# CHAPITRE I

# Cadre général de l’analyse et le contrôle des médicaments

# Introduction générale

Plusieurs catégories de médicaments non conformes existent: **malfaçons**, **contrefaçons** et **produits dégradés.**Or, l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 25% des médicaments utilisés dans les pays en voie de développement sont de faux médicaments ou sont de qualité inférieure, et que 5% des antibiotiques vendus dans le monde sont des contrefaçons.

Divers facteurs en favorisent la circulation, nous retiendrons : les problèmes d’accessibilité aux médicaments favorisant l’émergence des marchés parallèles, la libéralisation du commerce international et l’absence de législation efficace tant au niveau national qu’international pour protéger la qualité des médicaments.

Parmi les médicaments Contrefaits découverts, de nombreux cas ont montré des effets nocifs pour la santé. Leurs conséquences en termes de santé publique expliquent qu’un certain nombre de pays, encouragés par l’O.M.S., ont mis en place un Laboratoire National de Contrôle de Qualité des Médicaments afin de s’assurer de la qualité de ces médicaments. Or, faute de moyens, ce dernier ne peut procéder au contrôle de tous les lots circulants.

* 1. **Définitions des notions de base**

Un médicament n’est pas une simple mixture d’ingrédients chimiques, c’est un produit dynamique, c’est à dire que sa couleur, sa consistance, son poids et parfois son identité chimique peuvent varier entre le moment où il est fabriqué et le moment où il est consommé. «son équilibre complexe exige une approche totalement professionnelle et responsable (… )». Cette approche est dite « ***qualité*** ».

**1.2.1. Médicament**

En France, le médicament est officiellement défini par le code la santé publique (CSP) par l’article L.5111-1 : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

En médecine, il désigne toute substance ayant le potentiel de prévention ou de guérison d’une maladie ou d’amélioration du bien-être physique ou mental ; en pharmacologie, cela désigne tout agent chimique qui modifie les propriétés biochimiques ou des processus physiologiques de tissus ou d'organismes.

**Terminology and Information on Drugs**

**Drug overview**

**1.2.2. Contrefaçon des médicaments**

Mais définissons plus précisément la contrefaçon des produits de santé. En 1992, s’est tenue à Genève la première réunion internationale sur les médicaments contrefaits, organisée conjointement par l’OMS et la Fédération Internationale de l’Industrie de Médicament (FIIM). Les participants se sont mis d’accord sur la définition suivante : « Un médicament contrefait est un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d’une étiquette n’indiquant pas son identité et/ou sa source véritable. Il peut s’agir d’une spécialité ou d’un produit générique, et parmi les produits contrefaits, il en est qui contiennent les bons ingrédients ou de mauvais ingrédients, ou bien encore pas de principe actif et il en est d’autres où le principe actif est en quantité insuffisante ou dont le conditionnement a été falsifié. » [9].

Ainsi, en 2010, le Groupe spécial international anti-contrefaçon de produits médicaux (IMPACT en anglais), groupe de travail sous l’égide de l’OMS, a proposé une définition plus précise [10]. Celle-ci est rédigée comme suit : « Un produit médical est contrefait lorsqu’il y a une fausse représentation de son identité et/ou de sa source. Cela s’applique au produit, à son conditionnement ou à toute autre information concernant l’emballage ou l’étiquetage. La contrefaçon peut s’appliquer à des spécialités ou à des produits génériques. Les produits contrefaits peuvent être des produits contenant les bons ingrédients/composants ou de mauvais ingrédients/composants, pas de principe actif ou un principe actif à des doses trop faibles ou trop fortes, ou encore des produits dont le conditionnement a été falsifié. »

**La contrefaçon des produits de santé dans le monde : moyens de lutte et implication du pharmacien d’officine**

**La contrefaçon des médicaments : les mesures de lutte européennes appliquées aux produits finis pour un laboratoire pharmaceutique fabricant et exploitant Thomas Rochelle La contrefaçon des médicaments : les mesures de lutte européennes appliquées aux produits finis pour un laboratoire pharmaceutique fabricant et exploitant Thomas Rochelle**

**1.2.3. Stabilités des médicaments**

Définition Selon l’Internationale Conférence on Harmonisation l’ICH¬ L’aptitude d’un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiés, pendant toute sa durée de validité Cette stabilité dépend, d'une part, de facteurs environnementaux température, humidité relative et lumière, d'autre part, de facteurs liés au produit comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient-fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement**.3**

**Etude de stabilité d’un produit fini dans les conditions accélérées et réelles**

* + 1. **Le contrôle**

Le mot « contrôle » peut être utilisé dans le sens de ***vérification*** ou dans celui de ***maitrise.*** Donc faire un contrôle consiste à mesurer, examiner, essayer, étalonner une ou plusieurs caractéristiques d'un produit ou service et de les comparer aux exigences spécifiées en vue d'établir leur conformité.

* + 1. **La qualité**

La qualité, selon :

* L’association américaine des fabricants de produits pharmaceutiques : « c’est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, à l’activité et à l’acceptabilité du produit».
* l’Association Française de Normalisation (AFNOR), est l’aptitude d’un produit ou d’un service à satisfaire les besoins de l’utilisateur.
* La définition donnée par ISO (International Standard Organisation) est: « ensemble des propriétés et caractéristiques d’un produits ou service qui lui confèrent l’aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites »
  + 1. **La qualité d'un médicament**

La qualité d'un médicament constitue l'un des critères permettant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Pour être autorisé sur le marché, un médicament doit répondre à trois critères : la qualité, la sécurité et l’efficacité. Ces critères sont évalués par les autorités de santé lors de l’examen du dossier d’AMM.

La qualité du médicament est attestée par des données chimiques et pharmaceutiques,• comme la pureté, le dosage, la stabilité et la caractérisation de la substance active et des excipients.

La sécurité est évaluée par des études toxicologiques, qui permettent de démontrer• l’innocuité du médicament.

Enfin, l’efficacité du médicament est démontrée lors d’essais cliniques sur des• patients, en le comparant à un placebo ou à un comparateur.

Ces trois critères sont indispensables pour assurer une bonne prise en charge des patients, et maintenir une confiance des malades envers leurs traitements.

**La contrefaçon des produits de santé dans le monde : moyens de lutte et implication du pharmacien d’officine**

Le dossier complet de demande d’AMM comprend quatre parties :

* Pharmaceutique (galénique et analytique)
* Toxicologique
* Pharmacologique
* Clinique

Le premier, le dossier pharmaceutique, à pour objectif de définir l’évaluation pharmaceutique qui a pour but de s’assurer la qualité pharmaceutique.

La qualité pharmaceutique porte sur (la fabrication, le conditionnement et les contrôles):

* L’origine, la composition qualitative et quantitative des principes actifs et des excipients, les méthodes de synthèse chimique ou les procédés d’extraction et de purification à partir de matériels biologiques.
* Description du procédé de fabrication et de mise en forme pharmaceutique.
* Les méthodes de contrôle à tous les stades de fabrication, la qualité des matières premières la nature et la teneur maximale des impuretés.
* Les méthodes de Contrôles effectués sur les produits finis
* Description des conditions de conservation, la péremption (la stabilité du produit est déterminée par des essais de vieillissement accélérés en conditions extrêmes ou en vraie grandeur) et du mode d’administration.
* Le conditionnement.

Lorsqu’on parle de la « qualité du médicament », il s’agit souvent de la vérification de la conformité à des exigences figurant dans le dossier d’AMM ou la pharmacopée, la vérification étant généralement suivie d’un tri entre entités conformes et non conformes.

* + 1. **Le Contrôle de la qualité (CQ)**

**« R**eprésente l’ensemble des techniques et des activités qui sont utilisées pour répondre aux exigences en matière de qualité »

*Contrôler la Qualité  d’un médicament*c.-à-d.faire des tests - en laboratoire- d’échantillons de médicaments comparés à des références de qualité reconnue.

Le Contrôle de la qualité couvre toutes les mesures prises, à savoir définition des spécifications, échantillonnage, tests, contrôle analytique, pour faire en sorte que les matières premières, les produits intermédiaires, les matériaux d’emballage et les produits pharmaceutiques finis soient conformes aux spécifications fixées pour l’identification, le dosage, la pureté et d’autres caractéristiques.

* **L'objectif principal du contrôle de qualité**
* D’étudier les normes pour les propriétés du produit ;
* D’évaluer les résultats ;
* Rejeter les produits qui n'atteignent pas les normes.
  + 1. **Assurance Qualité (AQ)**

L’assurance de la qualité des médicaments est un large concept qui couvre tout ce qui peut influencer la qualité du produit. Elle regroupe toutes les mesures prises pour garantir qu’un médicament est sûr, efficace, de bonne qualité et acceptable pour le patient (depuis l’étape de sa mise au point jusqu’à son utilisation par le patient). C.-à-d. assurer qu’un produit est conforme aux spécifications et aux normes existantes de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Elle s'applique à la fois à la qualité des produits proprement dits et à toutes les activités et services qui pourraient influer sur la qualité. Grâce à l’AQ, on vérifie que les produits pharmaceutiques présentent toutes les propriétés requises pour l’emploi prévu.

Principales sources de contamination ou altération des médicaments ;

Principaux référentiels (pharmacopées, directives ICH, les BPF) ;

Organisation générale des systèmes de contrôle des médicaments (acteurs nationaux et internationaux, défis posés par le commerce international et la contrefaçon des médicaments…) ;

Exemples de monographies de principes actifs.

**TYPES DE STABILITE des médicaments**

**Chimique:** teneur en principe actif (95-105%)

**Physique:** aspect, goût

**Microbiologique:** contamination, prolifération

**Thérapeutique:** effet thérapeutique inchangé

**Toxicologique:** pas d’augmentation de la toxicité (produits de dégradation)

**STABILITE ET CONSERVATION DES MEDICAMENTS Dr Caroline Fonzo-Christe, Dr Bertrand Guignard Pharmacie**

**Les principaux processus de dégradation des médicaments**

Les principaux processus de dégradation sont **l’hydrolyse**, **l’oxydation** et **la photodégradation**, **Sept grands facteurs** peuvent influencer la stabilité d’une molécule, seuls ou en combinaison. Il s’agit de

* **L’humidité** qui peut provoquer l’hydrolyse de certains principes actifs, ou• favoriser la contamination microbienne
* **La température,** et surtout la chaleur, qui accélère tous les processus de• dégradation. D’une façon générale (avec beaucoup d’exceptions), la stabilité d’un principe actif (ou d’un médicament) suit la loi d’Arrhénius : lorsque sa température de conservation augmente de 10°C, sa durée de validité est réduite d’un facteur 2 ou 3.
* **La lumière,** susceptible de provoquer la formation de radicaux libres très• réactionnels (la **photodégradation)**
* **L’oxygène,** responsable de l’oxydation de certains principes actifs, avec• souvent apparition d’une coloration suspecte
* **L’acidité ou l’alcalinité** qui, selon les cas, se conjuguent avec l’humidité pour• accélérer l’hydrolyse ou l’oxydation de certaines fonctions chimiques
* **la présence de catalyseurs**, comme certains ions minéraux (métaux lourds),• qui accélèrent les phénomènes photolytiques et oxydatifs
* **La contamination microbienne** : les bactéries, levures et moisissures• prolifèrent aux dépens du substrat qu’elles colonisent, et la dégradation de ce substrat peut encore être accélérée par les enzymes synthétisés par ces microorganismes (exemple des pénicillinases).

Les deux principales voies de dégradation sont l’hydrolyse et l’oxydation.

**La conservation des médicaments Patrick Herné Chargé de cours Université de Liège**

**Principales sources d’altération ou de contamination des médicaments ;**

1. **CONTAMINATIONS :**

On entend par contamination « ***l’introduction non intentionnelle d’impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l’intérieur ou à la surface d’une matière première, d’un intermédiaire, ou d’une substance active, pendant la production, l’échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport*** » (BPF chapitre II).

La contamination entraine donc un défaut dans la qualité du produit fini ; ainsi, le médicament ne répond plus aux exigences essentielles du dossier d’AMM, à savoir : qualité, sécurité et efficacité. Tout au long de sa vie, **le médicament est exposé à plusieurs sources de contamination**. Afin d’apporter sur le marché un produit conforme aux exigences réglementaires, la contamination doit être maîtrisée par des moyens de lutte. Il existe plusieurs types de contamination :

**-** **contamination croisée** : d’un produit ou d’un composant par un autre

**- contamination particulaire,**

**- contamination microbiologique,**

**- contamination chimique.**

***1.1 Contamination croisée***

La contamination croisée ou « cross contamination » se définit comme étant ***l’introduction d’un produit (substance active, excipient, articles de conditionnements primaires et secondaires, produit semi-fini, etc.) dans une autre production pharmaceutique, de la matière première réceptionnée jusqu’au produit fini conditionné 10 .***

Selon les Bonnes pratiques de fabrication (N°2014/1 bis), la contamination croisée se définit comme 11 : - la « ***contamination d’un produit par un autre*** » (BPF partie I), ou encore - la « ***contamination d’une matière ou d’un produit par une autre matière ou par un autre produit*** » (BPF partie II).

On peut distinguer deux types de contamination croisée :

***La contamination successive :*** lorsque les équipements ne sont pas dédiés ; c’est-à-dire qu’un équipement est utilisé pour fabriquer plusieurs produits différents. Un résidu du précédent produit reste dans l’équipement et vient contaminer la fabrication suivante.

***La contamination simultanée :*** lorsque plusieurs produits différents sont• fabriqués de façon simultanée dans des zones proches. Le personnel et le matériel peuvent être à l’origine d’une telle contamination en transportant le produit d’une zone vers une autre, d’où l’intérêt de la maîtrise des flux.

Pendant la fabrication, « ***ce risque* de contamination croisée accidentelle a pour origine** ***la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs…*** » (BPF Chapitre 5.18). Ceci concerne essentiellement la contamination croisée lors de l’étape de mise en forme galénique du médicament (fabrication). ***On peut apparenter la contamination croisée ici comme la présence non visible à l’œil nu d’un produit étranger*** (ex : pollution par des poussières pharmaceutiques). **Cette définition concernant l’étape de fabrication**, est à compléter en ajoutant que le risque de **contamination croisée lors de l’étape de conditionnement notamment**, peut être un mélange de composants de lots différents. Cela concerne :

***Les articles de conditionnement :*** Les contaminations croisées peuvent concerner les AC primaires et secondaires. Par exemple, on retrouvera dans ce cas la présence d’une notice jointe à un produit ne lui correspondant pas, ou encore un étui renfermant un blister inadéquat.

***La documentation :*** Le dossier de lot est le document maître de la production d’un lot de médicament. Il retrace l’historique des étapes de fabrication et de conditionnement. La substitution ou le mélange d’une feuille du dossier du lot de médicament A avec une autre feuille du 13 dossier du lot de médicament B est considéré comme une contamination croisée. S’il est mis en évidence un problème dans un lot fabriqué lors de sa commercialisation, alors le dossier constitue l’unique source d’informations permettant d’enquêter.

***Les semi-finis (comprimés, gélules, capsules, solution vrac, …) :*** • Sur les lignes dites « non dédiées », un vide de ligne mal réalisé, entre deux productions de médicaments différents, peut laisser des gélules de l’ancienne production dans la trémie d’alimentation de la remplisseuse. Ces anciennes gélules se retrouveront mélangées aux gélules de la nouvelle production. Il est aisé de comprendre la gravité de ce type de contamination croisée.

***Le personnel :*** • Des vêtements mal adaptés peuvent permettre le relargage de particules de produits d’une production précédentes.

***1.2 Contamination particulaire***

La contamination particulaire ***concerne à la fois les particules inertes (fibres de vêtements, particules de matières premières, de matériels…) et les particules biologiques (cheveux, peau, débris végétaux et animaux…).*** En fait, la contamination particulaire ***représente toutes les substances qui n’entrent pas dans la composition du médicament***. La contamination particulaire est essentiellement véhiculée par l’air ambiant qui récupère les particules après contact avec les produits, le personnel, le matériel environnant. Les contaminants en suspension dans l’air, se déplacent plus ou moins librement et se retrouvent dans les gaz de production, les liquides, en mélange dans les poudres, sur les surfaces, etc. Ce type de contaminant est souvent qualifié de poussières. Le comptage des particules en suspension dans l’air, à l’aide d’un compteur de particules, permet de détecter ce type de contamination.

Pour une taille de particules données, il existe un nombre maximal de particules par unité de volume en fonction du classement de la zone de travail. 14

***1.3 Contamination microbiologique ou biocontamination***

Selon la norme ISO 14698-1 : 2003, la biocontamination est la « ***contamination d’une matière, d’un appareil, d’un individu, d’une surface, d’un liquide, d’un gaz ou de l’air par des particules viables***». La contamination microbiologique provient des organismes vivants tels que ***les levures, les moisissures, les bactéries et les virus*** qui dans des ***conditions qui leur sont favorables (température, humidité, pH, apport nutritif, etc.***) se développent et se multiplient rapidement pour coloniser des surfaces. Ces micro-organismes se fixent sur des particules qui elles-mêmes se déposent sur les surfaces des équipements et locaux. Par conséquent, plus l’environnement a une contamination particulaire élevée et plus il présente un risque élevé de contamination microbiologique.

Ces microorganismes peuvent être ***détectés et quantifiés par des techniques de microbiologie (empreinte sur support gélosé, frottis,…).***

***1.4 Contamination chimique***

L’origine de la présence d’un contaminant chimique dans un produit pharmaceutique est variée. La contamination chimique ***se fait par les substances actives, les excipients, les produits intermédiaires et les agents de nettoyage***. ***La plupart des contaminations chimiques ont pour origine une contamination croisée***. La contamination chimique croisée se définit comme le transfert d’une certaine quantité d’un médicament manipulé auparavant dans la préparation en cours de fabrication. Une substance active A devient contaminant lorsqu’elle est retrouvée dans un produit pharmaceutique B, cela peut provenir d’un nettoyage inefficace entre les deux produits A et B par exemple. Pour espérer détecter ces contaminants chimiques, des méthodes d’analyse sont utilisées en laboratoire de contrôle. Certaines méthodes d’analyse, certains essais de ces composés chimiques sont décrits dans les diverses pharmacopées. Ces contaminants font l’objet d’un suivi quantitatif car il est possible de calculer des critères d’acceptation pour chaque type de contaminants chimiques.

Néanmoins, tous les contaminants chimiques ne seront pas détectés. 15 2.

Relation source / vecteur / récepteur de contamination croisée La contamination croisée résulte de la relation directe ou indirecte entre ces trois éléments formant un triangle de la contamination : sources, vecteurs et récepteurs 12 , comme représenté dans la figure 1 ci-dessous.

**Figure 1 : Triangle de la contamination**

Cette relation est au cœur des mécanismes qui génèrent les phénomènes de contamination croisée. Celle-ci est issue d’interactions plus ou moins complexes, sachant que ces notions ne sont pas figées mais plutôt interactives.

**2.1 Les sources Les sources de contamination croisée** sont les matières étrangères à la composition du produit fini en cours de fabrication, mais provenant d’une autre production sur le site. Cela peut être des matières premières (substances actives ou excipients), ou des produits semi-finis. Les matières premières (substances actives et excipients) peuvent se répartir en plusieurs catégories selon leur pouvoir contaminant 12 : contaminant critique : substance très active et toxique• On cite certains produits biologiques, produits sensibilisants à faible dose. Ces produits sont susceptibles d’engendrer des effets indésirables à dose très faible. contaminant majeur :• Ces produits peuvent engendrer également des effets indésirables mais à dose plus élevée. Plus particulièrement, ce sont des produits susceptibles de provoquer des interactions médicamenteuses. contaminant mineur : substance dénuée de toxicité, n’altérant pas les• caractéristiques, ni la stabilité du médicament.

**2.2 Les vecteurs** Les vecteurs sont les supports ou moyens susceptibles de véhiculer la contamination d’un produit à un autre. Ils comprennent : le personnel évoluant dans les ateliers, via les tenues de travail ou directement à• la surface corporelle exposée, le matériel via le transfert d’une zone à une autre, via un défaut de nettoyage,• les emballages : contenants de matières premières et pollution des AC primaires,• l’air ambiant : vecteur essentiel de contamination croisée par les pulvérulents,• les fluides : eau et gaz.•

**2.3 Les récepteurs** De la même manière que les sources peuvent se distinguer par leur pouvoir contaminant, les récepteurs peuvent se distinguer par leur sensibilité à la contamination : selon l’état d’avancement dans le processus de fabrication : un produit• intermédiaire est généralement plus sensible qu’un produit vrac, selon la finalité du médicament fabriqué : mode d’administration, objectif• thérapeutique, sensibilité du patient, etc, selon la stabilité ou la compatibilité des substances actives avec les agents• contaminants. Les efforts et les moyens à déployer pour maîtriser la contamination croisée sont fonction du niveau de garantie de non-contamination recherchée. Une des premières étapes pour analyser le risque de contamination croisée est donc de procéder à l’étude des caractéristiques des produits manipulés sur le site industriel.

**Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique Camille Tréhel**

**Les fabricants peuvent, dans une certaine mesure, améliorer la stabilité des substances** plus sensibles en optimalisant la formulation galénique par différentes astuces :

* utiliser des poudres lyophilisées à reconstituer au moment de l’utilisation ;
* ajuster le pH des solutions à une valeur appropriée ;
* conserver au frais pour ralentir la vitesse de dégradation et prolonger la date limite d’utilisation ;
* ajouter des antioxydants pour éviter ou ralentir les phénomènes d’oxydation ;
* utiliser des flacons opaques ou colorés pour protéger de la lumière ;
* placer un dessiccateur dans l’emballage pour conserver au sec ;
* développer de nouveaux matériaux de conditionnement pour éviter les phénomènes d’adsorption.

**L’hydrolyse** L’hydrolyse est la voie de dégradation préférentielle de toute une série de fonctions chimiques, comme les esters, les amides, les lactones, les lactames…On l’observe surtout en milieu alcalin, mais certaines molécules s’hydrolysent déjà en milieu neutre (c’est-à-dire en solution dans l’eau ou si l’humidité ambiante est élevée) ou acide

**CONSERVATION DES MEDICAMENTS Stabilité et dates limites d’utilisation**

**Conservateurs antimicrobiens** Phénol et dérivés (Parabènes) Alcools Biguanides (Chlorhexidine) Ammoniums quaternaires (Benzalkonium) Ne pas prélever plusieurs fois dans un flacon Réfrigération si pas contre-indiqué

**STABILITE ET CONSERVATION DES MEDICAMENTS Dr Caroline Fonzo-Christe, Dr Bertrand Guignard Pharmacie**

**La conservation des médicaments Patrick Herné Chargé de cours Université de Liège**

Les principaux processus de dégradation sont **l’hydrolyse**, **l’oxydation** et **la photodégradation**, les responsables de ces phénomènes étant l’eau (y compris l’humidité), l’oxygène, la lumière et la température.

**CONSERVATION DES MEDICAMENTS Stabilité et dates limites d’utilisation**

**Principaux référentiels (pharmacopées, directives ICH, les BPF) ;**

La réglementation sur le contrôle des médicaments et les activités dédiées aux agences réglementaires, ont connu une avancée au fil du temps malheureusement suite à des événements dramatiques en relation avec des médicaments, tels que les empoisonnements au di-éthylène glycol aux Etats Unis, ou encore plus connu, la catastrophe du Thalidomide.

Auparavant, quelques lois, essentiellement fiscales, ont poussé les industriels à faire connaître la formule des médicaments qu'ils commercialisaient, mais il n'existait aucun contrôle obligatoire du produit préalablement à sa mise sur le marché.

**Drame du di-éthylène glycol**

Aux Etats-Unis, depuis 1906 la Food and Drugs Act est en vigueur, qui est une loi interdisant le commerce entre États de nourriture frelatée et mal étiquetée et des médicaments. Une vingtaine d'années plus tard, il est certain que les modalités de cette loi ne sont plus d'actualité, mais ce qui doit la remplacer engendre beaucoup de désaccord au sein des politiques Américains, ce qui amène en 1937, le parlement à bloquer cette nouvelle loi, bien que la plupart des arguments ont été résolus. Malheureusement, c'est en 1937 que plus de 100 personnes vont mourir après avoir utilisé un médicament (un élixir de Sulfanilamide) contenant du di-éthylène glycol.

C'est suite à cet incident, en 1938, que la Federal Food, Drug and Cosmetic Act, qui est le début du fondement de la FDA est adoptée et exige que la sécurité du produit doivent être prouvée pour que celui-ci puisse être commercialisé, à l’époque, le statut n’exigeait pas de preuve d’efficacité(17).

**Drame du Thalidomide**

Une autre catastrophe, qui a eu une influence au niveau mondial sur l'avancée de la réglementation, est celle du Thalidomide. Ce médicament était utilisé comme sédatif et antinauséeux, notamment chez les femmes enceintes, mais il s'est avéré qu'il y avait des effets tératogènes. Ces effets secondaires ont eu pour conséquences la malformation de 10000 à 20000 bébés à travers le monde durant les années 1960 (18).

**Pharmacopée**

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit : les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant, les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle. L’ensemble des critères permettant d’assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies. Ces textes font autorité pour toute substance ou formule figurant dans la pharmacopée: ]4[ils constituent un référentiel opposable régulièrement mis à jour . Il existe plusieurs pharmacopée : Pharmacopée Américaine (ou USP), Pharmacopée Japonaise (ou JP), Pharmacopée Européenne ainsi que la Pharmacopée Britannique (BP), Brésilienne, Indienne, ]5[…etc. L’Algérie est un membre observateur de la pharmacopée européenne

**Monographie**

Monographies générales et spécifiques. Les normes de la Pharmacopée Européenne sont présentées sous forme de monographies générales ou spécifiques. L’élaboration de ]5[monographies générales s’est considérablement développée depuis quelques années . Toutes les substances actives et tous les excipients décrits dans la Pharmacopée ]6[Européenne sont soumis aux dispositions de la monographie générale . L’ensemble de spécifications fuguèrent dans les monographies sont les suivants : a) Titre. b) Définition. c) Caractères. d) Identification. e) Essai. f) Dosage. ]4[

**Analyse qualitative et quantitative de l’IBUPROFENE dans différentes formulations pharmaceutiques comprimées et**

**Bonnes** **Pratiques de Fabrication**

Les BPF, sont "l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi" (23).

C'est à la suite du scandale du Thalidomide que ces BPF sont arrivées. Elles ont été créées en 1963 par la FDA aux Etats-Unis. A partir de 1969, l'OMS recommande fortement l'application des BPF par l'industrie pharmaceutique. En France, ce n'est qu'en 1978 que l'on voit apparaitre la notion de BPF, mises en place via une instruction ministérielle, sous forme d'un guide: "Les pratiques de bonnes fabrication". Une seconde édition de ce guide voit le jour en 1985 et s'intitule "Les bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques", qui ne sont que des recommandations. En 1989, Un guide Européen est établi, il sera appliqué en France en 1992. A ce moment ce ne sont plus des recommandations de pratiques, mais des obligations de mise en oeuvre des pratiques.

Depuis cette période, les BPF n'ont cessé d'évoluer du fait de l’évolution des pratiques, des processus industriels, de l’intégration de nouvelles technologies et de l’amélioration continue.

Les BPF Actuelles, sont organisés en 4 parties (23):

 Lignes directrices générales liées à la fabrication des médicaments à usage humain.

 Lignes directrices générales liées à la fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments

 Documents relatifs aux BPF (ICH Q9, ICH Q10 et Exigences internationales harmonisées pour la certification d’un lot) dont l'application reste facultative.

 19 lignes directrices particulières (pour les médicaments stériles, radiopharmaceutiques, des gaz médicaux…)

Les BPF établissent les exigences nécessaires au niveau du système de qualité pharmaceutique, du personnel, des locaux et du matériel, de la documentation, de la production, du contrôle de la qualité, des activités externalisées, des réclamations et des rappels, et des auto-inspections, qui permettent de maitriser le processus de fabrication, son organisation, son contrôle et son environnement.

Les BPF ont force de loi et contraignent les fabricants, les entreprises de transformation et les conditionneurs de médicaments, de matériel médical, d'aliments et de sang à prendre des mesures visant à garantir la sûreté, la pureté et l'efficacité de leurs produits, et ce de façon proactive. Les réglementations liées aux bonnes pratiques de fabrication exigent la mise en place d'une approche de la fabrication tournée vers la qualité, afin de permettre aux entreprises de minimiser ou d'éliminer les cas de contamination, les méprises et les erreurs.

**Les BPF peuvent être résumées en 10 principes (24):**

 ÉCRIRE les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.

 SUIVRE scrupuleusement procédures et instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.

 RENSEIGNER en temps réel et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité. Toute déviation aux procédures ou modes opératoires doit être enregistrée de façon détaillée et examinée. Toute modification ou erreur doit être justifiée, datée et signée.

 PROUVER que nos systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.

 INTÉGRER les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.

 EFFECTUER LA MAINTENANCE des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.

 DÉVELOPPER ET DÉMONTRER clairement les compétences au poste de travail.

 PROTÉGER les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d’hygiène.

 CONSTRUIRE LA QUALITÉ dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l’emballage, l’étiquetage…

 PLANIFIER et EFFECTUER régulièrement des AUDITS afin d’assurer la conformité aux BPF et efficacité du système qualité et permettre son amélioration.

La finalité des BPF est d'effectuer la fabrication d'un médicament par des personnes qualifiées, dans un environnement adéquat, de manière reproductible, pour obtenir un médicament de qualité donc sûr et efficace.

Aujourd'hui tous les laboratoires pharmaceutiques sont obligés de répondre aux BPF pour pouvoir fabriquer un médicament. En plus de toutes les exigences nécessaires à l'application des BPF, depuis 2014, un nouveau concept a fait son apparition, il s'agit de celui de management de la qualité qui fait désormais partie intégrante des BPF. Elles conseillent fortement de mettre en place un système de management de la qualité et une gestion des risques. Pour cela, il faut appliquer des lignes directrices issues de l'International Conference on Harmonization.

**International Conference on** **Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use**

Les documents ICH, sont des lignes directrices divisées en plusieurs thèmes, qui sont spécialement dédiées à l'industrie pharmaceutique (25).

Le point de départ de l'International Conference on Harmonisation, est le drame du Thalidomide dans les Années 1960. C'est à ce moment qu'il y a eu une arrivée massive de nouvelles lois, de nouvelles réglementations, de nouvelles procédures propres à chaque pays pour renforcer la sureté, la qualité et l'efficacité des médicaments. Au même moment, l'industrialisation et la commercialisation des médicaments se faisaient de manière mondiale.

L'industrie a donc décidé qu'il était nécessaire d'harmoniser les pratiques, les réglementations du fait des trop grandes divergences existant entre les pays.

L'ICH à réellement vu le jour en 1990. C'est grâce à l'Union Européenne, qui dès 1980 a décidé d'établir un marché unique pour l'Europe. Lors de cette conférence internationale en 1990, les discussions se font entre l'Europe, les Etats-Unis et le Japon, et ont pour but de délimiter les termes et les thèmes qu'il faut harmoniser. Il en est ressorti 3 thèmes, qui sont l'efficacité, la sureté et la qualité du médicament, qui sont les 3 principaux critères d'une autorisation de mise sur le marché. Par la suite, des lignes directrices multidisciplinaires ont vu le jour.

Aujourd'hui, les lignes directrices de l'ICH sont toujours organisées en 4 grands thèmes:

 ICH Q  International Conference on Harmonization Quality: 12 lignes directrices

 ICH S  International Conference on Harmonization Security: 11 lignes directrices

 ICH E  International Conference on Harmonization Efficacity: 18 lignes directrices

 ICH M  International Conference on Harmonization Multidisciplinary: 8 lignes directrices

Ces lignes directrices ont pour but de faciliter les pratiques et de les harmoniser entre les pays. Par exemple, l'ICH M4 a permis d'harmoniser le dossier à mettre en place pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché (obligatoire pour un médicament) et ainsi faciliter sa revue par les autorités réglementaires dans lequel l'AMM est demandée.

Le CTD est organisé en 5 modules qui regroupent tous les aspects et toutes les preuves que le médicament est de qualité, efficace, et sûr pour être mis sur le marché.

****

**Figure 10: le triangle CTD (26)**

On peut également citer l'ICH Q9 "quality risk management", que les BPF conseillent fortement d'appliquer afin de minimiser les risques qualité durant tout le processus de fabrication grâce aux outils de gestion de risques qui y sont expliqués.

Les BPF recommandent également l'ICH Q10 "*pharmaceutical quality system*" qui décrit un modèle à appliquer pour obtenir un système de management de la qualité efficace, qui augmente l'assurance d'obtenir un médicament de qualité. !

Bien qu'il soit fortement conseillé d'appliquer les lignes directrices de l'ICH, elles ne sont en aucun cas obligatoires, ce sont seulement des éléments d'aide, des guides, et rien ne prouve qu'elles sont appliquées au sein d'un établissement pharmaceutique.

Contrairement aux lignes directrices décrites dans les normes de l'International Standarization Organization, qui elles amènent à l'obtention d'un cerificat.

**LA QUALITE ET SON MANAGEMENT EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : S’IMPOSER UN CADRE RESTRICTIF OU PLUTÔT S’OUVRIR A DE NOUVEAUX HORIZONS ?**

**Organisation générale des systèmes de contrôle des médicaments الهيئة العامة لأنظمة مراقبة الأدوية**

**Acteurs nationaux الجهات الوطنية**

Quels sont les intervenants nationaux ?

Les principales institutions sont:

1. MSPRH: Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

2. ANPP: Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques.

3. LNCPP: Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (Alger-

Oran-Constantine)

D’autres entités peuvent aussi intervenir telles que l’ONML pour la métrologie.

1. **Les principaux acteurs du marché national du médicament**

En plus des autorités régulatrices, plusieurs acteurs interviennent sur le marché du médicament. Parmi ces acteurs, on peut citer : les intervenants du secteur public, les producteurs et importateurs privés, les grossistes répartiteurs et, enfin, des officines privées en charge de la distribution de détail.

**2.1. Les intervenants du secteur pharmaceutique public** Le secteur pharmaceutique public est actuellement quasi absent, il ne reste de ce secteur que l’entreprise SAIDAL et ses filiales présentes sur le segment production, les officines publiques qui ont pour rôle de délivrer gratuitement une liste de médicaments financés par la caisse nationale d’assurances sociales (CNAS) aux démunis et/ou aux malades chroniques ayant un très faible revenu et la Pharmacie centrale des hôpitaux (PCH) qui a été mise en place pour coordonner et rationaliser les programmes d’approvisionnement des hôpitaux publics (Zerhouni & El Alami El Fellousse, 2015, p. 21). Pour le segment distribution de gros, représenté par Digromed qui a repris, à partir de 1997, le réseau des anciennes entreprises publiques importatrices, celui-ci a été dissout en 2009. De même, le segment distribution de détail représenté par l’entreprise Endimed, à qui a été confiée la gestion du réseau des anciennes officines pharmaceutiques publiques, a connu le même sort puisque l’entreprise Endimed, a été également dissoute et a cédé ses officines au profit de pharmaciens diplômés.

**2.2. Les producteurs et importateurs privés** De 1963 jusqu’en 1990, le marché du médicament relevait exclusivement du monopole de l’Etat. A partir de 1990, le monopole de l’Etat est supprimé, l'investissement privé dans ce secteur est encouragé et s'étend à l'importation, à la distribution de gros, à la promotion et, en partie à la production. Ainsi que plus d’une centaine d’importateurs seront agréés par les autorités sanitaires au début des années 1990. Le nombre d'importateurs privés est estimé à 124 en 2017 (Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, 2018) contre 44 en 2004, 62 en 2002 (Snoussi, Z, 2012, p. 24). Par ailleurs, le nombre d'unités de production privées a connu la même tendance et ne cesse d’évoluer.

**2.3. Les grossistes répartiteurs privés** Les grossistes assurent la disponibilité des produits pharmaceutiques issus de l’importation et de la production locale à travers l’ensemble du territoire national en approvisionnant les pharmacies d’officine (Conseil National de l’Ordre des Pharmaciens, 2008, p. 16). En 2016, on recense environ de 150 grossistes agréés par les services du Ministère de la Santé (Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, 2018).

**2.4. Les officines privées** Au cours des dernières années, le nombre des officines pharmaceutiques privées a connu une augmentation considérable. Il passe de 1 936 officines privées recensées en 1991 à 10 516 en 2017 (Office National des Statistiques, 2018, p. 22). Cet accroissement du nombre de pharmacies privées reflète une croissance de la consommation de médicaments, liée notamment à un approvisionnement plus sûr du marché en médicaments.

**2.5. Les administrations de tutelle et de régulation** Comme tout marché, le marché algérien des médicaments est régulé par plusieurs services administratifs ayant une véritable influence sur les différents niveaux du marché. Il s'agit notamment des Ministères de la santé, de la population et de la réforme hospitalière, du travail et de la sécurité sociale, et de l'industrie. Le Ministère de la Santé Publique et de le Réforme Hospitalière (MSPRH) joue un rôle majeur sur le marché du médicament. Celui-ci exerce des prérogatives essentielles de régulation et d’intervention quant à l’organisation et le fonctionnement de ce marché. Le ministère du travail, de l’emploi et de la sécurité sociale intervient également sur ce marché. Son intervention s’explique principalement par sa position en tant qu'administration de tutelle de la CNAS, institution chargée du remboursement des frais de soins et des médicaments prescrits aux patients. Enfin, le dernier intervenant sur ce marché est le ministère de ministère de l'industrie et des mines. Celui-ci a pour principale fonction l’encadrement du commerce extérieur et la conclusion d’accords régionaux et internationaux pour la promotion du commerce des médicaments, notamment les importations.

**L’industrie du Médicament en Algérie: Etat des lieux et Contraintes**

**III. Contrôle de qualité des médicaments : référentiels et aspects réglementaires**  
  
**III.1. Les acteurs clefs**  
  
**III.2. Les bonnes pratiques de fabrication** (BPF/GMP), **les bonnes pratiques de laboratoire** (BPL/GLP) **et les bonnes pratiques officinales** (BPPO)  
  
**III.3. Pharmacopées** (Eu, US, JP, BP) **et monographies**  
  
**III.4. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé** (AFMPS)  
  
**III.5. Agences européenne et américaine du médicament**(EMA et FDA)  
  
**III.6. Harmonisation internationale** (ICH)  
  
**III.7. Organisation mondiale de la santé** (OMS)  
  
**III.8. Dépôt du dossier d'AMM**

II. Acteurs et histoire de la mobilisation contre les faux médicaments : \_\_\_\_ 70 A.

Les organismes engagés dans la lutte contre le trafic de faux médicaments \_70

1. Les organisations internationales : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_70

a. L’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : \_\_70

b. Le Conseil de l’Europe : \_72

c. L’Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC) : \_\_74

d. L’Union Européenne : \_\_\_\_\_\_\_75

e. Interpol : \_\_\_\_75

f. L’Organisation Mondiale des Douanes : \_\_\_76

2. Les Agences du Médicament : \_\_\_77

a. L’Agence Européenne du Médicament (EMA) : \_\_77

b. Le réseau des Chefs des agences du médicament : \_\_\_77

c. L’Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) : \_78

d. La Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) : \_\_79

e. La Food and Drug Administration (FDA): \_\_\_79

3. Les services de police et de gendarmerie : exemple de l’OCLAESP \_\_\_80

4. Les Ordres professionnels : exemples de la France et des États-Unis \_\_81

a. Le Conseil National de l’Ordre des Pharmaciens : \_\_\_81

b. National Association of Boards of Pharmacy : \_\_\_\_81

5. Les laboratoires pharmaceutiques : \_\_\_82

a. L’engagement des firmes pharmaceutiques contre les faux médicaments : \_\_82

b. Une contribution essentielle à la sécurisation du circuit pharmaceutique : \_\_\_83

c. Les Entreprises du Médicament (LEEM) : \_\_\_\_83

6. Les institutions scientifiques \_\_\_\_84

7. Les organisations à but non-lucratif : \_\_\_84

a. La Fondation Chirac : \_\_\_\_84

b. L’Organisation PanAfricaine de Lutte pour la Santé (OPALS) \_\_\_85

c. La Fondation OPALS\_\_\_\_\_\_86

d. Le Centre Humanitaire des Métiers de la Pharmacie (CHMP) : \_\_\_\_\_\_86

e. Le Pharmaceutical Security Institute (PSI) : \_\_\_\_\_87

f. L’Institut International de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicament (IRACM) : \_\_87

g. L’Alliance for Safe Online Pharmacies (ASOP) : \_\_\_\_88

**Acteurs internationaux الجهات الدولية**

**II. Acteurs et histoire de la mobilisation contre les faux médicaments :**

**A. Les organismes engagés dans la lutte contre le trafic de faux médicaments**

Le trafic de médicaments falsifiés constitue une menace internationale impliquant de nombreux acteurs de domaines variés. La coopération de tous ces acteurs est un défi mais aussi une nécessité pour combattre efficacement ce fléau. À mesure que la prise de conscience de l’existence et des dangers des faux médicaments progresse, de nouveaux organismes se mobilisent et investissent cette lutte pour la santé publique. La partie suivante répertorie les principaux acteurs impliqués, à l’échelle nationale et internationale, dans le combat contre les faux médicaments. Cette liste, forcément incomplète, vise à donner un aperçu de l’éventail des organismes concernés, allant des organisations internationales jusqu’aux associations, provenant du monde juridique, économique, politique et bien sûr de la santé. 1. Les organisations internationales :

**a. L’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :** En 1945, lors de la création des Nations unies, les diplomates réunis abordèrent la question de la mise en place d’une organisation mondiale de la santé. La constitution de l’OMS entrera en vigueur 3 ans plus tard, le 7 avril 1948, date à laquelle est désormais célébrée tous les ans la « Journée Mondiale de la Santé ». Dirigée depuis 2017 par le Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, élu pour 5 ans lors de la 70ème Assemblée Mondiale de la Santé, l’OMS est l’autorité coordinatrice et directrice dans le domaine de la santé des travaux ayant un caractère international dans le système des Nations Unies. Responsable de la direction de l’action sanitaire mondiale, l’OMS intervient dans tous les domaines de la Santé, établit des programmes de recherches, fixe des normes et des critères internationaux, et présente des options politiques fondées sur des données précises et objectives pour le développement des systèmes de santé dans le monde. Elle propose un soutien technique ainsi qu’un cadre et une marche à suivre pour les pays en voie de développement ; et est chargée de suivre et d’apprécier les tendances en matière de Santé publique à l’échelle mondiale. Parmi ses six « priorités de leadership »182 figure l’amélioration de l’accès à des produits médicaux essentiels, de grande qualité et abordables (médicaments, vaccins, produits diagnostiques et autres technologies sanitaires).

L’OMS doit être un acteur de premier plan dans la lutte contre le trafic des faux médicaments, tant par la sensibilisation des populations que par la mise en œuvre d’actions concrètes, seule ou en association. Publication d’informations et rapports pour le grand public comme pour les gouvernements, établissement de définitions et de recommandations, partenaire privilégié voire organisateur d’opérations internationales d’envergure, l’OMS agit à la fois de manière préventive et répressive contre ce fléau qu’est la falsification des médicaments. La menace représentée par les faux médicaments n’est pas nouvelle. Si l’OMS s’est montrée très discrète sur cette question complexe depuis sa première évocation à l’Assemblée Mondiale de la Santé en 1988, elle a franchi un pas en 2006 avec la création du Groupe spécial international de lutte anti-contrefaçon de produits médicaux (IMPACT).

**b. Le Conseil de l’Europe :**187 Le Conseil de l’Europe est une organisation politique européenne fondée le 5 mai 1949. Elle compte 47 Etats membres dont les 27 membres de l’Union Européenne188. Il s’agit d’un organisme de coopération internationale, et non d’une fédération ou d’une union. Le Conseil de l’Europe n’a pas vocation à récupérer ni exercer des éléments de souveraineté nationale. Sa réalisation la plus connue et la plus importante est la Convention européenne de sauvegarde des droits de l’homme et des libertés fondamentales (CEDH)189 (ou Convention européenne des droits de l’homme), adoptée en 1950, ratifiée par tous les Etats membres et entrée en vigueur en 1953. Cette convention a permis d’établir « un système de garanties juridiques habilitant les organes institués [par la convention], c’est-à-dire la Commission et le Cour européenne des droits de l’homme à Strasbourg, à condamner, dans le cadre de ses dispositions, les atteintes aux droits de l’homme dans les Etats membres » 190 . Le Conseil de l’Europe est ainsi la principale organisation de défense des droits de l’homme du continent européen. S’attachant à promouvoir les droits de l’homme, la démocratie et l’Etat de droit, le Conseil de l’Europe a rédigé de nombreuses conventions internationales visant par exemple à lutter contre la corruption, la cybercriminalité mais aussi contre les médicaments falsifiés. Il accompagne les Etats membres sur ces sujets, par le biais de groupes de travail et d’organes de suivi spécialisés et indépendants.

Contre les médicaments falsifiés, les deux principales directions du Conseil de l’Europe mobilisées sont :

- La Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé (DEQM)

- La Direction Droits de l’Homme et Etat de Droit

**• La Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des Soins de Santé :**191 Créée en 1996, la DEQM (EDQM en anglais) est une direction du Conseil de l’Europe chargée de la protection de la Santé Publique. Organisme de premier plan au niveau international, elle travaille activement au « développement, la mise en application, et le contrôle de l'application de normes de qualité qui garantissent des médicaments sûrs et leur utilisation en toute sécurité ». Ces normes sont des références scientifiques reconnues dans le monde entier, et la pharmacopée européenne le livre de référence juridiquement contraignant dans les Etats membres.

L'accès à des médicaments et soins de santé de qualité constitue la mission majeure de la DEQM. En ce sens elle s’assure du respect des normes recommandées par la pharmacopée européenne concernant la fabrication des médicaments ; coordonne un réseau de laboratoires officiels de contrôle des médicaments ; et définit des politiques et « approches modèles » visant à une utilisation sûre des médicaments en Europe.

**• La Direction Droits de l’Homme et Etat de Droit :194** La Direction Droits de l’Homme et Etat de Droit du Conseil de l’Europe vise à « promouvoir, protéger et développer les droits de l’Homme et l’Etat de droit, et à garantir leur respect par les Etats membres ».

Elle a pour mission d’élaborer des normes juridiques contraignantes en ce sens, assurer le suivi de leur application et favoriser la coopération des Etats membres.

La Direction Droits de l’Homme et Etat de Droit s’attaque notamment à la cybercriminalité, à la corruption, et est responsable du texte majeur du Conseil de l’Europe dans le domaine de la lutte contre les médicaments falsifiés : la Convention Médicrime195, premier traité international contre les produits médicaux contrefaits et les infractions similaires menaçant la santé publique, qui « érige en infraction pénale la fabrication, la fourniture, l’offre de fourniture, et le trafic de produits médicaux contrefaits ; la falsification des documents ; la fabrication ou la fourniture non autorisée de médicaments et la commercialisation de dispositifs médicaux ne satisfaisant pas aux exigences de conformité »196 .

**c. L’Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC) :**197 L’Office des Nations Unis contre la drogue et le crime (en anglais UNODC : United Nations Office on Drugs and Crime) est l’antenne de l’Organisation des Nations Unies chargée de la coordination de la lutte contre le trafic de drogue et le crime transnational.

Né en 1997 de la fusion entre le United Nations Drug Control Program et le Centre for International Crime Prevention, l’ONUDC opère dans toutes les régions du monde pour lutter contre le crime organisé, les trafics en tous genres (y compris les faux médicaments), et le terrorisme. Cette organisation est à la fois une source d’expertise et de soutien vers laquelle peuvent se tourner la communauté internationale, et notamment les gouvernements dans le besoin, pour la recherche de solutions face à ces problématiques spécifiques.

L’ONUDC effectue en particulier un travail de fond pour assister les Etats dans l’élaboration de législations adaptées contre le crime organisé et tous les trafics. Sa réalisation la plus connue et la plus importante est la Convention des Nations Unies contre la criminalité transnationale organisée198, qui vise à renforcer la coopération internationale contre le crime organisé.

En 2019, l’ONUDC a apporté un nouvel outil spécifique au combat contre le trafic de médicaments falsifiés en élaborant un Guide de bonnes pratiques législatives pour lutter contre la criminalité liée aux produits médicaux falsifiés199 .

L’objectif est d’accompagner les Etats dans la rédaction d’une législation complète et forte contre le crime pharmaceutique, car il existe un vide législatif sur ce sujet dans de nombreux Etats, limitant les possibilités de répression et permettant aux trafiquants de prospérer.

**d. L’Union Européenne :**

L’Union Européenne est un acteur majeur de la lutte contre le trafic de faux médicaments, au sein des frontières de ses 27 Etats membres mais également à l’échelle mondiale.

Contrairement au Conseil de l’Europe, l’Union Européenne dispose de pouvoirs propres et indépendants de ses Etats membres. Elle est en mesure d’établir et de leur imposer des actes juridiques contraignants, ayant le même pouvoir qu’un acte adopté par un Etat lui-même.

En 2011, l’Union Européenne a ainsi adopté une directive visant à protéger ses Etats membres du fléau des médicaments falsifiés : la directive 2011/62/UE, dite « directive médicaments falsifiés »200 .

Au-delà de son territoire, l’Union Européenne contribue à la lutte contre le trafic de faux médicaments en finançant des projets de sensibilisation et d’harmonisation des législations et des pratiques, en particulier sur le continent africain201 .

**e. Interpol :**

Interpol (contraction de International Police) est la plus grande organisation policière internationale de la planète. 190 pays en sont membres. Officiellement créée en 1923 sous le nom « International Criminal Police Commission », l’organisation, qui deviendra Interpol en 1956, a pour principal rôle de permettre la coopération des polices à travers le monde dans le but de rendre le monde plus sûr202 .

Parmi les nombreux domaines d’activité de cette organisation (Interpol est impliquée dans la lutte contre toutes les formes de crime, quelles qu’elles soient) figure notamment le crime pharmaceutique (pharmaceutical crime), qui inclut, selon les termes de l’organisation, « la fabrication, le commerce et la distribution de médicaments et produits pharmaceutiques faux, volés ou illicites » ainsi que « la contrefaçon et/ou falsification de produits médicaux, leur conditionnement, leur trafic et l’argent récolté par ce biais ».

Pour lutter contre ce fléau Interpol agit selon trois axes principaux :

• La coordination d’opérations de terrain pour démanteler les réseaux criminels transnationaux203 .

• La formation et l’apport de connaissances et de compétences pour toutes les parties impliquées dans la lutte contre le crime pharmaceutique.

• La création de partenariats entre les différents secteurs et différentes organisations.

L’organisation a publié en juillet 2014 un rapport nommé « Pharmaceutical Crime and Organized Criminal Groups »204 révélant l’implication croissante du crime organisé dans toutes les activités liées au crime pharmaceutique depuis 2008.

Le mois de novembre 2014 fut également marqué par la tenue d’une conférence internationale à Dublin, organisée par Interpol, afin de marquer 10 ans de lutte dans ce domaine.205 L’objectif de cette conférence rassemblant représentants des gouvernements, organisations intergouvernementales, représentants des forces de police du monde entier et de l’industrie pharmaceutique, était de faire le point sur les 10 années passées, mais aussi de réfléchir et préparer les actions futures.

**f. L’Organisation Mondiale des Douanes :206**

Partenaire privilégié de l’ONUDC et d’INTERPOL dans la lutte contre tous les trafics et contre le crime en général en s’attaquant aux ressources financières du crime organisé (fraude fiscale, fraude commerciale, blanchiment de fonds…), l’Organisation Mondiale des Douanes (OMD, World Customs Organization) tient une place importante dans la lutte contre la contrefaçon/falsification des médicaments tant par ses actions quotidiennes de saisies aux frontières et points d’importation/exportation (ports, aéroports…) que par son implication quasi systématique dans les opérations internationales de grande ampleur visant au démantèlement des réseaux criminels organisés (opération BIYELA, opération PANGEA…).

Créée en 1952 sous le nom de Conseil de Coopération Douanière (CCD), l’OMD représente aujourd’hui 179 administrations douanières disséminées dans toutes les régions du monde et traitant 98% du commerce international. Son rôle dans l’essor des échanges internationaux licites pour faciliter le commerce mondial et le développement économique est capital.

**2. Les Agences du Médicament :**

**a. L’Agence Européenne du Médicament (EMA) :207**

L’Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency, EMA) est responsable de l’évaluation scientifique, de la surveillance et du contrôle de la qualité des médicaments dans l’Union Européenne depuis 1995.

Elle assure la protection de la santé humaine et animale dans les Etats de l’Union ainsi que dans ceux de l’Espace Economique Européen (Islande, Liechtenstein, Norvège) en faisant en sorte que tous les médicaments circulant dans l’Union Européenne soient de qualité, sûrs et efficaces.

Dans le cadre de la lutte contre les faux médicaments, l’Agence Européenne du Médicament participe à la mise en place de la directive 2011/62/UE dite « médicaments falsifiés », en étroite collaboration avec la Commission Européenne et avec les Etats membres de l’Union.

Par ailleurs, l’EMA coordonne l’échange d’information sur les cas et les suspicions de falsification de médicaments entre les agences du médicament des différents pays de l’UE et avec les fabricants de médicaments. Elle entretient un système d’alerte rapide qu’elle déclenche en cas de signalement d’un médicament falsifié (ou suspecté de falsification), afin de partager l’information au plus vite et permettre la prise de décision.

L’EMA collabore également avec les organisations internationales impliquées dans ce combat, par exemple pour la promotion de la Convention Médicrime du Conseil de l’Europe.

**c. L’Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) :210**

Créée par la loi du 29 décembre 2011211 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, l’ANSM s’est substituée en 2012 à l’AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) dont elle a repris les missions et obligations.

Son objectif principal est d’assurer la sécurité des produits de santé depuis les essais initiaux jusqu’à la surveillance après autorisation de mise sur le marché. Sa compétence s’étend aux médicaments et autres produits de santé212 (produits biologiques, dispositifs médicaux, produits cosmétiques…). Elle décide des autorisations de mise sur le marché des produits (AMM), assure leur surveillance après commercialisation, et a autorité pour effectuer si nécessaire les retraits de lots voire d’AMM.

En tant qu’acteur pour la protection de la Santé Publique, l’ANSM est engagée dans la lutte contre la diffusion des faux médicaments aux côtés de nombreux autres organismes publics et privés, en France et à l’international. L’ANSM mène des opérations de communication à l’attention du grand public pour le sensibiliser aux risques des médicaments falsifiés, ainsi que des actions plus spécifiques de surveillance et contrôle du marché des médicaments :

• En cas de signalement de falsification (ou d’une suspicion ou d’un risque de falsification), elle mène des enquêtes, peut déclencher des mesures appropriées (inspections, actions de communication), et collabore avec les autorités judiciaires, policières et/ou douanières à l’échelle nationale et internationale.

• Les laboratoires de contrôle de l’ANSM réalisent des analyses de produits suspects à la demande de la police, des douanes ou de la justice, ainsi que de produits achetés sur Internet par l’agence elle-même. Les laboratoires travaillent aussi à l’amélioration des techniques de détection des produits falsifiés, qu’ils partagent au sein du réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) du Conseil de l’Europe.

L’ANSM a également mis en place un système de signalement et d’alerte utilisable par tous afin d’appeler son attention sur les « pratiques non conformes d’un opérateur (fabricant, distributeur par exemple) » ou sur « toute menace grave pour la santé publique liée à un produit de santé »213 .

**e. La Food and Drug Administration (FDA):217**

La FDA est l’administration américaine en charge des médicaments et des denrées alimentaires sur le territoire des Etats-Unis. Elle assure la protection de la Santé Publique en veillant à la sûreté, l’efficacité et la sécurité des médicaments humains et vétérinaires, produits biologiques, dispositifs médicaux, produits radioactifs, produits cosmétiques, et des denrées alimentaires. C’est la FDA qui autorise ou non la mise sur le marché des médicaments aux Etats-Unis.

Par son rôle d’identification des produits médicaux falsifiés, d’émission d’alertes et de recommandations et d’information tant auprès des professionnels de santé qu’auprès de la population générale, la FDA est un élément majeur de la lutte contre les faux médicaments aux Etats-Unis et dans le monde.

Comme au Royaume-Uni, la vente de médicaments sur Internet est beaucoup plus répandue aux États-Unis qu’en France. Le site Internet de la FDA contient de nombreuses informations sur les risques de l’achat de médicaments en ligne et les moyens de se prémunir des faux médicaments218 .

La FDA coordonne également un réseau « Alerte Contrefaçon » (Counterfeit Alert Network) 219 qui réunit les professionnels de santé et des associations de consommateurs dans le but de :

• Diffuser rapidement et largement les alertes concernant des produits falsifiés ainsi que les mesures à prendre pour s’en protéger ;

• Sensibiliser les consommateurs et les professionnels à la menace des faux médicaments et à leur rôle dans l’identification et le signalement de ces produits ;

• Construire un large réseau d’organisations nationales, associations de consommateurs et industriels du médicament afin de partager et diffuser les informations pertinentes.

**Les faux médicaments : de la définition à la répression Quentin Duteil**

**Défis posés par le commerce international التحديات التي تفرضها التجارة الدولية والأدوية المزيفة**

**Quels sont les défis à relever?** ما هي التحديات التي يجب التغلب عليها؟

Pour mettre leurs produits sur le marché, les contrefacteurs doivent accéder aux circuits de distribution qui, pour la plupart, sont étroitement surveillés par les producteurs et les autorités de réglementation. Alors que les grossistes responsables de la distribution de la plupart des produits pharmaceutiques sont fiables, il existe des milliers de distributeurs de deuxième ou de troisième rang qui sont davantage susceptibles de servir de canal pour la pénétration sur le marché des contrefaçons. La détection de contrefaçons requiert un examen par des experts, ce qui peut se révéler coûteux. La capacité des contrefacteurs à présenter leurs produits dans un emballage imitant celui des produits authentiques, ainsi que leur aptitude à les faire ressembler aux originaux, constituent la clé de leur succès.

ولإيصال منتجاتهم إلى السوق، يجب على المزورين الوصول إلى قنوات التوزيع التي تخضع في معظمها للمراقبة الدقيقة من قبل المنتجين والجهات التنظيمية. في حين أن تجار الجملة المسؤولين عن توزيع معظم المنتجات الصيدلانية موثوقون، إلا أن هناك الآلاف من الموزعين من الدرجة الثانية أو الثالثة الذين من المرجح أن يكونوا بمثابة قنوات للدخول إلى سوق المنتجات المقلدة. يتطلب اكتشاف المنتجات المقلدة مراجعة الخبراء، الأمر الذي قد يكون مكلفًا. إن قدرة المقلدين على تقديم منتجاتهم في عبوات تقلد المنتجات الأصلية، فضلاً عن قدرتهم على جعلها تبدو مثل المنتجات الأصلية، تشكل مفتاح نجاحهم.

Le commerce des produits pharmaceutiques contrefaits a été facilité par l’utilisation de zones franches, qui offrent un lieu propice pour conditionner et reconditionner ces produits d’une façon permettant de dissimuler efficacement leur véritable provenance.

وقد تم تسهيل التجارة في المنتجات الصيدلانية المقلدة من خلال استخدام مناطق التجارة الحرة، التي توفر مكانًا مناسبًا لتغليف وإعادة تعبئة هذه المنتجات بطريقة تخفي مصدرها الحقيقي بشكل فعال.

.

Des défis doivent être relevés dans tous les pays, mais ils sont particulièrement importants dans les pays en développement, dans lesquels les circuits de distribution informelle sont plus répandus et présentent plus de risques. Tous les pays sont en outre confrontés au développement croissant de pharmacies en ligne illicites, qui proposent souvent des contrefaçons bon marché.

وتواجه التحديات جميع البلدان، ولكنها حادة بشكل خاص في البلدان النامية، حيث تنتشر قنوات التوزيع غير الرسمية بشكل أكبر وتطرح مخاطر أكبر. وتواجه جميع البلدان أيضًا التطور المتزايد لصيدليات الإنترنت غير المشروعة، والتي غالبًا ما تقدم منتجات مزيفة رخيصة الثمن..

Des consommateurs ont montré qu’ils sont prêts à prendre le risque d’acheter des produits en ligne, en négligeant parfois les conséquences liées à l’achat et à l’utilisation de produits dont la formulation est peut-être impropre.

لقد أظهر المستهلكون أنهم على استعداد لتحمل مخاطر شراء المنتجات عبر الإنترنت، وفي بعض الأحيان يتجاهلون عواقب شراء واستخدام المنتجات التي قد يتم صياغتها بشكل غير صحيح.

Le commerce de contrefaçons a également été alimenté par la croissance explosive des envois postaux. En 2014-2016, plus de 95 % des produits pharmaceutiques saisis par les douanes avaient transité par des services postaux classiques ou des services de courrier express, soit un pourcentage bien plus important que la moyenne pour les autres produits. Il est difficile de détecter et d’intercepter des produits illicites dans le commerce international ou national en raison du manque d’informations sur les envois postaux. S’agissant des produits importés, les agents des douanes se voient généralement présenter, au moment de l’importation, des documents uniquement disponibles sous forme papier et qui peuvent être tout à fait inexacts.

وقد غذت التجارة المزيفة أيضًا النمو الهائل في الرسائل البريدية. وفي الفترة 2014-2016، مر أكثر من 95% من المنتجات الصيدلانية التي صادرتها الجمارك عبر الخدمات البريدية التقليدية أو خدمات البريد السريع، وهي نسبة أعلى بكثير من متوسط ​​المنتجات الأخرى. من الصعب اكتشاف واعتراض المنتجات غير المشروعة في التجارة الدولية أو المحلية بسبب نقص المعلومات عن الشحنات البريدية. عندما يتعلق الأمر بالمنتجات المستوردة، يتم تقديم مستندات لموظفي الجمارك عمومًا، وقت الاستيراد، والتي لا تتوفر إلا في شكل ورقي والتي قد تكون غير دقيقة تمامًا.

Les gouvernements et l’industrie ont étroitement collaboré pour lutter contre la mise sur le marché de contrefaçons, non conformes aux normes et falsifiées. Les actions menées à cet égard incluent des mesures législatives, des campagnes de répression ainsi que des campagnes de sensibilisation. Sur le plan international, de nombreuses initiatives sont actuellement menées pour s’attaquer au problème croissant de la contrefaçon de produits pharmaceutiques, notamment les programmes de lutte contre la criminalité déployés par INTERPOL et l’Organisation mondiale de la santé.

لقد عملت الحكومات ودوائر الصناعة معًا بشكل وثيق لمكافحة طرح المنتجات المقلدة ودون المستوى المطلوب والمزورة في الأسواق. وتشمل الإجراءات المتخذة في هذا الصدد التدابير التشريعية وحملات الإنفاذ وكذلك حملات التوعية. وعلى الصعيد الدولي، يجري حاليا اتخاذ العديد من المبادرات لمعالجة المشكلة المتنامية المتمثلة في المنتجات الصيدلانية المزيفة، بما في ذلك برامج مكافحة الجريمة التي ينشرها الإنتربول ومنظمة الصحة العالمية

**Quelles sont les conséquences de la contrefaçon de médicaments?**

La contrefaçon de médicaments est préjudiciable à bien des égards: الأدوية المزيفة ضارة بعدة طرق:

• dégradation de la santé des personnes ou incapacité à répondre correctement à leurs besoins médicaux. Selon les estimations, 72 000 à 169 000 enfants pourraient, chaque année, mourir de pneumonie après avoir reçu des médicaments contrefaits, alors que la prise de médicaments contrefaits contre le paludisme pourrait provoquer 116 000 décès supplémentaires;

تدهور صحة الأشخاص أو عدم قدرتهم على تلبية احتياجاتهم الطبية بشكل صحيح. وتشير التقديرات إلى أن ما بين 72 ألف إلى 169 ألف طفل قد يموتون بسبب الالتهاب الرئوي كل عام بعد تلقي الأدوية المزيفة، في حين أن تناول أدوية الملاريا المزيفة يمكن أن يسبب 116 ألف حالة وفاة إضافية؛

•

.

• perte de ventes et atteinte à la réputation des producteurs légitimes. Les entreprises immatriculées aux États-Unis sont le plus durement touchées par le commerce des contrefaçons: près de 38 % de tous les médicaments contrefaits saisis constituent une atteinte aux droits de propriété intellectuelle (PI) d’entreprises immatriculées aux ÉtatsUnis. D’autres pays de l’OCDE sont toutefois également fortement touchés (en particulier la Suisse, l’Allemagne et la France);

خسارة المبيعات والإضرار بسمعة المنتجين الشرعيين. الشركات المسجلة في الولايات المتحدة هي الأكثر تضررا من التجارة المزيفة: ما يقرب من 38٪ من جميع الأدوية المزيفة التي تم ضبطها تشكل انتهاكا لحقوق الملكية الفكرية (IP) للشركات المسجلة في الولايات المتحدة. ومع ذلك، فإن بلدان منظمة التعاون الاقتصادي والتنمية الأخرى تأثرت بشدة أيضًا (وخاصة سويسرا وألمانيا وفرنسا)؛

• coûts et perte de recettes pour les gouvernements et les économies. Le coût pour les gouvernements de l’UE de la perte de recettes liées à la vente de médicaments contrefaits est estimé à environ 1,7 milliard d’EUR;

• coûts du traitement de patients ayant eu à subir les effets sanitaires néfastes de la prise de médicaments contrefaits;

تكاليف علاج المرضى الذين عانوا من الآثار الصحية الضارة الناجمة عن تناول الأدوية المزيفة

• pollution environnementale due à des pratiques illicites criminelles échappant à toute réglementation et faisant intervenir des produits chimiques potentiellement toxiques;

التلوث البيئي بسبب الممارسات الإجرامية غير القانونية التي تفلت من أي تنظيم والتي تنطوي على مواد كيميائية سامة

• coûts sociaux liés à la présence croissante du crime organisé et à la perte d’emplois – estimée à plus de 80 000 emplois dans le secteur des produits pharmaceutiques de l’UE et dans d’autres secteurs pourvoyeurs des produits et services qui lui sont nécessaires.

التكاليف الاجتماعية المرتبطة بالوجود المتزايد للجريمة المنظمة وفقدان الوظائف – تقدر بأكثر من 80 ألف وظيفة في قطاع الأدوية في الاتحاد الأوروبي وفي القطاعات الأخرى التي تقدم منتجاته وخدماته المطلوبة

**Commerce de produits pharmaceutiques contrefaits Synthèse**

# International Trade - On the Brink of Change

**Exemples de monographies de principes actifs.**

**Monographies de produits finis (PF) contenant des substances 3 actives chimiquement définies : principes généraux**

**Monographies de produits finis (PF) contenant des substances 3 actives chimiquement définies : principes généraux**

**Guide technique pour l’élaboration des monographies de MÉDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES ACTIVES CHIMIQUEMENT DÉFINIES**

# Les éléments techniques de l'évaluation et de la garantie de la qualité

Tout système d'assurance de la qualité comprend trois facteurs fondamentaux: juridique, réglementaire et technique.

**1.3.1 La Base juridique**

La législation doit conférer l'autorité nécessaire pour établir des règlements spécifiques concernant l'assurance et l'évaluation de la qualité aux stades de la fabrication, de l'importation et de la distribution des Substances et produits pharmaceutiques d'où les bonnes pratiques de fabrication et de production.

**1.3.2 Les Éléments réglementaires**

**C**es éléments doivent comprendre un organe administratif central: Des dispositions pour l'inspection et le retrait ou le rappel de médicament (y compris le retrait d'urgence).

**1.3.3 Les Éléments techniques :**

Les éléments techniques d'un système d'assurance de la qualité devraient englober des normes de qualité strictes pour l’industrie pharmaceutique. Ces normes sont éditées dans les pharmacopées, des tests simplifiés et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sous la forme de recueils officiels de règles pharmaceutiques. Elles fournissent des descriptions détaillées des caractéristiques du médicament et des techniques analytiques à mettre en œuvre pour le contrôler.Le respect de ces normes de qualité et de sécurité nécessite des instruments et des méthodes fiables.

* + - 1. **Les pharmacopées pour garantir la sécurité des médicaments**

Selon l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les pharmacopées nationales de plus de 38 pays détaillent les spécifications et méthodes test pour les excipients et principes actifs les plus couramment employés. Les plus connues sont la Pharmacopée Américaine (USP) et la Pharmacopée Européenne (Ph.Eur.), harmonisant les réglementations de plusieurs états, ainsi que la Pharmacopée Japonaise (JP). Les pharmacopées sont un ouvrage officiel des exigences légales concernant l’identité, la teneur, la qualité, la pureté, le conditionnement, le stockage et l’étiquetage des principes actifs et autres produits à visée thérapeutique. Elles sont essentielles à connaître pour ceux qui souhaitent produire, tester ou distribuer des produits médicinaux.

* **Les monographies de la pharmacopée**

Pour assurer l’uniformité de tous les lots d’un médicament présenté sous une ou plusieurs formes pharmaceutiques, il est nécessaire d’établir une norme appropriée pour l’identité, la pureté, la teneur, le comportement et d’autres caractéristiques. C’est le strict respect de ces normes qui permet d’obtenir la qualité souhaitée.

Les normes de qualité peuvent être soit publiées soit confidentielles. Les normes publiées sont en général présentées sous forme d’une monographie et sont énoncées en des termes permettant non seulement aux fabricants mais aussi aux autres parties intéressées de procéder à l’évaluation objective du produit.

Les monographies établies par la Pharmacopée Européenne sont donc des normes officielles applicables sur les territoires signataires de la Pharmacopée Européenne. Sauf indication contraire, les spécifications de ces monographies constituent des exigences obligatoires.

Les monographies concernent les préparations pharmaceutiques, les excipients, les solvants, les acidifiants, les liants pour comprimés et capsules, les diluants, les agents de suspension, les épaississants, les stabilisants et les surfactants. Chacune se décompose sous plusieurs rubriques.

Les monographies de la pharmacopée comportent les rubriques suivantes (voir l’annexe):

* **Les caractères informatifs** : ces informations sont utilisables dans toutes les branches de la profession. Ils présentent l’intérêt de permettent une rapide reconnaissance.
* **Les méthodes d’identification, d’essai et de dosage** décrites : sont des méthodes officielles.
* **Conservation**
* **Etiquetage**

**1.3.3.2 Bonnes Pratiques de Fabrication (Ou B.P.F.)**

La qualité des produits pharmaceutiques repose sur l’exécution correcte de toutes les opérations de fabrication et doit être assurée dès le début de celles-ci. Les principes des méthodes de contrôle de qualité à appliquer au niveau de la production sont exposés dans les " Règles de bonne pratique applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité ".

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Les exigences de base des BPF sont les suivantes:

* Tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des médicaments répondant à leurs spécifications ;
* les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées
* Tous les moyens nécessaires à la mise en oeuvre des BPF sont fournis, y compris :

1. un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
2. des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
3. du matériel et des services adéquats ;
4. des produits, récipients et étiquettes corrects ;
5. des procédures et instructions approuvées ;
6. un stockage et des moyens de transport appropriés ;

* Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux moyens fournis ; les opérateurs reçoivent une formation afin de mettre correctement en œuvre les procédures

**1.3.3.3Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (Ou B.P.L.)**

Les bonnes pratiques de laboratoire visent à promouvoir la qualité et la validité des différents travaux de laboratoire.

La première norme européenne en ce domaine, qui fut édictée en 1987 (directive 87/18/CEE amenant la directive 75/318/CEE) exige des laboratoires européens qu’ils effectuent leurs travaux conformément aux principes définissant les BPL.

En ce qui concerne les bonnes pratiques applicables aux opérations de contrôle de la qualité des médicaments, on se référera utilement au texte des BPF. Celles-ci définissent les normes applicables aux locaux et équipements affectés au contrôle de la qualité et à leur organisation, de même qu’aux opérations de validation. Elles réglementent les activités de contrôle de la qualité elles-mêmes, notamment les procédures d’échantillonnage, la documentation en matière de contrôle de la qualité, les procédures de libération des lots de médicaments et traite également des spécifications et procédures analytiques. Enfin, y est réaffirmé le principe d’indépendance du département chargé du contrôle de la qualité.

* Procédures opératoires
* Appareillage
* Résultats
* Archivage

**1.3.3.4 Substances, préparations et spectres de référence**

Un grand nombre de substances de références a été mis au point pour obtenir les résultats les plus fiables à l'aide d'une méthode analytique donnée, que ce soit pour une identification, pour une limitation d'impuretés ou pour un dosage. Cette méthodologie accroît beaucoup la fiabilité des méthodes de contrôle mais nécessite un travail important d'essais qui doit se faire en collaboration avec les différents acteurs de la mise en place de la qualité du médicament.

Ces substances, ces préparations et ces spectres de référence sont fournis principalement pour être utilisés dans certaines épreuves physiques et chimiques ou bien certaines épreuves d'identification décrites dans les spécifications pour le contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques.

Les substances, les préparations et les spectres de référence sont établis par la Commission Européenne de Pharmacopée et peuvent être obtenus auprès du secrétariat technique ou commandés à :

Centre collaborateur OMS pour les Substances chimiques de référence

Apoteksbolaget AB

Centrallaboratorie

S-105 14 Stocklom

Suède

Les substances de référence sont les étalons en cas de litige. Il faut également noter qu’une substance de référence, une préparation de référence ou un spectre de référence est choisi en vue de l'usage qui en est prescrit dans les monographies de la Pharmacopée et n’est pas nécessairement approprié à d'autres fins.

En 2001, il existe plus de 1400 étalons adaptés à la mise en œuvre des monographies de la Pharmacopée Européenne.

**1.3.3.5 Les méthodes d’analyse d’application générale**

La Pharmacopée Européenne contient la description de plus de 250 méthodes générales d’analyse illustrées par des schémas ou chromatogrammes: ces méthodes ne sont pas forcément spécifiques de la pharmacopée et peuvent être physiques, chimiques, biologiques, microbiologiques. La liste de toutes les méthodes générales d’analyse proposées par la 3ème édition de la Pharmacopée Internationale est donnée en annexe E. L’exemple d’une méthode d’analyse, la spectroscopie d’absorption et d’émission atomique, est exposé en annexe F.

Cependant, les essais et dosages décrits sont les méthodes officielles à partir desquelles sont établies les normes de la Pharmacopée Européenne. D’autres méthodes d’analyse peuvent être utilisées à des fins de contrôle avec l’accord de l’Autorité compétente, à condition que ces méthodes permettent de juger, sans équivoque, que les normes des monographies seraient satisfaites si les méthodes officielles étaient appliquées. En cas de doute ou de litige, seules font autorité les méthodes d’analyse de la Pharmacopée Européenne.

# Méthodes Générales d'Analyse de la Pharmacopée Internationale

* **Méthodes physiques**

 Mesure de la masse

 Détermination du point de fusion, intervalle de fusion, point de solidification, point d’ébullition, intervalle d’ébullition

 Détermination de la masse volumique et de la densité relative

 Détermination du pouvoir rotatoire, pouvoir rotatoire spécifique

 Détermination de l’indice de réfraction

 Spectrophotométrie UV/Visible

 Spectrophotométrie IR

 Spectrophotométrie d’absorption atomique

 Spectrophotométrie de fluorescence

 Turbidimétrie/néphélémétrie

 Coloration des liquides

 Préparations pharmaceutiques radioactives

 Degré de division des poudres et tamis

* **Méthodes physico-chimiques**
* Chromatographie
* Détermination du pH
* Electrophorèse
* Analyse de solubilité par phase
* **Méthodes chimiques**
* Epreuves générales d’identification
* Essai limite des chlorures
* Essai limite des sulfates
* Essai limite des métaux lourds
* Essai limite du fer
* Essai limite de l’arsenic
* Cendres sulfuriques
* Combustion dans l’oxygène en vase clos
* Titrages complexométriques
* Titrages en milieu non aqueux
* Titrages par les nitrites
* Dosage de l’eau par la méthode de Karl-Fischer
* Dosage des méthoxyles
* Dosage de l’azote
* Détermination de l’indice d’iode
* Dosage des peroxydes dans les huiles fixes
* Détermination de l’indice de saponification
* Dosage des substances insaponifiables
* Détermination de l’indice acide
* **Méthodes biologiques**
* Essai microbiologique des antibiotiques
* Essai de stérilité des antibiotiques
* Toxicité anormale
* Essai des pyrogènes
* Essai de substances histaminiques (vaso-dilatatrices)
* **Méthodes de pharmacognosie**
* Dosage des cendres et cendres insolubles en milieu acide
* **Divers**
* Substances chimiques internationales de référence
* Nom, symbole, masse atomique relative de certains éléments
* Liste des réactifs, solutions de réactifs et solutions titrées

**1.3.3.6 Tests simplifiés**

Les objectifs fondamentaux des tests simplifiés (ou de base) destinés aux produits pharmaceutiques sont :

* constituer des méthodes simples et facilement applicables de vérification de l’identité des principes actifs en utilisant une gamme limitée de réactifs facilement disponibles;
* fournir un moyen pratique de confirmer l’identité d’un médicament lorsqu’il n’existe pas de laboratoires entièrement équipés;
* fournir un moyen de vérification rapide de l’identité dans les cas où il faut identifier chaque récipient d’un lot important (l’évaluation totale de la qualité d’un tel lot est généralement réalisée sur un échantillon constitué d’un mélange de prélèvements des divers récipients);
* indiquer si une altération importante s’est produite dans certaines substances dont on sait qu’elles se décomposent facilement dans des conditions défavorables.

Cependant, il faut bien noter que les tests simplifiés ne sont en aucun cas destinés à remplacer les normes qui figurent dans les monographies de la Pharmacopée. Celles-ci donnent une garantie de la qualité alors que les tests simplifiés ne servent qu’à confirmer l’identité.

* 1. **L’acteur du respect de la qualité**

Les pouvoirs publics (ministère de la santé) créent un laboratoire de contrôle pharmaceutique, dont ils assurent la vérification par des analyses appropriées (des tests et dosages nécessaires) pour confirmer que les principes actifs, les excipients et les produits pharmaceutiques satisfont aux normes de qualité.

Un laboratoire de contrôle pharmaceutique est un établissement dont la création et le fonctionnement sont coûteux. De manière générale, il est recommandé que tous les pays aient au moins accès à un petit laboratoire où les analyses de base peuvent être effectuées, et que ces installations ne comportant au départ que le minimum nécessaire soient graduellement développées.

Les analyses peuvent parfois être réalisées convenablement et plus économiquement dans un autre établissement tel que le département de pharmacie d'une université ou un laboratoire indépendant par exemple. Il existe en outre des laboratoires internationaux de contrôle de la qualité qui peuvent effectuer des analyses pharmaceutiques à des prix très raisonnables.

L'OMS a mis au point des règles pratiques pour la création de petits laboratoires et de laboratoires de taille moyenne.

* + 1. Le laboratoire doit être une entité légalement autorisée à fonctionner et qui peut être tenue pour juridiquement responsable.
    2. Le laboratoire doit :
* disposer d’un personnel d’encadrement et d’un personnel technique ayant l’autorité et les moyens nécessaires pour effectuer leurs tâches.
* définir la structure organisationnelle et gestionnaire du laboratoire.
* préciser les responsabilités et les relations entre les différents membres du personnel d’encadrement, d’exécution, de vérification du travail touchant à la qualité des analyses et/ou des étalonnages, des validations et vérifications ;
  + 1. Le laboratoire, quelle que soit sa taille (avec ou sans sous-unités), doit disposer d’un système d’enregistrement central qui aura pour fonction de :

a) recevoir, distribuer et superviser les envois d’échantillons dans les diverses unités ;

b) tenir des dossiers sur tous les échantillons entrants et les documents qui les accompagnent ;

c) veiller à répartir précisément les responsabilités, notamment pour la désignation d’unités spécifiques chargées de types de médicaments particuliers ; et

4 Dans un grand laboratoire, la communication et la coordination doivent être garanties entre les différents membres du personnel analysant le même échantillon dans différentes unités.

* **En Algérie c’est le *LABORATOIRE NATIONAL DE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ***

Le Ministère de la Santé et de la Population a mis en place un laboratoire national de contrôle de la qualité. Il a pour tâche de s'assurer de la réalité des essais mentionnés dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que du respect effectif des conditions de fabrication et de contrôle pendant toute la durée de vie du produit. Les actions sont menées en étroite collaboration avec l'Inspection de la Pharmacie.