape de revue (programme de travail, draft, ..) sont indiqués. Un exemple est présenté pour la Norfloxacin en figure 14 :

Status	In use						
Monograph Number	01248						
English Name	Norfloxacin						
French Name	Norfloxacin						
Latin Name	Norfloxacinum						
Pinyin Name							
Chinese Name							
Pharmeuropa	29.3						
Published in English Supplement	9.3						
Published in French Supplement	9.3						
On-going	Revision						
State of work	2 - Pharmeuropa						
Pharmeuropa	29.3						
Description	IR identification: introduction of a recrystallisation procedure since the substance shows polymorphism						
Chromatogram	Available						
Additional information	Not available						
History	View history						
Interchangeable (ICH_Q4B)	NO						
International Harmonisation chapter 5.8	NO						
Reference standards	Available since	Cat. No.	Name	Batch No.	Unit Quantity	Price	SDS Product Code
		N1230000	Norfloxacin	2	20 mg	79 EUR	
		Y0001015	Norfloxacin for system suitability	3	10 mg	79 EUR	
		Y0001301	Norfloxacin for peak identification	1	10 mg	79 EUR	
Practical Information	Test(s)			Brand Name/Information			
	From Supplement 6.2: Related substances			Supelcosil LC-ABZ			

Figure 14 – Extrait de la base de données « Knowledge »

La base de données nous indique que la monographie de la Norfloxacin est actuellement en cours de révision : elle est publiée pour enquête publique dans le pharmeuropa n°29.3. Le motif de la révision est la modification de la technique d'identification par infra-rouge. Comme dans le cas présenté ici, lorsqu'un texte est publié pour commentaire, il faut consulter le pharmeuropa associé pour obtenir le détail des modifications.

2.4.3.2. *L'USP*

Les publications officielles de la pharmacopée américaine à consulter sont le *Pharmacopoeial forum*, dans lequel sont publiées les propositions de monographies, ainsi que la version en ligne de l'USP qui publie les monographies nouvellement adoptées, six mois avant leur mise en vigueur.

2.4.3.3. *La JP*

Les publications officielles de la pharmacopée japonaise à consulter sont le *Pharmacopoeial forum*, dans lequel sont publiées les propositions de monographies, ainsi que la dernière version de la pharmacopée japonaise. La JP ne publie pas les monographies révisées avant leur mise en vigueur.

Les schémas présentés en figure 15 et 16 résument les étapes de révision ou d'élaboration des monographies ainsi que les dates de parution des projets de monographies et des textes officiels, pour chacune des pharmacopées étudiées.

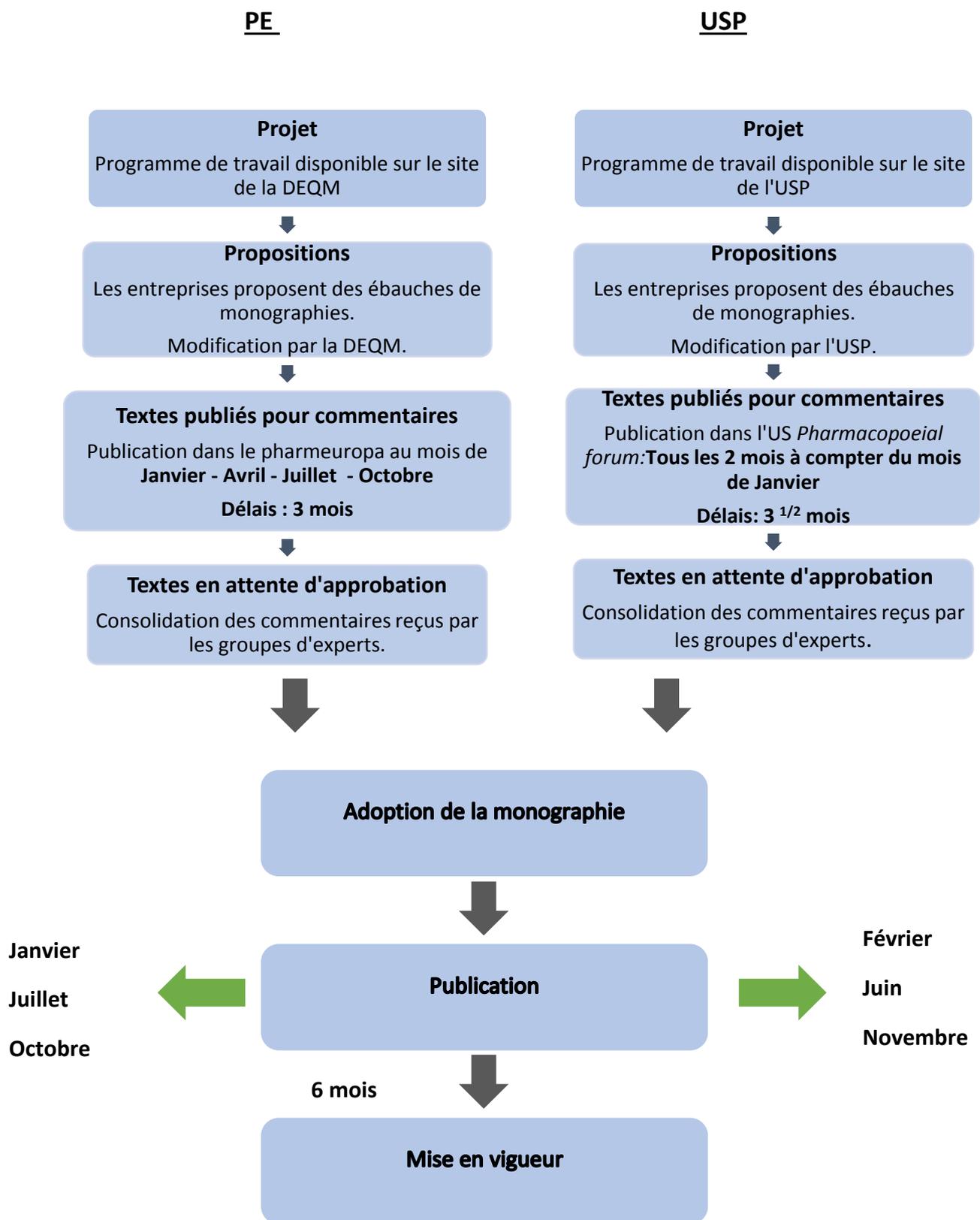


Figure 15 – Suivi des évolutions des pharmacopées américaine et européenne

JP

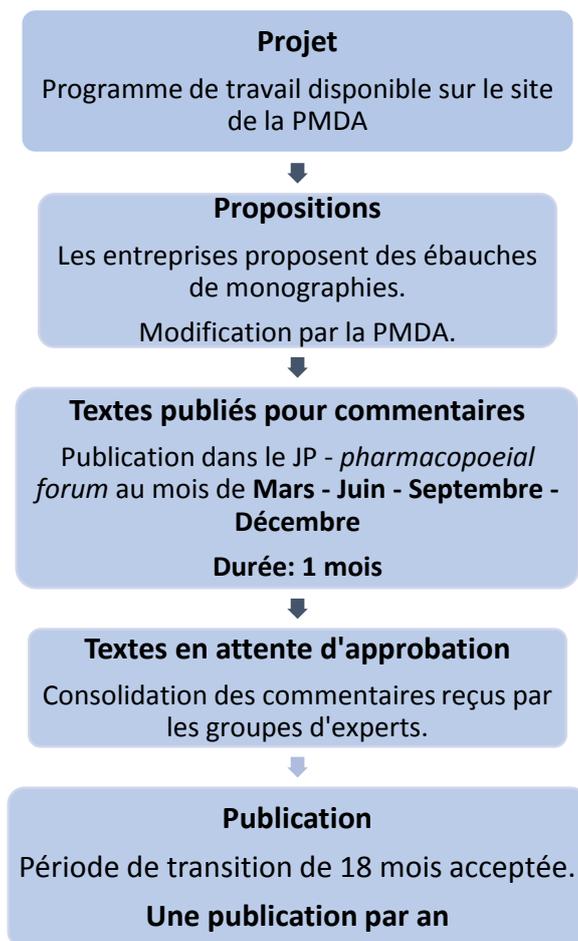


Figure 16 – Suivi de l'évolution de la pharmacopée japonaise

Lorsqu'une substance est concernée par une révision de monographie, les informations devant être communiquées aux services concernés sont les suivantes :

- La référence du pharmeuropa ou du *pharmacopoeial forum* concerné,
- L'étape de révision de la monographie,
- Le motif de la révision,
- Le délai pour commenter ou mettre en place le changement.

Le tableau 7 présente des exemples de principes actifs décrits à l'USP.

Tableau 7 – Exemple de suivi de révisions des monographies de l’USP

Principe actif	Etape	N° monographie	Nature de la modification	Délais
Prednisone	Texte pour commentaires	N° 354	Mise à jour du test des substances apparentées (facteurs de correction + spécifications)	Délais pour commenter : Septembre 2015
Methylprednisolone	Texte en attente d’approbation	N° 00561	Remplacement de la méthode de dosage du principe actif et des impuretés par UV par une méthode HPLC + ajout d’un critère d’acceptation spécifique pour l’impureté F.	NA
Propionate de fluticasone	Monographie approuvée	N° 01750	Mise à jour des spécifications pour le dosage du principe actif et des impuretés + modification de la méthode de dosage des impuretés.	Mise en vigueur : Janvier 2016

Ces données doivent être communiquées aux services qualité et réglementaire. En effet, le service qualité sera responsable de l’aspect technique (essais des nouvelles méthodes par le laboratoire de contrôle par exemple) tandis que le service réglementaire devra évaluer l’impact réglementaire que le changement peut engendrer sur les données qui ont été enregistrées dans les dossiers d’AMM. L’évaluation de l’impact réglementaire est d’autant plus importante lorsque la révision de monographie concerne un principe actif pour lequel le fabricant possède un CEP. Si la révision de la monographie entraîne une modification des termes du certificat (lors de la modification du profil en impuretés par exemple), une demande de révision du CEP devra être faite auprès de la DEQM.

Pour conclure, le schéma présenté en figure 17 permet de résumer la conduite à tenir pour assurer la veille des pharmacopées.

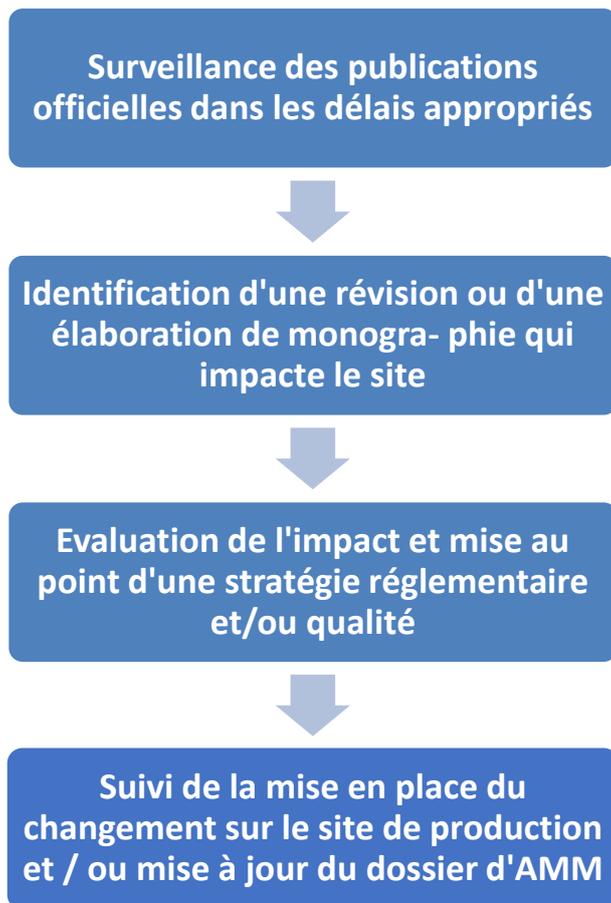


Figure 17 Conduite à tenir pour assurer la veille des pharmacopées

Le maintien de la conformité aux pharmacopées demande un travail certain de la part des industriels. A défaut de participer activement à l'élaboration ou à la révision d'une monographie, chaque fabricant doit, au minima, assurer la veille des pharmacopées afin d'éviter tout problème qualité, réglementaire ou technique.

2.5. Harmonisation des pharmacopées

2.5.1. *Introduction*

Le nombre de pharmacopée tend à augmenter ces dernières années. Cela s'inscrit dans un contexte général d'élévation des exigences réglementaires au niveau mondial. On dénombre actuellement près d'une cinquantaine de pharmacopées dans le monde (33). La plupart d'entre elles ont une portée territoriale bien définie. Toutefois, trois pharmacopées se distinguent par leur influence plus globale : ce sont les pharmacopées américaine, européenne et japonaise. L'harmonisation de ces pharmacopées représente un enjeu considérable pour plusieurs raisons :

- Elle facilite les pratiques car évite de réaliser plusieurs tests différents sur une même matière pour répondre aux exigences des différentes pharmacopées.
- Elle favorise la libre circulation des médicaments et les échanges commerciaux.
- Elle facilite le travail de veille des pharmacopées car il est complexe pour un industriel d'assurer le suivi de l'évolution de nombreuses pharmacopées.

Ces trois pharmacopées suivent globalement les mêmes processus pour élaborer ou réviser leurs monographies. Cela constitue un élément favorable pour leur harmonisation. A cette fin, un groupe de travail a été créé : le GDP (Groupe de Discussion des Pharmacopées). Mis en place en 1989, il comprend des membres de la DEQM pour l'Europe, du ministère de la santé et du travail pour le Japon et des membres de l'USP pour les EUA. Son objectif est d'harmoniser les monographies et les chapitres généraux concernant les mêmes thématiques au sein de ces trois pharmacopées. Cette tâche est complexe car l'interprétation des textes diffère en fonction des régions. Il subsiste donc parfois quelques différences dans les textes revus par le GDP.

2.5.2. *Travaux du groupe de discussion des pharmacopées*

Le GDP s'entretient régulièrement avec les associations d'industriels afin de déterminer leurs besoins. A la suite de cela, certains textes sont choisis par le GDP et entrent dans le programme d'harmonisation. Le GDP travaille également en lien avec le comité ICH Q4B (« Evaluation and Recommendations of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions) afin d'évaluer les impacts réglementaires.

Le schéma présenté en figure 18 décrit les différentes étapes du processus d'harmonisation des pharmacopées (34).

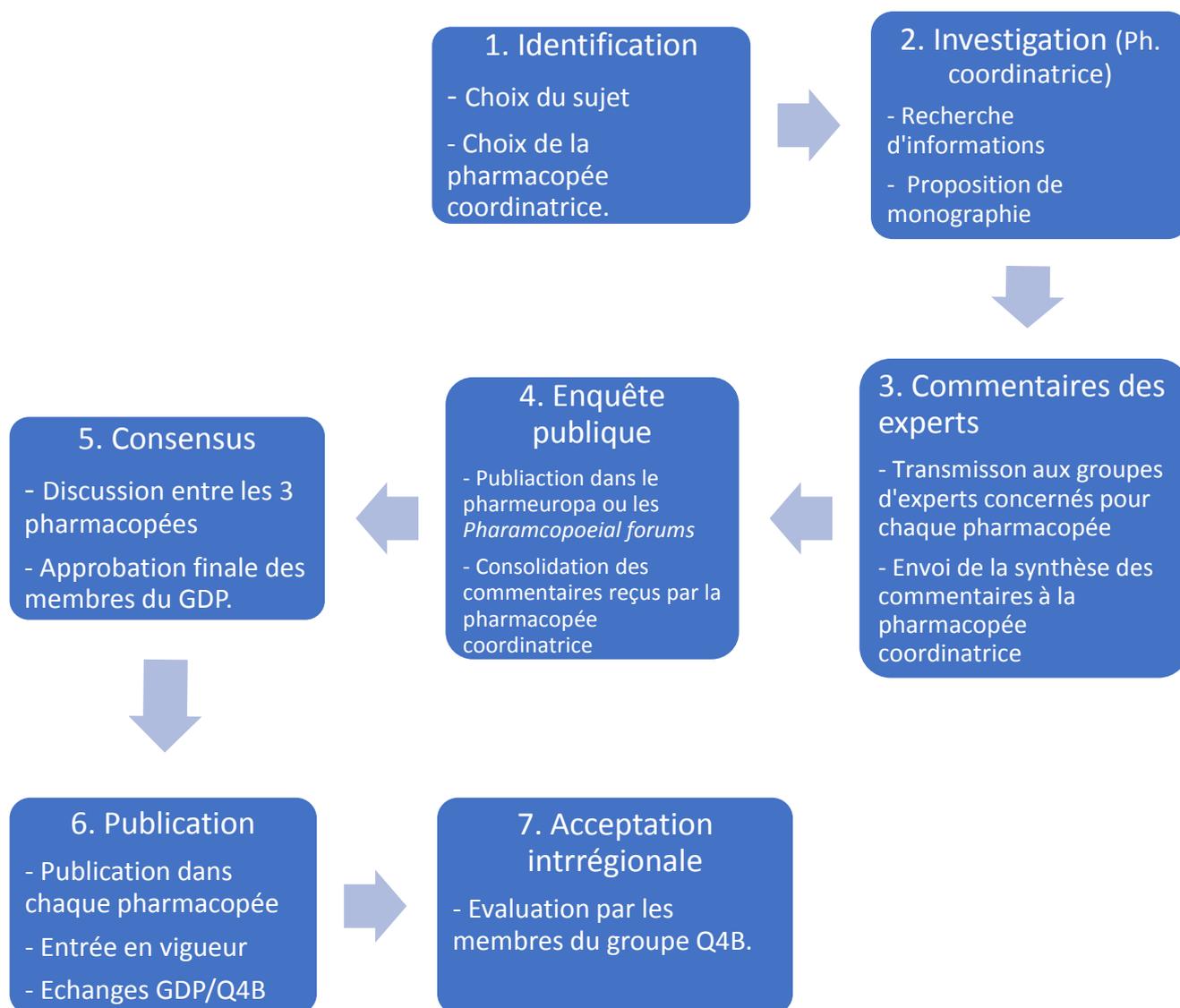


Figure 18 – Processus d'harmonisation des pharmacopées

1. Identification : Lors de chaque projet d'harmonisation, une pharmacopée référente est désignée : c'est la pharmacopée coordinatrice.
2. Investigation : La pharmacopée coordinatrice établit un état des lieux concernant les spécifications et les méthodes analytiques existantes. Elle réalise lors de cette étape une ébauche de monographie qui doit être documentée et validée.
3. Commentaires des experts : Cette proposition de monographie est revue par les groupes d'experts des trois pharmacopées. Les commentaires sont ensuite revus par la pharmacopée coordinatrice.
4. Enquête publique : A partir de cette étape, le processus de révision est similaire à celui présenté précédemment concernant l'élaboration et la révision des monographies. La proposition de texte est publiée pour enquête publique. Les commentaires reçus des industriels de ces différentes régions sont revus par la pharmacopée coordinatrice. Celle-ci prépare un projet de texte harmonisé.
5. Consensus : Le projet de texte est revu par les trois pharmacopées jusqu'à l'obtention d'un consensus. Comme pour le processus classique de révision des pharmacopées, si les commentaires aboutissent à une refonte totale du texte, le nouveau texte est alors re-publié pour une enquête publique.
6. Publication et acceptation interrégionale : Les textes adoptés sont publiés puis mis en application. La publication du texte doit se faire simultanément en fonction des exigences locales. Dans certains cas, des différences, évaluées comme mineures, persistent entre les textes. Ces différences doivent être signalées par un symbole. C'est le cas notamment pour le chapitre général concernant la désagrégation des comprimés et des gélules. En effet, pour certaines formes pharmaceutiques, les appareils utilisés sont différents et par conséquent le texte ne peut être harmonisé. Lors de cette étape, chaque pharmacopée doit publier une notification pour informer les utilisateurs du niveau d'harmonisation de la monographie ou du chapitre général. C'est également à cette étape que le GDP et le groupe d'experts ICH Q4B collaborent. Les membres du GDP doivent rendre un rapport sur le contenu de leur travail lors des réunions ICH. Les textes qui ont été harmonisés ainsi que l'évaluation des impacts réglementaires de ces derniers sont évalués par le groupe de travail ICH Q4B. Au final, des recommandations sont faites par l'ICH Q4B quant à l'utilisation de ces textes et leur interchangeabilité dans les régions couvertes par les ICH. Parmi les

textes qui ont été harmonisés et déclarés interchangeables par le groupe d'experts ICH, on retrouve notamment les chapitres relatifs à la recherche de microorganismes spécifiques et au dénombrement microbien des produits non stériles ou encore ceux concernant les analyses par électrophorèse. Un état des lieux plus exhaustif du travail du GDP est présenté dans le chapitre 5.8 de la pharmacopée européenne « Harmonisation des Pharmacopées ».

La mise en place de ce groupe de travail est essentielle à l'harmonisation des pharmacopées. En effet, si un industriel souhaite élaborer une monographie et la proposer, indépendamment, à ces trois pharmacopées, il est certain que chacune des pharmacopées va modifier la proposition de texte à sa manière et qu'au final le fabricant ait à jongler avec trois jeux de spécifications différentes pour sa substance. Le GDP permet donc de pallier à ces différences en invitant les différentes pharmacopées à discuter et trouver un point d'entente. Par ailleurs, lorsqu'un texte est considéré « harmonisé », aucune des trois pharmacopées ne peut entamer une révision de ce texte sans l'approbation des deux autres pharmacopées.

2.5.3. Les enjeux commerciaux de l'harmonisation des pharmacopées : exemple de la Russie

L'harmonisation des pharmacopées est nécessaire pour faciliter la libre circulation des médicaments. En effet, nous pouvons prendre l'exemple de la Russie qui, bien que membre observateur de la pharmacopée européenne, ne reconnaît pas les normes de cette pharmacopée. Par conséquent, pour vendre un médicament en Russie, il faut démontrer l'équivalence des méthodes analytiques utilisées entre celles prescrites par la pharmacopée européenne et celles de la pharmacopée russe. Cela représente une activité très chronophage pour un laboratoire.

La Russie est connue pour ces exigences réglementaires très pointues, particulièrement dans le domaine analytique. Les attentes des autorités de santé de ce pays sont généralement supérieures aux exigences requises par les différents guidelines ICH.

Ce dernier exemple concernant les pharmacopées peut nous laisser penser que ce refus d'harmonisation est une forme de protectionnisme.

Conclusion

Les pharmacopées sont un outil essentiel au contrôle qualité des produits de santé. En fournissant des normes et des méthodes d'analyse validées, elles sont un des piliers de la qualité des médicaments et œuvrent ainsi à la protection de la santé publique.

Afin d'être en accord avec les pratiques scientifiques actuelles, les pharmacopées doivent constamment évoluer pour tenir compte des progrès technologiques. Les pharmacopées américaine, européenne et japonaise ont bien intégré ce besoin et sont organisées de façon à pouvoir y répondre le plus promptement possible.

D'un point de vue industriel, plusieurs attitudes sont envisageables à l'égard des évolutions de pharmacopées :

- Un fabricant a parfois intérêt à être proactif et à œuvrer en partenariat avec les pharmacopées. C'est le cas notamment lorsqu'un brevet, protégeant une substance, arrive à son terme. Dans cette situation, le fabricant a acquis une expérience qui lui permet de fournir des échantillons de matière, des méthodes d'analyse et de proposer des spécifications les plus restrictives possibles aux groupes d'experts des pharmacopées. Proposer des critères d'acceptation stricts permet dans une certaine mesure de limiter la concurrence des génériqueurs. En effet, ces derniers, ne maîtrisant pas aussi bien le procédé de fabrication, ne sont pas toujours en mesure de se conformer à ces spécifications. Participer à l'élaboration d'une monographie permet à un industriel de compenser en partie la perte d'un brevet.
- Une deuxième position consiste à agir un peu plus en aval et à revoir les textes publiés :
 - Pour enquête publique dans les *Pharmacopoeial forums* et le *Pharmeuropa*. Cette revue est essentielle car elle permet de détecter les méthodes ou spécifications qui ne peuvent être mises en place sur le site de production et de le justifier auprès des comités d'experts concernés.
 - Les textes nouvellement adoptés qui seront mis en vigueur prochainement. Cela permet de maintenir la conformité entre les pratiques du site industriel et les exigences réglementaires des pharmacopées.

- Enfin, lorsque le travail de veille des pharmacopées n'a pas été réalisé dans les temps impartis par les fabricants, ces derniers doivent implémenter les changements demandés dans les délais les plus brefs sous peine de ne plus être en mesure de vendre leur substance.

Quelle que soit la position adoptée, le travail de veille des pharmacopées demande du temps et un investissement financier. Toutefois, les conséquences sont bénéfiques dans le cas où le fabricant intervient dès les prémices du projet tandis qu'elles peuvent être problématiques si le sujet est pris en main trop tard.

Assurer la conformité d'une substance à sa monographie est un élément nécessaire mais non suffisant pour assurer la qualité de cette substance. En effet, les analyses chimiques ou microbiologiques n'interviennent que ponctuellement dans le cycle de vie d'une matière et ne nous renseignent que de façon partielle sur la qualité de celle-ci. La qualité d'une substance doit être évaluée de façon plus globale et doit prendre en compte le respect des bonnes pratiques de fabrication. Cela, la DEQM l'a bien compris ; c'est pourquoi elle inspecte des sites de fabrication de substances détenant un CEP. Actuellement, la DEQM procède chaque année à une trentaine d'inspections. Dû à des phénomènes de délocalisation, la plupart des sites inspectés se situent hors de l'Europe, principalement en Inde et en Chine.

Au-delà du caractère scientifique de ces ouvrages, les pharmacopées sont au cœur d'enjeux économiques et commerciaux. En effet, elles sont essentielles à la libre circulation des médicaments au niveau mondial et sont en mesure d'influencer les décisions commerciales d'une entreprise. Leur portée est d'autant plus importante que de nombreux pays émergents accèdent au marché de l'industrie pharmaceutique. Cela engendre un besoin accru de disposer de référentiels qualité reconnus et harmonisés à l'échelle internationale. Aujourd'hui, les trois pharmacopées américaine, européenne et japonaise collaborent au sein du groupe de discussion des pharmacopées. Cette collaboration tend à s'élargir, pour exemple en 2017 la DEQM a signé des partenariats avec la pharmacopée chinoise et l'agence brésilienne de surveillance sanitaire.

Bibliographie

1. *Pharmeuropa* . **DEQM**. n°2, Septembre 1990, Vol. 2 .
2. **Combaz, Jacques**. *La pharmacopée*. s.l. : Université scientifique et médicale de Grenoble, 1985.
3. **Wassenberg, Birte**. *Histoire du conseil de l'Europe*. s.l. : Editions du conseil de l'Europe, 2013. pp. 51-53.
4. **Conseil de l'Europe**. STE 50 – Elaboration d'une pharmacopée européenne, 22.VII.1964. *DEQM*. [En ligne] 1964. <https://rm.coe.int/168006ff65>.
5. **DEQM**. bilan annuel de la DEQM - année fiscale 2016. *Edqm.eu*. [En ligne] 2017. https://www.edqm.eu/sites/default/files/rapport_annuel_edqm_2016.pdf.
6. **DEQM**. Resolution ResAP(2007)1 - Classification of Medicines as Regards their Supply. *Edqm.eu*. [En ligne] 2007. https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectID=09000016805d6350.
7. **DEQM**. Règles de déontologie relatives aux travaux de la Pharmacopée Européenne - ROP/T (16) 2. *Edqm.eu*. [En ligne] https://www.edqm.eu/sites/default/files/pheur_commission-regles_de_deontologie_relatives_aux_travaux_de_la_pheur-novembre2016.pdf.
8. **DEQM**. Guide relatif aux travaux de la Pharmacopée Européenne PA/PH/SG (16) 86. [En ligne] https://www.edqm.eu/sites/default/files/pheur_commission-guide_relatif_aux_travaux_de_la_pheur-novembre2016.pdf.
9. **Dirk Leutner**. Finished product monograph containing chemically defined active substances. [En ligne] 2016. <https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/Finished%20products%20webinar%20February%202016.pdf>.
10. **DEQM**. Bilan annuel - année fiscale 2014. *Edqm.eu*. [En ligne] 2014. https://www.edqm.eu/sites/default/files/rapport_annuel_edqm_2014.pdf.
11. **Geeta Tirumalai & Angela Long**. United states Pharmacopoeial Convention: respecting the past, moving confidently into the future. [En ligne] <http://www.histpharm.org/ISHPWG%20USA.pdf>.
12. **USP Convention**. 2015-2020 USP BYLAWS. [En ligne] Avril 2015. <http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/about/convention-membership/2015-2020-bylaws.pdf>.

13. **USP Covention.** 2015-2020 USP Expert committees, Their Roles, and Expertise Required. [En ligne] Février 2015. <http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/expert-committees/usp-expert-committees-2015-2020-expertise-required.pdf>.
14. **USP Covention.** Rules and Procedures of the 2015-2020 council of experts. [En ligne] Février 2016. https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/about/policies-rules/2016-02-01_2015-2020_coe_rules_and_procedures-final.pdf.
15. **USP Council of Experts.** *Fostering Collaboration, Changing lives.* s.l. : US Pharmacopoeial convention, 2016.
16. **Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan.** [En ligne] 2015. <http://www.jpma.or.jp/english/parj/>.
17. **Japan Pharmaceutical Manufacturers Association.** INFORMATION ON JAPANESE REGULATORY AFFAIRS. *Pharmaceutical administration and regulation in Japan.* [En ligne] 2015. <http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2015.pdf>.
18. **Mayumi Shikano.** Japanese Pharmacopoeia - Present and future. *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA).* [En ligne] Mars 2015. <https://www.pmda.go.jp/files/000204337.pdf>.
19. **PMDA.** System of Establishing Japanese Pharmacopoeia . *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)* [En ligne] <https://www.pmda.go.jp/files/000218294.pdf>.
20. **PMDA.** Bilan annuel de la PMDA - année fiscale 2015. [En ligne] 2016. <https://www.pmda.go.jp/files/000214925.pdf>.
21. **Lodi, A.** European pharmacopoeia - reference standards. [En ligne] 2012. https://www.edqm.eu/sites/default/files/1710_1345_al_ph.eur_reference_standards.pdf.
22. **Japan, Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan.** Japanese Pharmacopoeia Reference Standards. [En ligne] Consulté en novembre 2017 <https://www.pmrj.jp/hyojun/html/frm031.php?lang=e>.
23. **USP.** USP website - USP reference standards. [En ligne] Consulté en novembre 2017. <http://www.usp.org/reference-standards>.
24. **Public Health committee - Council of Europe.** *Resolution AP-CSP (07) 1 - Certification of the suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia.* 2007.
25. **DEQM - Division Certification des Substances.** PA/PH/CEP (01) 1 , 10 R - TERMS OF REFERENCE. [En ligne] Septembre 2014. https://www.edqm.eu/medias/fichiers/cep_terms_of_reference_for_certification_of_suitability_paphcep_01_1_10r.pdf.

26. **EMA.** Guideline on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier. [En ligne] Février 2005.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002813.pdf.
27. **DEQM.** Content of the dossier for chemical purity and microbiological quality. *Edqm.eu*. [En ligne] 2015.
https://www.edqm.eu/sites/default/files/cep_content_of_the_dossier_for_chemical_purity_microbiological_quality_september_2015.pdf.
28. **DEQM - Division Certification des Substances.** Management of applications for new certificates of suitability and request for revision or renewal of CEP (PA/PH/CEP (13) 110, 1R). [En ligne] Août 2015.
https://www.edqm.eu/sites/default/files/cep_content_of_the_dossier_for_chemical_purity_microbiological_quality_september_2015.pdf.
29. **DEQM.** Technical guide for elaboration of monographs 7th edition. *Edqm.eu*. [En ligne] 2015.
https://www.google.fr/search?q=Technical+guide+for+elaboration+of+monographs+7th+edition&rlz=1C1CHBD_frFR740FR741&oq=Technical+guide+for+elaboration+of+monographs+7th+edition&aqs=chrome..69i57.982j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8.
30. **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.** 2005. *VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY Q2 (R1)*.
31. **Karen Russo.** USP monograph development process and compendial updates. [En ligne] 2008. http://www.asqlongisland.org/seminars/2008_11-06_USP_Mghs_Russo_ASQ_LI_Conf.pdf.
32. **DEQM.** Elaboration de la pharmacopée européenne. [En ligne] 2013.
https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/nouveau_procedure_4_processus_elaboration_d_une_monographie_mis_a_jour_sept_2013.pdf
33. **WHO.** Working document QAS/11.453/Rev.8. [En ligne] 2017.
http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/index_of_pharmacopoeias_2017.pdf.
34. **DEQM - Pharmeuropa volume 22.** Procédure de travail du groupe de discussion des pharmacopées. *Edqm.eu*. [En ligne] Octobre 2010.
https://www.edqm.eu/medias/fichiers/Procedure_de_travail_du_GDP.pdf.

Annexes

Annexe 1 – Liste des groupes d'experts et des groupes de travail de la pharmacopée européenne



GROUPS OF EXPERTS

1	Microbiology	Microbiologie Produits biologiques et biotechnologiques
6	Biological and Biotechnological products	
6B	Human blood and blood products	Sang humain et produits du sang
7	Antibiotics	Antibiotiques
9	Inorganic chemistry	Chimie inorganique
9G	Medicinal gases	Gaz médicinaux
10A	Organic chemistry - Synthetic semi-synthetic products	Chimie organique - Produits produits synthétiques et semi-synthétiques
10B	Organic chemistry - Synthetic semi-synthetic products	Chimie organique - Produits produits synthétiques et semi-synthétiques
10C	Organic chemistry - Synthetic semi-synthetic products	Chimie organique - Produits produits synthétiques et semi-synthétiques
10D	Organic chemistry - Synthetic semi-synthetic products	Chimie organique - Produits produits synthétiques et semi-synthétiques
11	Organic chemistry - Natural, semi-synthetic and synthetic products	Chimie organique – produits naturels, synthétiques et semi-synthétiques
12	Dosage forms and dosage form methods	Galénique Drogues végétales et préparations à base de drogues végétales
13A	Herbal drugs and Herbal drug products	Drogues végétales et préparations à base de drogues végétales
13B	Herbal drugs and Herbal drug products	Drogues végétales et préparations à base de drogues végétales
13H	Fatty oils and derivatives, polymers	Huiles grasses et dérivés, polymères
14	Radiopharmaceutical preparations	Composés radioactifs
15	Human vaccines and sera	Vaccins et sérums pour usage humain
15V	Veterinary vaccines and sera	Vaccins et sérums pour usage vétérinaire
16	Plastic materials, plastic containers and closures	Matières plastiques, récipients et fermetures en matière plastique
P4	Procedure 4	Procédure 4

WORKING PARTIES

ALG	Allergens	Allergènes
BET	Bacterial endotoxins test	Essai des endotoxines bactériennes
CE	Capillary electrophoresis	Electrophorèse capillaire
CEL	Cellulose ethers	Ethers de cellulose
CLAR	Clarity and degree of opalescence of liquids	Limpidité et degré d'opalescence des liquides
CND	Conductivity	Conductivité
COL	Colour instrumental	Détermination instrumentale de la coloration
CRB	Carbohydrates	Hydrates de carbone
CRP	Production and compounding of radiopharmaceutical preparations	Préparation des composés radiopharmaceutiques

**Liste des textes adoptés à la session
de juin 2017 de la
Commission européenne de Pharmacopée**

NOUVEAUX TEXTES

MONOGRAPHIES

Préparations homéopathiques

Calcarea fluorica pour préparations homéopathiques (2996)

Succinicum acidum pour préparations homéopathiques (2824)

Monographies

Défériprone (2236)

Fipronil pour usage vétérinaire (2869)

Lacosamide (2992)

Mométasone (furoate de) monohydraté (2858)

Raltégravir (comprimés à croquer de) (2939)

Raltégravir (comprimés de) (2938)

Zolmitriptan (2737)

TEXTES RÉVISÉS

CHAPITRES GÉNÉRAUX

2.2.7. Pouvoir rotatoire

2.4.20. Dosage des impuretés élémentaires

3.2.9. Fermetures en caoutchouc pour récipients destinés aux préparations parentérales aqueuses, aux poudres et aux poudres cryodesséchées

4.1. Réactifs, solutions étalons et solutions tampons

5.4. Solvants résiduels

5.12. Etalons de référence

MONOGRAPHIES

Monographies générales

Préparations pharmaceutiques (2619)

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

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

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

**De ne jamais oublier** ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

---

**UNIVERSITE DE POITIERS**  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**  
**Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**  
**Année de la Soutenance : 2017**

---

**Nom – Prénom(s) :** Alice BENOIT

**Titre de la thèse :** Impact de l'évolution des pharmacopées pour une industrie de santé.  
Exemple des pharmacopées américaine, européenne et japonaise.

---

**Résumé de la thèse :**

Les pharmacopées sont des ouvrages officiels nécessaires au contrôle qualité des substances pharmaceutiques. Les pharmacopées, par leur pouvoir juridique, doivent répondre aux exigences des autorités de santé mais elles doivent également tenir compte des besoins des industriels afin de mettre en place des normes qualité cohérentes avec les pratiques scientifiques actuelles. Pour cela, elles sont amenées à évoluer au fur et à mesure des progrès technologiques.

Dans cette thèse, la première partie présente les pharmacopées américaine, européenne et japonaise, définit leur organisation ainsi que leur mode de fonctionnement. Elle décrit également l'établissement des substances de référence, nécessaires à la mise en œuvre des monographies par un laboratoire, et présente la procédure de conformité à la pharmacopée européenne. La seconde partie décrit les mécanismes de révision des monographies de principes actifs pour chacune des trois pharmacopées et évalue les impacts pour un site industriel. Elle s'intéresse également au processus d'harmonisation des pharmacopées, qui représente un enjeu majeur pour faciliter les échanges internationaux et les pratiques industrielles.

---

**MOTS CLES : Pharmacopée – Etat de l'art - Industrie pharmaceutique – Monographie - Principe actif – Réglementation – Qualité – Méthodes d'analyse**