



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°10

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 29 Janvier 2020 par M. AIT-MANSOUR Yanis.

Né le 04 Janvier 1990

A SAINT-ETIENNE

TITRE DE LA THESE

**Contrôle des impuretés élémentaires dans les médicaments, enjeux et application de la directive ICHQ3D
au sein d'un site de production pharmaceutique.**

JURY

Président du jury : M. LOMBERGET Thierry, professeur des universités.
Directrice de thèse : Mme PREYNAT-BOUCHER Pascale, maître de conférences des universités.

Autre membre du jury : Mme GENEVOIS Nathalie, responsable produit post-libération.

Autre membre du jury : Mr DEVUN Régis, responsable BPDR et coordinateur réclamations clients.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Jean François MORNEX
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en biologie humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directrice Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE** Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
Madame Delphine HOEGY (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE** Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)

Madame Camille LEONCE (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (PR)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Michel TOD (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

• **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE
AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

• **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)
Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

• **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur David GONCALVES (AHU)

• **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

Remerciements

A mon président de jury,

Monsieur le Professeur Thierry Lomberget, Professeur des universités en chimie thérapeutique
Pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury et de juger ce travail.

A ma directrice de thèse,

Madame Pascale Preynat, maître de conférences en management de la qualité. Pour avoir accepté de reprendre le flambeau de ma direction de thèse en cours de route. Je tiens à vous remercier pour m'avoir guidé tout au long de mon travail avec vos précieux conseils.

A mes membres du jury,

J'adresse doublement mes remerciements à Nathalie Genevois et Régis Devun de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury de thèse. Je tiens également à vous remercier pour les 18 mois enrichissants et passionnants que j'ai pu passer à vos côtés lors de ma mission dans votre équipe à Marcy l'Etoile. Je remercie également tous les membres de cette dernière pour tous les bons moments passés ensemble.

Je tiens également à remercier Aurélie Lévêque et toute l'équipe de la qualité produit du site de production concerné par cette présente thèse pour m'avoir fait confiance lors de ma première expérience professionnelle en me confiant un sujet aussi important que le projet « ICHQ3D » dès le début. Cette première expérience m'a permis d'apprendre énormément de chose sur les plans humains et professionnels. Merci encore !

A mes parents, pour le soutien indéfectible et la confiance qu'ils m'ont porté pendant tout mon parcours. J'espère pouvoir vous rendre ne serait-ce que la moitié de tout ce que vous m'avez donné. Sans votre soutien rien n'aurait été possible.

A mon frère jumeau, qui me supporte depuis les premières heures de nos vies et vice-versa. Un lien unique.

A Inès, mon alter ego, ma confidente, ma supportrice, pour ton soutien, ta bonne humeur et tous ces si précieux moments passés ensemble.

A Leyina, ma petite nièce, nouvelle venue dans la famille, pour nous avoir apporté ce rayon de soleil en cette période sanitaire difficile. **A ma belle-sœur Malika**, merci pour ce magnifique cadeau.

A ma grand-mère, la matriarche familiale que j'espère avoir à mes côtés encore de très nombreuses années.

A Samir et Bilel, les frères de cœur de la première (et sans doute de la dernière) heure.

A ma team DZ (qui se reconnaîtront) pour tous les moments passés depuis nos années fac lyonnaises. Que dire ? Pas assez de lignes pour tout raconter.

A ma team JM stéphanoise qui s'est forgée avec le meilleur ciment que l'on puisse trouver : La P1.

A tous mes amis stéphanois et lyonnais qui prouvent au quotidien qu'en fait oui c'est possible de vivre ensemble sur cette terre (si on oublie le foot de temps en temps).

A ma famille nombreuse, oncles, tantes, petits cousins et petites cousines, en espérant vous faire honneur et être une source d'inspiration pour les futures générations de la famille.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	17
CHAPITRE I : DEFINITIONS, HISTORIQUE ET CONTEXTE REGLEMENTAIRE.....	19
1. CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE	19
1.1. CONTEXTE : LA CONFIANCE DES FRANÇAIS ENVERS LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES.	19
1.2. L’AFFAIRE LEVOTHYROX®.....	19
1.2.1. LES MEDICAMENTS A BASE DE LEVOTHYROXINE : UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE.....	19
1.2.2. CONTEXTE ET HISTORIQUE DE L’AFFAIRE DU « LEVOTHYROX ».	20
1.2.2.1. <i>Le Levothyrox®</i>	20
1.2.2.2. <i>Historique de l’affaire</i>	21
1.3. PROBLÉMATIQUE.	23
2. LES IMPURETES DANS LES PRODUITS DE SANTE.	23
2.1. LES DIFFERENTS TYPES D’IMPURETES DANS LES PRODUITS DE SANTE.....	24
2.1.1. LES IMPURETÉS ORGANIQUES.....	24
2.1.2. LES SOLVANTS RESIDUELS	24
2.1.3. LES IMPURETÉS INORGANIQUES	25
2.1.3.1. <i>Le plomb (11,12)</i>	25
2.1.3.2. <i>Le mercure (14,15)</i>	26
2.1.3.3. <i>Le Cadmium (16)</i>	27
2.1.3.4. <i>L’Arsenic (19,20)</i>	28
3. L’ICH ET LES IMPURETES ELEMENTAIRES	30
3.1. L’ICH : INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION (26).	30
3.1.1. RÔLES	30
3.1.2. HISTORIQUE	30
3.1.3. ORGANISATION.	31
3.1.3.1. <i>L’assemblée</i>	31
3.1.3.2. <i>Les groupes de travail</i>	31
3.1.3.3. <i>Le comité de gestion</i>	31
3.1.4. LES MEMBRES	31
3.1.4.1. <i>Les fondateurs</i>	32
3.1.4.2. <i>Les observateurs</i>	34
3.1.5. LES NORMES ICH.....	34
3.1.5.1. <i>La catégorie relative aux impuretés (Q3)</i>	35
3.1.5.2. <i>Nomenclature de l’ICHQ3D</i>	35
3.2. LES IMPURETES ELEMENTAIRES : HISTORIQUE ET EVOLUTION REGLEMENTAIRE 36	
3.2.1. HISTORIQUE	36
3.2.1.1. <i>1905 – 2009 : Evolution des pharmacopées européennes et US, notion de « métaux lourds »</i> .	36
3.2.1.1.1. <i>Les métaux lourds</i>	37
3.2.2. EVOLUTION DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE	39
3.2.2.1. <i>Contexte réglementaire sur la période 1905 – 2009</i>	39
3.2.2.2. <i>2008 – 2010 : Prolifération réglementaire et éclosion de la notion d’impuretés</i>	40

3.2.2.3.	2010-2015 : Nécessité d'une harmonisation réglementaire.	40
3.2.2.4.	Post 2015, Implémentation de la directive ICHQ3D.	41
3.2.3.	LES CHANGEMENTS REGLEMENTAIRES APPORTES PAR LA DIRECTIVE ICHQ3D.	43
3.2.3.1.	Textes généraux	43
3.2.3.2.	Textes spécifiques sur les méthodes analytiques.....	44
CHAPITRE II : LA DIRECTIVE ICHQ3D : DESCRIPTION, DOMAINES D'APPLICATION ET METHODOLOGIE.		45
4.	CHAMPS D'APPLICATION ET DESCRIPTION DE LA DIRECTIVE ICHQ3D.....	45
4.1.	CHAMPS D'APPLICATIONS	45
4.2.	DESCRIPTIONS.....	45
4.2.1.	OBJECTIFS DE LA DIRECTIVE	45
4.2.2.	CONTENU DE LA DIRECTIVE	46
5.	METHODOLOGIE.....	46
5.1.	CLASSIFICATION DES IMPURETES ELEMENTAIRES	46
5.1.1.	CLASSE 1	47
5.1.2.	CLASSE 2	48
5.1.3.	Classe 3.....	55
5.2.	TYPES D'IMPURETES ELEMENTAIRES A PRENDRE EN COMPTE.....	59
5.3.	CALCUL DES SEUILS LIMITES EN IMPURETES ELEMENTAIRES	60
5.3.1.	ETABLISSEMENT DES PDE	61
5.3.2.	CALCUL DES CONCENTRATIONS MAXIMALES PERMISES	65
5.3.2.2.	Option 2a	68
5.3.2.3.	Option 2b	69
5.3.2.4.	Option 3	71
5.4.	ANALYSE DE RISQUE	72
5.4.1.	CHOIX DE L'APPROCHE	72
5.4.1.1.	Approche « composant ».....	72
5.4.1.2.	Approche médicament.....	73
5.4.2.	IDENTIFIER / CARTE D'IDENTITE DU PRODUIT	74
5.4.2.1.	Les matières premières.	74
5.4.2.2.	Conditionnement primaire.	75
5.4.2.3.	Les utilités.....	76
5.4.2.4.	Les équipements et le procédé de fabrication et de conditionnement.	76
5.4.3.	COLLECTER LES DONNEES.....	76
5.4.4.	EVALUER LE NIVEAU DE RISQUE.	78
5.5.	DETERMINATION DE LA STRATEGIE DE CONTROLE.....	79
CHAPITRE III : CAS PRATIQUE, IMPLEMENTATION DE LA DIRECTIVE ICHQ3D AU SEIN D'UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE.		84
6.	INTRODUCTION	84
6.1.	IDENTIFIER LES SOURCES POTENTIELLES DE CONTAMINATION.....	84
7.	CAS PRATIQUE 1 : MEDICAMENT GAMMA.	85
7.1.	IDENTIFIER LES SOURCES POTENTIELLES DE CONTAMINATION : CARTE D'IDENTITE DU PRODUIT.	85

7.1.1.	INFORMATIONS GENERALES.....	85
7.1.2.	COMPOSITION DETAILLEE DU PRODUIT.....	85
7.1.3.	CONDITIONNEMENT PRIMAIRE.....	88
7.1.4.	UTILITES.....	91
7.1.5.	PROCEDES DE FABRICATION.....	91
7.1.6.	CONCLUSION DE L'ETAPE D'IDENTIFICATION.....	94
7.2.	COLLECTER LES DONNEES.....	95
7.2.1.	CHOIX DES LOTS REPRESENTATIFS.....	95
7.2.2.	METHODE ANALYTIQUE.....	96
7.3.	EVALUER LE NIVEAU DE RISQUE.....	98
7.3.1.	DETERMINATION DE LA CONCENTRATION MAXIMALE PERMISE PAR JOUR POUR CHAQUE IMPURETE ELEMENTAIRE A PARTIR DES PDE.....	98
7.3.2.	CALCUL DES SPECIFICATIONS SEUILS A 30% ET 100% DE LA PDE.....	100
7.3.3.	COMPARAISON DES DONNEES ANALYSEES.....	101
7.4.	DETERMINATION DE LA STRATEGIE DE CONTROLE.....	104
7.5.	CONCLUSION DU CAS PRATIQUE.....	104
8.	CAS PRATIQUE 2 : MEDICAMENT ALPHA.....	105
8.1.	CARTE D'IDENTITE DU PRODUIT.....	105
8.1.1.	INFORMATIONS GENERALES.....	105
8.1.2.	COMPOSITION DETAILLEE DU PRODUIT.....	106
8.1.3.	CONDITIONNEMENT PRIMAIRE.....	110
8.1.4.	UTILITES.....	111
8.1.5.	PROCEDES DE FABRICATION.....	112
8.1.6.	CONCLUSION DE L'ETAPE D'IDENTIFICATION MEDICAMENT ALPHA.....	114
8.2.	COLLECTER LES DONNEES.....	116
8.2.1.	CHOIX DES LOTS REPRESENTATIFS.....	116
8.2.2.	METHODE ANALYTIQUE.....	117
8.3.	EVALUER LE NIVEAU DU RISQUE.....	118
8.3.1.	DETERMINATION DE LA CONCENTRATION MAXIMALE PERMISE PAR JOUR POUR CHAQUE IMPURETE ELEMENTAIRE A PARTIR DES PDE.....	119
8.3.2.	CALCUL DES SPECIFICATIONS SEUILS.....	120
8.3.3.	COMPARAISON DES DONNEES ANALYSEES.....	121
8.4.	DETERMINATION DE LA STRATEGIE DE CONTROLE.....	123
8.5.	ACTIONS MISES EN PLACE PAR LE SITE DE PRODUCTION.....	123
8.5.1.	RECALCULER LES SPECIFICATIONS SEUILS A PARTIR DE LA POSOLOGIE USUELLE.....	123
8.5.1.1.	<i>Résultats.....</i>	126
8.5.2.	RECALCULER LES SPECIFICATIONS SEUILS A PARTIR DES PDE TOPIQUES.....	126
8.5.2.1.	<i>Le choix de la PDE de référence à dériver.....</i>	126
8.5.2.2.	<i>La prise en compte des effets indésirables locaux lors de l'administration par la voie souhaitée.</i> 127	
8.5.2.3.	<i>Evaluer les biodisponibilités des IE via la nouvelle voie d'administration par rapport à celles pour les PDE déjà établies.....</i>	127
8.5.3.	EXEMPLE DU CALCUL DE L'AL DERMAL/PDE DERMAL DE L'IE X POUR UNE CREME.....	127

8.5.3.1.	<i>Calcul de l'AL dermal et des spécification seuils de l'IE X</i>	128
8.5.4.	MEDICAMENT ALPHA : CALCUL DES AL DERMALES POUR LES 2 IE NON CONFORMES DU MEDICAMENT ALPHA.....	128
8.5.4.1.	<i>Choix de la PDE de référence</i>	128
8.5.4.2.	<i>Etablissement de la quantité maximale quotidienne</i>	129
8.5.4.3.	<i>Prise en compte des effets toxiques locaux des IE</i>	129
8.5.4.4.	<i>Etablissement du « retention factor »</i>	129
8.5.4.5.	<i>Etablissement du « Correction factor »</i>	129
8.5.4.6.	<i>Calcul des PDE/AL dermales pour le Plomb et le Thallium</i>	129
8.5.4.7.	<i>Calcul des concentrations maximales permises pour le Pb et le Tl</i>	130
8.5.4.8.	<i>Calcul des spécifications seuils pour le Pb et le Tl</i>	130
8.5.4.9.	<i>Comparaison des données analytiques aux spécifications seuils dermales pour le Pb et le Tl</i>	131
8.5.5.	MEDICAMENT ALPHA : ANALYSE DES LOTS DE MEDICAMENT PRODUIT EN 2018.....	131
	BIBLIOGRAPHIE	135
	ANNEXES	140

Table des tableaux

TABLEAU 1 : MODULES DE FORMATIONS DE L'ICH DANS LE CADRE DE LA DIRECTIVE ICHQ3D.....	42
TABLEAU 2 : LES CHANGEMENTS REGLEMENTAIRES APPORTES PAR LA DIRECTIVE ICHQ3D DANS LES TEXTES GENERAUX.....	43
TABLEAU 3 : LES CHANGEMENTS REGLEMENTAIRES APPORTES PAR LA DIRECTIVE ICHQ3D DANS LES TEXTES SPECIFIQUES AUX METHODES ANALYTIQUES.....	44
TABLEAU 4 : TOXICITE DU COBALT.....	49
TABLEAU 5 : TOXICITE DU NICKEL.....	49
TABLEAU 6 : TOXICITE DU VANADIUM.....	50
TABLEAU 7 : TOXICITE DE L'ARGENT.....	51
TABLEAU 8 : TOXICITE DU THALLIUM.....	52
TABLEAU 9 : TOXICITE DU SELENIUM.....	53
TABLEAU 10 : TOXICITE DU PLATINE.....	54
TABLEAU 11 : TOXICITE DU CHROME.....	57
TABLEAU 12 : TOXICITE DE L'ETAIN.....	59
TABLEAU 13 : RECOMMANDATIONS D'INCLUSION DES IMPURETES ELEMENTAIRES DANS L'ÉVALUATION DU RISQUE.....	60
TABLEAU 14 : CALCUL DES CONCENTRATIONS MAXIMALES PERMISES (EXEMPLE OPTION 1).....	67
TABLEAU 15 : CALCUL DES CONCENTRATIONS MAXIMALES PERMISES (EXEMPLE OPTION 2A).....	68
TABLEAU 16 : PROPORTION DE CHAQUE COMPOSANT DANS LE MEDICAMENT B (EXEMPLE OPTION 2B).....	70
TABLEAU 17 : CALCUL DE LA QUANTITE TOTALE DE MERCURE DANS LE MEDICAMENT B (EXEMPLE OPTION 2B).....	70
TABLEAU 18 : CALCUL DES CONCENTRATIONS MAXIMALES PERMISES (EXEMPLE OPTION 3).....	72
TABLEAU 19 : RECOMMANDATIONS ICHQ3D POUR LA REPRESENTATIVITE DES DONNEES COLLECTEES.....	77
TABLEAU 20 : CALCUL DES SPECIFICATIONS SEUILS DE 8 IMPURETES ELEMENTAIRES POUR UN MEDICAMENT B (EXEMPLE EVALUATION DU NIVEAU DE RISQUE).....	78
TABLEAU 21 : COMPOSITION DU MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1).....	85
TABLEAU 22 : LISTE DES FOURNISSEURS DES MATIERES PREMIERES POUR LE MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1).....	86
TABLEAU 23 : ÉVALUATION DU RISQUE EN FONCTION DE L'ORIGINE DES MATIERES PREMIERES DU MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1).....	86
TABLEAU 24 : ÉVALUATION DU RISQUE DE LA PROPORTION DE LA MATIERE PREMIERE DANS LE MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1).....	87
TABLEAU 25 : ÉVALUATION GLOBALE DU RISQUE DE CONTRIBUTION EN IE DES MATIERES PREMIERES DU MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1).....	87
TABLEAU 26 : COMPOSITION ET FOURNISSEURS DU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DU MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1).....	88
TABLEAU 27 : IMPURETES ELEMENTAIRES POTENTIELLEMENT RELARGABLES EN FONCTION DE LA MATIERE DU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE.....	89
TABLEAU 28 : ÉVALUATION DU NIVEAU DE RISQUE DE CONTAMINATION EN IE VIA LE CONDITIONNEMENT DU MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1).....	91
TABLEAU 29 : IMPURETES ELEMENTAIRES POTENTIELLEMENT PRESENTENT DANS LE MEDICAMENT GAMMA EN FONCTION DE L'ETAPE DU PROCEDE (CAS PRATIQUE 1).....	92
TABLEAU 30 : ÉVALUATION DU NIVEAU DE RISQUE DE CONTAMINATION EN IE EN FONCTION DE LA NATURE DU PROCEDE DU MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1).....	92
TABLEAU 31 : PROBABILITE DE PRESENCE DU NICKEL, CHROME, MOLYBDENE ET COBALT DANS LES DIFFERENTS TYPES D'INOX.....	93
TABLEAU 32 : NIVEAU DE RISQUE DE CONTAMINATION EN IE EN FONCTION DES CONDITIONS DU PROCEDE DU MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1).....	93
TABLEAU 33 : NIVEAU DE RISQUE DE CONTAMINATION EN IE EN FONCTION DES CONDITIONS ET DE LA NATURE DU PROCEDE DU MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1).....	93

TABLEAU 34 : CONCLUSION DE L'EVALUATION DES RISQUES DE CONTAMINATION EN IE IDENTIFIES LORS DE LA PHASE D'IDENTIFICATION (CAS PRATIQUE 1).....	94
TABLEAU 35 : DETERMINATION DU NOMBRE DE LOT A ANALYSER (ETAPE DE COLLECTE DE DONNEES, CAS PRATIQUE 1).....	95
TABLEAU 36 : COMPOSITION DES 3 LOTS DE MEDICAMENT GAMMA ANALYSES.....	96
TABLEAU 37 : CONCENTRATION MAXIMALE PERMISE (CMP) CALCULEE SELON L'OPTION 3 POUR CHAQUE IMPURETE ELEMENTAIRE DU MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1, DU CADMIUM A L'OSMIUM.).....	99
TABLEAU 38 : CONCENTRATION MAXIMALE PERMISE (CMP) CALCULEE SELON L'OPTION 3 POUR CHAQUE IMPURETE ELEMENTAIRE DU MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1, DU RHODIUM AU CHROME).....	99
TABLEAU 39 : SEUIL DE CONTROLE A 30% DE LA PDE POUR CHAQUE IMPURETE DU MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1, DU CADMIUM A L'OSMIUM).....	100
TABLEAU 40 : SEUIL DE CONTROLE A 30% DE LA PDE POUR CHAQUE IMPURETE DU MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1, DU RHODIUM AU CHROME).....	100
TABLEAU 41 : RESULTATS DES DOSAGES EN IMPURETES ELEMENTAIRES DES 3 LOTS REPRESENTATIFS DU MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1, DU CADMIUM A L'OSMIUM).....	101
TABLEAU 42 : RESULTATS DES DOSAGES EN IMPURETES ELEMENTAIRES DES 3 LOTS REPRESENTATIFS DU MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1, DU RHODIUM AU CHROME).....	101
TABLEAU 43 : DETERMINATION DE LA CONFORMITE DES TENEURS EN IMPURETES ELEMENTAIRES SELON LA DIRECTIVE ICHQ3D POUR LE MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1, DU CADMIUM A L'OSMIUM).....	102
TABLEAU 44 : DETERMINATION DE LA CONFORMITE DES TENEURS EN IMPURETES ELEMENTAIRES SELON LA DIRECTIVE ICHQ3D POUR LE MEDICAMENT GAMMA (CAS PRATIQUE 1, DU RHODIUM AU CHROME).....	102
TABLEAU 45 : COMPOSITION DU MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2).....	106
TABLEAU 46 : LISTE DES FOURNISSEURS DES MATIERES PREMIERES ENTRANT DANS LA COMPOSITION DU MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2).....	107
TABLEAU 47 : EVALUATION DU RISQUE EN FONCTION DE L'ORIGINE DES MATIERES PREMIERES DU MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2).....	108
TABLEAU 48 : EVALUATION DU RISQUE DE LA PROPORTION DU COMPOSANT DANS LE MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2).....	109
TABLEAU 49 : EVALUATION GLOBALE DU RISQUE DE CONTRIBUTION EN IE DES COMPOSANTS DU MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2).....	109
TABLEAU 50 : COMPOSITION ET FOURNISSEURS DU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DU MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2).....	110
TABLEAU 51 : IMPURETES ELEMENTAIRES POTENTIELLEMENT RELARGABLES EN FONCTION DE LA MATIERE DU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DU MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2).....	111
TABLEAU 52 : EVALUATION DU NIVEAU DE RISQUE DE CONTAMINATION EN IE VIA LE CONDITIONNEMENT DU MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2).....	111
TABLEAU 53 : EVALUATION DU RISQUE DE CONTAMINATION EN IE A PARTIR DES UTILITES UTILISEES LORS DE LA FABRICATION DU MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2).....	112
TABLEAU 54 : IMPURETES ELEMENTAIRES POTENTIELLEMENT PRESENTENT DANS LE MEDICAMENT ALPHA EN FONCTION DE L'ETAPE DU PROCEDE (CAS PRATIQUE 2).....	112
TABLEAU 55 : EVALUATION DU NIVEAU DE RISQUE DE CONTAMINATION EN IE EN FONCTION DE LA NATURE DU PROCEDE DU MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2).....	113
TABLEAU 56 : EVALUATION DU NIVEAU DE RISQUE DE CONTAMINATION EN IE EN FONCTION DES CONDITIONS DU PROCEDE DU MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2).....	113
TABLEAU 57 : NIVEAU DE RISQUE DE CONTAMINATION EN IE EN FONCTION DES CONDITIONS ET DE LA NATURE DU PROCEDE DU MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2).....	114
TABLEAU 58 : CONCLUSION DE L'EVALUATION DES RISQUES DE CONTAMINATION EN IE IDENTIFIES LORS DE LA PHASE D'IDENTIFICATION (CAS PRATIQUE 2).....	115
TABLEAU 59 : COMPOSITION DES 3 LOTS REPRESENTATIFS DU MEDICAMENT ALPHA ANALYSES.....	117
TABLEAU 60 : CONCENTRATION MAXIMALE PERMISE (CMP) CALCULEE POUR CHAQUE IMPURETE ELEMENTAIRE DU MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2, DU CADMIUM A L'OSMIUM.).....	119
TABLEAU 61 : CONCENTRATION MAXIMALE PERMISE (CMP) CALCULEE POUR CHAQUE IMPURETE ELEMENTAIRE DU MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2, DU RHODIUM AU CHROME).....	119

TABLEAU 62 : CALCUL DU SEUIL DE CONTROLE A 30% DE LA PDE ET DE LA SPECIFICATION A 100% DE LA PDE POUR CHAQUE IMPURETE ELEMENTAIRE DU MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2, DU CADMIUM A L'OSMIUM).....	120
TABLEAU 63 : CALCUL DU SEUIL DE CONTROLE A 30% DE LA PDE ET DE LA SPECIFICATION A 100% DE LA PDE POUR CHAQUE IMPURETE ELEMENTAIRE DU MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2, DU RHODIUM AU CHROME).....	120
TABLEAU 64 : DETERMINATION DE LA CONFORMITE DES TENEURS EN IMPURETES ELEMENTAIRES SELON LA DIRECTIVE ICHQ3D POUR LE MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2, DU CADMIUM A L'OSMIUM).....	121
TABLEAU 65 : DETERMINATION DE LA CONFORMITE DES TENEURS EN IMPURETES ELEMENTAIRES SELON LA DIRECTIVE ICHQ3D POUR LE MEDICAMENT ALPHA (CAS PRATIQUE 2, DU RHODIUM AU CHROME).....	122
TABLEAU 66 : CONFORMITE DU MEDICAMENT ALPHA A LA REGLEMENTATION ICHQ3D POUR UNE DOSE JOURNALIERE MAXIMALE DE 4G/JOUR (ACTION DE CORRECTION, CAS PRATIQUE 2 DU CADMIUM A L'OSMIUM).....	124
TABLEAU 67 : CONFORMITE DU MEDICAMENT ALPHA A LA REGLEMENTATION ICHQ3D POUR UNE DOSE JOURNALIERE MAXIMALE DE 4G/JOUR (ACTION DE CORRECTION, CAS PRATIQUE 2 DU RHODIUM AU CHROME).	125
TABLEAU 68 : CALCUL DE LA PDE DERMIIQUES POUR LE PLOMB ET LE THALLIUM (ACTION DE CORRECTION, CAS PRATIQUE 2).....	129
TABLEAU 69 : CALCUL DES CONCENTRATIONS MAXIMALES PERMISES POUR LE PLOMB ET LE THALLIUM (ACTION DE CORRECTION, CAS PRATIQUE 2).....	130
TABLEAU 70 : CALCUL DES SPECIFICATIONS SEUILS POUR LE PLOMB ET LE THALLIUM (ACTION DE CORRECTION, CAS PRATIQUE 2).....	130
TABLEAU 71 : CONFORMITE DU MEDICAMENT ALPHA EN PLOMB ET THALLIUM SELON LA DIRECTIVE ICHQ3D A PARTIR DES PDE DERMIIQUES (ACTION DE CORRECTION, CAS PRATIQUE 2).....	131
TABLEAU 72 : CONFORMITE A LA DIRECTIVE ICHQ3D DES DEUX LOTS DU MEDICAMENT ALPHA (EF0001 ET EF0002) PRODUITS EN 2018.....	132

Table des illustrations

FIGURE 1 : NOMENCLATURE ICHQ3D	35
FIGURE 2 : HISTORIQUE REGLEMENTAIRE ABOUTISSANT A LA DIRECTIVE ICHQ3D	36
FIGURE 3 : TABLEAU DE CLASSIFICATION PERIODIQUE DES ELEMENTS CHIMIQUES EN FONCTION DE LEUR CARACTERE METALLIQUE. ...	37
FIGURE 4 : HISTORIQUE DE L'IMPLEMENTATION DE LA DIRECTIVE ICHQ3D DEPUIS SA PUBLICATION (DECEMBRE 2014).....	41
FIGURE 5 : CLASSIFICATION DES 24 IMPURETES ELEMENTAIRES SELON LA DIRECTIVE ICHQ3D.....	47
FIGURE 6 : DIAGRAMME D'ISHIKAWA POUR UNE APPROCHE COMPOSANT.	73
FIGURE 7 : DIAGRAMME D'ISHIKAWA POUR UNE APPROCHE MEDICAMENT.	73
FIGURE 8 : DETERMINATION DE LA STRATEGIE DE CONTROLE SELON LA DIRECTIVE ICHQ3D.	79
FIGURE 9 : SYNOPTIQUE DES DIFFERENTES ETAPES DE L'ANALYSE DE RISQUE SELON LA DIRECTIVE ICHQ3D.	82
FIGURE 10 : NIVEAU DE RISQUE DE TRANSFERT CONTENANT-CONTENU D'IMPURETES ELEMENTAIRES EN FONCTION DE LA FORME GALENIQUE DU MEDICAMENT (SOURCE : DIRECTIVE ICHQ3D).....	90
FIGURE 11 : NIVEAU POTENTIEL D'IMPURETE ELEMENTAIRE POUVANT ETRE TRANSFERE DANS LE MEDICAMENT EN FONCTION DU TYPE D'INTERACTION CONTENU-CONTENANT (SOURCE : DIRECTIVE ICHQ3D).....	90
FIGURE 12 : SCHEMA DE PRINCIPE DE L'ICP-MS. SOURCE : HTTPS://WWW.FED-CHIMIEBALARD.CNRS.FR/IMG/PDF/M_TILLARD.PDF	97

Liste des Abréviations :

AFMT : Association française des malades de la thyroïde.

AL : Acceptance Level.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

AR : Analyse de risque.

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

BHT : Hydroxytoluène butylé.

BNPV : Base nationale de pharmacovigilance.

BPF : Bonne pratique de fabrication.

CE : Commission européenne.

CF : Correction factor.

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer.

CNESST : Commission des Normes, de l'Équité, de la Santé et de la Sécurité du Travail. Québec.

CNRS : Centre nationale de la recherche scientifique.

CMP : Concentration maximale permise.

DSENO : Dose sans effet toxique observable.

DJM : Dose journalière maximale.

EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations.

EJA : Exposition journalière admissible.

EMA : European Medicines Agency.

EPA : Environmental Protection Agency. USA.

FDA : Food and drug administration.

GSCF : Global Self-Care Federation.

ICH : The International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

ICP – MS : Inductively coupled plasma/ mass spectrometry, ou spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif

ICP -OES : Inductively coupled plasma/ optical emission spectrometry.

IE : Impureté élémentaire.

INERIS : Institut national de l'environnement industriel et des risques.

INRS : Institut national de recherche et de sécurité.

JPMA : Japan pharmaceutical manufacturers association.

LEEM : Les Entreprises du médicament.

LOAEL : Lowest-observed-adverse-effect level.

LOEL : Lowest-Observed-Effet-Level.

MHLW : Ministry of Health, Labour and Welfare. Japan.

NOAEL : No-Observed-Adverse-Effect Level.

NOEL : No-Observed-Effet-Level.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

OTC : Over The Counter ou médicament en vente libre.

PA : Principe actif.

PDE : Permitted daily exposure.

PEBD : Polyéthylène basse densité.

PEHD : Polyéthylène haute densité.

Ph. Eur : Pharmacopée européenne.

PhRMA : Pharmaceutical Research and Manufacturers of America.

PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

Eau PPI : Eau pour préparation injectable.

RF : Retention factor.

UE : Union européenne

USP : United States Pharmacopeia.

Chapitre I : Définitions, historique et contexte réglementaire

1. Contexte et problématique

1.1. Contexte : La confiance des français envers les laboratoires pharmaceutiques.

La confiance envers les biens de consommation a toujours été une source de débat au sein de la société française mais aussi dans le monde. D'autant plus lorsque ces biens sont des médicaments, considérés comme des produits sensibles dont l'objectif est de restaurer la santé des consommateurs.

Le baromètre Ipsos pour le LEEM publié en 2018 montre qu'une majorité de français à hauteur de 77% font confiance aux médicaments même si ce taux n'a cessé de diminuer depuis 2015 où il s'élevait à 85%. D'autre part, cette même étude montre que seulement 49% des français font confiance aux entreprises du médicament en 2018 soit 12 points de moins qu'en 2015.

Comment expliquer cette différence d'appréciation entre le produit consommé et son fabricant ? Pour une grande majorité de français les laboratoires pharmaceutiques ont une place d'acteur importante dans le système de santé notamment dans la recherche et le développement de médicaments innovants considérés par ces mêmes français comme une source de progrès dans les années à venir.

Cependant, une question importante pouvant expliquer une partie de la défiance des français envers les laboratoires pharmaceutiques est mise en évidence dans cette étude (1). En effet, seulement 37% des français pensent que les entreprises du médicament se préoccupent des risques d'effets indésirables pouvant être provoqués par leurs produits.

Ainsi, ce n'est pas l'efficacité des médicaments qui est remise en cause par les français mais plutôt leur innocuité et la transparence des fabricants vis-à-vis de cette dernière.

Cette méfiance a été alimentée par plusieurs scandales sanitaires ces dernières années tels que l'affaire du Mediator® en 2010 où le laboratoire Servier a été accusé d'avoir caché les effets indésirables de son médicament sur le système cardiaque des patients diabétiques.

Dans le cadre de cette thèse, nous allons nous intéresser à une autre affaire survenue en France en 2017 qui symbolise à elle seule la méfiance de la population envers les laboratoires pharmaceutiques. Il s'agit de l'affaire du « Levothyrox® » qui a débuté fin Mars 2017 et est encore en cours de traitement judiciaire en 2020.

1.2. L'affaire Levothyrox®.

1.2.1. Les médicaments à base de lévothyroxine : Un enjeu de santé publique.

La lévothyroxine fait partie des hormones thyroïdiennes synthétisées par la glande thyroïde située sur la face antérieure du cou. Leur rôle est essentiel dans la régulation de plusieurs systèmes métaboliques tels que la thermorégulation, le système digestif, l'humeur ou la prise de poids.

Ainsi, les patients souffrants d'hypothyroïdie ou ayant subi une thyroïdectomie (ablation de la glande thyroïde) souffrent de symptômes très variés impactant la vie quotidienne tels qu'une fatigue chronique, un rythme cardiaque affaibli, des crampes, une sécheresse de la peau ou encore une infertilité. En l'absence de traitement, l'hypothyroïdie peut provoquer sur le long terme des complications graves telles qu'un myxœdème pouvant aboutir à un coma myxœdémateux ou des maladies cardiovasculaires. Il est donc essentiel de pouvoir fournir à ces patients des médicaments pouvant pallier cette insuffisance thyroïdienne.

Ce besoin est couvert par une catégorie de médicaments à base de lévothyroxine synthétique. Ces-derniers sont consommés par environ 3 000 000 de personnes en France, dont une majorité de femmes (2). En 2013, ils sont au huitième rang des médicaments les plus vendues en pharmacie derrière l'ibuprofène ou le paracétamol entre autres.

Les médicaments à base de lévothyroxine sont aussi indiqués lorsqu'il est nécessaire de freiner la sécrétion de TSH (hormone synthétisée par l'hypophyse pour stimuler la thyroïde).

Étant donné la nature chronique de leurs indications, les médicaments à base de lévothyroxine sodique doivent être consommés à vie par les patients atteints ce qui contribue à leur statut de produit de santé indispensable. De plus, il s'agit de médicaments soumis à prescription médicale obligatoire du fait de leur marge thérapeutique étroite. En effet, l'équilibre thyroïdien est très sensible, même à faible dose, l'écart entre les concentrations efficaces et toxiques est faible et dépend du métabolisme de chaque patient, ce qui nécessite un suivi médical régulier afin de trouver la posologie appropriée (3). A ce titre, les médicaments à base de lévothyroxine sont non substituables.

1.2.2. Contexte et historique de l'affaire du « Levothyrox ».

1.2.2.1. Le Levothyrox®

Le Levothyrox® est un médicament princeps qui fait partie de la classe des médicaments à base de lévothyroxine qui soigne le défaut ou l'absence de production d'hormones thyroïdiennes. Il est fabriqué sous forme de comprimé par le laboratoire Merck et est le seul médicament de cette catégorie et sous cette forme galénique à être commercialisé en France jusqu'en 2017. Ainsi, la dépendance des patients souffrants d'hypothyroïdie à ce traitement est très importante.

D'après l'étude « *Analyse des ventes de médicaments en France en 2013* » réalisée par l'ANSM, le Levothyrox® est la spécialité la plus vendue en officine en 2013 devant des marques connues telles que le Dafalgan ou la Ventoline (4). Comme l'ensemble des médicaments à base de lévothyroxine, le Levothyrox® est un traitement à vie et doit faire l'objet d'une bonne observance par les patients du fait de sa marge thérapeutique étroite.

1.2.2.2. Historique de l'affaire

1.2.2.2.1. L'origine de l'affaire

Les premiers génériques de médicaments à base de lévothyroxine ont été introduits dans le monde à partir de 2009. Dès cette époque, une augmentation de cas de déséquilibres thyroïdiens a été constatée lors de la substitution de la spécialité Levothyrox® par l'un de ses génériques. Ainsi, la FDA (Food and Drug administration) aux Etats-Unis puis l'ANSM en 2012 ont demandé aux fabricants de médicaments à base de lévothyroxine sodique de resserrer leurs spécifications sur la teneur en principe actif entre les génériques et le princeps afin d'assurer la stabilité de ces formules. En effet, en Mars 2012, l'ANSM a informé le laboratoire Merck que la stabilité du médicament n'était pas assurée dans le temps car la teneur en principe actif pouvait fluctuer entre les différents lots et au sein d'un même lot de Levothyrox® (3). De plus, l'un des excipients est montré du doigt pour des problèmes d'intolérance, il s'agit du lactose.

Ainsi, en Mars 2017, conformément aux injonctions de l'ANSM le laboratoire Merck modifie sa formule en conservant le principe actif (lévothyroxine sodique) mais en opérant des changements au niveau des excipients. En effet, le lactose est remplacé par du mannitol qui est un édulcorant sans effet notoire et de l'acide citrique est ajouté afin de stabiliser le médicament. Cette nouvelle formule est commercialisée en France dès Mars 2017 sous l'appellation Levothyrox (NF)®. L'ancienne formule « Levotyrox (AF)® est destinée à disparaître dès Septembre 2020 date à laquelle le laboratoire Merck en cessera toute production.

Ainsi, un délai est laissé aux pharmaciens afin d'écouler les dernières boîtes de l'ancienne formule afin de ne pas faire coexister les deux formules sur le marché. Les professionnels de santé ont été avertis de ce changement en Février 2017.

1.2.2.2.2. La multiplication des effets indésirables

Dès Aout 2017, des milliers de signalements sont déclarés progressivement par les patients au ministère de la santé pour faire état de plusieurs effets indésirables tels que de l'asthénie, des céphalées, de l'insomnie, des vertiges, des myalgies/arthralgies et de l'alopécie. Ces manifestations ne sont pas nouvelles car elles étaient aussi présentes avec l'ancienne formule. Cependant, l'ampleur du nombre de signalements est inédite avec plus de 9000 déclarations réceptionnées par le laboratoire Merck et via la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) mise à disposition par l'ANSM pour la déclaration d'effets indésirables (3).

Suite à ces déclarations plusieurs pétitions sont signées par les patients et les associations de patients afin de demander au laboratoire Merck de revenir à l'ancienne formule de Levothyrox. Face à cette mobilisation l'ANSM, le laboratoire et le ministère de la Santé répondent en soulignant qu'un réajustement posologique est parfois nécessaire avec la nouvelle formule pour atteindre l'équilibre thyroïdien qui une fois obtenu permettra la disparition de ces effets indésirables. En Janvier 2018, une étude de pharmacovigilance sur ce sujet réalisée par l'ANSM recense plus de 12000 cas d'effets indésirables déclarés dans la BNPV en lien avec la prise de Levothyrox NF® dont 10 décès. Pour aucun des cas de décès la mise en cause du Levothyrox® ne peut être retenue ou exclue avec certitude.

De plus cette étude montre que plus de 60% des patients déclarants ces effets indésirables n'ont pas de déséquilibre thyroïdien et possèdent des taux sanguins d'hormones thyroïdiennes dans les normes (5). L'origine de ces effets indésirables restent donc inconnue.

1.2.2.2.3. Les différentes études

Comme vu précédemment, de 2017 à 2018, face à la mobilisation des patients l'ANSM a mené plusieurs études afin d'analyser ces effets indésirables et de déterminer s'ils sont en lien avec le changement de formule du Levothyrox®. Ces études ont démontré que le principe actif de la nouvelle formule avait des teneurs conformes aux spécifications établies dans l'AMM et comparables à celles de l'ancienne formule (3,5). De plus, ces études montrent que la stabilité de la formule est assurée et que les produits de dégradations liés aux nouveaux excipients sont sous formes de traces (6).

Ainsi le défaut de la qualité pharmaceutique de la formulation étant écarté des causes probables de survenus de ces effets indésirables, l'ANSM lance d'autres études afin d'explorer d'autres pistes évoquées notamment par les associations de patients. Ainsi, des études ont été menées en Janvier 2018 pour la première et en Octobre 2018 afin d'analyser la présence de métaux lourds ou de BHT (butylhydroxytoluène, perturbateur endocrinien potentiel) dans la nouvelle et l'ancienne formule (7). Les résultats sont conformes à la réglementation et démontrent la présence de métaux lourds à l'état de trace (8).

1.2.2.2.4. Polémiques et discussions.

Depuis 2017, les patients atteints d'effets indésirables suite à la prise de Levothyrox NF® n'ont jamais eu de réponse scientifique sur l'origine de ces effets secondaires. En effet, toutes les études menées par les autorités n'ont pas permis d'identifier une cause précise de ces nombreux signalements.

Ainsi, sur l'aspect judiciaire seule une faute pour défaut d'information envers les patients a été retenue par la cour d'appel de Lyon en Juin 2020 contre le laboratoire Merck. En effet, il lui est reproché de ne pas avoir prévenu les patients du changement de formule en Mars 2017.

Cette absence d'explications scientifique sur l'origine de ces effets indésirables a contribué à la remise en cause par l'opinion publique de la parole des autorités sanitaires et des laboratoires pharmaceutiques. Ainsi, plusieurs patients ont pointé du doigt la présence de métaux lourds révélée par l'étude menée en Janvier 2018 par l'ANSM (8) qui faisait état de la présence d'impureté élémentaire à l'état de trace dans les deux formules du Levothyrox®. Pour beaucoup de patient, le coupable est trouvé, c'est pourquoi, en Mai 2018, l'association française des malades de la thyroïde (AFMT) prend le sujet au sérieux et demande une étude indépendante afin de déterminer si la présence de métaux lourds est avérée et notamment si les quantités sont beaucoup plus élevées dans la nouvelle formule que dans l'ancienne. Jean-Louis Garrigue, un chercheur du CNRS est sollicité et réalise une étude sur des boîtes fournies par l'AFMT. Ses résultats font état de la présence de nanoparticules avec des alliages fer-chrome, chrome-nickel, fer-chrome-silicium, ferrochrome-aluminium dans la nouvelle formule contre quelques débris d'acier dans l'ancienne.

Cependant, son étude n'ayant pas suivi le processus de validation scientifique habituel, le CNRS invalide ces résultats. De plus, l'ANSM et le ministère de la santé réaffirment sur la base de leurs études réalisées en Janvier 2018 que des traces de métaux ont bien été trouvées dans la nouvelle formule comme dans tous les médicaments à base de lévothyroxine mais à des taux inférieurs aux seuils de non-conformité (8). Il n'y a donc pas de risque que leur présence soit liée à la survenue de ces effets indésirables.

A date d'Octobre 2020, les spéculations sur la cause de l'augmentation des effets indésirables pour les patients prenant du Levothyrox NF® continuent de fleurir : Mauvais dosage de la levothyroxine, présence d'impuretés d'origines métalliques, changement d'habitudes ou encore utilisation d'excipients nocifs. Autant de pistes closes aux yeux des autorités de santé au vu des résultats des différentes analyses menées mais qui continuent de susciter la controverse au sein de l'opinion publique.

C'est pourquoi, le ministère de la santé a autorisé la vente du Levothyrox AF® jusqu'à 2021 sous le nom d'Euthyrox® afin que les patients ne supportant pas la nouvelle formule puisse continuer à bénéficier de l'ancienne formule.

1.3. Problématique.

Même si l'affaire du Levothyrox® est toujours en cours, plusieurs enseignements peuvent être tirés de cette épisode :

- La parole scientifique qu'elle émane des autorités de santé ou de laboratoires pharmaceutiques est de plus en plus remise en cause par l'opinion publique toujours plus informée et soucieuse des questions de santé.
- Ce type d'affaire contribue à écorner l'image des entreprises pharmaceutiques auprès du public. La perte de confiance envers ce secteur économique (1) fait qu'à chaque problème sanitaire, le soupçon est systématique envers le fabricant.

C'est pourquoi, il est primordial pour l'industrie pharmaceutique ainsi que pour les autorités de santé de tout faire pour assurer une qualité maximale des médicaments mis sur le marché. En effet, le point commun de l'ensemble des affaires sanitaires médiatisées telles que celle du Levothyrox est la remise en cause de la qualité des médicaments.

Ainsi, cet exemple soulève, entre autres, la problématique de la présence d'impuretés métallique ou résiduels dans les médicaments. En effet, il est essentiel de réduire les taux d'impuretés présents dans les médicaments pour éviter de provoquer des effets indésirables plus ou moins graves sur le long terme et ce d'autant plus lorsqu'il s'agit de médicaments consommés de manière chronique.

2. Les impuretés dans les produits de santé.

Le précédent chapitre nous a permis de mettre en évidence une problématique qui prend de plus en plus d'importance dans le secteur de l'industrie pharmaceutique : Le contrôle du taux d'impuretés dans les produits finis.

Il s'agit d'un enjeu public du fait de la toxicité de ces substances sur la santé des patients.

Ainsi dans ce chapitre nous allons nous intéresser à la nature de ces impuretés et leurs toxicités.

2.1. Les différents types d'impuretés dans les produits de santé.

La pharmacopée européenne identifie 3 grandes catégories d'impuretés qui peuvent être trouver dans les médicaments :

- Impuretés de natures organiques
- Impuretés de nature inorganique
- Les solvants résiduels.

2.1.1. Les impuretés organiques

Cette catégorie d'impuretés englobe les « substances apparentées » telles que définies dans la pharmacopée 8ème édition. Il s'agit principalement des produits de dégradations, des précurseurs et intermédiaires de synthèses ainsi que des produits secondaires qui peuvent apparaître tout au long du cycle de vie d'une molécule utilisée en tant que principe actif ou excipient.

La pharmacopée européenne prévoit un test de « substances apparentées » dans de nombreuses monographies afin de détecter ces substances qui peuvent être potentiellement toxiques.

Exemples :

Lors de la synthèse de l'acide acétylsalicylique qui rentre dans la composition de l'aspirine en tant que principe actif, l'utilisation d'un réactif toxique est nécessaire. Il s'agit de l'anhydride éthanoïque qui selon sa fiche de sécurité de l'Institut National de Recherche et Sécurité est nocif en cas d'ingestion et d'inhalation pouvant provoquer des irritations de l'appareil respiratoire, des yeux et de la peau (9). Ainsi, il est important de l'éliminer pendant la fabrication du produit.

Autre exemple, le para-aminophénol qui est un intermédiaire de synthèse dans la fabrication du paracétamol. D'après sa fiche de sécurité de la CNESST il peut entraîner des irritations des yeux et de la peau (10). Il peut également provoquer des atteintes du système nerveux central.

2.1.2. Les solvants résiduels

Les solvants résiduels sont des substances chimiques utilisées lors des procédés de fabrication des médicaments ou des excipients.

Elles sont classées selon la pharmacopée européenne, en trois catégories :

- Classe 1 : Solvants cancérigènes connus pour l'Homme et dangereux pour l'environnement. A ne pas utiliser. Exemple : Benzène.
- Classe 2 : Solvants cancérigènes pour les animaux ou potentiellement neurotoxique et tératogène chez l'Homme. Utilisation limitée. Exemple : Acétonitrile.
- Classe 3 : Solvants faiblement toxiques chez l'Homme. Exemple : Ethanol ou acétone.

2.1.3. Les impuretés inorganiques

Cette catégorie d'impuretés concerne pour la plupart des éléments utilisés lors des procédés de fabrication tels que les catalyseurs chimiques, les métaux lourds ou encore les sels inorganiques.

Il s'agit d'éléments qui sont connus par le fabricant car ils sont utilisés lors du procédé de fabrication et font donc parti des substances contrôlés. D'autant plus que leur toxicité est avérée. C'est le cas des métaux lourds qui peuvent provoquer des intoxications et des maladies graves lorsqu'on y est exposé sur le long terme.

Exemples : l'arsenic (As), Cadmium (Cd), Mercure (Hg) et le plomb (Pb).

2.1.3.1. Le plomb (11,12)

2.1.3.1.1. Les voies d'exposition

Il existe 3 voies par lesquelles le plomb peut pénétrer dans l'organisme :

- Par inhalation, dans ce cas le plomb est souvent sous forme de vapeur ou de poussières.
- Par ingestion, lorsque le plomb se trouve sur les aliments ou des objets pouvant entraîner une contamination manuportée.
- Par voie cutanée.

2.1.3.1.2. Distribution

Une fois dans le sang, le plomb se propage dans plusieurs organes tels que les reins, la rate, le foie ou encore les os. La majorité du plomb présent dans l'organisme se trouve fixé aux os (plus de 90% du plomb), le reste étant dans les tissus mous ou le sang.

2.1.3.1.3. Toxicité (13)

Le plomb est un élément dangereux pour la santé humaine même à petite dose lorsque l'on y est exposé de manière chronique. En effet, étant donné sa distribution dans l'organisme (Cf § 2.1.2.1.2) son élimination est lente et il peut s'accumuler dans beaucoup d'organes tels que le système digestif, les reins ou encore le cerveau.

Ainsi, les effets toxiques surviennent souvent après une exposition chronique provoquant ce que l'on appelle le saturnisme. Ses symptômes sont divers et se manifestent sous différentes formes :

- Effets neurotoxiques : Selon la dose, les symptômes peuvent aller d'une encéphalopathie convulsivante pouvant aller jusqu'au décès pour des doses élevées à des troubles neurocomportementaux pour des doses plus faibles tels qu'une irritabilité, nervosité ou des insomnies.
- Effets sanguins : Le plomb bloque certaines enzymes impliquées dans la synthèse de l'hémoglobine ce qui provoque, à terme, une anémie.
- Effets digestifs : Maux de ventre, nausées, vomissements ou constipation.

2.1.3.2. Le mercure (14,15)

2.1.3.2.1. Les voies d'exposition

Le mercure peut pénétrer l'organisme selon deux voies principalement :

- L'ingestion : Dans ce cas, il s'agit de mercure sous forme organique qui pourrait être présent à la surface de la nourriture entre autres.
- L'inhalation : Dans ce cas, le mercure passe de la forme liquide à une forme gazeuse (vapeur). A savoir que la vaporisation du mercure se fait à température ambiante.

2.1.3.2.2. Toxicité

La toxicité du mercure est connue depuis l'Antiquité. Il s'agit d'un métal très réactif pouvant prendre plusieurs formes qui sont plus ou moins propices à réagir avec d'autres molécules de l'organisme notamment. Ainsi, le type de toxicité va dépendre de l'état du mercure.

- Etat liquide (Hg⁰) : Sous cette forme, le mercure n'est pas toxique pour l'organique car très peu absorbé par voie orale. En effet, plus de 99% du mercure ingéré sous cette forme est éliminé par les voies naturelles (fèces et urines).
- Etat vapeur : Sous cette forme le mercure n'est plus ingéré mais inhalé. Ainsi, l'obstacle que peut représenter le système digestif dans son absorption est éliminé. Le mercure peut donc sous forme de vapeur mercurielle passé dans les poumons et donc le sang pour ensuite intoxiquer des organes tels que le cerveau. Cela provoque des troubles de la vision, de la sensibilité, de la parole ou encore de l'audition.
- Etat ionisé : Sous cette forme le mercure peut pénétrer dans l'organisme par voie orale ou cutanée. Dans ces cas, le mercure contaminera essentiellement le foie et les reins.
- Etat organique : Il s'agit de la forme la plus toxique que l'on retrouve quand le mercure a déjà été absorbé et métabolisé par un organisme vivant (ex : le méthylmercure). Dans cet état, Le mercure est très biodisponible. C'est aussi une des formes de contamination par le mercure la plus courante car directement liée à la chaîne alimentaire. Ainsi, la consommation de poissons contenant cette forme de mercure dans l'organisme, entraîne par chaîne, la contamination du consommateur. C'est ce qu'il s'est passé dans les années 50 à Minamata où des pêcheurs ont été contaminés après avoir consommé des poissons

ayant avalé du mercure inorganique rejeté dans la mer puis métabolisé sous forme de mercure organique.

2.1.3.2.3. La bioaccumulation

La particularité de la toxicité du mercure est la capacité de cet élément à imprégner les tissus biologiques de nombreux êtres vivants lorsqu'il est sous forme organique et donc soluble. En effet, cette capacité de bioaccumulation du mercure peut à terme contaminer successivement toute la chaîne trophique d'un écosystème et arriver en bout de chaîne alimentaire avec des concentrations de mercure qui peuvent aller jusqu'à un million de fois les concentrations initiales.

Cela se traduit par une contamination d'un premier organisme terrestre ou aquatique qui va assimiler des quantités minimales de mercure soluble qui va s'accumuler dans ses tissus. Puis par le biais de la chaîne alimentaire ce mercure va s'accumuler au fur et mesure pour attendre des concentrations très élevées en bout de chaîne notamment chez l'être humain.

2.1.3.3. Le Cadmium (16)

2.1.3.3.1. Les voies d'exposition et toxicité

Les effets toxiques du cadmium dépendent de la forme de cet élément et de la voie d'administration. En effet, cette dernière influence l'absorption et donc la concentration du cadmium dans l'organisme.

Le cadmium peut pénétrer l'organisme selon deux voies : Orale et inhalée.

➤ Contamination par voie inhalée :

Il s'agit de la voie de contamination qui concerne particulièrement les fumeurs. En effet, les cigarettes contiennent environ 2 µg de cadmium. La contamination va se traduire par la formation de particule d'oxyde de cadmium qui vont se déposer sur les alvéoles pulmonaires.

- L'ingestion : Dans ce cas, une faible quantité absorbée peut suffire à provoquer des troubles gastro-intestinaux tels que des vomissements ou diarrhées. Dans les cas sévères, une déshydratation importante de l'organisme peut survenir.
- L'inhalation : Dans ce cas, l'inhalation de cadmium sous forme de fumées ou de poussières (diamètre inférieur à 5 microns) de façon prolongée peut provoquer rapidement des troubles pulmonaires graves.

Les principales sources de contamination sont l'alimentation et le tabagisme.

Tout comme le mercure, la forme du cadmium joue un rôle dans sa solubilité et donc dans son potentiel toxique. En effet, le chlorure de cadmium est la forme la plus toxique car la plus soluble.

2.1.3.3.2. Cancérogénicité

Le Cadmium est classé, depuis 1993, dans le groupe 1 selon la classification du CIRC. Il s'agit donc d'un élément considéré comme cancérigène.

Une exposition par inhalation de poussières ou de fumées contenant du cadmium peut être à l'origine de cancers du poumons (17). Une absorption orale de substances contenant du cadmium peut provoquer l'apparition d'autres types de cancers tels que celui de la prostate ou du sein (18).

2.1.3.4. L'Arsenic (19,20)

L'arsenic est un élément connu depuis l'Antiquité et qui a longtemps été utilisé de manière thérapeutique notamment pour lutter contre la syphilis ou le psoriasis. Avec le temps, la toxicité de cet élément a été démontré, cependant, son utilisation en tant que médicament n'a pas été stoppée. En effet, de nos jours il existe des traitements à base de composé d'arsenic qui ont prouvé leur efficacité dans la lutte contre plusieurs maladies. L'exemple le plus connu est le Trisenox® dont le principe actif est le trioxyde d'arsenic et qui est indiqué dans le traitement de la leucémie promyélocytaire aiguë.

2.1.3.4.1. Spéciation

L'arsenic est un composé qui peut se présenter sous plusieurs dérivés : Organiques sous formes de composés organométalloïdiques et inorganiques sous formes de minéraux. De manière générale les composés inorganiques tels que l'arsine sont plus toxiques que les composés organométalloïdiques. Le dérivé de l'arsenic le plus toxique est l'arsine qui peut tuer un homme après une exposition de 30 min à une concentration entre 25 et 50 ppm en provoquant des nécroses rénales.

2.1.3.4.2. Toxicité (21)

Les signes cliniques liés à des intoxications à l'arsenic et ses dérivés inorganiques/minéraux sont multiples et touchent plusieurs organes avec plus ou moins de gravité selon le type d'exposition : court terme et long terme.

2.1.3.4.2.1. Toxicité aigue

Deux composés sont principalement décrits dans ce type de toxicité : l'arsine et le trioxyde d'arsenic. Une intoxication par voie respiratoire peut provoquer rapidement des hémolyses. Les intoxications par voie cutanée ou ophtalmique peuvent être à l'origine de lésions graves comme des brûlures chimiques.

Une intoxication aigue par voie digestive aura pour effet à court terme des atteintes sévères digestives, des troubles neurologiques, des lésions hépatiques et rénales.

Enfin, l'inhalation entraîne une irritation des voies respiratoires (toux, dyspnée) suivie de troubles neurologiques (céphalée, vertiges, etc.).

2.1.3.4.2.2. Toxicité chronique

L'exposition répétée et prolongée à de l'arsenic et ses dérivés peut provoquer un nombre important de problèmes de santé ayant pour cibles plusieurs organes.

- Les atteintes respiratoires : Des expositions répétées à des dérivés inorganiques d'arsenic par inhalation peuvent provoquer une irritation chronique de l'ensemble du système respiratoire pouvant aboutir à terme à des pathologies telles qu'une broncho-pneumopathie obstructive.
- Les atteintes cutanées : la contamination chronique par des composés minéraux de l'arsenic peut entraîner plusieurs types de manifestations dermatologiques telles que des éruptions et ulcérations cutanées sur les mains ou les pieds, une mélanodermie, une hyperkératose palmoplantaire ou encore la maladie de Bowen caractérisée par des lésions potentiellement précancéreuses.
- Les atteintes neurologiques : Les manifestations neurotoxiques de l'arsenic et ses dérivés n'étaient pas connues jusqu'à 2016 et l'étude menée sur des enfants ayant consommés du lait maternel pendant leur enfance (22). En effet, cette étude a pu mettre en évidence le fait que l'arsenic est capable de traverser la barrière hématoencéphalique et ainsi de pénétrer dans le cerveau provoquant de graves troubles locomoteurs et neurologiques (paresthésie des jambes, perte de force musculaire, déficit moteur, épilepsie, déficience mentale). Ces dégâts sur le système nerveux sont d'autant plus irréversibles que la contamination survient tôt dans la petite enfance. Ainsi une exposition à du lait maternel contaminé pendant toute la période de petite enfance d'un nourrisson peut entraîner de très lourds handicaps à l'adolescence et à l'âge adulte.
- Les atteintes cardiovasculaires : L'exposition aux composés de l'arsenic sous forme minérale peut entraîner la gangrène des doigts et orteils, l'hypertension artérielle ou encore le syndrome de Raynaud.
- Les atteintes sur le système reproducteur (23,24) : Les dérivés minéraux de l'arsenic peuvent franchir la barrière placentaire, ainsi, ils ont des effets tératogènes, foetotoxiques et présentent une toxicité testiculaire. Cela peut se traduire par des avortements spontanés, des naissances d'enfants mort-nés ou encore l'apparition ultérieurs de maladies pulmonaire ou de cancers chez l'enfant.
- Génotoxicité : Les composés minéraux de l'arsenic n'ont pas d'effet mutagène mais sont des clastogènes c'est à dire qu'ils peuvent créer des aberrations chromosomiques qui englobent toutes les anomalies de nombre ou de structure d'un ou plusieurs chromosomes dans un génome. L'exemple le plus connu d'une aberration chromosomique est la trisomie 21 qui se traduit par un chromosome surnuméraire sur la 21^{ème} paire.
- Cancérogénicité (25) : L'arsenic et ses dérivés minéraux sont classés comme cancérogènes de groupe 1 pour l'homme dans la classification du CIRC centre

international de recherche sur le cancer. Ainsi, ces substances peuvent être à l'origine de cancers de la peau, hépatiques, rénaux ou des poumons.

3. L'ICH et les impuretés élémentaires

3.1. L'ICH : International council of harmonization (26).

3.1.1. Rôles

Créée en 1990, le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) est une organisation qui a pour rôle principal d'harmoniser les réglementations pharmaceutiques des différents pays. Pour cela, elle rassemble différents experts de la réglementation et de l'industrie du Japon, des Etats-Unis et de l'Europe afin d'élaborer des lignes directrices harmonisées en matière d'enregistrements des médicaments.

Cela permet de fournir à tous les pays participants des médicaments sûrs, efficaces et de qualité tout en assurant une optimisation des moyens d'enregistrement des médicaments.

L'ICH est reconnue en tant qu'association internationale à but non lucratif par le droit Suisse depuis le 23 Octobre 2015, date à laquelle la première assemblée internationale a été tenue. Cette première réunion a fait suite à plus de 25 ans de désir d'harmonisation entre les différentes entités nationales en matière d'enregistrement de médicament.

3.1.2. Historique

A partir des années 60 et 70 une prolifération rapide des réglementations ; lois et directives en matière de mise sur le marché de nouveaux médicaments est constatée dans plusieurs pays.

Cette prolifération s'inscrit dans le cadre de plusieurs scandales sanitaires ayant eu lieu dans plusieurs pays dont le plus marquant en Europe est l'affaire de la thalidomide utilisée comme anti-nauséeux dans laquelle ses effets tératogènes ont été divulgués (27). Il sera retiré du marché en 1961 puis réintroduit plus tard dans d'autres indications concernant des maladies graves sans alternative thérapeutique. De même, une autre affaire dans les années 30 créa la polémique aux Etats-Unis, où plus de cent personnes sont mortes suite à l'ingestion du sirop Elixir de sulfanilamide formulée avec du glycol d'éthylène qui s'avéra toxique. A cette époque les essais pré-cliniques et cliniques n'étaient pas obligatoires pour pouvoir mettre un médicament sur le marché. Ce drame est aussi à l'origine du renforcement de la FDA pour devenir l'institution réglementaire que nous connaissons aujourd'hui.

A ce contexte s'ajoute le début du processus de mondialisation de l'industrie pharmaceutique la poussant à vendre ses médicaments dans plusieurs pays du monde. Cela, se heurte aux différentes législations nationales qui entraînent des processus de mise sur le marché toujours plus longues et coûteuses. En effet, pour un même médicament les processus d'enregistrement sont répétés pour chaque pays, ce qui entraîne un allongement de la mise à disposition des produits aux patients.

Ainsi, le besoin d'harmoniser les différentes législations au niveau mondial est devenu urgent. L'impulsion a été donnée en Europe dans les années 80 où la construction d'un marché unique pour les produits de santé a permis une harmonisation efficace des législations nationales en matière d'enregistrement des médicaments. Cette réussite a, par la suite, accéléré le processus d'harmonisation entre l'UE, le Japon et les Etats-Unis aboutissant à la création de l'ICH en Avril 1990 à Bruxelles.

Depuis sa création, l'ICH travaille à une expansion de son travail au-delà des régions fondatrices. Depuis 2015, une réorganisation au sein de l'institution a permis de mettre en place un organe directeur principal dans le but de concentrer les travaux d'harmonisation de la réglementation pharmaceutique mondiale en un seul endroit, à Genève siège actuel de l'organisation.

3.1.3. Organisation.

3.1.3.1. L'assemblée

L'assemblée est l'organe décisionnel de l'ICH qui rassemble les membres et observateurs. Son rôle est de valider les statuts, l'admission de nouveaux membres et l'adoption de nouvelles directives.

3.1.3.2. Les groupes de travail

Plusieurs groupes de travail travaillent sur les différents thèmes pouvant faire l'objet d'harmonisation. Ils rassemblent plusieurs experts issus de l'industrie pharmaceutique et des autorités de santé nommés par les membres et les observateurs.

3.1.3.3. Le comité de gestion

Le comité de gestion supervise les travaux des différents groupes de travail sur les plans techniques, financiers et administratifs. Il est composé de 14 membres issus des mondes réglementaires et industriels et de 2 observateurs permanents.

Les travaux de chaque groupe de travail sont relus par le comité puis validés en sessions semestrielles par l'assemblée.

3.1.4. Les membres

L'ICH est actuellement constitué de 17 pays membres représentant 90% du chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique mondiale et a produit 45 directives permettant une plus grande harmonisation de l'enregistrement des médicaments au niveau mondial.

3.1.4.1. Les fondateurs

Les membres fondateurs rassemblent des acteurs réglementaires et industriels.

3.1.4.1.1. Membres réglementaires

- La Commission Européenne (CE): Europe

La CE est l'une des 3 institutions européenne avec le conseil européen et le parlement européen. Elle est l'organe exécutif représentant les 27 pays de l'Union européenne.

Elle est la seule organisation supranationale présente au sein de l'ICH. En effet, le même cadre réglementaire sur les produits pharmaceutiques est applicable dans tous les États membres de l'Union européenne.

Son rôle en matière de santé publique est de valider la mise sur le marché communautaire des médicaments. Ainsi, un processus de reconnaissance mutuelle des AMM est appliqué pour l'ensemble des pays membres.

Pour prendre ces décisions, la Commission Européenne se base sur les recommandations de l'agence européenne du médicament (EMA : European Medicines Agency).

- La Food Drug Administration (FDA) : USA.

La FDA est une agence fédérale américaine créée en 1906 et qui a pour rôle d'assurer la protection de santé publique des Etats-Unis. Cet organisme régleme un grand nombre de produits de plusieurs secteurs différents :

- Médicaments (sur ordonnance, OTC et médicaments biologiques).
- Produits vétérinaires (aliments et médicaments).
- Dispositifs médicaux.
- Cosmétique.
- Alimentaire (compléments, eau minérale, additifs...)
- Produits à radiation (four micro-onde, rayon X, produits lasers...)
- Tabac (cigarettes...).

En matière de santé publique, elle s'occupe de la mise sur le marché des médicaments et vaccins (28).

- **Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) / Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) : Japon**

Le ministère de la santé, du travail et du bien-être japonais a la charge de valider les mises sur le marché des médicaments, produits cosmétiques et dispositifs médicaux. Pour cela, le ministère s'appuie sur les recommandations de son agence gouvernementale spécialisée dans la santé publique, la PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) (29).

3.1.4.1.2. Membres industriels

- **EFPIA (European federation of pharmaceutical industries and associations): Europe**

Créée en 1978 et basée à Bruxelles, l'EFPIA est une fédération qui représente l'ensemble de l'industrie pharmaceutique présente en Europe. Son rôle est de permettre la collaboration entre les différents industriels et de créer ainsi un environnement propice à l'innovation thérapeutique (30).

- **JPMA (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association) : Japon**

Fondée en 1968, la JPMA est une association rassemblant l'industrie pharmaceutique opérant sur le sol japonais. Elle est constituée de 72 entreprises (31).

- **PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) : USA**

Créée en 2000, la PhRMA représente l'ensemble des industries biopharmaceutiques présentes sur le territoire américain. Son rôle est de promouvoir des nouveaux traitements innovants et d'assurer leurs accès au plus grand nombre de patients (32).

3.1.4.1.3. Les autres membres

Depuis sa création, d'autres organisations institutionnelles et industrielles ont adhéré à l'ICH.

Ainsi les autorités réglementaires du Canada, de Suisse (Swissmedic), du Brésil (ANVISA), de Singapour (HSA), de la Corée du sud (MFDS), de la Chine (NMPA) et de Taiwan (TFDA) se sont ajoutées aux 3 autorités fondatrices.

Au niveau industriel, les nouveaux adhérents sont la BIO (Biotechnology Innovation Organization qui représente les industries biotechnologiques des Etats-Unis), l'IGBA (International Generic and Biosimilar Medicines Association, qui promeut l'utilisation et l'accès aux génériques et biosimilaires au niveau mondial), la GSCF (Global Self-Care Federation, qui représente les entreprises fabricant des médicaments OTC).

3.1.4.2. Les observateurs

Les membres observateurs n'ont pas de pouvoir décisionnaire. En effet, n'étant pas membres de l'ICH ils ne peuvent pas voter. Cependant, ils permettent de faire le lien entre l'ensemble des pays (non-membres et membres de l'ICH). L'OMS fait partie des membres observateurs tout comme les autorités réglementaires de nombreux autres pays (Mexique, Turquie, Argentine etc...).

3.1.5. Les normes ICH

L'activité de l'ICH se traduit par la rédaction de guides harmonisés concernant 4 thèmes de travail :

- Q : Normes relatives à l'aspect qualité.
- S : Normes relatives à l'aspect sécurité.
- E : Normes relatives à l'aspect efficacité.
- M : Normes multidisciplinaires.

La rédaction de ces différentes lignes directrice se déroule en plusieurs étapes :

- Etape 1 : Rédaction d'un rapport préliminaire.
- Etape 2 : Consolidation du rapport préliminaire par les groupes de travaux d'experts.
- Etape 3 : Le rapport est soumis à la consultation des membres réglementaires et industriels de l'ICH. Ils peuvent apporter des modifications.
- Etape 4 : La nouvelle ligne directrice est soumise à l'approbation des autorités des 3 régions fondatrices (UE, USA, Japon).
- Etape 5 : Intégration de la ligne directrice au sein des réglementations nationales impactées.

Chaque thème est divisé en plusieurs sous-items de normes identifiés par des chiffres. Le thème qualité comprends les items suivants :

- Q1 : Guides relatifs aux essais de stabilité.
- Q2 : Guides relatifs à la validation des méthodes d'analyse.
- Q3 : Guides relatifs aux impuretés (le guide sur les impuretés élémentaires fait partie de cette catégorie).
- Q4 : Guides relatifs à la pharmacopée.
- Q5 : Guides relatifs aux produits issus de la biotechnologie.
- Q6 : Guides relatifs aux spécifications.
- Q7 : Guides relatifs aux Bonnes pratiques de fabrication.
- Q8 : Guides relatifs au Développement pharmaceutique.

- Q9 : Guides relatifs à la gestion des risques liés à la qualité.
- Q10 : Guides relatifs au Système de qualité pharmaceutique.
- Q11 : Guides relatifs à la mise au point et la fabrication de substances pharmaceutiques (chimiques et biologiques).

3.1.5.1. La catégorie relative aux impuretés (Q3)

Cette catégorie comprend 4 guides selon le type d'impureté traité.

ICHQ3A (*Impurities in new drug substances*) : Cette directive s'applique aux principes actifs produits par des synthèses chimiques et non précédemment enregistrées dans une région ou un État membre. Elle donne des recommandations concernant la teneur et la qualification des impuretés dans les nouvelles substances médicamenteuses dans le cadre des demandes d'enregistrement.

ICHQ3B (*Impurities in new drug products*) : Cette directive qui vient en complément de la directive ICHQ3A, fournit des recommandations concernant les impuretés dans les nouveaux produits finis (impuretés classées comme produits de dégradations ou produits résultants d'une interaction avec un excipient et/ou le contenant).

ICHQ3C (*Residual solvents*) : Cette directive recommande des quantités acceptables de solvants résiduels dans les produits pharmaceutiques afin d'assurer la sécurité des patients. Pour cela, elle décrit les seuils considérés comme toxicologiquement acceptables pour certains solvants résiduels.

ICHQ3D (*Elemental impurities*) Cette directive émet des recommandations afin de limiter les teneurs en impuretés élémentaires dans les produits finis en se basant sur des seuils limites et des analyses de risque.

3.1.5.2. Nomenclature de l'ICHQ3D

La dénomination des directives par l'ICH obéit à des règles de nomenclature précises. Ainsi, chaque lettre ou chiffre utilisé possède une signification précise. La nomenclature de l'ICHQ3D est détaillée ci-dessous.

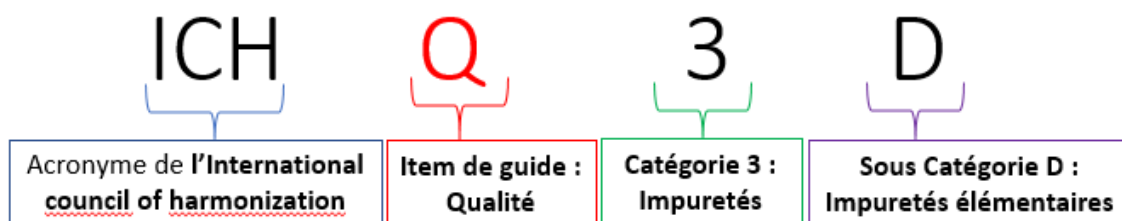


Figure 1 : Nomenclature ICHQ3D

3.2. Les impuretés élémentaires : Historique et évolution réglementaire

La notion d'impureté élémentaire est apparue en 2014 avec la parution de la directive ICHQ3D. L'objectif est de mettre à jour la notion de « métaux lourds » jusque-là utilisée dans l'industrie pharmaceutique. En effet, la définition de « métaux lourds » n'étant pas exhaustive, elle exclut certaines substances dont la teneur dans le médicament nécessiterait un contrôle analytique. Il s'est avéré nécessaire d'englober des substances autres que les métaux lourds.

La définition et le processus ayant abouti à l'adoption de la notion d'impureté élémentaire seront détaillés dans le chapitre sur l'évolution réglementaire.

3.2.1. Historique

La parution de la directive ICHQ3D en Décembre 2014 est l'aboutissement d'un processus réglementaire et technique entamé dès le début du XXème siècle. Cette évolution s'étend sur 4 périodes distinctes pendant lesquelles de nouvelles notions et principes sont établies tels que présentés dans la figure 2.

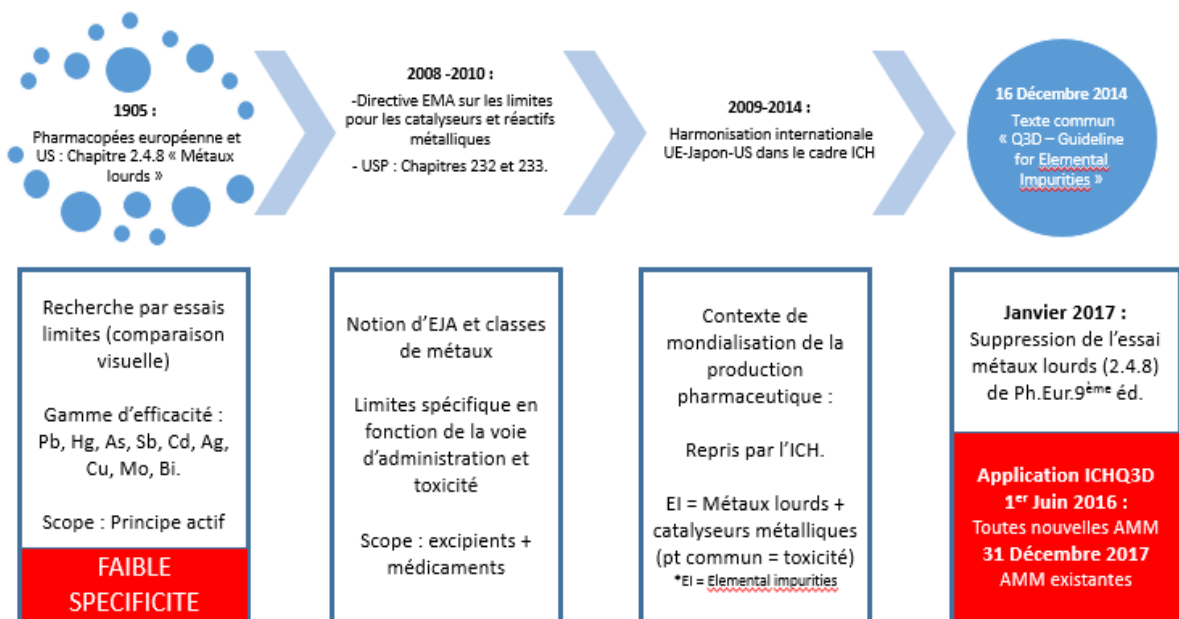


Figure 2 : Historique réglementaire aboutissant à la directive ICHQ3D

3.2.1.1. 1905 – 2009 : Evolution des pharmacopées européennes et US, notion de « métaux lourds ».

Dès 1905, les pharmacopées européennes et américaines introduisent la notion de « métaux lourds » (Ph.Eur.2.4.8, USP 231) qui a fait office de référence pendant des décennies sans pour autant connaître de modifications ou d'améliorations majeures.

3.2.1.1.1. Les métaux lourds

3.2.1.1.1.1. Définition

La notion de « métaux lourds » est une notion qui a beaucoup évolué avec le temps sans pour autant avoir de définition précise. En effet, le classement périodique des éléments recense 3 familles d'éléments chimiques.

Métaux		Métalloïdes		Non métaux													
H					He												
Li	Be			B	C	N	O	F	Ne								
Na	Mg			Al	Si	P	S	Cl	Ar								
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac															
			Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	
			Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr	

Figure 3 : Tableau de classification périodique des éléments chimiques en fonction de leur caractère métallique.

- La famille des métaux qui comprend 86 éléments répartis en 3 sous-familles (alcalins, alcalino-terreux et métaux de transitions) sont des substances possédant des caractéristiques spécifiques telles que :
 - Une conductivité thermique et électrique élevées.
 - Une bonne dureté et malléabilité.
 - Une surface brillante et opaque à certain degré d'épaisseur.
 - Une capacité d'oxydation plus ou longue en contact avec de l'oxygène pour former des oxydes (exemple du fer formant de la rouille) excepté les métaux nobles (or, palladium, platine) qui ne réagissent pas à l'air libre.
 - Une capacité à se combiner avec d'autres éléments pour former des alliages.

Le métal est composé d'association d'éléments métalliques via des liaisons métalliques de faible énergie.

- La famille des métalloïdes qui comprend, selon les sources, 8 éléments qui ont des propriétés communes à celles des métaux mais aussi opposées telles qu'une conductivité électrique nulle.

- La famille des non-métaux qui comprend 17 éléments dont les propriétés sont totalement opposées à celles des métaux telles que :
 - Capacité à former des liaisons covalentes plutôt que métalliques.
 - Capacité à être des isolants thermiques et électriques.
 - Des masses volumiques plus faibles que celles des métaux.

La définition historique des métaux lourds ne recense que 3 métaux lourds : le mercure, le plomb et le cadmium. Cependant, au fil des années, le nombre d'éléments incorporés dans cette catégorie n'a cessé d'augmenter. Ainsi, selon l'association santé environnement France (ASEF) un métal lourd qui par définition stricte est un élément chimique appartenant à la classe des métaux avec une masse volumique élevée (plus de 5000kg/m³) devrait englober la grande majorité des éléments chimiques caractérisées (métaux et métalloïdes). Cependant, tous les métaux lourds ne font pas partie de la famille des métaux, en effet, certains appartiennent à la classe des métalloïdes avec une masse volumique élevée. De même, tous les métaux ne sont pas forcément des métaux lourds. Enfin, la notion de toxicité associée aux métaux lourds vient complexifier le périmètre d'inclusion d'éléments chimiques dans cette catégorie. Par exemple, l'arsenic qui n'est pas un métal mais un métalloïde est considéré comme un élément appartenant aux métaux lourds du fait de sa toxicité élevée.

La communauté européenne a proposé une définition retenue pour le droit européen et celui des Etats-membres : « un métal lourd désigne tout composé d'antimoine, d'arsenic, de cadmium, de chrome hexavalent, de cuivre, de plomb, de mercure, de nickel, de sélénium, de tellure, de thallium et d'étain, ainsi que ces matériaux sous forme métallique, pour autant qu'ils soient classés comme substances dangereuses ».

3.2.1.1.1.2. Test des métaux lourds

De 1905 à 2009, selon les monographies des pharmacopées européenne et américaine il est essentiel de pouvoir mesurer la teneur en métaux lourds contenue dans les principes actifs et matières premières des produits pharmaceutiques finis. En effet, les métaux lourds peuvent être mêlés au produit via des catalyseurs métalliques, des agents de synthèse ou par le biais du processus de fabrication lui-même.

Pour cela, le chapitre 2.4.8 de la pharmacopée européenne 8^{ème} édition présente 8 essais allant de A à H pour déterminer la conformité d'un produit en métaux lourds. De son côté, le chapitre 231 de la pharmacopée américaine (USP 231) décrit 3 méthodes (I, II, III).

- Principe

L'ensemble des essais préconisés dans la pharmacopée se base sur un principe de précipitation des métaux sous forme de sulfure en les mettant en contact avec un réactif (le thioacétamide R). Ce dernier est ajouté à une solution contenant la substance métallique à analyser créant une précipitation plus ou moins colorée du métal sous forme de sulfure. En parallèle, le thioacétamide R est également ajouté dans une solution témoin préparée avec une quantité connue de plomb.

Ainsi, la teneur en substance métallique contenue dans la solution analysée est estimée par comparaison colorimétrique avec la solution témoin de plomb ce qui explique que la teneur de la substance métallique à quantifier est exprimée en « ppm plomb » quel que soit le métal testé.

La différence entre les essais réside dans la préparation de la solution à analyser. En effet, les méthodes A et B sont utilisées pour des substances solubles dans l'eau ou dans un solvant organique. Les méthodes C à G sont utilisées dans le cas de substance ayant une solubilité trop faible. Ainsi une étape de minéralisation par calcination est réalisée lors de la préparation de l'échantillon à analyser. Enfin, l'essai H repose sur la dissolution dans un mélange eau-solvant organique.

- Limites

Comme vu précédemment, les essais « métaux lourds » utilisent une technique colorimétrique afin de déterminer une concentration en métaux lourds d'un échantillon. Ainsi, la principale limite de ces essais est l'interprétation visuelle des résultats qui est peu spécifique.

Une autre limite de ces essais est le nombre d'éléments testés : Seulement 15 éléments métalliques testés contre 24 dans la directive de l'ICHQ3D.

L'étape de minéralisation utilisée dans certains essais n'est pas appropriée à certains éléments métalliques qui se volatilisent lors de ce processus.

Enfin, la sensibilité des essais est aussi remise en cause. En effet, tous les essais ne peuvent pas détecter de métaux lourds à une concentration en de ça de 5ppm mise à part l'essai E qui a une capacité de détection allant jusqu'à 0,5ppm. Ainsi, la mesure des traces de métaux n'est pas analysable par ces essais.

3.2.2. Evolution du contexte réglementaire

3.2.2.1. Contexte réglementaire sur la période 1905 – 2009

Comme vue précédemment, les essais de métaux lourds apparus dès 1905 ont été utilisés systématiquement sur tous les lots libérés par les fabricants de substances pharmaceutiques malgré leurs limites. En parallèle, les fabricants réalisent également des contrôles pour détecter les résidus métalliques issus des catalyseurs métalliques ou des résidus de synthèse sans pour autant que cela soit recommandé par la réglementation. Le périmètre d'application de ces contrôles (métaux lourds et résidus métalliques) ne concerne principalement que les principes actifs.

3.2.2.2. 2008 – 2010 : Prolifération réglementaire et éclosion de la notion d'impuretés.

A partir de l'année 2008, les critiques concernant les essais « métaux lourds » se multiplient. En effet, face à des exigences réglementaires de plus en plus strictes en matière de lutte contre la présence de substances potentiellement toxiques dans les médicaments, les inconvénients des essais « métaux lourds » (Cf paragraphe 2.1.1.1.2) les rendent de plus en plus obsolètes.

Face à ce constat, plusieurs nouveaux textes ont été publiés dans la période 2008-2010 en Europe et aux Etats-Unis. L'objectif étant l'introduction de la notion de limites par élément et de nouvelles techniques d'analyses plus spécifiques. Ainsi, dès 2008, l'agence européenne du médicament publie une directive sur les limites pour les résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques : *Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents – 2008*. Dans la même veine, l'USP publie un article en 2008 où sont introduits les notions d'exposition journalière admissible et de limites d'exposition pour des impuretés inorganiques et certains métaux : *USP General chapter on inorganic impurities : heavy metals*.

3.2.2.3. 2010-2015 : Nécessité d'une harmonisation réglementaire.

A partir de 2008, l'USP engage un processus de révision des méthodes de séparation et de mesure des métaux lourds. Cela, dans le but de réviser, à terme, son chapitre 231. Ce travail a été réalisé de manière collaboratif aboutissant à la parution d'un article en 2010.

Ce travail aboutira en 2015 à la suppression de l'USP 231 et à son remplacement par les USP 232 « **Elemental impurities – limits** » qui introduit des limites pour 15 éléments selon la voie d'administration et 233 « **Elemental impurities – procedures** » qui décrit deux méthodes d'analyses des éléments avec leurs critères de validation (l'ICP-OES : **spectrométrie d'émission de plasma** et l'ICP-MS **spectrométrie de masse à plasma**).

Ainsi, la plupart des textes publiés depuis 2008 ont permis l'émergence de nouvelles notions et principes :

- Expositions journalières admissibles et classes de métaux pour les résidus métalliques.
- Spécifications des éléments en fonction de leurs toxicités et de leurs voies d'administrations.
- Méthodes analytiques plus spécifiques.

De plus, l'ensemble de ces textes s'applique sur les médicaments et leurs excipients contrairement aux contrôles ultérieurs à 2008 qui ne concernaient que les principes actifs.

Ce processus de prolifération réglementaire impactant plusieurs régions du monde se déroule dans un contexte de mondialisation de la production pharmaceutique de plus en plus importante. Ainsi, le besoin d'harmoniser la réglementation concernant le contrôle des impuretés métalliques et toxiques dans les médicaments est devenu un sujet important dès 2008.

C'est pourquoi, à partir de 2009, les autorités réglementaires et représentants industriels des 3 régions Europe, Japon et Etats-Unis entament un travail d'harmonisation des réglementations nationales sous l'égide de l'ICH (International council of harmonization). Cela aboutira à la publication le 16 Décembre 2014 de la directive ICHQ3D finalisée « Guideline for elemental impurities ». Elle introduit des notions importantes telles que la classification et les seuils des impuretés élémentaires à analyser. De même, elle décrit les stratégies de contrôle à mettre en place en fonction des résultats d'analyse. Enfin, elle met fin aux contrôles systématiques en introduisant une nouvelle méthodologie appliquée au contrôle des impuretés élémentaires : l'analyse de risque.

3.2.2.4. Post 2015, Implémentation de la directive ICHQ3D.

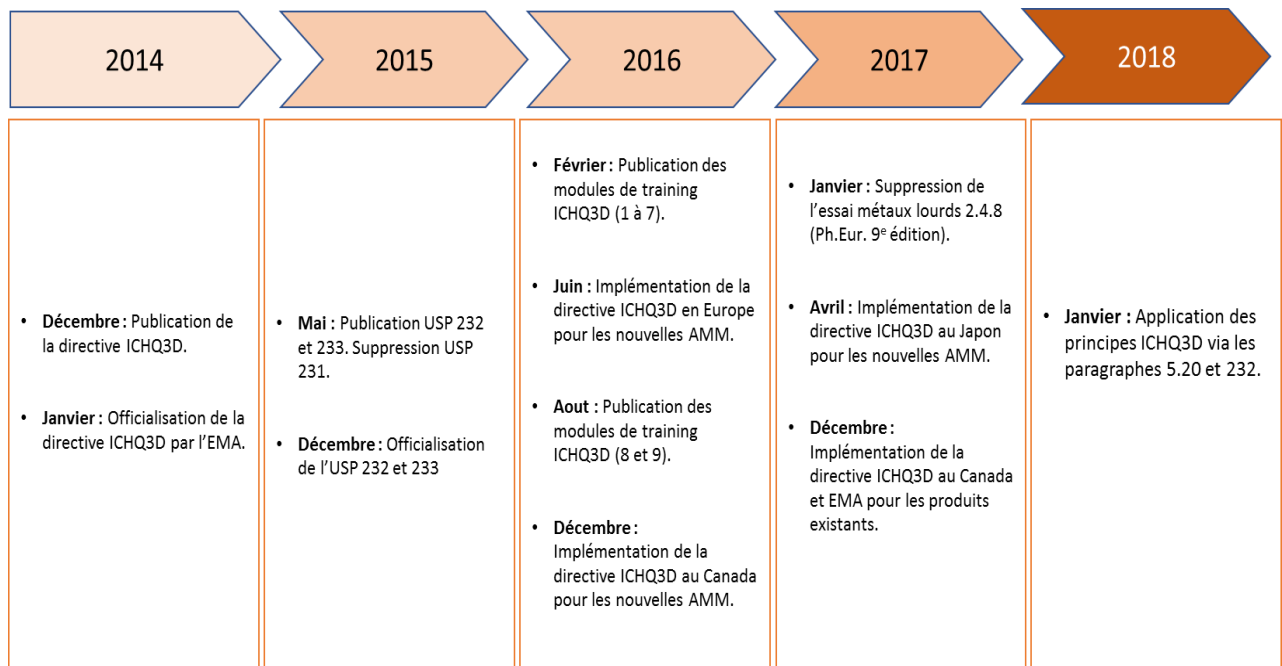


Figure 4 : Historique de l'implémentation de la directive ICHQ3D depuis sa publication (décembre 2014).

La directive ICHQ3D a été officiellement adoptée en Décembre 2014 par l'International Council of harmonisation (ICH) et ses pays membres. Ainsi, un calendrier d'implémentation de la directive a été mis en place avec deux étapes clés :

- 1^{er} Juin 2016 : La directive ICHQ3D doit être appliquée à tous les nouveaux dossiers d'AMM soumis en Europe. Ainsi, à compter de cette date, tout dossier déposé aux autorités doit prendre en compte les exigences de la directive en matière de contrôle des teneurs en impuretés élémentaires.
- 31 Décembre 2017 : La directive ICHQ3D doit s'appliquer à tous les dossiers d'AMM existants. A cette date tout fabricant de médicaments devra avoir réalisé une analyse de risque pour chacun des produits qu'il fabrique. Ainsi, pour chaque médicament, les taux d'impuretés élémentaires doivent être contrôlés et conformes aux spécifications selon la directive ICHQ3D.

Afin de faciliter cette implémentation complexe pour les industriels, l'ICH a publié au cours de l'année 2016 plusieurs modules de formation (De 1 à 9) notamment pour les voies d'administrations non couvertes, pour l'instant, par la directive ICHQ3D. Ces modules sont récapitulés dans le tableau 1.

Module	Intitulé du module	Descriptif
1	Autres voies d'administration	Méthodologie pour déterminer le « niveau acceptable » d'une impureté dans des produits administrés par une voie autre qu'orale, parentérale et inhalée. Exemples : Crèmes, gouttes et ophtalmiques.
2	Justification de niveaux supérieures à la PDE	Méthodologie pour obtenir une modification de la PDE en « niveau acceptable ».
3	Détermination de niveaux acceptables pour les éléments non inclus dans l'ICHQ3D.	Exemple avec du soufre dans une seringue préremplie.
4	Parentéraux en volumes élevés	Exemple de solutions injectées à 2L par jour : 10% glucose et 0.45% NaCl.
5	Evaluation de risque	Description des deux approches d'élaboration de l'analyse de risque : composant et médicament.
6	Contrôle des impuretés élémentaires	Description des stratégies de contrôle à mettre en place en fonction des analyses de risques.
7	Conversion de PDE en concentrations	Exemples de calculs de concentrations maximales selon les options 1, 2a et 2b en fonction des PDE et des doses administrées.
8	Etudes de cas	Plusieurs exemples détaillés
9	Foire aux questions	Questions/réponses relatives à l'implémentation de l'ICHQ3D.

Tableau 1: Modules de formations de l'ICH dans le cadre de la directive ICHQ3D.

En Janvier 2017, le paragraphe 2.4.8 « essais métaux lourds » de la pharmacopée européenne est supprimé et n'est plus applicable. Ainsi, la réalisation systématique, sur tous les lots, des contrôles en métaux lourds n'est plus obligatoire pour les fabricants de médicaments.

A partir de Janvier 2018, les pharmacopées européennes et américaines intègrent officiellement la directive ICHQ3D dans leurs textes : Le chapitre 5.20 pour la pharmacopée européenne et l'USP 232 pour la pharmacopée américaine.

3.2.3. Les changements réglementaires apportés par la directive ICHQ3D.

L'implémentation de la directive ICHQ3D a entraîné des évolutions réglementaires impactant les pharmacopées européennes, américaines et japonaises.

Dans ce paragraphe nous nous attarderons sur les changements impactant les deux pharmacopées majeures que sont l'europpéenne et l'américaine. Deux catégories de textes relatives aux impuretés élémentaires ont été incorporées dans les deux pharmacopées : Une catégorie relative aux textes généraux (la méthodologie générale et les seuils limites) et une autre catégorie plus spécifique liée aux textes décrivant les méthodes analytiques.

3.2.3.1. Textes généraux

Pharmacopée	Titre	Contenu	Evolutions post ICHQ3D
Européenne 5.20	Résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques	Limites pour 14 éléments tels que définis par l'EMA.	Changement du titre en « impuretés élémentaires ». Alignement avec incorporation des limites pour 24 éléments telles que définies par la directive ICHQ3D.
Européenne 2034	Substances pour usage pharmaceutique	Absence de mention au test « métaux lourds » car inclus dans les monographies spécifiques.	Absence car pas d'obligations de tester les IE sur les PA ou excipients.
Européenne 2619	Préparations pharmaceutiques	Absence de mention au test « métaux lourds ».	Une référence au texte 5.20 sera mise en place car les IE doivent être testées sur les produits pharmaceutiques.
USP 232	Elemental impurities – Limits	Limites pour 15 éléments (ces limites sont les mêmes que celles mentionnées dans l'ICHQ3D).	Alignement avec l'incorporation des 9 impuretés élémentaires manquantes.

Tableau 2 : Les changements réglementaires apportés par la directive ICHQ3D dans les textes généraux.

Le tableau ci-dessus récapitule l'ensemble des évolutions réglementaires attendues en lien avec la directive ICHQ3D impactant les textes généraux des pharmacopées européennes et américaines.

Les deux principaux textes des pharmacopées européennes et américaines que sont le chapitre 5.20 pour l'Europe et l'USP 232 pour les Etats-Unis sont alignés à la directive ICHQ3D en incorporant les seuils limites sur les 24 impuretés élémentaires à tester.

Concernant les monographies européennes générales 2034 et 2619, seule celle relative aux préparations pharmaceutiques (2619) est amenée à prendre en compte l'évolution induite par l'entrée en vigueur de la directive ICHQ3D. Cela se traduit par l'incorporation d'une référence au texte 5.20 mentionnant le contrôle des 24 impuretés élémentaires pour l'ensemble des produits pharmaceutiques finis.

3.2.3.2. Textes spécifiques sur les méthodes analytiques

Pharmacopée	Titre	Contenu	Evolutions post ICHQ3D
Européenne 2.4.8	Métaux lourds	Protocole des 8 essais au thioacétamide (A à H).	Suppression dans toutes les monographies spécifiques à partir de Janvier 2017 sauf pour les produits vétérinaires.
Européenne 2.4.20	Dosage des résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques	Protocoles de préparation de l'échantillons et critères de validation.	Changement du titre.
USP 231	Heavy metals	Protocole des 3 essais au thioacétamide (I, II,III).	Suppression dans toutes les monographies spécifiques à partir de Janvier 2018.
USP 233	Elemental impurities – Procedures	Description des méthodes analytiques ICP-OES et ICP-MS et critères de validation.	Evolution limitée

Tableau 3 : Les changements réglementaires apportés par la directive ICHQ3D dans les textes spécifiques aux méthodes analytiques.

Le tableau ci-dessus récapitule l'ensemble des évolutions réglementaires impactant les méthodes analytiques utilisées pour doser les impuretés élémentaires.

L'ensemble des chapitres et textes mentionnant les anciennes méthodes basées sur les tests « métaux lourds » sont supprimés à partir du 1^{er} Janvier 2017 en Europe et du 1^{er} Janvier 2018 aux Etats-Unis.

Les textes plus spécifiques qui décrivent les méthodes de préparation des échantillons à analyser (Ph.Eur 2.4.20 et USP 233) sont harmonisés mais ne peuvent faire l'objet d'un alignement sur la directive ICHQ3D car cette dernière ne décrit pas les méthodes d'analyses à utiliser.

Enfin, plusieurs textes décrivent des méthodes analytiques instrumentales ou non instrumentales pouvant être utilisées dans le dosage des impuretés élémentaires. C'est le cas pour les techniques de spectrométrie d'émission atomique en plasma (ICP) qui sont décrits dans l'USP 233.

Chapitre II : La directive ICHQ3D : Description, domaines d'application et méthodologie.

4. Champs d'application et description de la directive ICHQ3D

4.1. Champs d'applications

Le périmètre d'application de la directive ICHQ3D englobe l'ensemble des nouveaux produits pharmaceutiques finis (selon la définition des directives ICHQ6A et ICHQ6B) y compris ceux contenant des principes actifs existants tels que :

- Des dérivés de protéines et polypeptides.
- Des protéines et polypeptides recombinants et non recombinants.
- Des polypeptides, polynucléotides et oligosaccharides issus d'un procédé de fabrication synthétique.

La directive ICHQ3D exclut, pour l'instant, de son périmètre d'application les produits suivants :

- Les produits à base de plantes médicinales.
- Les produits radiopharmaceutiques.
- Les vaccins.
- Les produits de l'ADN.
- Les produits thérapies innovantes telles que les thérapies géniques, cellulaires ou tissulaires.
- Le sang total et les produits dérivés du sang.
- Les extraits d'allergènes.

De même, les produits pharmaceutiques utilisés dans le cadre d'essais cliniques ne sont pas soumis à cette directive.

Enfin, l'application de la directive ne concerne pas les produits existants depuis moins de 36 mois après la publication de la directive.

4.2. Descriptions

4.2.1. Objectifs de la directive

La directive ICHQ3D a pour objectif principal de contrôler et limiter les teneurs en impuretés élémentaires potentiellement toxiques dans les produits pharmaceutiques finis destinés à l'Homme.

4.2.2. Contenu de la directive

Afin de répondre à son objectif, la directive propose une méthodologie s'articulant autour de 4 principes :

- 1) Classification des impuretés élémentaires : Les 24 impuretés élémentaires répertoriées dans la directive sont classées selon leur toxicité et leur probabilité d'occurrence dans les produits pharmaceutiques.
- 2) Etablissement des PDE : Pour chaque IE une dose d'exposition journalière admissible (EJA en français ou PDE en anglais) a été établie permettant l'établissement de spécifications de conformité. Nous utiliserons le terme anglais de PDE (permitted daily exposure) pour la suite de la thèse.
- 3) Analyse de risque : Le fabricant doit réaliser pour chaque produit fini une analyse de risque afin d'évaluer le besoin de la mise en place de systèmes de contrôle des teneurs en IE. Cette analyse de risque se divise en 3 étapes :
 - a. Identifier les sources de contamination en impuretés élémentaires.
 - b. Collecter les données.
 - c. Evaluer la conformité en IE par comparaison avec les PDE.
- 4) Stratégie de contrôle : Les résultats de l'analyse de risque permettent de mettre en place, si nécessaire, une stratégie de contrôle afin de garantir que les niveaux d'impuretés élémentaires ne dépassent pas les PDE dans les lots de produits finis.

5. Méthodologie

5.1. Classification des impuretés élémentaires

La directive ICHQ3D répartie les 24 impuretés élémentaires en 4 classes (Classes 1, 2a, 2b et 3) selon la toxicité des éléments et leur probabilité d'occurrence dans le médicament.

Pour réaliser ce travail, un groupe d'expert au sein de l'ICH a été mis en place afin de catégoriser chaque impureté en fonction de ces deux critères. La probabilité d'occurrence a été définie en prenant en compte plusieurs facteurs tels que :

- La probabilité d'utilisation de produits contenant potentiellement des IE lors du procédé de fabrication du médicament. L'utilisation de catalyseurs métalliques en est l'exemple le plus probant.
- L'abondance naturelle de l'élément dans l'environnement. Dans ce cas, l'origine de la substance (excipients, matières) est prise en compte. Une substance d'origine minière étant, par exemple, plus susceptible de contenir des impuretés métalliques.

Ainsi la classification des 24 impuretés élémentaires met en rapport la toxicité des substances et leurs probabilités de présence dans le médicament (cf figure 5) :

		Classe 1		Classe 2A		Classe 2A		Classe 2B		Non concerné par la directive ICHQ3D							
H											He						
Li	Be									B	C	N	O	F	Ne		
Na	Mg									Al	Si	P	S	Cl	Ar		
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac															
			Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	
			Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr	

Figure 5 : Classification des 24 impuretés élémentaires selon la directive ICHQ3D.

Classe 1 : IE les plus toxiques via toutes les voies d'administration. Inclusion AR = obligatoire.

Classe 2A : IE toxiques via certaines voies d'administration avec forte probabilité d'occurrence. Inclusion AR obligatoire.

Classe 2B : IE toxique mais de très faible abondance naturelle, peu de probabilité de présence dans médicaments. Inclusion AR si ajout intentionnel.

Classe 3 : IE courantes avec toxicité réduite par absorption orale. Inclusion AR si ajout intentionnel.

5.1.1. Classe 1

La classe 1 regroupe 4 éléments : Le plomb, l'arsenic, le mercure et le cadmium.

Toxicité : Ces éléments sont considérés comme toxiques pour l'homme quel que soit la voie d'administration. La toxicité des 4 éléments a été traitée dans le paragraphe 2.1.2.

Probabilité de présence : La probabilité de présence de ces éléments dans le procédé de fabrication des médicaments est limitée. Cependant, ils peuvent être présents à l'état de traces dans les produits pharmaceutiques via les matières premières utilisées telles que les excipients issus de l'extraction minière

Traitement dans l'évaluation du risque : D'après la directive ICHQ3D, en raison de la toxicité importante des éléments de classe 1 ils doivent obligatoirement être pris en compte dans l'évaluation du risque quel que soit leurs sources ou la voie d'administration.

5.1.2. Classe 2

La classe 2 regroupe 13 impuretés élémentaires répartis en deux sous classes : Les éléments de la classe 2A et ceux de la classe 2B.

Probabilité de présence : Les éléments de cette classe sont divisés en deux sous classes en fonction de leur probabilité de présence dans les produits pharmaceutiques.

5.1.2.1. Classe 2A

La sous-classe 2A englobe 3 des 13 impuretés élémentaires de la classe 2 : Le cobalt, le Nickel et le Vanadium.

Ces éléments ont une probabilité élevée de présence dans les médicaments.

Traitement dans l'évaluation du risque : Selon la directive ICHQ3D, en raison de la probabilité élevée de la présence de ces 3 éléments dans les produits pharmaceutiques, l'évaluation des risques doit être obligatoirement réalisée pour toutes les sources de ces impuretés et toutes les voies d'administration.

Toxicité : Les éléments de cette sous-classe sont considérés comme toxiques pour l'Homme mais contrairement aux éléments de classe 1, cette toxicité dépend de la voie d'administration. La toxicité de ces impuretés élémentaires est donnée ci-dessous.

➤ Le Cobalt

Selon son profil toxicologique réalisé par l'ATSDR le cobalt présente une toxicité surtout sous sa forme oxydée (33).

Types d'effets	Voie orale/ingestion	Inhalation	Voie cutanée
Effets aigus	Le cobalt élémentaire ne présente aucun risque aigue connu sur la santé humaine lorsqu'il est ingéré. Seul sa forme oxydée peut entraîner des vomissements, des nausées voire la mort en cas de surdosage.	Le cobalt inhalé entraîne principalement des manifestations respiratoires telles que des pneumopathies, des rhinites ou encore des hypersensibilités.	Absence de données démontrant des effets aigus du cobalt par exposition dermales.
Effets chroniques	L'ingestion de cobalt sur le long terme peut entraîner des effets respiratoires, hématologiques tels que la polyglobulie, cardiovasculaires, hépatiques, oculaires ou encore musculosquelettiques.	Le cobalt touche essentiellement le système respiratoire entraînant des manifestations tels que des pneumonies, des irritations, des fibroses ou encore des crises d'asthme. Les fibroses sont la manifestation d'une maladie spécifique appelée la pneumoconiose au métal dur. Des cardiomyopathies ont également été décrites à la suite d'expositions au cobalt.	La contamination par voie cutanée peut entraîner des dermatites d'origine asthmatique.
Cancérogénicité	Selon CIRC, le sulfate de cobalt et ses autres sels solubles sont classés dans le groupe 2B qui rassemble des substances cancérigènes potentielles pour les humains (34).		

Tableau 4 : Toxicité du Cobalt.

➤ Le Nickel (35).

Le Nickel est un métal insoluble qui est très utilisé dans l'industrie notamment dans la création de maillage métallique tel que l'acier inoxydable. Cette matière est donc très présente dans le matériel utilisé dans l'industrie pharmaceutique (cuve, réacteur...).

Types d'effets	Voie orale/ingestion	Inhalation	Voie cutanée
Effets aigus	De par sa nature insoluble le Nickel élémentaire n'est pas toxique. Cependant, les formes ioniques peuvent provoquer des troubles digestifs, hématologiques et rénaux.	Absence d'effets immédiats documentés lors d'une intoxication par du nickel.	Le nickel peut provoquer des hypersensibilités.
Effets chroniques	Absence de données.	L'intoxication chronique par voie respiratoire peut entraîner plusieurs manifestations sur le long terme : Fibroses, Emphysèmes, bronchites chroniques et des troubles de la fonction respiratoire.	Absence de données.
Cancérogénicité	L'exposition à long terme au nickel est corrélée à une augmentation du risque de survenu du cancer du poumon et des cavités nasales. Selon le CIRC, le nickel est génotoxique mais non mutagène et est classé comme substance cancérigène soit le groupe 1.		

Tableau 5 : Toxicité du Nickel.

➤ Le Vanadium (36)

Le vanadium est un métal inorganique particulièrement toxique sous sa forme de pentoxyde de vanadium.

Types d'effets	Voie orale/ingestion	Inhalation	Voie cutanée
Effets aigus	La forme pentoxyde de vanadium est toxique pour le sang, les reins et le foie.	Plusieurs études montrent que l'exposition à des concentrations élevées de vanadium pendant de courtes durées peut entraîner des symptômes respiratoires qui persistent pendant 1 à 2 semaines.	Absence de données disponibles.
Effets chroniques	Absence de données disponibles.	L'intoxication chronique par voie respiratoire peut provoquer plusieurs effets tels que des irritations, des bronchites chronique ou des pneumonies.	Absence de données disponibles.
Cancérogénicité	Le vanadium élémentaire est génotoxique mais non mutagène. Selon le CIRC, le pentoxyde de vanadium est considéré comme substance cancérigène potentielle et est classé dans le groupe 2B.		

Tableau 6 : Toxicité du Vanadium.

5.1.2.2. Classe 2B

La sous-classe 2B englobe 10 des 13 impuretés élémentaires de la classe 2 : L'argent (Ag), l'Or (Au), l'Iridium (Ir), le palladium (Pd), le platine (Pt), le Thallium (Tl), le selenium (Se), le Rhodium (Rh), le Ruthénium (Ru) et l'osmium (Os).

Ces éléments ont une probabilité plus faible d'être présent dans les médicaments que ceux de la sous classe 2A car ce sont des éléments peu abondants naturellement dans l'environnement.

Traitement dans l'évaluation du risque : Selon la directive ICHQ3D, en raison de la probabilité faible de la présence de ces 10 éléments dans les produits pharmaceutiques, l'évaluation des risques peut exclure leur prise en compte sauf s'ils ont été ajoutés intentionnellement au cours des procédés de fabrication des matières premières ou du produit finis.

Toxicité : Les éléments de cette sous-classe ont une toxicité moindre pour l'Homme que les éléments de la sous classe 2A. La toxicité de ces impuretés élémentaires est donnée ci-dessous.

➤ L'Argent

L'argent est présent dans l'environnement essentiellement sous une forme oxydée : Etat +1 ou plus rarement en degré d'oxydation +2 (37).

Types d'effets	Voie orale/ingestion	Inhalation	Voie cutanée
Effets aigus	Absence de données disponibles.	L'inhalation de doses élevées d'argent peut entraîner l'irritation du système respiratoire et des troubles gastriques.	Absence de données disponibles.
Effets chroniques	L'ingestion à long terme d'argent peut provoquer l'argyrie qui se manifeste par une décoloration bleu grisée de la peau. Cela est dû à une accumulation d'argent sous le derme associé à une surproduction de mélanine stimulée par l'argent (38).	Une exposition prolongée à l'argent par voie respiratoire peut entraîner des irritations des voies aériennes supérieures.	Absence de données disponibles.
Cancérogénicité	L'Argent n'est pas mutagène. De même, il n'y a pas de données d'études pré-cliniques ou épidémiologiques qui démontrent un effet cancérigène de l'argent.		

Tableau 7 : Toxicité de l'argent.

➤ Le Thallium (39)

Le Thallium est un métal bleuté qui peut exister sous forme oxydée de degrés +1 et +3. Les sels de thallium sont très solubles.

Types d'effets	Voie orale/ingestion	Inhalation	Voie cutanée
Effets aigus	<p>Les premiers signes d'une intoxication apparaissent les 5 premiers jours après l'ingestion : gastro-entérite, nausées, vomissements, diarrhées, hémorragies intestinales, gout métallique.</p> <p>Les signes neurologiques apparaissent après sous formes de paresthésies, d'asthénie, de myalgies, troubles de la conscience ou encore de délires et hallucinations. Un coma convulsif est possible dans les cas d'intoxications très aiguës.</p> <p>Au bout de 15 jours des atteintes cardiaques surviennent telles que de la tachycardie et de l'hypertension artérielle.</p> <p>La mort peut subvenir au bout de quelques jours en fonction de l'évolution de ces symptômes.</p> <p>La présence d'une alopecie est un des symptômes caractéristiques d'une intoxication au thallium. De même une sécheresse de la peau est constatée.</p>	<p>La revue des études sur des effets toxiques par inhalation du thallium est peu concluante (40).</p>	<p>Absence de données disponibles.</p>
Effets chroniques	<p>Les symptômes sont pratiquement les mêmes que lors d'une intoxication aiguë (symptômes neurologiques, cardiaques et cutanée) .</p>	<p>Une exposition prolongée aux bromure et iodure de thallium peut provoquer de l'asthénie et des troubles vasculaires.</p>	<p>Absence de données disponibles.</p>
Cancérogénicité	<p>Il n'y a pas de données solides pouvant démontrer un effet cancérigène du thallium.</p>		

Tableau 8 : Toxicité du Thallium.

➤ Le sélénium (41)

Le sélénium est un élément qui fait partie de la famille des non-métaux dans le tableau périodique des éléments de Mendeleïev. Il s'agit d'un oligoélément essentiel pour de nombreuses espèces vivantes notamment l'espèce humaine. En effet, il rentre dans la composition de plusieurs enzymes qui ont un rôle antioxydant.

Sur un plan industriel, il est utilisé comme catalyseur en association avec le ruthénium dans les réactions de réduction de l'oxygène.

Les composés sélénites, sélénates et dioxyde de sélénium sont celles qui présentent une toxicité connue. Le dioxyde de sélénium peut donner lorsqu'il est chauffé dans les procédés industriels en présence d'eau et de transpiration un élément très toxique qui est l'acide sélénieux.

Types d'effets	Voie orale/ingestion	Inhalation	Voie cutanée
Effets aigus	L'acide sélénieux peut induire la mort à la suite d'atteintes sévères des systèmes respiratoires et cardio-vasculaires. Apparition d'une odeur d'ail de l'haleine et de la sueur, gout métallique dans la bouche.	L'inhalation de dioxyde de sélénium a des effets comparables à ceux survenant après ingestion.	Absence de données disponibles.
Effets chroniques	Les composés du sélénium peuvent induire à long terme une sélérose qui se caractérise par la perte des phanères, des lésions dermiques (ulcérations...) et des atteintes neurologiques.	Une exposition prolongée aux composés du sélénium a des effets respiratoires importants (irritation, toux) tels que ceux décrit lors d'une intoxication aigue. A cela s'ajoute de l'irritabilité et des troubles digestifs.	Absence de données disponibles.
Cancérogénicité	Le CIRC classe cet élément dans le groupe 3 donc inclassifiable en termes de carcinogénèse. Selon la US EPA, le composé sulfure de sélénium est classé dans le groupe B2 (cancérogènes probables pour les humains).		

Tableau 9 : Toxicité du Sélénium.

➤ L'Or (42)

L'or élémentaire est peu soluble, il n'est donc pas considéré comme particulièrement toxique. Cependant, il existe sous plusieurs formes oxydés (degrés d'oxydation de +1 à +5).

L'or présent dans les produits pharmaceutiques est essentiellement issu de son utilisation comme catalyseur.

La particularité de l'or réside dans ses facultés thérapeutiques lorsqu'il est sous forme de sel associé à du sulfure (Au-S).

Il n'existe aucune donnée pertinente sur la toxicité potentielle des formes d'or que l'on pourrait trouver dans les produits pharmaceutiques telles que l'AU3+.

- Les éléments du groupe platine (EGP) ou platinoïdes.

Le groupe du platine est composé de 7 éléments du tableau périodique ayant des propriétés similaires : Le platine (Pt), le ruthénium (Ru), le palladium (Pd), le rhénium (Re), le rhodium (Rh), l'osmium (Os) et l'iridium (Ir). Ils sont notamment de puissants catalyseurs. A noter qu'il existe peu de données toxicologiques sur les éléments du groupe du platine (EGP) mis à part pour le platine lui-même.

- Le platine (43)

Le platine métallique est très utilisé dans la catalyse des réactions d'oxydoréduction et de décomposition.

Types d'effets	Voie orale/ingestion	Inhalation	Voie cutanée
Effets aigus	Il existe peu de données toxicologiques sur le platine. Cependant, l'une des principales manifestations connues d'une intoxication au platine est l'hypersensibilité qui peut se traduire par différents symptômes cutanés (dermatite de contact, urticaire) et respiratoires (essoufflement, asthme sévère).		
Effets chroniques	Absence de données disponibles.	Absence de données disponibles.	Absence de données disponibles.
Cancérogénicité	Absence de données expérimentales disponibles sur la cancérogénicité du platine et de ses composés susceptibles d'être retrouvés dans des médicaments. .		

Tableau 10 : Toxicité du platine.

- Le palladium

Le palladium est un élément métallique qui peut, via ses formes oxydées, former des complexes organométalliques utilisés en tant que catalyseur dans des réactions d'hydrogénation.

Une étude sur un modèle animal montre que l'organe cible du palladium est le rein où il s'accumule (44).

D'autres études ont montré que le palladium et ses dérivés ne produisent pas d'effets mutagènes sur des modèles animaux et bactériens (45).

- Le ruthénium (Ru),

Pour cet élément il existe essentiellement des données de toxicologie animale. L'organe cible du ruthénium est l'os où il s'accumule (46).

Des études montrent que des complexes de ruthénium pouvaient avoir un effet génotoxique in vitro sur des souches de *Salmonella typhimurium* (47).

Concernant la toxicité humaine, la commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail (CNESST) qui est un organisme chargé par le gouvernement québécois de promouvoir les droits et les obligations en matière de droit du travail publie une fiche toxicologie relative à la forme oxydée du ruthénium (oxyde de ruthénium).

Elle mentionne une possible irritation sévère des yeux et du système pulmonaire en cas d'exposition à des composés de ruthénium chauffés.

Aucune donnée n'existe sur des effets cancérigènes du ruthénium et de ses dérivés.

- L'Iridium

Les sels d'iridium peuvent être à l'origine de dommages sur le génome notamment en cassant de simples brins d'ADN dans les fibroblastes de rats (48). Une étude sur des rats a également montré une toxicité rénale de l'hydrate de chlorure (Ir^{3+}) (49).

- L'Osmium

L'osmium métallique n'est pas toxique.

Sous forme de vapeur, le tétraoxyde d'osmium peut provoquer des atteintes oculaires sévères et des irritations du système respiratoire, de la peau et des reins (50).

- Le Rhodium

Le rhodium, sous forme de sels, a des propriétés génotoxiques et cytotoxiques pour des souches de *salmonella typhimurium* comme le platine et le palladium (46).

De même que l'iridium, le rhodium peut entraîner des cassures de simples brins d'ADN chez des fibroblastes du rat.

Chez l'Homme, le chlorure de rhodium a des effets génotoxiques dans des lymphocytes humains (51).

5.1.3. Classe 3

La classe 3 regroupe 7 éléments : le Baryum (Ba), l'Antimoine (Sb) le Chrome (Cr), le Cuivre (Cu), le Molybdène (Mo), le Lithium (Li) et l'Etain (Sn).

Toxicité: Ces éléments sont considérés comme peu toxique pour l'homme pour une contamination par voie orale. En effet, il faut des doses journalières très élevées pour avoir des effets toxiques.

Traitement dans l'évaluation du risque : Concernant l'administration par voie orale, les éléments du groupe 3 pourront ne pas être pris en compte dans l'évaluation du risque sauf s'ils ont été ajoutés intentionnellement durant le processus de fabrication. Cependant, si la voie d'administration est parentérale ou par inhalation, ces impuretés élémentaires devront être évaluées dans l'analyse du risque.

➤ Le Baryum (52)

Le Baryum est un métal alcalino-terreux de coloration blanche qui s'oxyde à l'air humide et réagit facilement avec l'eau. L'ion Ba^{2+} et les chlorures, nitrate et hydroxyde de baryum sont les composés les plus solubles donc les plus toxiques.

Le sulfate de baryum qui est un composé insoluble ne présente pas de toxicité pour l'Homme et est d'ailleurs utilisé à des fins diagnostics en tant que produit de contraste radiologique.

Dans le cas d'une ingestion chronique, l'organe cible des sels de baryum chez l'humain est le rein.

Une exposition chronique à l'oxyde de baryum par inhalation peut provoquer des bronchites, de la toux ou encore des essoufflements.

➤ L'Antimoine (53).

L'antimoine fait partie du groupe des métalloïdes dans le tableau périodique et est de coloration blanche. Chez les humains, le système digestif serait l'organe cible de l'antimoine lors d'une administration orale. Cela se traduit par des diarrhées ou des vomissements.

Une inhalation répétée d'antimoine peut entraîner des troubles respiratoires tels que des bronchites chroniques ou des emphysèmes.

➤ Le Chrome (54)

Le chrome fait partie des métaux de transition selon le tableau périodique des éléments. Il s'oxyde facilement et est utilisé comme réducteur dans la synthèse chimique.

Ainsi, ses formes les plus courantes sont le divalent (Cr^{2+}), le trivalent (Cr^{3+}) et l'hexavalent (Cr^{6+}). Ce dernier est un oxydant puissant et peut former des complexes dichromates ou chromate avec du calcium, sodium ou encore du potassium. Ainsi il est très toxique.

Types d'effets $\text{Cr}^{6+}/\text{Cr}^{VI}$	Voie orale/ingestion	Inhalation	Voie cutanée
Effets aigus	Inflammation du tube digestif aboutissant à une nécrose, l'hématémèse est un signe de la gravité de l'intoxication.	Irritations de muqueuses respiratoires pouvant aller jusqu'à la perforation du septum nasal.	Présence de dermatite de contact et de lésions pouvant aboutir à des ulcérations.
Effets chroniques	Absence de données disponibles.	Présence de manifestations respiratoires semblables à celles d'une intoxication aigue. Des atteintes digestives peuvent également survenir telles que des ulcères gastriques.	Absence de données disponibles.
Cancérogénicité	Le Cr^{VI} peut avoir des effets dans la survenue de cancers pulmonaires, du nez, du pharynx ou encore de l'appareil digestif. Le CIRC le classe dans le groupe des substances cancérigène pour l'humain (groupe 1).		

Tableau 11 : Toxicité du chrome.

La forme la plus susceptible d'être présente dans le produit pharmaceutique est la forme trivalente car il s'agit de la forme la plus abondante de chrome dans l'environnement. De plus cette forme joue un rôle essentiel dans le métabolisme du glucose (55).

Contrairement à la forme hexavalente, la forme trivalente a un pouvoir oxydant moins puissant et est donc beaucoup moins toxique.

Il ne présente pas de toxicité spécifique lorsqu'il est administré par voie orale (56).

Enfin, le CIRC classe le chrome III dans le groupe 3 soit les substances inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'Homme.

➤ Le cuivre (57)

Le cuivre (Cu) est un métal de transition qui joue un rôle important dans le métabolisme cellulaire. Il est présent sous forme de trace chez les humains.

Il peut produire des effets toxiques sur le système digestif, le foie et les reins lorsqu'il est ingéré à doses toxiques (58).

➤ Le Molybdène

Le molybdène est un métal de transition qui est présent dans le sol et se retrouve dans les légumes, les produits laitiers et les produits carniers.

Il s'agit d'un élément essentiel à l'organisme humain. La carence en molybdène peut provoquer des troubles de la vision, des nausées ou encore de la tachypnée.

Une intoxication par voie orale présente une faible toxicité.

➤ Le lithium

Le lithium fait partie de la famille des alcalins et est utilisé comme catalyseur dans les synthèses chimiques.

Le lithium est un élément utilisé pour ses effets thérapeutiques dans les troubles psychiatriques tels que les dépressions ou la bipolarité. Cependant, sa marge thérapeutique est étroite, ce qui nécessite un suivi médical afin de pouvoir ajuster la dose.

Lorsque la concentration dans le sang de lithium n'est pas maîtrisée des effets indésirables tels qu'une diminution de la concentration de l'urine ou encore une hyperthyroïdie peuvent apparaître.

➤ L'Étain (59)

L'étain fait partie de la famille des métaux pauvres selon le tableau périodique des éléments. L'étain élémentaire n'est pas connu pour être toxique, cependant, il peut être oxydé et former des sels d'étains qui ont une toxicité plus importante.

Types d'effets Sels d'étain	Voie orale/ingestion	Inhalation	Voie cutanée
Effets aigus	Effets digestifs tels que des vomissements, nausées, diarrhées. Céphalées et fatigue.	Irritations des voies respiratoires et des yeux.	Irritation de la peau.
Effets chroniques	Absence de données disponibles.	L'exposition chronique peut entraîner la survenue d'une pneumoconiose appelée stannose.	Absence de données disponibles.
Cancérogénicité	Aucune indication sur un effet de génotoxicité ou de cancérogénicité pour l'étain et les sels d'étain.		

Tableau 12 : Toxicité de l'étain.

5.2. Types d'impuretés élémentaires à prendre en compte.

Le classement des impuretés élémentaires réalisé par la directive ICHQ3D permet donc de savoir quelles impuretés doivent impérativement être pris en compte dans l'évaluation du risque.

Ainsi, selon les deux critères établis par la directive :

- La toxicité de l'impureté en fonction de la voie d'administration.
- La probabilité de présence de cette impureté dans le produit pharmaceutique et son abondance environnementale.

Les impuretés élémentaires ayant une toxicité élevée (classe 1) doivent être obligatoirement pris en compte dans l'évaluation du risque (classe 1 et classe 2A). Pour les impuretés ayant une toxicité plus faible, la probabilité de présence dans le produit fini est le critère à considérer pour savoir s'il faut les inclure dans l'évaluation du risque.

A noter que si ces impuretés sont ajoutées intentionnellement dans le procédé de fabrication (les catalyseurs par exemple), ils doivent être systématiquement pris en compte dans l'évaluation du risque même si leur toxicité est faible.

La liste des impuretés élémentaires à prendre en compte dans l'évaluation du risque est donnée dans le tableau 13.

Impureté élémentaire	Classe	Ajout intentionnel de l'IE	L'IE n'est pas ajouté intentionnellement		
			Orale	Parentérale	Inhalation
Cd	1	Oui	Oui	Oui	Oui
Pb	1	Oui	Oui	Oui	Oui
As	1	Oui	Oui	Oui	Oui
Hg	1	Oui	Oui	Oui	Oui
Co	2A	Oui	Oui	Oui	Oui
V	2A	Oui	Oui	Oui	Oui
Ni	2A	Oui	Oui	Oui	Oui
Tl	2B	Oui	Non	Non	Non
Au	2B	Oui	Non	Non	Non
Pd	2B	Oui	Non	Non	Non
Ir	2B	Oui	Non	Non	Non
Os	2B	Oui	Non	Non	Non
Rh	2B	Oui	Non	Non	Non
Ru	2B	Oui	Non	Non	Non
Se	2B	Oui	Non	Non	Non
Ag	2B	Oui	Non	Non	Non
Pt	2B	Oui	Non	Non	Non
Li	3	Oui	Non	Oui	Oui
Sb	3	Oui	Non	Oui	Oui
Ba	3	Oui	Non	Non	Oui
Mo	3	Oui	Non	Non	Oui
Cu	3	Oui	Non	Oui	Oui
Sn	3	Oui	Non	Non	Oui
Cr	3	Oui	Non	Non	Oui

Tableau 13 : Recommandations d'inclusion des impuretés élémentaires dans l'évaluation du risque.

5.3. Calcul des seuils limites en impuretés élémentaires

Chacune des impuretés élémentaires classées dans le cadre de la directive ICHQ3D présente une toxicité plus ou moins importante chez l'Homme (Cf § 2.1.2 et § 5.2). Ainsi, la directive a établi des seuils d'exposition acceptable pour chacune des impuretés élémentaires en se basant sur l'« Exposition Journalière Admissible » (EJA) soit la « Permitted Daily Exposure » (PDE) en anglais. Il s'agit de la quantité maximale (en µg) d'une impureté élémentaire qu'un individu de 50kg peut absorber par jour sans risque sanitaire.

5.3.1. Etablissement des PDE

La PDE est établi pour chaque impureté élémentaire par un groupe d'experts qui se base sur des données bibliographiques telles que des études de toxicité. La méthodologie adoptée par le groupe d'expert se base sur des méthodes déjà utilisées par des organismes tels que le PISC, la FDA ou encore l'US EPA pour déterminer des limites d'exposition de certaines substances chimiques.

Elle dépend de la voie d'administration. Ainsi pour chacune des 24 impuretés le groupe d'expert a établie 3 PDE qui peuvent être différentes : PDE orale, PDE parentérale et PDE inhalée.

Ces PDE étant spécifique pour chaque impureté, elles ne dépendent pas du produit pharmaceutique.

L'annexe 1 de la directive décrit la méthodologie utilisée par le groupe d'expert afin d'établir ces PDE.

La formule de calcul de la PDE est la suivante :

$$PDE = NO(A)EL \times \text{Facteur pondéral} \div [F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5]$$

Avec la PDE exprimée en µg/jour.

La NO(A)EL est exprimée µg/kg/jour.

F = Facteurs modificatifs.

Le poids est exprimé en kg.

➤ La NOAEL et la NOEL :

Pour calculer la PDE le groupe d'expert se base sur la NOAEL « *No-Observed-Adverse-Effect Level* » qui est la dose la plus élevée à laquelle un produit ou une molécule chimique ne provoque aucun effet indésirable ou nocif observable. Elle est obtenue lors des études de toxicité d'une substance chimique.

En français la NOAEL est appelé « dose sans effet nocif observable » (DSENO).

A noter qu'il est possible que cette donnée ne soit pas disponible dans la littérature pour certaines impuretés élémentaires. Dans ces cas, le groupe d'expert s'est basé sur la NOEL « *No-Observed-Effet-Level* » qui désigne la dose la plus élevée à laquelle un produit ou une molécule chimique ne provoque aucun effet observable par rapport au groupe témoin. Ainsi, cette dose ne provoque ni effets indésirables ni effets thérapeutiques.

Enfin si la NOEL n'est pas disponible dans la littérature, la LOAEL « *Lowest-Observed-Adverse-Effet-Level* » peut être utilisée, il s'agit de la dose la plus faible d'un produit ou molécule chimique à laquelle un effet toxique est observé. De même, la dose LOEL « *Lowest-Observed-Effet-Level* » peut être considérée, il s'agit de la dose la plus faible à partir de laquelle aucun effet toxique ou thérapeutique n'est observé.

➤ Le facteur pondéral

Ce facteur prend comme modèle un être humain ayant une masse corporelle de 50kg. Ce poids est bas et n'est pas représentatif de la population adulte. En effet, le poids standard est plutôt compris entre 60 et 70kg. Cependant, cette valeur basse permet d'avoir une PDE plus faible et donc d'avoir un seuil d'admissibilité d'une impureté plus restrictif. La sécurité sanitaire est donc favorisée.

➤ Les facteurs modificatifs

Les facteurs modificatifs sont utilisés afin d'ajuster la NOAEL en prenant en compte la diversité des modèles animaux et de la durée des études de toxicité, de la variabilité entre les individus

Ces facteurs sont au nombre de 5 et prennent des valeurs qui vont de 1 à 10 :

Le facteur 1 (F1) : Facteur d'extrapolation inter-espèces. Il s'agit du facteur utilisé pour prendre en compte la diversité des modèles animaux utilisés dans les études de toxicité dont sont issues les dose NOAEL. En effet, les études de toxicité sont rarement menées sur l'Homme. Ainsi, ce facteur permet de prendre en compte le ratio surface/masse corporelle de l'espèce concernée par rapport à l'espèce humaine. Ainsi, les différentes valeurs possibles pour ce facteur sont résumées ci-dessous :

F1 = 1 pour les données humaines

F1 = 5 pour l'extrapolation d'études sur le rat à l'espèce humaine.

F1 = 12 pour l'extrapolation d'études sur la souris à l'espèce humaine.

F1 = 2 pour l'extrapolation d'études sur le chien à l'espèce humaine.

F1 = 2,5 pour l'extrapolation d'études s sur le lapin à l'espèce humaine.

F1 = 3 pour l'extrapolation d'études sur le singe à l'espèce humaine.

F1 = 10 pour l'extrapolation d'études sur d'autres espèces animales à l'espèce humaine.

Le facteur 2 (F2) : Facteur d'ajustement intra-espèces. Il s'agit du facteur qui permet de prendre en compte la variabilité de la réaction à une même substance entre les individus d'une même espèce.

Cette variabilité est systématique et élevée entre les individus, c'est pourquoi le facteur 2 est toujours coté au maximum soit à 10 et utilisé systématiquement pour toutes les impuretés élémentaires.

Le facteur 3 (F3) : Facteur d'ajustement de la durée des études de toxicité. Il s'agit d'un facteur qui permet de prendre en compte la disparité de la durée des études de toxicité. Ainsi, plus l'étude analysée se déroule sur une durée courte, plus le facteur 3 sera élevé. En effet, cela se base sur le principe qu'une étude sur le long terme permet de collecter des informations plus complètes et plus fiables sur la toxicité d'une impureté.

F3 = 1 pour les études s'étalant sur la moitié de la vie d'un animal (ex : 1 an pour les rongeurs et 7 ans pour les chats et les singes).

F3 = 1 pour les études reprotoxiques s'étendant sur toute la période d'organogénèse.

F3 = 2 pour les études s'étendant sur 6 mois chez les rongeurs ou 3,5 ans chez les non rongeurs.

F3 = 5 pour les études s'étendant sur 3 mois chez les rongeurs ou 2 ans chez les non rongeurs.
F3 = 10 pour les études de plus courte durée.

Dans les cas où la durée se trouve entre deux valeurs de F3, la valeur la plus élevée sera retenue.

Le facteur 4 (F4) : Facteur d'ajustement de la sévérité de la toxicité. Il s'agit du facteur qui permet de prendre en compte la survenue de toxicités sévères telles que la neurotoxicité, la cancérogénicité et la tératogénicité.

F4 = 1 si une toxicité fœtale est associée à une toxicité maternelle.

F4 = 5 si la toxicité fœtale n'est pas associée à la toxicité maternelle.

F4 = 5 pour un effet tératogène avec toxicité maternelle.

F4 = 10 pour un effet tératogène sans toxicité maternelle.

Le facteur 5 (F5) : Ce facteur permet de tenir compte de la disponibilité de la NOAEL et de la NOEL dans la littérature pour calculer la PDE. Si le calcul se base sur la NOEL le facteur 5 sera égal à 1 alors que si le calcul se fait à partir de la dose NOAEL, le facteur 5 sera compris entre 1 et 5.

En l'absence de ces données, on a vu que les doses LOAEL ou LOEL peuvent être utilisées pour le calcul de la PDE. Dans ces cas, le facteur 5 sera compris entre 5 et 10 si l'on se base sur la LOEL et sera égale à 10 si l'on considère la LOAEL.

Pour rappel, les PDE sont calculées en fonction des voies d'administration ainsi lorsque le groupe d'expert a voulu déterminer une PDE orale pour un élément, il s'est basé sur des études de toxicité de l'élément par voie orale.

Les PDE de chacune des 24 impuretés élémentaires selon les 3 voies d'administrations sont rassemblées dans le tableau en annexe 1.

➤ Exemple du calcul d'une PDE par voie orale

Considérons une étude de toxicité par voie orale de l'impureté élémentaire X avec les éléments suivants :

- Modèle expérimental utilisé : Souris.
- Durée de l'étude : 6 mois.
- Les conclusions de l'étude montrent un risque de cancérogénicité de l'élément X par voie orale.
- Les résultats de l'étude montrent la présence d'atteintes hépatiques à partir d'une dose de 4mg/jour. Il s'agit de la NAOEL.

Ainsi la PDE orale de l'élément X est égale à :

$NOAEL \div (F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5)$ soit $4\text{mg/jour} \div (12 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1) = 0,02 \text{ mg/jour} = 20 \mu\text{g/jour}$.

Justification du choix des facteurs modificatifs :

F1 = 12 car l'étude porte sur des souris.

F2 = 10 pour tenir compte des différences entre plusieurs humains, facteur constant.

F3 = 2 car l'étude dure 6 mois sur des rongeurs.

F4 = 1 parce qu'aucune toxicité importante n'a été observée

F5 = 1 parce qu'on a utilisé une NOAEL. En effet cette étude n'a pas étudié la différence entre la NOAEL et la NOEL.

5.3.1.1. L'établissement des PDE pour les autres voies d'administration.

Actuellement le groupe d'expert de l'ICH a calculé les PDE uniquement pour les voies d'administration orales, parentérales et inhalées. Selon la directive ICHQ3D, la méthodologie à mettre en place pour calculer les PDE pour d'autres voies d'administration doit respecter 3 principes :

- Le choix de la PDE de référence à dériver qui peut être celle de la voie orale, parentérale ou inhalée.
- La prise en compte des effets indésirables locaux lors de l'administration par la voie souhaitée.
- Evaluer les biodisponibilités des IE via la nouvelle voie d'administration par rapport à celles pour les PDE déjà établies. Si une différence est constatée, on peut appliquer un facteur correctif à la PDE de référence.

Ainsi, selon la directive, le principe est de partir d'une PDE référence parmi les 3 déjà calculées par l'ICH (orale, inhalation et parentérale) puis de lui appliquer des facteurs correctifs en fonction des informations collectés sur le produit et l'impureté élémentaire concernée. Ainsi, on ne parle plus de PDE mais d'Acceptance level (AL) ou niveau acceptable en français qui est une PDE de référence ajustée.

La formule de calcul est la suivante :

$$AL = \text{PDE référence} * CF * RF$$

Avec :

AL : Acceptable level.

RF = Retention factor : Évaluation de la durée de l'exposition au produit (durée de contact). Le facteur de rétention a été introduit par le comité scientifique des produits cosmétiques et Non Alimentaires (SCCNFP) pour prendre en compte le rinçage et la dilution des produits finis par application sur la peau ou les cheveux mouillés (ex: gels douche, shampooing...).

La gamme de valeur est la suivante : $1\% (\text{shampooing}) \leq RF \leq 100\% (\text{cream})$.

CF = Correction factor : Rapport des biodisponibilités entre la voie d'administration référence et la voie d'administration testée.

A noter que la méthodologie est différente de celle utilisée par le groupe d'expert dans le calcul des PDE pour les 3 voies déjà établies, cela afin de faciliter le calcul par des industriels qui auraient besoin d'avoir des PDE dermiques ou ophtalmiques fiables rapidement. En effet, pour le calcul des PDE dans les autres voies d'administration telles que les voies dermiques ou ophtalmiques, la directive préconise de se baser sur les PDE des voies déjà établies (orale, parentérale ou inhalée) au lieu des doses NOAEL ou NOEL. Ainsi, il n'est pas nécessaire de

prendre en compte les facteurs modificatifs F1, F2, F3, F4 et F5. En effet, ces facteurs correctifs sont déjà pris en compte dans la PDE de référence choisie.

Cette dernière sera ajustée par le facteur de rétention (RF : retention factor) et le facteur de correction (Correction factor).

L'ICH s'est engagé à calculer les PDE dermales pour chacune des 24 impuretés élémentaires dans un délai de 3 ans depuis la parution du guide. Selon le plan de maintenance pour les voies cutanées et transdermiques (ICHQ3D R2) la révision est en cours de rédaction afin d'établir ces nouvelles PDE. Selon le calendrier des tâches de l'ICH, l'adoption de cette révision pourrait avoir lieu en Décembre 2020. En attendant, un module a été créé par le comité ICHQ3D afin d'aider les industriels à calculer les PDE d'autres voies d'administration (Module 1 ICHQ3D). Ce module permet d'avoir une approche de calcul qui se base sur les PDE des voies d'administrations déjà calculées.

Le calcul de l'acceptance level (AL) dermique pour deux impuretés élémentaires via le module 1 de l'ICHQ3D est traité en détail dans la partie pratique de cette thèse (Cf § 8.5.2).

5.3.2. Calcul des concentrations maximales permises

Comme vu précédemment, la PDE « permitted daily exposure » est la quantité maximale d'une impureté élémentaire qui peut être absorbée par un individu de 50kg sans que cela ne provoque des effets indésirables ou toxiques. C'est à partir de cette PDE que vont être déterminés les spécifications seuils qui permettront de savoir si le produit analysé contient une teneur en une impureté donnée conforme ou non.

Pour cela, il est nécessaire de convertir cette PDE qui est une quantité maximale absorbée d'une IE par jour en une concentration maximale autorisée d'impureté élémentaire par gramme de médicament consommé. En effet, pour rappel la PDE ne dépend pas du produit car obtenue à partir de recherches toxicologiques. C'est pourquoi il est essentiel de la convertir en une unité qui prend en compte le produit fini (médicament) que l'on souhaite analyser.

Ainsi, par définition, la concentration maximale permise (CMP) d'une impureté élémentaire X est la quantité maximale de cette impureté pouvant être présente (exprimée en µg) par gramme de produit fini (médicament) sans que cela n'entraîne de risque sanitaire pour le patient qui consomme ce médicament.

La concentration maximale admissible se nomme « *Maximum permitted concentration* » en anglais.

Selon la directive ICHQ3D, il existe 4 options pour convertir la PDE en concentration maximale admissible : Option 1, option 2a, option 2b et option 3. Les 3 premières options se basent sur des teneurs en impuretés élémentaires mesurées ou estimées dans les composants du produit fini alors que l'option 3 tient compte de ces teneurs dans le produit fini lui-même.

Dans toutes ces options, afin de convertir la PDE en CMP, la dose journalière maximale (DJM) qui est la quantité maximale du produit fini (médicament) analysé que le patient consomme par jour, est utilisée. Il s'agit de la « *Maximum daily intake* » en anglais.

5.3.2.1. Option 1

Il s'agit de l'option la plus simple pour calculer la concentration maximale admissible d'une IE où chaque composant du médicament est pris en compte.

Dans cette option on considère que la dose journalière maximale du médicament prise par le patient est égale à 10g. A noter que cette dose correspond à la quantité de médicament prise par jour mais aussi à la quantité de composants constituant ce médicament. De plus, cette option part du postulat que toutes les impuretés élémentaires détectées lors de l'analyse de risque sont présentes dans l'ensemble des composants (principe actif et excipient) du médicament.

Ainsi, l'option 1 permet de déterminer une concentration maximale admissible qui va être commune à tous les composants du médicament quel que soit leur proportion dans le produit fini.

De même, l'avantage de cette option est que la CMP calculée pour un composant sera valable pour tous les médicaments contenant ce composant et dont la dose journalière est inférieure ou égale à 10g.

La formule de calcul de la CMP pour une impureté élémentaire est la suivante :

$$\text{Concentration maximale permise } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE (orale, parentérale ou inhalée)} (\mu\text{g/jour})}{\text{Dose journalière maximale du médicament (10g/jour)}}$$

Dans cette option, la dose journalière maximale du médicament est égale à 10g.

Exemple :

Considérons un médicament B pour lequel nous désirons déterminer la concentration maximale permise pour le mercure (Hg), le plomb (Pb), l'arsenic (As) et le Cadmium (Cd) qui sont des impuretés élémentaires de classe 1 donc toxiques pour l'Homme. D'après la directive ICHQ3D ils doivent être obligatoirement pris en compte dans l'évaluation du risque. De même, pour les IE de classe 2A (Cobalt (Co), Nickel (Ni) et vanadium (V)).

Nous tiendrons compte également du Palladium (Pd) qui est une IE de classe 2B mais qui a été utilisée intentionnellement dans le procédé de fabrication du médicament B en tant que catalyseur.

Ce médicament est composé d'un principe actif et de deux excipients : excipients A et E.

La posologie de ce médicament est de 2 comprimés de 2g chacun par jour à prendre avec un verre d'eau.

Nous allons maintenant détailler la méthodologie pour calculer la concentration maximale permise du mercure. Cette méthodologie sera appliquée également pour calculer les CMP des 7 autres IE identifiées.

Dans un premier temps, il faut récupérer la PDE du mercure par voie orale car le médicament B doit être pris par ingestion avec un verre d'eau. Le tableau des PDE en annexe 1 montre que cette PDE est de 30 μ g/jour.

Dans un second temps, il est nécessaire de déterminer la dose journalière maximale du médicament prise par jour. Le médicament B a une posologie de 4g par jour, cependant, on a vu que dans l'option 1, cette dose prend la valeur de 10g peu importe la posologie réelle du produit fini.

Ainsi, on a :

$$\text{CMP} = \text{PDE Hg orale} \div \text{DJM} = 30 \div 10 = 3 \mu\text{g/g}$$

Cette CMP va être la même que ce soit pour le principe actif ou les excipients.

On a donc les concentrations maximales admissibles suivantes :

IE Identifiées pour le médicament B	Hg	Pb	As	Cd	Ni	Co	V	Pd
PDE orale (μ g/jour)	30	5	15	5	200	50	100	100
Composants du médicament B	Concentration maximale permise (CMP) ou Maximum permitted concentration (μ g/g)							
Principe actif	3	0,5	1,5	0,5	20	5	10	10
Excipient A	3	0,5	1,5	0,5	20	5	10	10
Excipient B	3	0,5	1,5	0,5	20	5	10	10

Tableau 14 : Calcul des concentrations maximales permises (exemple option 1).

Ainsi, tous les composants qui seront envoyés en analyses et dont les résultats donneront des concentrations « réelles » en mercure inférieures ou égales à 3 μ g/g pourront être utilisés en toute proportion et pour n'importe quel médicament utilisant ce composant et dont la prise orale journalière sera inférieure ou égale à 10g.

En prenant une valeur de 10g, cette option permet donc d'avoir une marge de sécurité en obtenant une CMP basse. En effet, il est rare qu'un médicament ait une posologie de 10g par jour ou plus.

A noter également que cette CMP pour le mercure de 3 μ g/g sera également valable si l'excipient est également utilisé dans la composition d'un médicament C.

Le même raisonnement est appliqué pour les autres composants et IE. Si les concentrations « réelles » dosées en laboratoire pour les 7 autres IE sont inférieures ou égales à leur CMP respectives, cela voudra dire qu'ils ne comportent pas de risque sanitaire pour le patient et peuvent donc être utilisés.

5.3.2.2. Option 2a

L'option 2a se base sur une approche composante comme pour l'option 1, cependant, dans ce cas la dose journalière maximale prise en compte sera celle réellement prise par le patient. En effet, elle ne sera pas systématiquement de 10g comme dans l'option 1.

Ainsi, cette option permet de calculer la CMP pour chaque composant d'un médicament dont la dose journalière correspond à la posologie réelle.

La formule de calcul de la CMP reste donc la même.

$$\text{Concentration maximale permise } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE (orale, parentérale ou inhalée)} (\mu\text{g/jour})}{\text{Dose journalière maximale du médicament } (X\text{g/jour})}$$

Dans cette option, la dose journalière maximale du médicament est égale à la prise journalière réelle de ce dernier par le patient.

Exemple :

Reprenons l'exemple du médicament B constitué de 3 composants et dont la posologie journalière est de 2 comprimés de 2g chacun à prendre avec un verre d'eau.

Nous allons maintenant détailler la méthodologie pour calculer la concentration maximale permise du mercure via l'option 2a. Cette méthodologie sera appliquée également pour calculer les CMP des 7 autres IE identifiées pour le médicament B : Mercure, Plomb, Arsenic, Cadmium, Nickel, Cobalt, Vanadium et Palladium.

Comme vu précédemment la PDE orale du mercure est donnée dans la directive ICHQ3D (Cf annexe 1) et est égale à 30 $\mu\text{g/jour}$.

Le médicament B a une posologie de 4g par jour, ainsi, la dose journalière maximale (DJM) retenue sera de 4g. En effet, dans l'option 2a cette dose correspond à la quantité réelle prise par jour.

Ainsi, pour le mercure nous avons : $\text{CMP} = \text{PDE Hg orale} \div \text{DJM} = 30 \div 4 = 7,5 \mu\text{g/g}$.

On a donc les concentrations maximales permises suivantes pour chaque impureté dans chaque composant :

IE Identifiées pour le médicament B	Hg	Pb	As	Cd	Ni	Co	V	Pd
PDE orale ($\mu\text{g/jour}$)	30	5	15	5	200	50	100	100
Composants du médicament B	Concentration maximale permise (CMP) ou Maximum permitted concentration ($\mu\text{g/g}$)							
Principe actif	7,5	1,2	3,7	1,2	50	12,5	25	25
Excipient A	7,5	1,2	3,7	1,2	50	12,5	25	25
Excipient B	7,5	1,2	3,7	1,2	50	12,5	25	25

Tableau 15 : Calcul des concentrations maximales permises (exemple option 2a).

Ainsi, tous les lots de composants qui seront envoyés en analyses et dont les résultats donneront des concentrations « réelles » en mercure inférieures ou égales à 7,5 µg/g pourront être utilisés en toute proportion et pour n'importe quel médicament utilisant ce composant et dont la prise orale journalière sera inférieure ou égale à 4g.

En prenant une valeur de la DJM égale à 4g soit la posologie réelle, cette option est moins stricte que l'option 1 et permet d'avoir des CMP plus élevées. Ainsi la méthode de calcul de l'option 2a sera utilisée lorsque l'option 1 donnera des CMP trop basses.

A noter également que cette CMP pour le mercure de 7,5 µg/g sera également valable si le composant (PA ou excipients) est également utilisé dans la composition d'un médicament C dont la posologie réelle est de 4g par jour.

Le même raisonnement est appliqué pour les autres composants et IE. Si les concentrations « réelles » dosées en laboratoire pour les 7 autres IE sont inférieures ou égales à leur CMP respectives, cela voudra dire qu'ils ne comportent pas de risque sanitaire pour le patient et peuvent donc être utilisés.

5.3.2.3. Option 2b

L'option 2b est la dernière méthode de calcul des CMP basée sur la prise en compte de chaque composant. Elle est également la plus précise et complexe car elle nécessite d'avoir des informations supplémentaires pour chaque composant telles que :

- La proportion exacte de chaque composant dans la composition du produit fini.
- Les concentrations de chaque IE dans chaque composant.
- La dose journalière maximale en produit fini.

En effet, cette option de calcul prend en compte toute la composition réelle du produit fini. Ainsi, son objectif est de prendre en compte l'apport en IE de chaque composant dans le médicament. Pour cela, la formule appliquée est la suivante :

$$\text{Prise totale d'une IE } (\mu\text{g/jour}) = \sum_{k=1}^N Ck \times Mk$$

Avec :

k : indice pour chacun des composants du produit pharmaceutique

Ck : La concentration de l'IE dans le Composant k (µg/g)

Mk : Masse du composant k dans la dose journalière maximale du médicament (g)

La prise totale d'un IE X par jour obtenue et s'exprimant en µg/jour peut directement être comparée à la PDE de l'impureté X en question.

Exemple :

Dans cet exemple nous allons reprendre le cas du médicament B utilisé pour les autres options.

Dans cette option, il va falloir d'abord déterminer la proportion de chaque composant dans notre médicament B. Pour rappel, la posologie quotidienne est de 4g.

De plus, les 3 composants ont été envoyés en analyse pour connaître leur concentration en IE. Pour rappel, les IE traités dans le médicament B sont au nombre de 7. A savoir que dans cette option la liste des IE à analyser est établie après avoir mené une recherche bibliographique notamment auprès des fournisseurs afin de savoir quelles IE sont susceptibles d'être présentes dans chaque composant. Nous allons détailler les calculs pour le mercure (Hg).

L'ensemble de ces informations sont récapitulées dans le tableau ci-dessous.

Composants du médicament B	Poids par comprimé (en g) = Mk	Concentration en mercure (Résultats d'analyses en µg/g) = Ck
Principe actif	1,000	0,5
Excipient A	1,650	1,5
Excipient B	1,350	10
Poids total médicament B	4,000	NA

Tableau 16 : Proportion de chaque composant dans le médicament B (exemple option 2b).

Une fois ces informations collectées, il est possible d'appliquer la formule de l'option 2b pour chaque composant afin d'obtenir la quantité totale de mercure contenue dans le médicament B.

On a donc :

Composants du médicament B	Poids par prise (en g) = Mk (prise quotidienne max pour chaque composant)	Concentration en mercure = Ck (concentration en IE pour chaque composant)	Quantité totale de mercure par comprimé (µg/prise) = Mk x Ck
Principe actif	1,000	0,500	0,500
Excipient A	1,650	1,500	2,475
Excipient B	1,350	4	5,400
Poids total médicament B	4,000	NA	8,375

Tableau 17 : Calcul de la quantité totale de mercure dans le médicament B (exemple option 2b).

Ainsi on a : $Prise\ totale\ de\ mercure\ (\mu g/j) = \Sigma Ck \cdot Mk = 8,375 \mu g/prise$ soit 8,375 µg/jour.

Pour rappel, la PDE par voie orale du mercure est de 30 µg/jour. Ainsi, par comparaison directe nous pouvons statuer sur le fait que chaque composant constitutif du médicament B est conforme à la directive ICHQ3D en termes de proportion de mercure contenue. Par conséquent, il en est de même pour le produit fini.

Cette méthode est la plus précise car elle se concentre sur l'apport en IE de chaque composant dans le produit fini. Cependant, elle est très complexe à mettre en œuvre car elle nécessite d'avoir les concentrations en IE d'intérêts pour chaque composant du produit fini. Or cela ne peut se faire que de deux façons :

- Doser chaque composant en les faisant analyser, ce qui n'est pas négligeable niveau coûts.
- Demander ces informations aux fournisseurs. Cependant ces-derniers n'ont pas toujours ces informations à disposition.

5.3.2.4. Option 3

L'option 3, contrairement aux 3 premières méthodes de calcul, ne permet pas de calculer la CMP en IE pour chaque composant. En effet, cette méthode permet de déterminer les CMP directement dans le produit fini.

La formule utilisée dans cette option est la même que pour l'option 2a mais dans ce cas, elle ne s'applique qu'au produit fini. Les CMP ne seront donc pas calculées pour chaque composant mais pour le médicament entier.

$$\text{Concentration maximale permise } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE (orale, parentérale ou inhalée)} (\mu\text{g/jour})}{\text{Dose journalière maximale du médicament } (X\text{g/jour})}$$

Exemple :

Reprenons l'exemple du médicament B constitué de 3 composants et dont la posologie journalière est de 2 comprimés de 2g chacun à prendre avec un verre d'eau.

Nous allons maintenant détailler la méthodologie pour calculer la concentration maximale permise du mercure via l'option 3. Cette méthodologie sera appliquée également pour calculer les CMP des 7 autres IE identifiées pour le médicament B : Mercure, Plomb, Arsenic, Cadmium, Nickel, Cobalt, Vanadium et Palladium.

Comme vu précédemment la PDE orale du mercure est donnée dans la directive ICHQ3D (Cf annexe 1) et est égale à 30 $\mu\text{g/jour}$.

Le médicament B a une posologie de 4g par jour, ainsi, la dose journalière maximale (DJM) retenu sera de 4g. Comme dans l'option 2a cette dose correspond à la quantité réelle prise par jour.

Ainsi, pour le mercure nous avons :

$$\text{CMP} = \text{PDE Hg orale} \div \text{DJM} = 30 \div 4 = 7,5 \mu\text{g/g}.$$

On a donc les concentrations maximales permises suivantes pour chaque impureté dans le produit fini :

IE Identifiées pour le médicament B	Hg	Pb	As	Cd	Ni	Co	V	Pd
PDE orale (µg/jour)	30	5	15	5	200	50	100	100
Composants du médicament B	Concentration maximale permise (CMP) ou Maximum permitted concentration (µg/g)							
Produit fini	7,5	1,2	3,7	1,2	50	12,5	25	25

Tableau 18 : Calcul des concentrations maximales permises (exemple option 3).

Ainsi, si la concentration en mercure dosée lors des analyses sont inférieures ou égales à 7,5 µg/g, le produit fini dans sa totalité sera considéré comme conforme en mercure.

En se basant sur le produit fini, l'option 3 est moins fastidieuse et plus rapide que les autres options qui se base sur les composants.

5.4. Analyse de risque

5.4.1. Choix de l'approche

Comme précisé précédemment, l'évaluation du risque en impuretés élémentaires peut être réalisée selon deux approches :

- L'approche composant dans laquelle les concentrations en impuretés élémentaires apportées par chaque composant sont prises en compte.
- L'approche médicament dans laquelle seules les concentrations en impuretés élémentaires présentes dans le produit fini sont prises en comptes.

5.4.1.1. Approche « composant »

Selon la directive ICHQ3D, cette approche se focalise sur l'apport de chaque composant dans le produit fini pour déterminer à terme le niveau global d'IE dans le produit fini. Dans cette approche les options 1 et option 2a sont préconisées en première intention pour établir les concentrations maximales permises en IE pour chaque composant. En effet, elles sont les plus restrictives et moins fastidieuses que l'option 2b. Cette-dernière sera choisie si les deux premières options donnent des CMP supérieures aux PDE donc non conformes.

En plus de cette contribution de chaque composant, il faudra aussi déterminer les contributions en IE des procédés, des équipements, les utilités ou encore le conditionnement. L'avantage de cette approche tient au fait qu'elle permet d'identifier plus précisément les sources des impuretés élémentaires potentiellement présentes en quantité élevée. En effet, si une IE a des teneurs élevées dans le produit fini, on peut aisément identifier le composant qui en est la source car ses concentrations en impuretés auront été dosées au préalable.

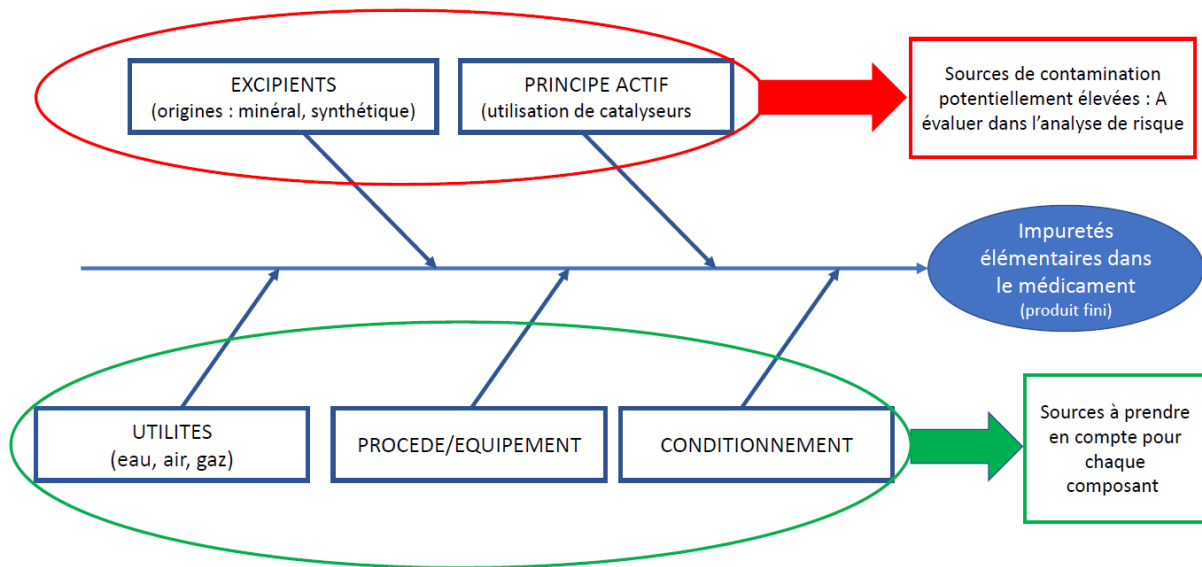


Figure 6 : Diagramme d'Ishikawa pour une approche composant.

5.4.1.2. Approche médicament

Selon la directive ICH3QD, cette approche prend en compte les concentrations en impuretés élémentaires dans le produit fini. Dans cette approche seule l'option 3 sera utilisée pour établir les concentrations maximales permises en IE dans le médicament.

Il faudra également tenir compte de la contribution en IE du conditionnement primaire en contact avec le produit si elle est jugée non négligeable. Cette prise en compte dépendra aussi de la nature du produit fini, en effet, si celui-ci est sous forme liquide ou pâteuse le risque de relargable/extractible sera plus important ainsi l'apport en IE du conditionnement sera d'autant plus évalué.

Le diagramme d'Ishikawa montre les éléments contributeurs à prendre en compte dans l'évaluation du risque en approche médicament : Le produit fini et le conditionnement primaire.

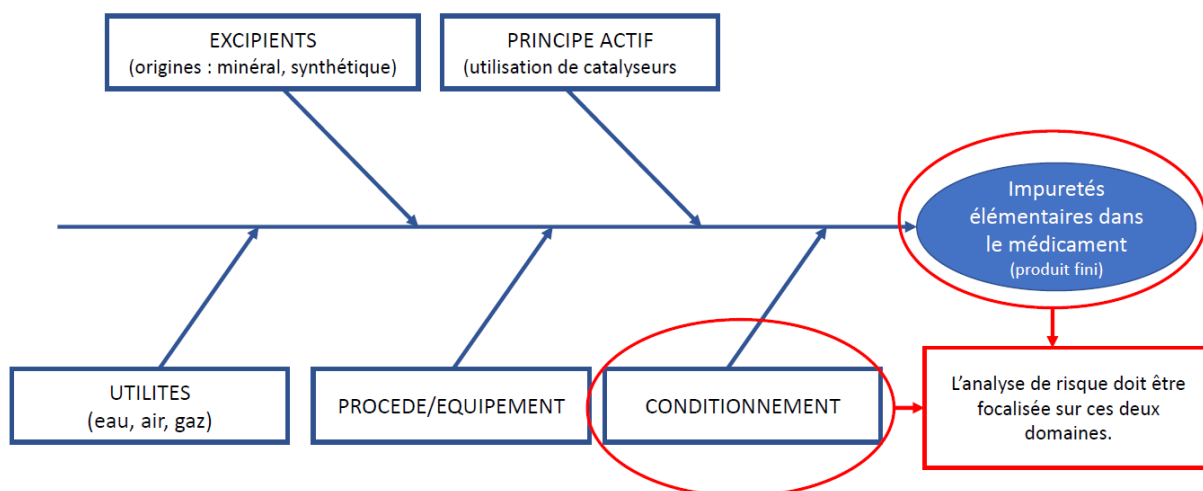


Figure 7 : Diagramme d'Ishikawa pour une approche médicament.

Cette approche est recommandée dans le cas où l'industriel estime que peu d'impuretés élémentaires seront présents à des teneurs non conformes dans son médicament. En effet, dans le cas contraire une approche composant sera privilégiée afin d'identifier plus rapidement la source des impuretés en question.

5.4.2. Identifier / Carte d'identité du produit

La première étape importante de l'évaluation du risque est d'identifier les sources potentielles d'impuretés élémentaires dans le produit fini. Il s'agit d'en établir la carte d'identité.

Elle va permettre d'avoir une vue d'ensemble des impuretés élémentaires susceptibles d'être les plus présents et donc de savoir lesquelles doivent être prises en compte dans l'évaluation du risque.

Pour cela, toutes les sources potentielles d'IE vont être étudiées en termes de contribution de contamination : Les matières premières (principe actif et excipients), le conditionnement, les utilités, les équipements et les procédés de fabrication.

Pour rappel, les impuretés élémentaires à prendre en compte sont déterminées par la directive ICHQ3D et récapitulées dans le tableau 13 du paragraphe 5.2.

Ainsi, cette étape d'identification consiste à dresser la carte d'identité des sources potentielles de contamination en impuretés élémentaires. Afin de l'établir, il est nécessaire également de récupérer des informations de la part des fournisseurs sur les procédés de fabrication des composants.

A noter que si les données de contamination pour un élément étudié (matières premières, conditionnement, utilités ect...) ne sont pas disponibles, toutes les impuretés élémentaires doivent être pris en compte dans l'évaluation du risque.

5.4.2.1. Les matières premières.

Cette partie prend en compte l'ensemble des facteurs pouvant contribuer à la contamination des excipients ou du principe actif utilisés dans la formulation du produit fini.

5.4.2.1.1. Informations générales.

Les informations sur les matières premières à prendre en compte sont de plusieurs ordres :

- Dosage : Quantité de principe actif présent dans le produit fini.
- Forme pharmaceutique (pâteuse, comprimé, poudre etc...).
- Voie d'administration : Orale, inhalée ou parentérale.
- Apport journalier maximum : Quantité maximale administrée chez le patient par jour.
- Le mode de fabrication : Plusieurs matières peuvent être utilisées pendant la fabrication des composants (PA et excipients) telles que des catalyseurs, des réactifs, des solvants ect...).
- Les équipements de production.

5.4.2.1.2. Composition détaillée du produit.

Chaque composant est listé en précisant son origine (animale, synthétique, végétale ou minérale), son taux de composition dans le produit fini, son/ses fournisseurs. Lorsque plusieurs fournisseurs sont agréés, le plus utilisé doit être précisé.

5.4.2.1.3. Cas des excipients végétaux et miniers

- Les excipients d'origine végétale :

Les composants qui ont une origine végétale sont susceptibles d'être contaminés par des impuretés élémentaires qui sont présentes dans le sol.

En effet, les végétaux du fait de leurs métabolismes et de leurs anatomies sont des réceptacles pour les impuretés présentes dans le sol via leurs racines ou des impuretés présentes dans l'air via leurs feuilles ou fleurs.

Les concentrations en impuretés dans les plantes sont variables car les teneurs vont dépendre de l'environnement et de la nature du sol sur lequel pousse les plantes en question. Ainsi, on considérera un risque modéré de présence d'impuretés élémentaires dans des produits finis dont des excipients sont d'origines végétales.

- Les excipients d'origine minier :

Les composants ayant une origine minière ont une forte probabilité de présence d'impuretés élémentaires notamment ceux des classes 1 et 2A. De même que pour les excipients d'origines végétales, les composants d'origine minière ont des teneurs en impuretés élémentaires qui varient selon les lieux d'extractions.

Ainsi des substances telles que le dioxyde de titane (TiO₂), la silice (SiO₂) ou encore le talc qui sont d'origines minières devront être considérées comme composant à risque élevé de présence d'impuretés élémentaires.

5.4.2.2. Conditionnement primaire.

Le conditionnement primaire est aussi étudié dans cette partie d'identification car il est en contact avec le produit. Ainsi, chaque composant du conditionnement primaire est listé pour chaque produit. Pour chacun, le matériau qui le compose ainsi que son/ses fournisseurs sont précisés. Il est important aussi de déterminer la composition des différentes couches du conditionnement afin d'identifier la couche en contact direct avec le produit.

Si cette couche contient des impuretés élémentaires elle sera à considérer dans le cas où le contenu est sous forme liquide ou pâteuse car le risque de relargable/extractible est plus élevé que pour une forme solide (comprimé, poudre ect...).

5.4.2.3. Les utilités.

Cette partie permet de recenser l'ensemble des utilités (gaz, eau, azote) susceptibles d'être en contact avec le produit lors des différentes étapes du procédé de fabrication et de conditionnement.

La qualité des utilités utilisées sera prise en compte. En effet, des utilités conformes à la pharmacopée ou aux BPF ne seront pas considérées comme des sources d'impuretés élémentaires. Dans les cas où cette qualité ne s'applique pas, d'autres preuves devront être fournies afin de s'assurer à minima de l'absence ou de la faible contribution en impuretés élémentaires des utilités concernées (rapports de qualification, procédures de nettoyage etc...).

5.4.2.4. Les équipements et le procédé de fabrication et de conditionnement.

L'ensemble du procédé est décrit dans cette partie comprenant les différentes étapes, les équipements utilisés (cuve, filtre...) ainsi que leur composition (inox, aluminium...) et les lignes de production utilisées.

La contribution en impuretés élémentaires des équipements utilisés en production mais aussi en mise sous forme pharmaceutique doit être évaluée en tenant compte de plusieurs paramètres tels que la nature de l'interaction produit/équipement. En effet, la forme du médicament doit être pris en compte (solide, liquide, semi-solide etc...) de même que les conditions de production telles que la température et le pH afin d'évaluer le risque d'abrasion chimique notamment dans les réacteurs ou encore le degré d'agitation afin d'évaluer le risque d'abrasion mécanique notamment dans les mélangeurs, les centrifugeuses ou les broyeurs.

Enfin, les étapes critiques devront être particulièrement étudiées notamment les étapes de filtration où la composition avant/après du produit devra être analysée. En effet, certains filtres peuvent relarguer des impuretés dans le produit filtré telles que des molécules organiques de charbon pour les filtres au charbon.

Tout comme les utilités, tout équipement conforme aux BPF ne sera pas considéré comme à risque dans la contribution en impuretés élémentaires.

5.4.3. Collecter les données.

L'étape de collecte des données vient une fois que l'identification des sources de contamination potentiellement non négligeables a été réalisée. Ainsi, cette étape nécessite de collecter des données analytiques pour les sources potentiellement contaminantes. Ces données peuvent être issues d'analyses en laboratoire de lots de produit fini ou de lots de matières.

Ainsi le choix des lots à analyser en termes d'impuretés élémentaires doit être le plus représentatif en termes de sources de contamination : Variabilité des fournisseurs, variabilité du procédé (différentes lignes de production utilisées etc...) ou encore variabilité des origines des composants (naturelle, synthétique etc...)

L'objectif étant de déterminer le nombre de lot à analyser en laboratoire afin d'être le plus représentatif possible. Une recommandation est décrite dans la directive ICHQ3D. Elle est résumée dans le tableau 19.

Informations du fournisseur	Origine du produit	Lots à analyser	Éléments à rechercher
Aucune information	Synthétique ou semi-synthétique	3 lots par fournisseurs	24 éléments
	Végétale ou minière ou multiple	Au moins 3 lots par fournisseurs (ou par origine géographique) de production représentative	24 éléments
Engagement de non-utilisation d'éléments des classes 1,2 ou 3 de manière intentionnelle.	Synthétique	3 lots par fournisseurs	Classe 1/2A + classe 3 suivant la voie d'administration
	Végétale ou minière ou multiple	Au moins 3 lots par fournisseurs (ou par origine géographique) de production représentative	Classe 1/2A + classe 3 suivant la voie d'administration
Utilisation de réactifs ou catalyseurs avec information sur élément utilisé.	Synthétique ou semi-synthétique	3 lots par fournisseurs	Classe 1/2A + classe 3 suivant la voie d'administration
	Multiple	Au moins 3 lots par fournisseurs de production représentative	Classe 1/2A + classe 3 suivant la voie d'administration
AR avec stratégie de contrôle	/	/	Pas d'analyse supplémentaire

Tableau 19 : Recommandations ICHQ3D pour la représentativité des données collectées.

Prenons pour exemple un médicament composé de 3 composants dont 2 sont d'origines synthétiques. Les informations fournisseurs en matière de conformité ICHQ3D ne sont pas disponibles. Dans ce cas, il est préconisé de faire tester les 24 impuretés élémentaires sur 3 lots par fournisseurs.

En revanche, si des informations fournisseurs mentionnent que des catalyseurs spécifiques ont été utilisés dans la production d'un excipient avec des précisions sur les impuretés élémentaires susceptibles d'avoir été apportées, l'analyse des 3 lots ne se fera que sur les impuretés de classes 1, 2A et 3 selon la voie d'administration. En effet, il ne sera pas nécessaire de doser l'ensemble des 24 impuretés élémentaires.

5.4.4. Evaluer le niveau de risque.

Cette étape consiste à comparer les données analytiques issues de l'étape précédente pour chaque lot avec la PDE établie.

Pour pouvoir comparer chaque concentration dosée à la PDE de l'IE en question, il est nécessaire de déterminer des concentrations seuils que l'on appellera spécifications seuils. La directive ICHQ3D mentionne 2 spécifications seuils à calculer :

- Spécification seuil à 30% de la PDE.
- Spécification seuil à 100% de la PDE.

Pour cela, les concentrations maximales permises (CMP) devront être calculées pour chaque impureté selon les options 1,2a,2b ou 3 (Cf §5.3.2).

Reprenons l'exemple du médicament B vu lors du calcul des CMP selon l'option 3 (Cf §5.3.2.4), Les concentrations maximales permises calculées selon cette option sont les suivantes :

IE Identifiées pour le médicament B	Hg	Pb	As	Cd	Ni	Co	V	Pd
PDE orale (µg/jour)	30	5	15	5	200	50	100	100
Composants du médicament B	Concentration maximale permise (CMP) ou Maximum permitted concentration (µg/g)							
Produit fini	7,5	1,2	3,7	1,2	50	12,5	25	25

Ainsi le seuil à 30% du mercure est le suivant : $0.3 \times \text{CMP} = 0,3 \times 7,5 \mu\text{g/g} = \underline{2,25 \mu\text{g/g}}$.

De même le seuil à 100% pour le mercure sera de 7,5 µg/g.

Les seuils pour chaque impureté élémentaire du médicament B ont été calculées selon cette méthode :

IE Identifiées pour le médicament B	Hg	Pb	As	Cd	Ni	Co	V	Pd
PDE orale (µg/jour)	30	5	15	5	200	50	100	100
Composants du médicament B	Concentration maximale permise (CMP) ou Maximum permitted concentration (µg/g)							
Produit fini	7,5	1,2	3,7	1,2	50	12,5	25	25
Seuil à 30%	2,25	0,36	1,11	0,36	15	3,75	7,5	7,5
Seuil à 100%	7,5	1,2	3,7	1,2	50	12,5	25	25

Tableau 20 : Calcul des spécifications seuils de 8 impuretés élémentaires pour un médicament B (exemple évaluation du niveau de risque).

L'introduction d'un seuil à 30% va permettre de définir les stratégies de contrôle. C'est pourquoi on le nomme « seuil de contrôle ».

5.5. Détermination de la stratégie de contrôle.

Lorsque toutes les concentrations d'impuretés élémentaires analysées ont été évaluées, une stratégie de contrôle du risque doit être mise en place si nécessaire selon les recommandations de la directive ICHQ3D. Cette stratégie va dépendre des résultats de l'analyse de risque. En effet, trois cas de figures sont possibles en fonction des dosages réalisés pour chaque impureté élémentaire.

1^{er} cas : La teneur en impureté élémentaire X dosée dans le médicament est inférieure à 30% de la PDE qui pour rappel est la spécification faisant office de « seuil de contrôle ».

2^{ème} cas : La teneur en impureté élémentaire X dosée dans le médicament est supérieure au seuil de contrôle (30% de la PDE) mais reste inférieure à la PDE.

3^{ème} cas : La teneur en impureté élémentaire X dosée dans le médicament est supérieure à la PDE.

Ainsi, en fonction de la situation, des actions devront être mises en place afin de revenir à la conformité soit, pour un même médicament, une teneur inférieure à 30% de la PDE pour chacune des 24 impuretés élémentaires dosée.



Figure 8 : Détermination de la stratégie de contrôle selon la directive ICHQ3D.

Cas 1 : Teneur en impureté élémentaire inférieure au seuil de contrôle.

Pour rappel, la PDE est la dose d'impureté à partir de laquelle le patient encourt un risque sanitaire tel que la survenue d'effets indésirables. Le seuil de contrôle équivalent à 30% de la PDE est la concentration sous laquelle la présence d'impureté élémentaire dans le médicament ne présente pas de risque pour la santé du patient.

Ainsi, lorsque les analyses donnent des concentrations en IE sous ce seuil de contrôle cela démontre que les teneurs en IE sont faibles et que les sources potentielles de contamination sont maîtrisées.

Il n'y a donc pas de nécessité de mettre en place de nouvelles actions pour contrôler l'impureté en question lorsque sa concentration est inférieure à 30% de la PDE. Les systèmes de contrôles mises en place sont donc suffisants. Le médicament est considéré comme conforme à la réglementation ICHQ3D pour l'IE étudiée.

Cas 2 : La teneur en impureté élémentaire est supérieure au seuil de contrôle mais reste inférieure à la PDE.

Dans ce cas, la concentration mesurée de l'IE en question est supérieure au seuil de contrôle soit 30% de la PDE. Ainsi, le médicament ne peut être considéré comme conforme pour l'impureté concernée.

La teneur étant inférieure à la PDE, il n'y pas de risque sur la santé du patient.

En revanche ce résultat peut remettre en doute la maîtrise de toutes les sources de contamination en impureté élémentaire. De même, il n'est pas possible de garantir avec certitude que le taux d'impureté n'augmentera pas sur le long terme au point de finir par dépasser la PDE.

Des actions supplémentaires doivent donc être mises en place afin de maîtriser la concentration en impureté élémentaire dans le médicament. L'objectif étant de s'assurer que ce taux ne dépasse pas la PDE pour une impureté élémentaire donnée.

Exemple d'actions pouvant être mises en place :

- Introduire des limites pour les impuretés élémentaires dans les spécifications du médicament et des matières premières utilisées.
- Identifier puis éliminer ou réduire les sources de contamination potentielles en impureté élémentaire en modifiant des étapes du procédé (ajout d'étapes de filtration, changement de fournisseurs de matières premières par exemple).

Cas 3 : La teneur en impureté élémentaire est supérieure à la PDE.

Lorsqu'une ou plusieurs impuretés élémentaires dépassent la PDE au sein d'un produit fini, ce dernier est considéré comme non conforme à la directive ICHQ3D.

Par conséquent, la libération des lots de ce médicament sur le marché n'est plus autorisée. En effet, le risque pour la santé du patient est dans ce cas considéré comme « inacceptable ».

Dans certaines conditions un taux d'impuretés élémentaires supérieur à la PDE est acceptable selon la directive ICHQ3D :

- S'il s'agit d'un traitement à court terme (moins d'un mois).
- Si le médicament en question est considéré comme un « saving life » c'est à dire qu'il est le seul traitement disponible pour une maladie rare, orpheline ou mortelle. Dans ce cas la balance bénéfice/risque pourrait être en faveur du maintien de ce médicament.

Dans tous les cas, la justification devra être étayée par des arguments scientifiques solides.

En revanche s'il n'existe pas d'arguments suffisamment solides pour maintenir le médicament sur le marché malgré sa concentration en impureté élémentaire supérieure à la PDE, il faudra mettre en place des actions. Dans un premier temps, il s'agira d'identifier la source de contamination en impureté élémentaire puis de l'éliminer. Enfin, des contrôles devront être mis en place en amont pour s'assurer que l'élimination de la source entraîne la suppression de la contamination en impureté.

Dans certains cas, la concentration en impureté élémentaire ne pourra pas être réduite ou éliminer notamment dans le cas des excipients ou principe actif d'origine minier dont la structure contient par définition une grande quantité naturelle d'impureté élémentaire. Ainsi, la seule solution, dans ces cas-là, serait de remplacer l'origine de ces matières en changeant de fournisseur.

5.6. Résumé de la méthodologie ICHQ3D

Comme vu précédemment la méthodologie d'analyse de risque présentée par la directive ICHQ3D se divise en 3 étapes principales :

- Identifier les sources de contamination potentielle en IE.
- Collecter des données en analysant les lots représentatifs pour les IE à prendre à compte.
- Evaluer la conformité du médicament en comparant les concentrations en IE analysées par rapport aux spécifications seuils.
- Evaluer la stratégie de contrôle en fonction des résultats.

Toutes ces étapes sont résumées dans la figure 9 ci-dessous.

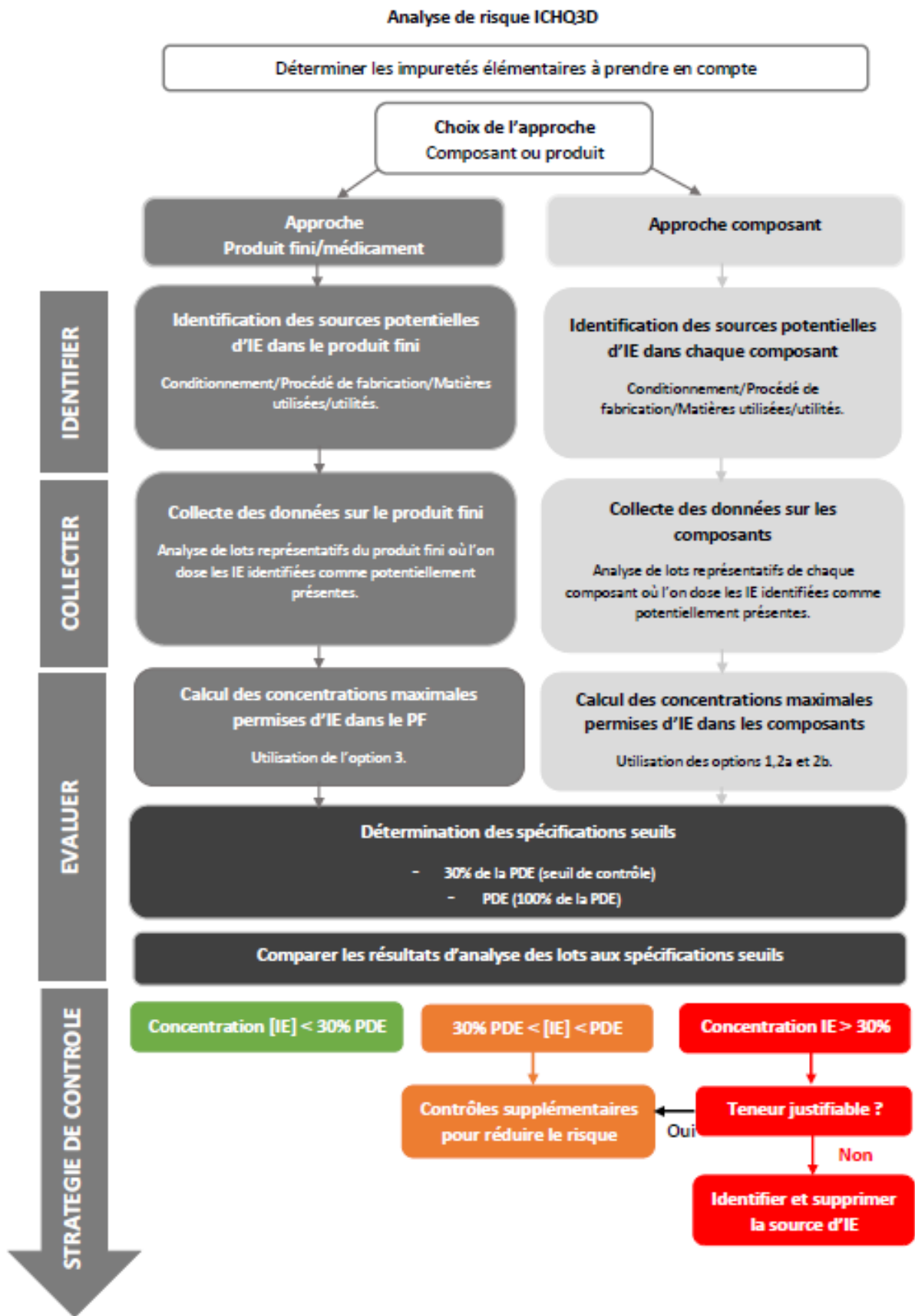


Figure 9 : Synoptique des différentes étapes de l'analyse de risque selon la directive ICHQ3D.

Une fois que l'analyse de risque et l'évaluation de la stratégie de contrôle ont été réalisées ; il est nécessaire d'assurer le cycle de vie de ces résultats. En effet, les analyses de risque établies lors de l'implémentation de la directive ICHQ3D sur un site de production pharmaceutique n'ont pas une durée de vie illimitée.

Chaque changement dans le procédé, le conditionnement, les utilités ou les matières premières réalisés pour un médicament donné doit faire l'objet d'une mise à jour de l'analyse de risque relative aux IE afin de s'assurer que le médicament reste toujours conforme à la directive ICHQ3D sans apport de nouvelles sources de contamination.

Chapitre III : Cas pratique, implémentation de la directive ICHQ3D au sein d'un site de production pharmaceutique.

6. Introduction

Dans cette partie, les différentes étapes de la mise en place de la directive ICHQ3D au sein d'un bâtiment de production pharmaceutique vont être détaillées.

Au sein de ce site, les médicaments sont produits sous deux formes :

- Forme sèche conditionnée en sachets ou pot sous forme de poudre. Cela concerne 9 produits.
- Forme pâteuse conditionnée en tube. Cela concerne 23 produits.

Chaque produit fini poudre et pâteux ont fait l'objet d'une analyse de risque et d'analyses physico-chimiques afin de statuer sur leur conformité avec la nouvelle réglementation.

Comme vu dans le chapitre II de cette thèse, la première étape de l'analyse de risque consiste à choisir entre les deux approches proposées par la directive ICHQ3D :

- L'approche « composant »
- L'approche « produit fini »

Dans notre cas, l'approche « produit fini » a été choisie dans le cadre de la stratégie du groupe pharmaceutique auquel appartient le site de production. Ce choix a été fait pour des raisons pratiques et économiques mais aussi parce qu'il était peu probable de trouver une quantité importante d'impuretés élémentaires non conformes à la directive. Ainsi, cette approche sera utilisée pour tous les exemples qui seront présentés dans cette partie pratique.

Deux études de cas seront étudiées dans cette partie :

- Pour les médicaments en poudre, un cas sera étudié.
- Pour les médicaments pâteux, un cas sera étudié :
 - o Un produit pâteux non conforme nécessitant la mise en place d'une stratégie de contrôle.

Pour chaque produit, une analyse de risque telle que décrite dans la partie théorique a été réalisée. Elle se décompose en 4 étapes :

- 1- Identifier les sources potentielles de contamination.
- 2- Collecter les données
- 3- Evaluer le niveau de risque
- 4- Déterminer la stratégie de contrôle

6.1. Identifier les sources potentielles de contamination.

Pour chaque produit, une carte d'identité a été réalisée afin de collecter l'ensemble des informations nécessaires à l'analyse de risque. Ainsi, toutes les sources de contamination potentielles par des impuretés élémentaires ont été répertoriées.

7. Cas pratique 1 : Médicament GAMMA.

7.1. Identifier les sources potentielles de contamination : Carte d'identité du produit.

7.1.1. Informations générales.

Le médicament GAMMA est indiqué dans les cas d'hyperkaliémie dont le risque peut être à terme la survenue d'un arrêt cardiaque. Ainsi, ce produit est considéré comme un « Life Saving Drug » pouvant sauver la vie d'un patient. Il est présenté sous forme de poudre conditionnée dans un pot.

Il est administré par voie orale de façon chronique.

Concernant sa posologie, ce médicament doit être administré par cuillère de 15g une à quatre fois par jour. En considérant le « pire cas », cela correspond à un apport journalier maximum de 60g.

7.1.2. Composition détaillée du produit.

Composition du médicament GAMMA.					
Matière première	Fonction	Origine du composant (synthétique, végétale, semi synthétique, animale, minérale)	Quantité des composants (en mg)	Part dans la composition (en %)	Apport maximal journalier en g (pour le PA et le médicament)
Molécule G	Principe actif	Synthétique	59.960	99.934	PA : 59.960g Produit fini : 60.000g
Excipient 1	Edulcorant	Synthétique	0.036	0.060	
Excipient 2	Arôme	Synthétique	0.004	0.006	

Tableau 21 : Composition du médicament GAMMA (cas pratique 1).

Fournisseurs des matières premières.	
Matière première	Fournisseurs
Molécule G	A
Excipient 1	B1 ou B2
Excipient 2	C

Tableau 22 : Liste des fournisseurs des matières premières pour le médicament GAMMA (cas pratique 1).

L'excipient 1 utilisé dans la formulation du médicament GAMMA peut être fourni par deux fournisseurs agréés B1 ou B2. Le fournisseur B1 est le fournisseur le plus utilisé.

Le laboratoire ne dispose que de très peu d'information concernant les procédés de fabrication utilisés par les fournisseurs. De plus, ces derniers n'ont transmis aucune information ou donnée permettant de statuer sur leur conformité à la réglementation ICHQ3D. Ainsi, il est difficile d'identifier précisément les matières premières pouvant potentiellement amener de la contamination en impuretés élémentaires dans le produit fini.

Ainsi, il a été décidé de réaliser une évaluation de chaque matière en fonction de deux paramètres : la nature de la matière et sa part dans la composition globale du produit fini. Cela est résumé dans les tableaux 23 et 24.

Evaluation du risque de l'origine de la matière première			
Nature	Faible	Modéré	Elevé
Molécule G (PA)	/	/	Synthétique Absence de données de fabrication
Excipient 1	/	/	Synthétique Absence de données de fabrication
Excipient 2	/	/	Synthétique Absence de données de fabrication

Tableau 23 : Evaluation du risque en fonction de l'origine des matières premières du médicament GAMMA (cas pratique 1).

Le principe actif ainsi que les 2 excipients constitutifs du médicament GAMMA sont d'origine synthétique. De plus, nous ne possédons pas de données de fabrication permettant de savoir si le fournisseur a utilisé des catalyseurs ou s'il a intentionnellement ajouté des impuretés élémentaires nécessaire à la fabrication de ces matières premières. Ainsi, pour chacune de ces dernières, il a été décidé de prendre le « pire cas » en les évaluant à un risque élevé de contribution.

Evaluation du risque de la part de la matière première dans le produit fini			
Part dans la composition	Faible ($\leq 1\%$)	Modéré ($> 1 - 10\%$)	Elevé ($> 10\%$)
Molécule G (PA)	/	/	X
Excipient 1	X	/	/
Excipient 2	X	/	/

Tableau 24 : Evaluation du risque de la proportion de la matière première dans le médicament GAMMA (cas pratique 1).

Le deuxième paramètre pris en compte dans l'évaluation du risque de contribution en IE des matières premières du médicament GAMMA est le pourcentage de chacun dans la formulation du produit fini. Le principe actif qui constitue 99.93% du produit fini est le composant présentant le risque le plus élevé de contribution en impureté élémentaire. En effet, les excipients ont une très faible part dans la composition du produit fini (moins de 1% chacun).

Nature Composition	Faible	Modéré	Elevé
	Elevé	Risque négligeable ou modéré	Risque élevé
Modéré	Risque négligeable	Risque modéré	Risque élevé
Faible	Risque négligeable	Risque négligeable	Risque négligeable ou modéré Excipient 1 Excipient 2

Tableau 25 : Evaluation globale du risque de contribution en IE des matières premières du médicament GAMMA (cas pratique 1).

L'évaluation globale du risque de contribution en IE des matières premières selon leur nature et leur formulation montre que le principe actif a un risque élevé de contribution. En effet, il est de nature synthétique sans information fournisseur sur son procédé de fabrication et il constitue 99,9% du produit fini. Les deux excipients sont de nature synthétique sans donnée fournisseur sur leur mode de fabrication et constituent une part négligeable dans la formulation du produit fini. Ainsi, leur risque de contribution à une contamination en IE a été évalué à négligeable/modéré. Il a été décidé de prendre le « pire cas » en les évaluant à un risque modéré.

7.1.3. Conditionnement primaire.

Composition et fournisseurs conditionnement primaire		
Composants	Compositions	Fournisseurs
Pots	Polyéthylène haute densité (PEHD) Colorant blanc	Numéro 1
Capsules	Polyéthylène haute densité (PEHD) Polyéthylène basse densité (PEBD) Colorant blanc Agent glissant et antistatique	Numéro 1

Tableau 26 : Composition et fournisseurs du conditionnement primaire du médicament GAMMA (cas pratique 1).

Les deux composants du conditionnement primaire (capsule et pot) sont fournis par le même fournisseur, le fournisseur numéro 1. Nous ne possédons pas d'informations complémentaires et de données fournisseurs relatifs au contrôle des teneurs en impuretés élémentaires des pots de conditionnement. Par conséquent, l'identification des IE potentielles a été réalisée en se basant sur la bibliographie. D'après une revue de la littérature réalisée par la PDA, (Parenteral Drug Association) (60) les impuretés élémentaires qui peuvent potentiellement être relarguées à partir du polyéthylène sont l'Aluminium, le calcium, le chrome et le plomb (cf tableau 27). Selon le périmètre mentionné dans la directive ICHQ3D, seuls le chrome et le plomb sont considérés comme des impuretés élémentaires : Chrome (Classe 3) et Plomb (Classe 1). Ainsi seuls ces deux derniers éléments seront pris en compte dans l'analyse de risque.

Impuretés élémentaires potentiellement relargables en fonction de la matière		
Matière	Eléments nécessitant une quantification	Eléments selon l'ICHQ3D nécessitant une quantification
Verre	Al, Ba, Ca, Fe, Mg,Si,Zr	Ba
Polycarbonate (PC)	Ca, Si,Zn	Aucun
Polyéthylène (PE)	Al, Ca,Cr,Pb	Cr,Pb
Poylpropylène (PP)	Al, Ti	Ti
Caoutchouc (élastomère)	Al,B,Ca,Mg,S,Si,Zn	Aucun
Polychlorure de vinyle (PVC)	Ca,Zn	Aucun
Silicone	Si	Aucun

Tableau 27 : Impuretés élémentaires potentiellement relargables en fonction de la matière du conditionnement primaire.

Le conditionnement primaire peut être une source importante de contribution d'impuretés élémentaires notamment la couche interne qui est en contact direct avec le produit. Ainsi, l'évaluation du risque d'une contamination potentielle par le conditionnement primaire repose sur l'interaction contenu-contenant afin de savoir si des particules extractibles peuvent se retrouver dans le produit.

Ces interactions et leurs impacts sont récapitulés dans les figures 10 et 11 extraites de la directive ICHQ3D.

Degree of Concern Associated with the Route of Administration	Likelihood of Packaging Component-Dosage Form Interaction		
	High	Medium	Low
Highest	Inhalation Aerosols and Solutions; Injections and Inject able Suspensions	Sterile Powders and Powders for Injection; Inhalation Powders	
High	Ophthalmic Solutions and Suspensions; Transdermal Ointments and Patches; Nasal Aerosols and Sprays		
Low	Topical Solutions and Suspensions; Topical and Lingual Aerosols; Oral Solutions and Suspensions	Topical Powders; Oral Powders	Oral Tablets and Oral (Hard and Soft) Capsules

Figure 10 : Niveau de risque de transfert contenant-contenu d'impuretés élémentaires en fonction de la forme galénique du médicament (source : Directive ICHQ3D).

Potential for inclusion of elemental impurities introduced to the drug product from the container closure system	Specific drug product classes	Example considerations/potential packaging components of concern
High	Injections and Injectable Suspensions Inhalation Aerosols and Solutions; Parenteral solutions	Glass containers – potential to leach As
Moderate	Ophthalmic Solutions and Suspensions; Transdermal patches Ointments and Creams Nasal Aerosols and Sprays Topical Solutions and Suspensions Topical and Lingual Aerosols Oral Solutions and Suspensions	Glass containers - potential to leach As Metal containers – potential to leach elemental impurities (dependent upon composition of CCS and composition/pH of formulation)
Negligible	Oral Tablets Oral (Hard and Soft) Capsules Oral Powders Sterile Powders Inhalation Powders Powders for Injection Topical Powders	Solid – solid interaction provides little or no opportunity to transfer elemental impurities from CCS to drug product

Figure 11 : Niveau potentiel d'impureté élémentaire pouvant être transféré dans le médicament en fonction du type d'interaction contenu-contenant (source : Directive ICHQ3D)..

Dans notre cas, cette couche est constituée de plastique (PEHD et PEBD).

Le produit conditionné à l'intérieur du contenant est sous forme de poudre à administration orale. Ainsi, l'interaction contenu-contenant est de nature solide-solide, il n'y a donc pas de risque de transfert d'impuretés élémentaires du contenant vers le produit.

Nature	Faible	Modéré	Elevé
Poudre, voie orale	X	/	/

Tableau 28 : Evaluation du niveau de risque de contamination en IE via le conditionnement du médicament GAMMA (cas pratique 1)

Ainsi, dans notre cas d'étude du médicament GAMMA, deux impuretés élémentaires ont été identifiées potentiellement à risque dans la contribution en impuretés élémentaires du conditionnement primaire : Le Chrome (classe 3) et le Plomb (classe 1). Néanmoins, au vu de la nature de l'interaction contenu-contenant, ce risque est considéré comme étant négligeable. Par conséquent, le conditionnement primaire comme source potentielle de contamination ne sera pas pris en compte dans notre analyse de risque.

7.1.4. Utilités.

Les principales utilités lors de la fabrication d'un médicament sont l'air, l'eau et l'azote. Dans le cadre de l'analyse de risque, seules les utilités ayant un contact direct avec le produit seront prises en compte.

Dans notre cas, aucun de ces fluides en contact avec le produit n'est utilisés lors des étapes de fabrication et de conditionnement de notre médicament sous forme de poudre.

Ainsi, la contribution en impuretés élémentaires provenant des utilités est considérée comme nulle.

7.1.5. Procédés de fabrication.

Le procédé de fabrication du médicament GAMMA se déroule en deux étapes :

- Pesée des poudres dans un conteneur en aluminium ou inox.
- Mélange de ces poudres dans un tumbler.

L'ensemble de ces opérations se déroulent dans une seule ligne de mélange.

De même le conditionnement en pots du produit fini est réalisé sur une seule ligne de conditionnement.

Le risque de contamination par des impuretés élémentaires fournies par le procédé de fabrication ainsi que le système qualité en place contribuant à maîtriser ce risque sont récapitulés dans le tableau 29.

Impuretés élémentaires potentiellement présentes lors des différentes étapes du procédé			
Étapes	Equipements	Impuretés élémentaires potentielles	Système qualité applicable
Pesée des poudres	Cuves en inox 316L ou Aluminium	Ni,Cr,Mo,Al	Qualification des équipements. Validation nettoyage des équipements.
Mélange	Tumbler en inox 316L	Ni,Cr,Mo	Maintenance des équipements.
Conditionnement	Ligne automatique	NA	

Tableau 29 : Impuretés élémentaires potentiellement présentes dans le médicament GAMMA en fonction de l'étape du procédé (cas pratique 1).

Les étapes du procédé de fabrication et de conditionnement du médicament GAMMA ont un niveau de risque de contamination en impureté élémentaire faible. En effet, la pesée et le mélange des poudres ne se font pas en phase ouverte et n'expose pas le produit à des risques de contamination externe.

Niveau de risque (Nature du procédé)	Faible	Modéré	Elevé
Pesée	X	/	/
Mélange	X	/	/
Conditionnement	X	/	/

Tableau 30 : Evaluation du niveau de risque de contamination en IE en fonction de la nature du procédé du médicament GAMMA (cas pratique 1).

Les impuretés potentiellement présentes lors de la fabrication du médicament GAMMA sont essentiellement liées aux types d'équipements utilisés, à savoir des cuves en inox ou en aluminium. N'ayant pas d'informations supplémentaires concernant la nature de la composition de ces cuves, il a été décidé de se baser sur la bibliographie pour identifier les EI potentiellement à risque (cf tableau 29). Ainsi, malgré leur très bonne inertie chimique, les aciers peuvent être à l'origine de relargage de molécules métalliques même si cela se limite à des quantités faibles. En termes d'impuretés élémentaires, l'inox 316L peut être à l'origine d'une contamination par du Nickel, cobalt ou Molybdène qui sont constitutifs de son maillage (cf tableau 31). De même, les cuves en aluminium peuvent être source de contamination par de l'aluminium. Cependant, cet élément ne rentre pas dans le périmètre des impuretés élémentaires selon la directive ICHQ3D. Par conséquent, il ne sera pas pris en compte dans notre étude.

Type	Ni	Cr	Mo	Co
Inox 316L	10-13%	16-18%	2-2.5%	-
Inox Hastelloy	40-70%	1-30%	5-29%	1-1.25%

Tableau 31 : Probabilité de présence du nickel, chrome, molybdène et cobalt dans les différents types d'inox.

Cependant, il est à noter que ce procédé ne se déroule pas dans des conditions de pH agressives et à température ambiante. Ainsi, afin de bien évaluer le risque de contamination par ces impuretés élémentaires, il est essentiel de prendre en compte l'ensemble des facteurs étudiés (nature de l'étape du procédé et les conditions appliquées). Cela est résumé dans les tableaux 32 et 33.

Niveau de risque (Conditions du procédé)	Faible	Modéré	Elevé
Condition d'acidité	Pesée/Mélange/Conditionnement	/	/
Température	Pesée/Mélange/Conditionnement	/	/

Tableau 32 : Niveau de risque de contamination en IE en fonction des conditions du procédé du médicament GAMMA (cas pratique 1).

Nature Conditions	Faible	Modéré	Elevé
	Elevé	Risque négligeable/modéré	Risque élevé
Modéré	Risque négligeable	Risque modéré	Risque élevé
Faible	Risque négligeable Pesée/Mélange/Conditionnement	Risque négligeable	Risque négligeable/modéré

Tableau 33 : Niveau de risque de contamination en IE en fonction des conditions et de la nature du procédé du médicament GAMMA (cas pratique 1).

Ainsi, la contribution en impuretés élémentaires globale de toutes les étapes du procédé selon les conditions de PH et de température est évaluée comme négligeable.

7.1.6. Conclusion de l'étape d'identification.

La première étape de l'analyse de risque qui consiste à identifier les principales sources potentielles de contamination du produit par des impuretés élémentaires a été réalisée pour le médicament GAMMA. Le tableau suivant récapitule l'ensemble des sources potentielles identifiées et du risque global (condition et nature) associé.

Sources de contamination potentielle	Evaluation du niveau de risque de contamination	Impuretés élémentaires
Principe actif ! Molécule G	Elevé	Aucune donnée fournisseurs Pire cas : IE de classes 1,2A,2B et 3
Excipient 1	Négligeable à modéré	Aucune donnée fournisseurs Pire cas : IE de classes 1,2A,2B et 3
Excipient 2	Négligeable à modéré	Aucune donnée fournisseurs Pire cas : IE de classes 1,2A,2B et 3
Conditionnement primaire	Faible	Absence d'IE au vu du type d'interaction (solide-solide).
Utilités	Nulle	NA
Procédé : Pesée/Mélange/Conditionnement	Faible	Présence négligeable au vu de la nature et des conditions de fabrication.

Tableau 34 : Conclusion de l'évaluation des risques de contamination en IE identifiés lors de la phase d'identification (cas pratique 1).

L'évaluation du risque global de chaque source de contamination montre que les matières premières (principe actif et excipients) sont les sources de contamination présentant un risque de contribution en impuretés élémentaires modéré à élevé. Ainsi, au vu du manque d'informations complètes sur les matières premières, une approche composant de l'analyse de risque aurait permis d'évaluer réellement la contribution en impuretés élémentaires de ces sources.

Cependant, conformément à la stratégie groupe, l'approche produit fini a été appliquée.

La directive ICHQ3D stipule que les impuretés élémentaires à prendre en compte dans l'analyse de risque sont à minima ceux de type 1 et 2A. Le manque d'informations fournisseur sur le procédé de fabrication des matières premières nous a obligé à considérer un « pire cas » en termes de présence d'impuretés élémentaires. Ainsi, nous ne pouvons exclure que des IE de classe I ou IIA ne soient introduites par ces matières.

Au vu de tous ces éléments, il a été décidé de réaliser l'analyse de risque en approche produit fini sur l'ensemble des impuretés élémentaires tel que définis par la directive ICHQ3D soit 24 éléments. Cela signifie que l'ensemble des teneurs en EI sera analysé sur le médicament GAMMA.

7.2. Collecter les données

7.2.1. Choix des lots représentatifs.

L'étape d'identification a permis de rassembler l'ensemble des informations nécessaire afin d'avoir une vue globale sur les potentiels contributeurs principaux en impuretés élémentaires pour le produit fini.

Cet état des lieux permet de sélectionner les lots à analyser les plus représentatifs de la variabilité des conditions ayant aboutis à la fabrication du produit fini GAMMA : Matières premières, conditionnement primaire, procédés et utilités. Il est important de tenir compte de la variabilité des fournisseurs de matières et de composants de conditionnement.

La directive ICHQ3D a émis des recommandations concernant le nombre de lot à analyser en fonction des cas. Elles sont récapitulées dans le paragraphe 5.4.3.

Dans notre cas, les informations fournisseurs concernant la conformité à la réglementation ICHQ3D des matières premières n'ont pas été fournies. Ainsi, la stratégie adoptée par le site de production est résumée dans le tableau 35.

Nombre de fournisseurs	Nombre de lots à analyser
Un seul fournisseur	3 lots
2 fournisseurs ou plus	2 lots pour le fournisseur le plus utilisé et 1 lot pour l'autre fournisseur.

Tableau 35 : Détermination du nombre de lot à analyser (étape de collecte de données, cas pratique 1).

Dans notre cas, les matières premières et les éléments du conditionnement primaire (pots et capsules) proviennent chacun d'un seul fournisseur. Ainsi la stratégie adoptée par le site de production est d'analyser 3 lots différents :

Numéro de lot	Fournisseurs de chaque composant	
AB0001	<i>Molécule G (PA)</i>	<i>A</i>
	<i>Excipient 1</i>	<i>B1 ou B2</i>
	<i>Excipient 2</i>	<i>C</i>
	<i>Pots</i>	<i>Numéro 1</i>
	<i>Capsules</i>	<i>Numéro 1</i>
AC0002	<i>Molécule G (PA)</i>	<i>A</i>
	<i>Excipient 1</i>	<i>B1 ou B2</i>
	<i>Excipient 2</i>	<i>C</i>
	<i>Pots</i>	<i>Numéro 1</i>
	<i>Capsules</i>	<i>Numéro 1</i>
AD0003	<i>Molécule G (PA)</i>	<i>A</i>
	<i>Excipient 1</i>	<i>B1 ou B2</i>
	<i>Excipient 2</i>	<i>C</i>
	<i>Pots</i>	<i>Numéro 1</i>
	<i>Capsules</i>	<i>Numéro 1</i>

Tableau 36 : Composition des 3 lots de médicament GAMMA analysés.

Chacun de ces lots sont représentatifs de la qualité de la production du médicament GAMMA. Ils représentent les différents fournisseurs et procédés mis en œuvre pour la production des excipients et du principe actif, le procédé de production, le conditionnement primaire et la composition du produit fini.

7.2.2. Méthode analytique

Les 3 lots sélectionnés ont été envoyés en analyse à un laboratoire interne du groupe auquel appartient le site de production en question. L'objectif étant de mesurer la teneur des 24 impuretés élémentaires présentes dans chacun des 3 lots du médicament GAMMA.

La directive ICHQ3D ne mentionne pas de méthodes analytiques à utiliser et laisse ce choix à l'appréciation des industriels. Elle prescrit seulement que cette méthode doit être adaptée à l'usage.

Le laboratoire interne a choisi d'utiliser la méthode de la spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif (ICP-MS). Cette technique est récente par rapport à d'autres telles que la spectrométrie à absorption de masse (SAA).

L'ICP-MS permet de séparer, d'identifier et de quantifier des éléments constitutifs d'un échantillon selon leurs masses. Le fonctionnement de cette technique est schématisé dans la figure 12.

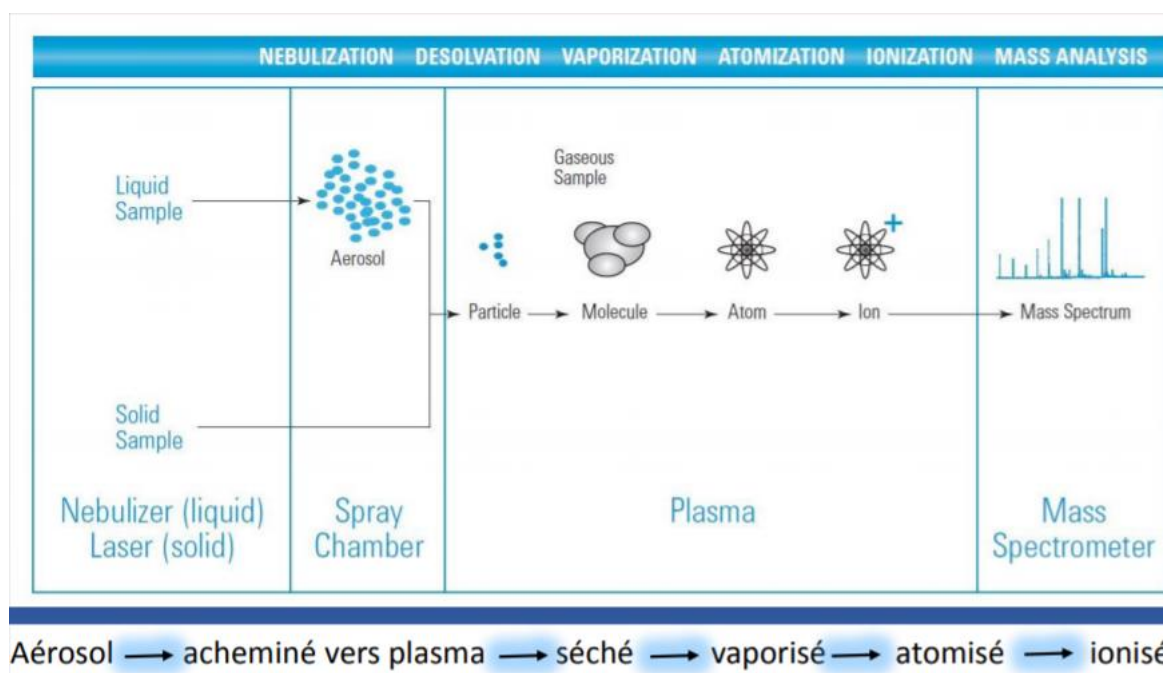


Figure 12 : Schéma de principe de l'ICP-MS. Source : https://www.fed-chimiebalard.cnrs.fr/IMG/pdf/M_Tillard.pdf

Le principe de l'ICP-MS repose sur la génération d'ions à partir d'un échantillon à analyser. Pour cela une source d'excitation est utilisée, il s'agit d'une torche plasma dont la température pouvant atteindre les 10000 °C va vaporiser puis atomiser l'échantillon en question afin d'en extraire les ions.

Avant de soumettre l'échantillon à la vaporisation, ce-dernier doit subir une préparation préalable afin de le réduire à l'état de particules. Il s'agit de l'étape de nébulisation.

Une fois l'échantillon atomisé, les ions sont ensuite détectés et quantifiés par le spectromètre de masse couplé au plasma en fonction de leurs masses.

Les avantages principaux de l'ICP-MS sont sa sensibilité élevée et sa capacité à analyser un nombre important d'analytes simultanément et en peu de temps. Tous les éléments du tableau périodique sont analysables via cette technique.

Les résultats pour chaque lot ont été rendus dans un délai de 1 mois par le laboratoire de contrôle interne. Les détails analytiques de ces analyses internes ne seront pas exposés dans cette thèse pour des raisons de confidentialité mais aussi parce que la partie analytique de la directive ICHQ3D n'est pas l'objet de cette thèse.

7.3. Evaluer le niveau de risque

Dans l'attente des résultats analytiques, il a été nécessaire de définir les spécifications seuils conformément à la directive ICHQ3D afin de pouvoir statuer sur la conformité des teneurs en IE analysées. Pour cela, deux étapes sont nécessaires :

7.3.1. Détermination de la concentration maximale permise par jour pour chaque impureté élémentaire à partir des PDE.

Comme détaillée dans le paragraphe 5.3.2, la concentration maximale autorisée de chaque impureté élémentaire a été calculée à l'aide de la dose journalière du médicament (DJM) et de la PDE de l'impureté élémentaire (voir tableau des PDE en annexe 1). Comme précisée dans la directive ICHQ3D, l'équation de l'option 3 préconisée lorsque l'on choisit une approche produit fini :

$$\text{Concentration } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE } (\mu\text{g/day})}{\text{daily amount of medicinal product (g/day)}}$$

Pour rappel, la DJM du médicament GAMMA a été déterminée lors de l'étape d'indentification (Cf § 7.1.1). En effet, un « pire cas » de 60g par jour a été retenu en se basant sur la posologie maximale administrable quotidiennement.

Ainsi pour chaque impureté élémentaire, les concentrations maximales permises sont récapitulées dans le tableau 37.

Concentration maximale permise pour chaque impureté élémentaire (µg/g) selon l'option 3												
	1	1	1	1	2A	2A	2A	2B	2B	2B	2B	2B
Impuretés élémentaires	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Tl	Au	Pd	Ir	Os
Pour une dose journalière maximale = 60g/j	0.083	0.083	0.25	0.5	0.5	1.7	3.3	0.13	1.7	1.7	1.7	1.7
Permitted Daily Exposure (µg/jour)	5	5	15	30	50	100	200	8	100	100	100	100

Tableau 37 : Concentration maximale permise (CMP) calculée selon l'option 3 pour chaque impureté élémentaire du médicament GAMMA (cas pratique 1, du cadmium à l'osmium.)

Par exemple, la concentration maximale permis pour le Cadmium (Cd) a été calculée comme suit :

$$\text{Concentration maximale permise (}\mu\text{g/g)} = \frac{\text{PDE (}\mu\text{g/jour)}}{\text{Dose journalière maximale (g/jour)}} = \frac{5}{60} = 0.083 \mu\text{g/g.}$$

Concentration maximale permise pour chaque impureté élémentaire (µg/g) selon l'option 3												
	2B	2B	2B	2B	2B	3	3	3	3	3	3	3
Impuretés élémentaires	Rh	Ru	Se	Ag	Pt	Li	Sb	Ba	Mo	Cu	Sn	Cr
Pour une dose journalière maximale = 60g/j	1.7	1.7	2.5	2.5	1.7	9.2	20	23	50	50	100	183
Permitted Daily Exposure (µg/jour)	100	100	150	150	100	550	1200	1400	3000	3000	6000	11000

Tableau 38 : Concentration maximale permise (CMP) calculée selon l'option 3 pour chaque impureté élémentaire du médicament GAMMA (cas pratique 1, du Rhodium au Chrome).

7.3.2. Calcul des spécifications seuils à 30% et 100% de la PDE.

La deuxième étape consiste à définir les spécifications seuils équivalentes à 30% et 100% de la PDE. La limite seuil fixée à 30% de la PDE conformément à la directive ICHQ3D sera appliquée lors de l'évaluation des impuretés élémentaires afin de déterminer si des éléments de contrôle supplémentaires peuvent être nécessaires pour garantir que la PDE n'est pas dépassée dans le médicament.

Ainsi pour chaque impureté élémentaire, les spécifications seuil sont récapitulées dans les tableaux suivants.

Seuil de contrôle à 30% de la PDE pour chaque impureté élémentaire												
Impuretés élémentaires	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Tl	Au	Pd	Ir	Os
Seuil de contrôle (30% de la PDE) en µg/g	0.025	0.025	0.075	0.15	0.15	0.51	0.99	0.039	0.51	0.51	0.51	0.51

Tableau 39 : Seuil de contrôle à 30% de la PDE pour chaque impureté du médicament GAMMA (cas pratique 1, du cadmium à l'osmium).

Exemple du calcul du seuil de la PDE à 30% pour le Cadmium :

$$\text{Spécification 30\% PDE Cadmium} = 0.30 \times \text{Concentration maximale permise } (\mu\text{g/g}) = 0.30 \times 0.083 = 0.025 \mu\text{g/g}$$

Seuil de contrôle à 30% de la PDE pour chaque impureté élémentaire												
Impuretés élémentaires	Rh	Ru	Se	Ag	Pt	Li	Sb	Ba	Mo	Cu	Sn	Cr
Seuil de contrôle (30% de la PDE) en µg/g	0.51	0.51	0.75	0.75	0.51	2.76	6	6.9	15	15	30	54.9

Tableau 40 : Seuil de contrôle à 30% de la PDE pour chaque impureté du médicament GAMMA (cas pratique 1, du rhodium au chrome).

Pour chaque impureté élémentaire, la spécification à 100% de la PDE correspond à la concentration maximale permise exprimée en µg/g.

7.3.3. Comparaison des données analysées

Cette dernière étape de l'évaluation consiste à comparer les données des lots analysés avec les spécifications afin de statuer sur la conformité du lot par rapport à la réglementation ICHQ3D. De plus, cela va permettre de mettre en place une stratégie de contrôle des teneurs en impuretés si cela s'avère nécessaire.

Le tableau 42, récapitule les résultats obtenus après analyse par la méthode ICP-MS des concentrations en impureté élémentaires contenues dans les 3 lots de médicament GAMMA.

Résultats analytiques (µg/g)												
Numéro de lot analysé	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Tl	Au	Pd	Ir	Os
AB0001	<0.004	< 0.012	<0.038	<0.009	<0.010	<0.023	0.28	<0.02	<0.25	<0.022	<0.024	<0.025
AC0002	<0.004	< 0.012	<0.038	<0.009	<0.010	<0.023	0.17	<0.02	<0.25	<0.022	<0.024	<0.025
AD0003	<0.004	< 0.012	<0.038	<0.009	<0.010	<0.023	0.29	<0.02	<0.25	<0.022	<0.024	<0.025

Tableau 41 : Résultats des dosages en impuretés élémentaires des 3 lots représentatifs du médicament GAMMA (cas pratique 1, du cadmium à l'osmium).

Résultats analytiques (µg/g)												
Numéro de lot analysé	Rh	Ru	Se	Ag	Pt	Li	Sb	Ba	Mo	Cu	Sn	Cr
AB0001	<0.025	<0.025	<0.2	<0.025	<0.025	<0.62	<0.24	<1.9	<3.9	<0.75	<1.5	<2.9
AC0002	<0.025	<0.025	<0.2	<0.025	<0.025	<0.62	<0.24	<1.9	<3.9	<0.75	<1.5	<2.9
AD0003	<0.025	<0.025	<0.2	<0.025	<0.025	<0.62	<0.24	<1.9	<3.9	<0.75	<1.5	<2.9

Tableau 42 : Résultats des dosages en impuretés élémentaires des 3 lots représentatifs du médicament GAMMA (cas pratique 1, du rhodium au chrome).

La comparaison des données analytiques avec le seuil de contrôle à 30% de la PDE est résumée dans les tableaux ci-dessous :

Conformité avec la réglementation ICHQ3D												
Impuretés élémentaires	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Tl	Au	Pd	Ir	Os
Seuil de contrôle (30% de la PDE) en µg/g	0.025	0.025	0.075	0.15	0.15	0.51	0.99	0.039	0.51	0.51	0.51	0.51
AB0001	<0.004	< 0.012	<0.038	<0.009	<0.010	<0.023	0.28	<0.02	<0.25	<0.022	<0.024	<0.025
AC0002	<0.004	< 0.012	<0.038	<0.009	<0.010	<0.023	0.17	<0.02	<0.25	<0.022	<0.024	<0.025
AD0003	<0.004	< 0.012	<0.038	<0.009	<0.010	<0.023	0.29	<0.02	<0.25	<0.022	<0.024	<0.025
Conclusion conformité ICHQ3D	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Tableau 43 : Détermination de la conformité des teneurs en impuretés élémentaires selon la directive ICHQ3D pour le médicament GAMMA (cas pratique 1, du cadmium à l'osmium).

Impuretés élémentaires	Rh	Ru	Se	Ag	Pt	Li	Sb	Ba	Mo	Cu	Sn	Cr
Seuil de contrôle (30% de la PDE) en µg/g	0.51	0.51	0.75	0.75	0.51	2.76	6	6.9	15	15	30	54.9
AB0001	<0.025	<0.025	<0.2	<0.025	<0.025	<0.62	<0.24	<1.9	<3.9	<0.75	<1.5	<2.9
AC0002	<0.025	<0.025	<0.2	<0.025	<0.025	<0.62	<0.24	<1.9	<3.9	<0.75	<1.5	<2.9
AD0003	<0.025	<0.025	<0.2	<0.025	<0.025	<0.62	<0.24	<1.9	<3.9	<0.75	<1.5	<2.9
Conclusion conformité ICHQ3D	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Tableau 44 : Détermination de la conformité des teneurs en impuretés élémentaires selon la directive ICHQ3D pour le médicament GAMMA (cas pratique 1, du rhodium au chrome).

L'ensemble des concentrations en impuretés élémentaires pour les 3 lots de médicament GAMMA sont sous le seuil de contrôle fixée à 30% de la PDE. A fortiori, la spécification seuil de 100% de la PDE n'est également pas dépassée pour chaque IE.

7.4. Détermination de la stratégie de contrôle.

La directive ICHQ3D mentionne des recommandations concernant les stratégies de contrôle à adopter en fonction des résultats d'analyse. Elles sont résumées dans le paragraphe 5.6 et dans les figures 8 et 9.

Selon ces recommandations, les systèmes de contrôles actuels sont suffisants. Ainsi, aucune action de contrôle n'est donc requise pour ce cas pratique. En effet, l'ensemble des concentrations d'impuretés élémentaires analysées pour les 3 lots sont en-dessous de leurs seuils de contrôle de 30% de la PDE.

7.5. Conclusion du cas pratique.

Cette analyse de risque a été réalisée selon l'approche « médicament ». Grâce à cette approche, la contribution du conditionnement en impuretés élémentaires a également été prise en compte. En effet, le risque de contribution a été évalué comme faible.

Pour supporter quantitativement cette évaluation des risques, les trois lots suivants de médicament GAMMA ont été testés :

- Numéro de lot : AB0001
- Numéro de lot: AC0002
- Numéro de lot: AD0003

Ces lots ont été jugés représentatifs de la qualité de la production du médicament GAMMA, y compris le conditionnement primaire.

Les 24 Impuretés élémentaires testées ont été sélectionnées sur la base :

- 1) Des informations collectées lors de l'étape d'identification des sources de contamination.
- 2) De la connaissance actuelle des matières premières.
- 3) De la conclusion de l'évaluation de l'impact du conditionnement.

L'analyse de risque réalisée pour le médicament GAMMA, suspension orale, a démontré que le médicament est conforme aux exigences ICH Q3D. En effet, pour les 24 éléments testés, le niveau d'impureté élémentaire se situe dans une gamme inférieure à la limite de quantification par rapport au seuil de contrôle (30% de la PDE).

C'est pourquoi :

- Le risque de sécurité pour la santé du patient associé à la présence d'impureté élémentaire dans le médicament GAMMA peut être considéré comme négligeable. Il n'y a aucun risque sanitaire pour les patients.
- Aucun contrôle supplémentaire n'est nécessaire pour garantir que le médicament répond aux exigences de l'ICH Q3D. Les contrôles déjà existants pendant la fabrication ou les tests analytiques des composants individuels et / ou des matériaux de conditionnement sont adéquats.

8. Cas pratique 2 : Médicament ALPHA

8.1. Carte d'identité du produit.

8.1.1. Informations générales

Le médicament ALPHA est indiqué dans le soulagement local symptomatique des lésions cutanées causées par des irritations, des fissures, des brûlures mineures et des piqûres. Ainsi, ce produit est considéré comme un traitement intermittent appliqué occasionnellement pendant de courtes durées. Il est présenté sous forme de pommade conditionné en tube.

Il est administré par voie topique de façon occasionnelle.

Concernant sa posologie, ce médicament doit être appliqué par couche, deux à trois fois par jour, à la surface de la peau, à renouveler si nécessaire. Un tube contient 65g de pommade. En considérant le « pire cas », cela correspond donc à un apport journalier maximum de 65g.

La même démarche d'analyse de risque ICHQ3D utilisée pour le médicament GAMMA est appliquée pour le médicament ALPHA.

8.1.2. Composition détaillée du produit.

Composition du médicament ALPHA.					
Matière première	Fonction	Origine du composant (synthétique, végétale, semi synthétique, animale, minérale)	Quantité des composants (en mg)	Part dans la composition (en %)	Apport maximal journalier en g (pour le PA et le médicament)
Molécule A	Principe actif	Animale	325.00	0.50	PA : 0.325g- 17.55g Produit fini : 65.000g
Molécule B	Principe actif	Minérale	17550.00	27.00	
Excipient 1	Arôme	Synthétique	45.00	0.07	
Excipient 2	Hydratant	Animale	14300.00	22.00	
Excipient 3	Lubrifiant	Minérale	24596.00	37.84	
Excipient 4	Hydratant	Minérale	2444.00	3.76	
Excipient 5	Conservateur	Synthétique	13.00	0.02	
Excipient 6	Parfum	Végétale	130.00	0.20	
Excipient 7	Eau purifiée	NA	5597.00	8.61	

Tableau 45 : Composition du médicament ALPHA (cas pratique 2).

Fournisseurs des matières premières.	
Matière première	Fournisseurs
Molécule A	E
Molécule B	F
Excipient 1	G
Excipient 2	H
Excipient 3	I
Excipient 4	J
Excipient 5	G
Excipient 6	K
Excipient 7	L

Tableau 46 : Liste des fournisseurs des matières premières entrant dans la composition du médicament ALPHA (cas pratique 2).

Aucun des composants utilisés dans la formulation du médicament ALPHA n'est fournie par deux fournisseurs différents agréés.

De même que pour le médicament GAMMA, le laboratoire ne dispose d'aucune information fournisseurs concernant la conformité des matières premières à la réglementation ICHQ3D. Ainsi, il est difficile d'identifier précisément les matières premières pouvant potentiellement amener de la contamination en impuretés élémentaires dans le produit fini.

C'est pourquoi, comme vu précédemment dans l'étude du médicament GAMMA, il a été décidé de réaliser une évaluation de chaque composant en fonction de deux paramètres : la nature du composant et sa part dans la composition globale du produit fini. Cela est résumé dans les tableaux 47 et 48.

Nature	Faible	Modéré	Elevé
Molécule A	/	Végétale	/
Molécule B	/	/	Minérale
Excipient 1	/	/	Synthétique Absence de données de fabrication (catalyseurs)
Excipient 2	/	Végétale	/
Excipient 4	/	/	Minérale
Excipient 3	/	/	Minérale
Excipient 5	/	/	Synthétique Absence de données de fabrication (catalyseurs)
Excipient 6	/	Végétale	/
Excipient 7 (Eau purifiée)	NA	NA	NA

Tableau 47 : Evaluation du risque en fonction de l'origine des matières premières du médicament ALPHA (cas pratique 2).

Le principe actif B est d'origine minérale, ce qui est considéré comme un risque élevé de contamination en IE. Le principe actif A est d'origine végétale qui est évaluée à un risque de contamination modéré car il dépend de plusieurs facteurs variables (cf § 5.4.2.1.3). Le principe actif B est d'origine minérale qui est considérée comme un risque de contamination en IE élevé (cf § 5.4.2.1.3). Concernant les excipients, deux sont d'origine synthétiques, trois sont d'origines minérales et deux sont issues d'une source végétale. Il est à noter qu'aucune information fournisseur sur la présence potentielle d'IE dans les excipients utilisés n'a été fournie. Ainsi, pour chacun de ces-derniers, il a été décidé d'évaluer leur risque au « pire cas » en les évaluant à un risque élevé de contribution peu importe leur origine.

Part dans la composition	Faible ($\leq 1\%$)	Modéré ($> 1 - 10\%$)	Elevé ($> 10\%$)
Molécule A	X	/	/
Molécule B	/	/	X
Excipient 1	X	/	/
Excipient 2	/	/	X
Excipient 3	/	/	X
Excipient 4	/	X	/
Excipient 5	X	/	/
Excipient 6	X	/	/
Excipient 7 (Eau pure)	NA	NA	NA

Tableau 48 : Evaluation du risque de la proportion du composant dans le médicament ALPHA (cas pratique 2).

Comme pour le médicament GAMMA le deuxième paramètre pris en compte dans l'évaluation du risque de contribution en IE des matières premières du médicament ALPHA est le pourcentage de chacune dans la formulation du produit fini. Le principe actif B fait partie des 3 composants (avec les excipients 2 et 3) à constituer plus de 10% du produit fini. Ainsi, du fait de leur présence importante dans la formulation du médicament ALPHA, ces molécules présentent un risque élevé de contribution en impureté élémentaires.

Nature Composition	Faible	Modéré	Elevé
	Elevé	Risque négligeable ou modéré	Risque élevé Excipient 2
Modéré	Risque négligeable	Risque modéré	Risque élevé Excipient 4
Faible	Risque négligeable	Risque négligeable Molécule A (PA) Excipient 6	Risque négligeable ou modéré Excipient 1, Excipient 5

Tableau 49 : Evaluation globale du risque de contribution en IE des composants du médicament ALPHA (cas pratique 2).

L'évaluation globale du risque de contribution en IE des composants selon leur nature et leur formulation montre que le principe actif B a un risque élevé de contribution. En effet, il est de nature minérale sans information fournisseur sur son procédé de fabrication et il contribue à plus de 10% du produit fini. Le deuxième principe actif a un risque global de contamination négligeable dû à sa très faible part dans la composition du produit fini soit inférieure à 1%, il en va de même pour l'excipient 6. Les excipients 1 et 5 sont de nature synthétique sans donnée fournisseur sur leur mode de fabrication et constituent une part négligeable dans la formulation du produit fini. Ainsi, leur risque de contribution à une contamination en EI a été évalué à négligeable/modéré. Il a été décidé de prendre le « pire cas » en les évaluant à un risque modéré.

8.1.3. Conditionnement primaire.

Le médicament ALPHA est conditionné sous forme de tube en plastique constitué de plusieurs couches de matériaux.

Composition et fournisseurs conditionnement primaire		
Composants	Composition	Fournisseurs
Tube	Couches de l'extérieur vers l'intérieur : <ul style="list-style-type: none"> • Polyéthylène + Colorant blanc. • Polyéthylène transparent. • Aluminium • Polyéthylène basse densité (PEBD) + Agent glissant et antistatique 	Numéro 2
Bouchon	Polypropylène + Colorant blanc	Numéro 2

Tableau 50 : Composition et fournisseurs du conditionnement primaire du médicament ALPHA (cas pratique 2).

Nous ne possédons pas d'informations complémentaires et de données fournisseurs relatifs au contrôle des teneurs en impuretés élémentaires des tubes de conditionnement. Par conséquent, l'identification des IE potentielles a été réalisée en se basant sur la bibliographie. Selon l'étude de la PDA (cf tableau 27), les impuretés élémentaires qui peuvent potentiellement être relarguées à partir du polyéthylène sont l'aluminium, le calcium, le chrome et le plomb. De même, selon le tableau 51, l'aluminium et le titane peuvent potentiellement être relargués par le polypropylène. Selon le périmètre mentionné dans la directive ICHQ3D, seuls le chrome, le plomb et le Titane sont considérés comme des impuretés élémentaires : Chrome (Classe 3), Plomb (Classe 1) et Thallium (Classe 2). Ainsi seuls ces trois derniers éléments seront pris en compte dans l'analyse de risque.

Matière	Eléments nécessitant une quantification	Eléments selon l'ICHQ3D nécessitant une quantification
Polyéthylène (PE)	Al, Ca,Cr,Pb	Cr,Pb
Poylpropylène (PP)	Al, Tl	Tl

Tableau 51 : Impuretés élémentaires potentiellement relargables en fonction de la matière du conditionnement primaire du médicament ALPHA (cas pratique 2).

Comme vu précédemment dans le cas de l'étude du médicament GAMMA, l'évaluation du risque d'une contamination potentielle par le conditionnement primaire repose sur l'interaction contenu-contenant afin de savoir si des particules extractibles peuvent se retrouver dans le produit.

Dans notre cas, la couche interne est constituée de plastique (polyéthylène pour le tube et polypropylène pour le bouchon).

Le produit conditionné à l'intérieur du contenant est sous forme de crème à administration topique. Ainsi, l'interaction contenu-contenant est de nature pâteux-solide, il y a donc une possibilité de transfert d'impuretés élémentaires du contenant vers le produit (Cf figures 10 et 11). Le risque est plus élevé que dans une interaction solide-solide mais plus faible que lors d'une interaction liquide-solide.

Nature	Faible	Modéré	Elevé
Crème, voie topique	/	X	/

Tableau 52 : Evaluation du niveau de risque de contamination en IE via le conditionnement du médicament ALPHA (cas pratique 2).

Ainsi, dans ce cas, trois impuretés élémentaires ont été identifiées potentiellement à risque dans la contribution en impuretés élémentaires du conditionnement primaire : Le Chrome (classe 3), le Plomb (classe 1) et le Thallium (classe 2). Au vu de la nature de l'interaction contenu-contenant, ce risque est considéré comme étant modéré. Par conséquent, le conditionnement primaire comme source potentielle de contamination sera pris en compte dans notre analyse de risque.

8.1.4. Utilités

Pour rappel, dans le cadre de l'analyse de risque, seules les utilités ayant un contact direct avec le produit seront prises en compte.

Dans notre cas, deux fluides en contact avec le produit sont utilisés lors des étapes de fabrication et de conditionnement de notre médicament sous forme de crème (Cf tableau 53).

Utilités	Standard qualité	Information système qualité
Eau	Pharmacopée européenne/Eau PPI	Procédure maintenance adaptée, qualification périodique de l'équipement, validation nettoyage de l'équipement, absence d'anomalies identifiées remettant en cause la qualité de l'eau.
Air comprimé	BPF	Procédure maintenance adaptée, qualification périodique de l'équipement, validation nettoyage de l'équipement, absence d'anomalies identifiées remettant en cause la qualité de l'eau.

Tableau 53 : Evaluation du risque de contamination en IE à partir des utilités utilisées lors de la fabrication du médicament ALPHA (cas pratique 2).

- L'eau purifiée est utilisée lors de l'étape de production et rentre dans la composition du produit fini.
- L'air comprimé est utilisé dans l'étape de conditionnement et est en contact direct avec le produit.

Ainsi, la contribution en impuretés élémentaires provenant des utilités est considérée comme nulle car répondant aux standards qualité BPF/Ph.Eur.

8.1.5. Procédés de fabrication.

Le procédé de fabrication du médicament GAMMA se déroule en cinq étapes de mélange dans des cuves en inox au sein de deux ateliers différents.

Lors de la production aucun catalyseur n'est ajouté. Enfin, le produit est conditionné dans des tubes en plastique contenant de l'aluminium.

Le risque de contamination par des impuretés élémentaires potentielles provenant des procédés de fabrication/Conditionnement ainsi que le système qualité en place contribuant à maîtriser ce risque sont récapitulés dans le tableau 54.

Étapes	Equipements	Impuretés élémentaires potentielles	Système qualité applicable
Mélange	Mélangeur en inox 316L	Ni,Cr,Mo	Qualification des équipements. Validation nettoyage des équipements.
Conditionnement	Ligne automatique	NA	Maintenance des équipements.

Tableau 54 : Impuretés élémentaires potentiellement présentes dans le médicament ALPHA en fonction de l'étape du procédé (cas pratique 2).

Les étapes du procédé de fabrication et de conditionnement du médicament ALPHA ont un niveau de risque de contamination en impureté élémentaire faible. En effet, la pesée et le mélange des poudres ne se font pas en phase ouverte et n'expose pas le produit à des risques de contamination externe.

Niveau de risque (Nature du procédé)	Faible	Modéré	Elevé
Mélange	X	/	/
Conditionnement	X	/	/

Tableau 55 : Evaluation du niveau de risque de contamination en IE en fonction de la nature du procédé du médicament ALPHA (cas pratique 2).

Les impuretés potentiellement présentes lors de la fabrication du médicament ALPHA sont essentiellement liées aux types d'équipements utilisés, à savoir des cuves en inox. Comme vu dans l'étude de cas précédent, l'inox 316L peut être à l'origine d'une contamination par du Nickel, cobalt ou Molybdène qui sont constitutifs de son maillage (cf tableau 31).

Ce procédé ne se déroule pas dans des conditions de pH agressives mais certaines étapes du mélange nécessitent des températures allant jusqu'à 70 degrés. Ainsi, afin de bien évaluer le risque de contamination par ces impuretés élémentaires, il est essentiel de prendre en compte l'ensemble des facteurs étudiés (nature de l'étape du procédé et les conditions appliquées). Cela est résumé dans les tableaux 56 et 57.

Niveau de risque (Conditions du procédé)	Faible	Modéré	Elevé
Condition d'acidité	Mélange / Conditionnement	/	/
Température	Conditionnement	Mélange	/

Tableau 56 : Evaluation du niveau de risque de contamination en IE en fonction des conditions du procédé du médicament ALPHA (cas pratique 2).

Nature Conditions	Faible	Modéré	Elevé
	Elevé	Risque négligeable/modéré	Risque élevé
Modéré	Risque négligeable Mélange	Risque modéré	Risque élevé
Faible	Risque négligeable Conditionnement	Risque négligeable	Risque négligeable/modéré

Tableau 57 : Niveau de risque de contamination en IE en fonction des conditions et de la nature du procédé du médicament ALPHA (cas pratique 2).

Ainsi, la contribution en impuretés élémentaires globale de toutes les étapes du procédé et selon les conditions de PH et de température est évaluée comme négligeable.

8.1.6. Conclusion de l'étape d'identification médicament ALPHA.

Le tableau 58 récapitule l'ensemble des sources de contaminations potentielles en IE identifiées et du risque global associé pour le médicament ALPHA.

Sources de contamination potentielle	Evaluation du niveau de risque	Impuretés élémentaires
Principe actif A Excipient 6	Négligeable	/
Principe actif B Excipient 2 Excipient 3 Excipient 4	Elevé	Aucune donnée fournisseurs Pire cas : IE de classes 1,2A,2B et 3
Excipient 1 Excipient 5	Négligeable à modéré	Aucune donnée fournisseurs Pire cas : IE de classes 1,2A,2B et 3
Conditionnement primaire	Modéré	Cr, Pb, Th
Utilités	Nulle	NA
Procédé : Mélange/Conditionnement	Négligeable	/

Tableau 58 : Conclusion de l'évaluation des risques de contamination en IE identifiés lors de la phase d'identification (cas pratique 2).

L'évaluation du risque global de chaque source de contamination pour le médicament ALPHA montre que les matières premières (principe actif et excipients) et le conditionnement sont les sources de contamination présentant un risque de contribution en impuretés élémentaires modéré à élevé. Ainsi, comme pour le médicament GAMMA, au vu du manque d'informations complètes sur les matières premières, il a été décidé de réaliser l'analyse de risque en considérant l'ensemble des impuretés élémentaires soit 24 éléments en approche produit fini. Cela signifie que l'ensemble des teneurs en IE sera analysé pour le médicament ALPHA.

8.2. Collecter les données.

8.2.1. Choix des lots représentatifs

L'état des lieux réalisé lors de l'étape d'identification permet de sélectionner les lots à analyser les plus représentatifs de la fabrication du produit fini ALPHA : Matières premières, conditionnement primaire, procédés et utilités. Tout comme pour le médicament GAMMA, il est important de tenir compte de la variabilité des fournisseurs de matières et de composants du conditionnement.

Ainsi, en suivant la directive ICHQ3D les lots suivants ont été sélectionnés pour analyse via ICP-MS : CD0001, CD0002 et CD0003.

Dans notre cas, les informations fournisseurs quant à la conformité à la réglementation ICHQ3D des matières premières n'ont pas été fournies. Ainsi, la stratégie adoptée lors de l'étude de cas du médicament GAMMA est appliquée ici. Les matières premières et les éléments du conditionnement primaire (tube et bouchon) proviennent chacun d'un seul fournisseur. Ainsi la stratégie adoptée par le site de production est d'analyser 3 lots différents :

Numéro de lot	Fournisseurs de chaque composant	
CD0001	<i>Molécule A</i>	E
	<i>Molécule B</i>	F
	<i>Excipient 1</i>	G
	<i>Excipient 2</i>	H
	<i>Excipient 3</i>	I
	<i>Excipient 4</i>	J
	<i>Excipient 5</i>	G
	<i>Excipient 6</i>	K
	<i>Excipient 7 (Eau purifiée)</i>	L
	<i>Tube</i>	<i>Numéro 2</i>
	<i>Bouchon</i>	<i>Numéro 2</i>
CD0002	<i>Molécule A</i>	E
	<i>Molécule B</i>	F
	<i>Excipient 1</i>	G
	<i>Excipient 2</i>	H

	<i>Excipient 3</i>	I
	<i>Excipient 4</i>	J
	<i>Excipient 5</i>	G
	<i>Excipient 6</i>	K
	<i>Excipient 7 (Eau purifiée)</i>	L
	<i>Tube</i>	<i>Numéro 2</i>
	<i>Bouchon</i>	<i>Numéro 2</i>
CD0003	<i>Molécule A</i>	E
	<i>Molécule B</i>	F
	<i>Excipient 1</i>	G
	<i>Excipient 2</i>	H
	<i>Excipient 3</i>	I
	<i>Excipient 4</i>	J
	<i>Excipient 5</i>	G
	<i>Excipient 6</i>	K
	<i>Excipient 7 (Eau purifiée)</i>	L
	<i>Tube</i>	<i>Numéro 2</i>
	<i>Bouchon</i>	<i>Numéro 2</i>

Tableau 59 : Composition des 3 lots représentatifs du médicament ALPHA analysés.

Chacun de ces lots est représentatif de la qualité de la production du médicament ALPHA. Ils représentent bien les différents fournisseurs et procédés mis en œuvre pour la production des excipients et du principe actif, le procédé de production, le conditionnement primaire et la composition du produit fini.

8.2.2. Méthode analytique

La méthode analytique utilisée pour l'analyse des échantillons des lots de production sélectionnés pour la fabrication du médicament ALPHA est la même que celle mise en place lors des analyses des lots dans le cadre de l'étude de cas du médicament GAMMA. Il s'agit de la technique de l'ICP-MS (Cf § 7.2.2).

8.3. Evaluer le niveau du risque

La détermination des spécifications seuils a été réalisée en deux étapes selon la même méthodologie que pour le médicament GAMMA et conformément à la directive ICHQ3D :

- a. Détermination de la concentration maximale permise par jour pour chaque impureté élémentaire à partir des PDE.
- b. Calcul des spécifications seuils à 30% et 100% de la PDE.

8.3.1. Détermination de la concentration maximale permise par jour pour chaque impureté élémentaire à partir des PDE.

Le calcul de la concentration maximale permise par jour pour chaque impureté élémentaire a été réalisée en prenant comme dose journalière maximale 65g soit la totalité d'un tube de médicament ALPHA.

Concentration maximale permise pour chaque impureté élémentaire (µg/g)												
	1	1	1	1	2A	2A	2A	2B	2B	2B	2B	2B
Impuretés élémentaires	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Tl	Au	Pd	Ir	Os
Dose journalière maximale 65g/j	0.08	0.08	0.23	0.46	0.77	1.54	3.08	0.12	1.54	1.54	1.54	1.54
Permitted Daily Exposure (µg/jour)	5	5	15	30	50	100	200	8	100	100	100	100

Tableau 60 : Concentration maximale permise (CMP) calculée pour chaque impureté élémentaire du médicament ALPHA (cas pratique 2, du cadmium à l'osmium.)

Concentration maximale permise pour chaque impureté élémentaire (µg/g)												
	2B	2B	2B	2B	2B	3	3	3	3	3	3	3
Impuretés élémentaires	Rh	Ru	Se	Ag	Pt	Li	Sb	Ba	Mo	Cu	Sn	Cr
Dose journalière maximale 65g/j	1.54	1.54	2.31	2.31	1.54	8.46	18.46	21.54	46.15	46.15	92.31	169.23
Permitted Daily Exposure (µg/jour)	100	100	150	150	100	550	1200	1400	3000	3000	6000	11000

Tableau 61 : Concentration maximale permise (CMP) calculée pour chaque impureté élémentaire du médicament ALPHA (cas pratique 2, du rhodium au chrome).

8.3.2. Calcul des spécifications seuils.

Ainsi pour chaque impureté élémentaire, les spécifications seuils à 30% de la PDE sont récapitulées dans les tableaux suivants.

Seuil de contrôle à 30% et 100% de la PDE pour chaque impureté élémentaire												
Impuretés élémentaires	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Tl	Au	Pd	Ir	Os
Seuil de contrôle (30% de la PDE) en µg/g	0.02	0.02	0.07	0.14	0.23	0.46	0.92	0.04	0.46	0.46	0.46	0.46
Seuil de contrôle (100% de la PDE) en µg/g	0.08	0.08	0.23	0.46	0.77	1.54	3.08	0.12	1.54	1.54	1.54	1.54

Tableau 62 : Calcul du Seuil de contrôle à 30% de la PDE et de la spécification à 100% de la PDE pour chaque impureté élémentaire du médicament ALPHA (cas pratique 2, du cadmium à l'osmium).

Seuil de contrôle à 30% et 100% de la PDE pour chaque impureté élémentaire												
Impuretés élémentaires	Rh	Ru	Se	Ag	Pt	Li	Sb	Ba	Mo	Cu	Sn	Cr
Seuil de contrôle (30% de la PDE) en µg/g	0.46	0.46	0.69	0.69	0.46	2.54	5.54	6.46	13.85	13.85	27.69	50.77
Seuil de contrôle (100% de la PDE) en µg/g	1.54	1.54	2.31	2.31	1.54	8.46	18.46	21.54	46.15	46.15	92.31	169.23

Tableau 63 : Calcul du Seuil de contrôle à 30% de la PDE et de la spécification à 100% de la PDE pour chaque impureté élémentaire du médicament ALPHA (cas pratique 2, du rhodium au chrome).

8.3.3. Comparaison des données analysées

La comparaison des données analytiques issues du laboratoire d'analyse avec les seuils de contrôle à 30% et 100% de la PDE est résumée dans les tableaux 64 et 65 :

Conformité avec la réglementation ICHQ3D												
Impuretés élémentaires	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Tl	Au	Pd	Ir	Os
Seuil de contrôle (30% de la PDE) en µg/g	0.02	0.02	0.07	0.14	0.23	0.46	0.92	0.04	0.46	0.46	0.46	0.46
Seuil de contrôle (100% de la PDE) en µg/g	0.08	0.08	0.23	0.46	0.77	1.54	3.08	0.12	1.54	1.54	1.54	1.54
CD0001	0.364	1.086	<0.023	<0.005	<0.008	<0.015	<0.03	1.563	<0.15	<0.015	<0.015	<0.015
CD0002	0.347	0.270	<0.023	<0.005	<0.008	<0.02	<0.03	0.829	<0.15	<0.015	<0.015	<0.015
CD0003	0.333	0.780	<0.023	<0.005	<0.008	<0.02	<0.03	0.631	<0.15	<0.015	<0.015	<0.015
Conclusion conformité ICHQ3D	Non conforme	Non conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Non conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Tableau 64 : Détermination de la conformité des teneurs en impuretés élémentaires selon la directive ICHQ3D pour le médicament ALPHA (cas pratique 2, du cadmium à l'osmium).

Conformité avec la réglementation ICHQ3D												
Impuretés élémentaires	Rh	Ru	Se	Ag	Pt	Li	Sb	Ba	Mo	Cu	Sn	Cr
Seuil de contrôle (30% de la PDE) en µg/g	0.46	0.46	0.69	0.69	0.46	2.54	5.54	6.46	13.85	13.85	27.69	50.77
Seuil de contrôle (100% de la PDE) en µg/g	1.54	1.54	2.31	2.31	1.54	8.46	18.46	21.54	46.15	46.15	92.31	169.23
CD0001	<0.015	<0.03	<0.12	<0.11	<0.015	<0.38	<0.14	<1.1	<2.3	<0.45	<0.9	<1.7
CD0002	<0.015	<0.03	<0.12	<0.11	<0.015	<0.38	<0.14	<1.1	<2.3	<0.45	<0.9	<1.7
CD0003	<0.015	<0.02	<0.12	<0.10	<0.015	<0.38	<0.14	<1.1	<2.3	<0.45	<0.9	<1.7
Conclusion conformité ICHQ3D	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Tableau 65 : Détermination de la conformité des teneurs en impuretés élémentaires selon la directive ICHQ3D pour le médicament ALPHA (cas pratique 2, du rhodium au chrome).

Les résultats montrent que trois concentrations en impuretés élémentaires sont non conformes avec la directive ICHQ3D pour les 3 lots de médicament ALPHA testés :

- Le Cadmium : La concentration en IE est supérieure à 100% de la PDE pour les trois lots testés.
- Le plomb : La concentration en IE est supérieure à 100% de la PDE pour les trois lots testés.
- Le Thallium : La concentration en IE est supérieure à 100% de la PDE pour les trois lots testés.

8.4. Détermination de la stratégie de contrôle.

L'analyse de risque réalisée pour le médicament ALPHA, crème, a démontré que le médicament est non conforme aux exigences ICH Q3D. En effet, pour les 24 éléments testés, le niveau d'impureté élémentaire se situe au-dessus de la PDE pour 3 d'entre eux : Plomb, Cadmium et Thallium.

En conséquence :

- Le risque de sécurité associé à la présence d'impureté élémentaire dans le médicament ne peut être présenté comme étant négligeable. Le risque est considéré comme inacceptable pour le plomb, le cadmium et le thallium.
- Pour la stratégie de contrôle, deux options sont proposées dans ce cas par la directive ICHQ3D :
 - Si ces teneurs élevées en IE sont justifiées : Etablir des spécifications sur les matières premières ou autres composants.
 - Mettre en place un monitoring des prochains lots libérés et identifier les sources d'IE puis les remplacer.

8.5. Actions mises en place par le site de production.

Au vu des résultats de l'analyse de risque du médicament ALPHA, une stratégie s'articulant sur 3 axes a été mise en place par le laboratoire :

- Recalculer les spécifications seuils à partir de la posologie usuelle et des PDE dermales si nécessaire.
- Envoie en analyse des deux seuls lots de médicament ALPHA produits en 2018.
- Identifier la source de contamination et l'éliminer.

8.5.1. Recalculer les spécifications seuils à partir de la posologie usuelle.

Pour rappel, lors de la précédente analyse de risque du médicament ALPHA les concentrations maximales quotidiennes permises ont été calculées en se basant sur une quantité maximale journalière (DJM) correspondant à la totalité du tube de 65g soit le worst case.

Cependant, la notice mentionne une application à hauteur de 2 fois par jour sans indication quantitative. En l'absence de notion de quantité, il a été décidé de prendre 2 grammes par prise. En effet, cette quantité de produit est celle utilisée lors de la validation nettoyage périodique des équipements. Ainsi, la quantité maximale quotidienne permise a été fixée à 4g par jour.

Cette nouvelle donnée a été utilisée pour recalculer les seuils des 24 impuretés élémentaires. Les résultats sont résumés dans les tableaux 66 et 67.

Conformité avec la réglementation ICHQ3D pour une posologie usuelle de 4g/jour												
Impuretés élémentaires	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Tl	Au	Pd	Ir	Os
Dose journalière maximale 4g/j	1.25	1.25	3.75	7.5	12.5	25	50	2	25	25	25	25
Permitted Daily Exposure (µg/day)	5	5	15	30	50	100	200	8	100	100	100	100
Seuil de contrôle (30% de la PDE) en µg/g	0.37	0.37	1.12	2.25	3.6	7.5	15.00	0.60	7.5	7.5	7.5	7.5
Seuil de contrôle (100% de la PDE) en µg/g	1.25	1.25	3.75	7.50	12.50	25.00	50.00	2.00	25.00	25.00	25.00	25.00
CD0001	0.364	1.086	<0.023	<0.005	<0.008	<0.015	<0.03	1.563	<0.15	<0.015	<0.015	<0.015
CD0002	0.347	0.270	<0.023	<0.005	<0.008	<0.02	<0.03	0.829	<0.15	<0.015	<0.015	<0.015
CD0003	0.333	0.780	<0.023	<0.005	<0.008	<0.02	<0.03	0.631	<0.15	<0.015	<0.015	<0.015
Conclusion conformité ICHQ3D	Conforme	Non conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Non conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Tableau 66 : Conformité du médicament ALPHA à la réglementation ICHQ3D pour une dose journalière maximale de 4g/jour (Action de correction, Cas pratique 2 du cadmium à l'osmium).

Conformité avec la réglementation ICHQ3D pour une posologie usuelle de 4g/jour												
Impuretés élémentaires	Rh	Ru	Se	Ag	Pt	Li	Sb	Ba	Mo	Cu	Sn	Cr
Dose journalière maximale 4g/j	25.00	25.00	37.50	37.50	1.54	137.50	300.00	350.00	750.00	750.00	1500.00	2750.00
Permitted Daily Exposure (µg/day)	100	100	150	150	100	550	1200	1400	3000	3000	6000	11000
Seuil de contrôle (30% de la PDE) en µg/g	7.5	7.5	11.25	11.25	0.46	41.25	90.00	105.00	225.00	225.00	450.00	825.00
Seuil de contrôle (100% de la PDE) en µg/g	25.00	25.00	37.50	37.50	1.54	137.50	300.00	350.00	750.00	750.00	1500.00	2750.00
CD0001	<0.015	<0.03	<0.12	<0.11	<0.015	<0.38	<0.14	<1.1	<2.3	<0.45	<0.9	<1.7
CD0002	<0.015	<0.03	<0.12	<0.11	<0.015	<0.38	<0.14	<1.1	<2.3	<0.45	<0.9	<1.7
CD0003	<0.015	<0.02	<0.12	<0.10	<0.015	<0.38	<0.14	<1.1	<2.3	<0.45	<0.9	<1.7
Conclusion conformité ICHQ3D	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Tableau 67 : Conformité du médicament ALPHA à la réglementation ICHQ3D pour une dose journalière maximale de 4g/jour (Action de correction, Cas pratique 2 du rhodium au chrome).

8.5.1.1. Résultats

En tenant compte de la quantité maximale usuelle de 4g (selon la notice d'utilisation et le protocole de validation de nettoyage), la teneur en Cadmium dans les trois lots représentatifs testés passe en dessous du seuil des 30% de la PDE. Ainsi, la teneur en Cadmium du médicament ALPHA devient conforme à la directive ICHQ3D.

Par contre, la teneur en plomb reste au-dessus du seuil de 30% de la PDE pour 2 lots testés (CD0001 et CD0003) et en-dessous de ce seuil pour le lot CD0002. Ainsi, la teneur en plomb est toujours considérée comme hors spécifications donc non conforme selon la directive ICHQ3D.

Les nouvelles spécifications montrent que les lots CD0001, CD0002 et CD0003 ont toujours une teneur supérieure au seuil de 30% de la PDE pour le thallium.

Au vu de ces résultats, décision a été prise de redéfinir les spécifications des deux impuretés élémentaires non conformes, le plomb et le thallium, en recalculant leurs PDE pour la voie d'administration dermale.

Dans un second temps, le recalcul de l'ensemble des PDE dermales des 24 impuretés élémentaires devra être envisagé.

8.5.2. Recalculer les spécifications seuils à partir des PDE topiques.

8.5.2.1. Le choix de la PDE de référence à dériver.

Pour calculer la PDE d'une IE donnée via une nouvelle voie d'administration ou « acceptance level » (Cf § 5.3.1.1), il est nécessaire de se baser sur une PDE de référence (orale, inhalation ou parentérale) déjà calculée par le comité de l'ICHQ3D. A noter que la démarche utilisée pour le calcul de la PDE dermale ou « acceptance level » selon la directive est celle détaillée dans le module 1 de formation mis à disposition par le comité l'ICHQ3D (Cf tableau 1, § 3.2.2.4).

La directive préconise de partir de la PDE par voie orale. Cependant, en fonction du produit, l'utilisation d'une autre PDE de référence peut être plus appropriée si justifiée.

A noter que plus la voie d'administration permet une biodisponibilité élevée de l'impureté élémentaire plus la PDE est faible. Par exemple la PDE parentérale d'une IE ne sera jamais supérieure à sa PDE orale. En effet la biodisponibilité de l'IE sera toujours plus importante par voie parentérale car la paroi gastrointestinale qui solubilise et absorbe les matériaux lors d'une administration per os est dans ce cas évitée. L'IE passe directement dans le sang et est donc plus toxique.

8.5.2.2. La prise en compte des effets indésirables locaux lors de l'administration par la voie souhaitée.

La présence éventuelle d'effets locaux lors de l'administration du médicament par la nouvelle voie testée doit être prise en compte dans le calcul de ses PDE. En effet, il faut tenir compte des doses et durées d'expositions auxquelles ces effets peuvent être attendus par rapport à l'effet indésirable qui a été utilisé pour établir la PDE de référence. Le changement de voie d'administration peut exacerber un effet indésirable ou le minorer car la dose biodisponible peut être modifiée.

Dans ces cas, la NOEL et les facteurs associés aux effets indésirables (toxicité, exposition...) doivent être appliqués (cf § 5.3.1).

Cependant, si aucun effet local n'est attendu avec la nouvelle voie d'administration, il n'est pas nécessaire d'ajuster la PDE de référence avec les facteurs associés aux effets indésirables.

8.5.2.3. Evaluer les biodisponibilités des IE via la nouvelle voie d'administration par rapport à celles pour les PDE déjà établies.

Lorsqu'une différence de biodisponibilité est observée entre les deux voies d'administration, il peut être nécessaire d'appliquer un facteur correctif afin de la prendre en compte dans le calcul de l'acceptance level (PDE par voie dermale).

Par exemple, si la biodisponibilité d'une impureté est de 60% par voie orale et de 15% par voie dermale, un facteur correctif de 4 peut être appliqué.

8.5.3. Exemple du calcul de l'AL dermale/PDE dermale de l'IE X pour une crème.

Prenons l'exemple d'une crème à appliquer sur l'ensemble du corps. La notice d'utilisation donne les informations suivantes :

- Posologie : Appliquer une noisette 3 à 4 fois par jour représentant environ 35g/jour de produit.
- Appliquer uniquement sur des peaux non lésées.
 - La PDE de référence sélectionnée est donc la PDE par défaut soit l'orale.
 - Les biodisponibilités orales et dermales de l'élément X sont respectivement de 100% et 5%.
 - La PDE orale de l'élément X est de 100µg/jour.
- Le produit reste sur la peau, ne pas rincer.
 - Le RF maximum de 100% a donc été sélectionné.
- Pas d'effet local de toxicité dû à une impureté élémentaire.
 - Il n'y a donc pas de nécessité à appliquer des facteurs correctifs liés aux effets indésirables.

8.5.3.1. Calcul de l'AL dermal et des spécification seuils de l'IE X.

AL dermal = PDE référence * CF * RF soit AL dermal pour IE X = $100\mu\text{g}/\text{jour} * (1/0,05) * 1$
= $2000\mu\text{g}/\text{jour}$ (Cf formule § 5.3.1.1).

Concentration = AL ($\mu\text{g}/\text{jour}$)/Quantité maximale par jour = $2000/35 = 57\mu\text{g}/\text{g}$.

Spécifications :

- 30% de l'AL dermal = $17,1\mu\text{g}/\text{g}$.
- 100% de l'AL dermal = $57\mu\text{g}/\text{g}$.

Ainsi l'élément X doit être à une concentration inférieure à $17,1\mu\text{g}/\text{g}$ dans la crème pour que cette dernière soit conforme à la directive ICHQ3D.

8.5.4. Médicament ALPHA : Calcul des AL dermales pour les 2 IE non conformes du médicament ALPHA.

Nous allons maintenant appliquer au médicament ALPHA la méthodologie de calcul des AL présentée dans le paragraphe 8.5.2 pour ses 2 impuretés élémentaires non conformes. Pour rappel, l'ensemble des analyses de risque réalisées au sein du site de production ont été réalisées sur la base des PDE orales quel que soit le mode d'administration. En effet selon la directive ICHQ3D, en l'absence de PDE disponibles pour des voies d'administration autres qu'orales, parentérales et inhalées, les PDE orales peuvent être utilisées par défaut.

La biodisponibilité orale surestime la biodisponibilité dermale. En effet, la paroi gastrointestinale solubilise et absorbe les matériaux alors que la peau constitue une barrière à l'absorption. Cela peut justifier un AL dermal plus élevé que la PDE orale.

8.5.4.1. Choix de la PDE de référence.

Pour rappel, lors de la précédente analyse de risque du médicament ALPHA les spécifications seuils ont été calculées, par défaut, à partir des PDE orales de chaque impureté élémentaire.

Le médicament ALPHA est indiqué dans le traitement local des lésions cutanées causées par des irritations ou des brûlures superficielles. Ainsi, il est appliqué sur des peaux qui ne sont pas intactes et qui peuvent être lésées. C'est pourquoi il a été décidé de partir, pour chaque IE, de la PDE parentérale comme référence plutôt que l'orale.

8.5.4.2. Etablissement de la quantité maximale quotidienne.

Le calcul des AL dermales sera réalisé en fonction de la quantité maximale quotidienne usuelle du médicament ALPHA et non selon la quantité « pire cas » (l'ensemble du tube) comme utilisée précédemment. (cf paragraphe 8.5.1).

Ainsi la quantité maximale quotidienne permise utilisée est 4g par jour.

8.5.4.3. Prise en compte des effets toxiques locaux des IE.

Le plomb et le Thallium ne provoquent pas de toxicité locale particulière sur la peau lors de leur application (sources ATSDR 2012, IPC, SDS). Ainsi, il n'est pas nécessaire de modifier la PDE en prenant en compte les facteurs correctifs associés aux effets indésirables.

8.5.4.4. Etablissement du « retention factor »

Le produit est désigné comme étant « stay of skin », il doit donc rester longtemps sur la peau sans que cette dernière soit rincée. Ainsi, le RF retenu est de 100% soit le maximum (Cf § 5.3.1.1).

8.5.4.5. Etablissement du « Correction factor ».

Une recherche bibliographique a permis de déterminer les biodisponibilités des 2 impuretés élémentaires concernées :

- Plomb : Biodisponibilité parentérale à 100% / Biodisponibilité dermale entre 0,3 et 30% (61). La biodisponibilité worst case à 30% est retenue.
- Thallium : Biodisponibilité parentérale à 100% / Biodisponibilité dermale à 100% (Cf Module 1 de formation à la directive ICHQ3D).

8.5.4.6. Calcul des PDE/AL dermales pour le Plomb et le Thallium.

Calcul des AL dermales pour le Plomb et le Thallium	
Formule : AL dermal = PDE parentérale * CF (BioD parentérale/BioD dermale) * RF	
Plomb	Thallium
AL dermal (Pb) = 5 * (1/0,3) * 1 = 16,67 µg/jour.	AL dermal (Tl) = 8 * (1/1) * 1 = 8,00 µg/jour.

Tableau 68 : Calcul de la PDE dermiques pour le plomb et le thallium (action de correction, cas pratique 2).

A noter que l'AL dermale du thallium est équivalente à la PDE parentérale due à sa forte biodisponibilité dermale.

8.5.4.7. Calcul des concentrations maximales permises pour le Pb et le Tl.

Nouvelle concentration maximale permise pour chaque impureté élémentaire ($\mu\text{g/g}$) à partir des AL dermales		
	1	2B
Impuretés élémentaires	Pb	Tl
Dose journalière maximale 4g/j	4.17	2.00
Permitted Daily Exposure parenteral ($\mu\text{g/day}$)	16.67	8.00

Tableau 69 : Calcul des concentrations maximales permises pour le plomb et le thallium (action de correction, cas pratique 2).

8.5.4.8. Calcul des spécifications seuils pour le Pb et le Tl.

Nouvelles spécifications seuils pour chaque impureté élémentaire ($\mu\text{g/g}$) à partir des AL dermales		
Impuretés élémentaires	Pb	Tl
Seuil de contrôle (30% de la PDE) en $\mu\text{g/g}$	1.25	0.6
Seuil de contrôle (100% de la PDE) en $\mu\text{g/g}$	4.17	2.00

Tableau 70 : Calcul des spécifications seuils pour le plomb et le thallium (action de correction, cas pratique 2).

Les nouvelles spécifications calculées à partir des AL dermales sont plus élevées que dans l'analyse de risque précédente basée sur les PDE orales. Cela s'explique par le fait que la biodisponibilité dermale des impuretés élémentaires est moins élevée que leur biodisponibilité orale. Ainsi, l'augmentation de la PDE et donc de la concentration maximale permise sont acceptables.

8.5.4.9. Comparaison des données analytiques aux spécifications seuils dermales pour le Pb et le Tl.

Impuretés élémentaires	Pb	Tl
Seuil de contrôle (30% de la PDE) en µg/g	1.25	0.6
Seuil de contrôle (100% de la PDE) en µg/g	4.17	2.00
CD0001	1.086	1.763
CD0002	0.270	0.829
CD0003	0.780	0.631
Conclusion conformité ICHQ3D	Conforme	Non conforme

Tableau 71 : Conformité du médicament ALPHA en plomb et thallium selon la directive ICHQ3D à partir des PDE dermiques (action de correction, cas pratique 2)

Avec les spécifications calculées à partir des AL dermales, le Plomb a, sur les 3 lots testés précédemment, des concentrations inférieures aux seuils de contrôle nouvellement établis. Ainsi, le produit est conforme à la directive ICHQ3D pour cette impureté élémentaire.

Concernant le Thallium, les concentrations pour les 3 lots testés passent en-dessous du seuil des 100% de la PDE. Cependant, elles restent supérieures au seuil de contrôle des 30% de la PDE.

Selon la directive ICHQ3D les impuretés élémentaires de classe 2B peuvent ne pas faire l'objet de stratégie de contrôle en cas de dépassement de la PDE.

Cependant, la stratégie initiale mise en place par le groupe afin d'identifier l'origine de la contamination du produit en plomb et thallium est maintenue en focalisant la recherche sur le thallium.

8.5.5. Médicament ALPHA : Analyse des lots de médicament produit en 2018.

Au regard des résultats de l'analyse de risque initiale, la stratégie mise en place en parallèle du recalcul des AL dermales est d'assurer le monitoring sur les lots suivants libérés.

Ainsi, les deux seuls lots (EF0001 et EF0002) de médicament ALPHA libérés en 2018 après l'analyse de risque initiale ont été envoyés en laboratoire pour doser les impuretés élémentaires.

Impuretés élémentaires	Pb	Tl
Seuil de contrôle (30% de la PDE) en $\mu\text{g/g}$	1.25	0.6
Seuil de contrôle (100% de la PDE) en $\mu\text{g/g}$	4.17	2.00
EF0001	0.720	1.547
EF0002	0.664	1.650
Conclusion conformité ICHQ3D	Conforme	Non conforme

Tableau 72 : Conformité à la directive ICHQ3D des deux lots du médicament ALPHA (EF0001 et EF0002) produits en 2018

Les résultats ont été obtenus un mois après et montrent des dosages similaires aux lots initiaux testés soit une conformité pour le plomb. Le thallium, a quant à lui, toujours des concentrations comprises entre 30 et 100% de l'AL dermal.

Ainsi, même si la directive ICHQ3D ne préconise pas d'actions ou de stratégie de contrôle dans le cas d'impureté élémentaire de classe 2B non conformes telle que le thallium, il a été décidé d'investiguer sur la non-conformité en Thallium dans le médicament ALPHA afin d'en réduire la teneur.

Après différentes concertations avec le laboratoire d'analyse en charge de tester l'ensemble des produits de plusieurs sites de production, une cause potentielle probable de la contamination en Thallium a été mise en évidence. En effet, beaucoup de produits testés avec une teneur élevée en thallium ont en commun d'avoir de l'oxyde de zinc dans leur composition à plus de 15%. C'est le cas pour le médicament ALPHA, ainsi, 2 lots fournisseurs de l'oxyde de zinc utilisés pour la formulation du lot de produit fini considéré comme le pire cas (lot CD0001) ont été envoyés en analyse.

L'investigation était en cours lorsque ma mission s'est terminée.

9. Conclusion générale

Les progrès de l'humanité dans le domaine des produits de santé tels que les médicaments ont révolutionné la médecine et la prise en charge des patients. Cette évolution s'étale sur de nombreux siècles, des remèdes naturels de l'antiquité (végétaux ou autres) à l'avènement de l'immunothérapie au XXIème siècle. Ces progrès ont été le fruit d'une complexification de plus en plus grande de la recherche et de la production des nouveaux médicaments qui sont aujourd'hui un concentré de hautes technologies (vaccins, anticorps monoclonaux etc...). Ainsi, cette complexité est au centre des enjeux contradictoires de santé publique que connaissent les sociétés contemporaines, oscillant entre progrès et méfiance vis à vis de produits toujours plus sophistiqués et difficile à appréhender pour les non-initiés.

La présente thèse a pour objectif d'expliquer la prise en compte de cette méfiance du grand public par les autorités de santé en développant la problématique du contrôle des impuretés élémentaires (IE) toxiques dans les médicaments à travers la réglementation ICHQ3D de l'international council of harmonisation (ICH), qui régit ce sujet depuis Janvier 2018.

La thèse se divise en une partie théorique et en une partie pratique.

Une partie théorique est introduite par le thème de la perte de confiance envers les laboratoires pharmaceutiques à travers l'affaire du Levothyrox qui a eu lieu en 2017. Dans un second temps, la définition des impuretés les plus toxiques susceptibles de se retrouver dans un médicament est abordée. Le rôle et l'historique de l'ICH est ensuite détaillée. Enfin, nous nous attarderons sur la définition de la notion d'impuretés élémentaires et la directive ICHQ3D.

Une partie pratique permet de mettre en application la directive sur un site de production en développant 2 études de cas : Un médicament de forme sèche et un autre de forme pâteuse.

La directive ICHQ3D met à disposition des industriels une méthodologie précise afin de pouvoir limiter la teneur de 24 impuretés élémentaires toxiques dans les produits finis. Elle a été implémentée au sein d'un site de production de comprimés et de pommade/crème. Ainsi, pour chaque médicament, les étapes suivantes ont été réalisées :

- Choix de l'approche de l'analyse de risque : Evaluation de chaque composant ou évaluation du produit fini.
- Etablissement de la carte d'identité du produit : composition, posologie ou encore la forme galénique.
- Etablissement de la liste des sources potentielles de contamination en IE : Matières premières, Equipements/Procédé, conditionnement et utilités.
- Sélection des IE à prendre en compte dans l'analyse de risque.
- Collecte des données en analysant des lots de production représentatifs des différentes sources de contamination.
- Evaluation du niveau de risque de chaque impureté dosée en comparant leur teneur aux spécifications seuils déterminés à partir des PDE (permitted daily exposure) établie par

un comité d'expert ICH. La PDE ou EJA (exposition journalière admissible) en français pour une impureté X est la quantité maximale journalière de cette substance que peut consommer un individu de 50kg sans prendre de risque sanitaire. Ainsi, les spécifications seuils (seuils limites) sont établies à partir des PDE de chaque impureté.

- Conclusion sur la conformité du médicament pour chacune des 24 impuretés élémentaires.

Cette méthodologie a été appliquée pour analyser 9 produits sous forme de poudre et 23 produits sous forme pâteuse.

Sur toutes les analyses de risque, une seule s'est avérée non conforme pour le plomb et le thallium, pour un médicament sous forme de crème. En 2018, la directive ICHQ3D établissait des PDE (limite d'exposition) uniquement pour les formes inhalées, parentérales et orales. Ainsi, pour établir les seuils limites des IE par administration topique, un module de formation a été créé (module 1 ICHQ3D). Ce dernier a été utilisé afin de calculer des PDE dermiques permettant ainsi de déterminer des seuils limites plus appropriés pour une forme topique. En effet, lors de la première analyse de risque, les seuils ont été établies à partir des PDE orales ce qui ne convenait pas forcément à un médicament administré de manière dermique.

Malgré cela, le thallium était toujours au-dessus du seuil des 30% de la PDE. Une investigation a donc été réalisée afin de connaître l'origine de cette concentration élevée en thallium. L'excipient oxyde de zinc a été identifié comme cause probable, après discussion avec d'autres sites ayant déjà analysé cette substance qui entre dans la composition de leur médicament. En effet, des concentrations importantes en thallium ont été dosées pour ce composant. Afin de confirmer cela, deux lots d'oxyde de zinc (excipient du médicament) ont été envoyés en analyse. Les résultats étaient en attente à la date de rédaction de ce manuscrit.

Le comité ICH en charge de la rédaction de la directive ICHQ3D est actuellement en train de mettre à jour celle-ci. La nouvelle version devrait incorporer les PDE de chaque impureté élémentaire pour une administration topique et inclure les médicaments vétérinaires dans les analyses de risque.

Par son ampleur, la directive ICHQ3D est une réglementation qui présente un défi pour les industriels dans son implémentation. En effet, l'analyse de chacun de ses médicaments et des sources potentielles de contamination nécessitent des ressources est un investissement conséquent. Cela va dans le sens du renforcement de la qualité des médicaments et de la confiance du grand public envers ces produits de santé et donc, envers ceux qui les fabriquent.

- (INRS).; 2020 [consulté le 5 juin 2020]. Disponible sur : https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_59
14. Miquel G. Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé. [Internet]. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, Sénat ; 2001 avr [consulté le 24 mars 2020] p. 346. Report No.: N°261. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/100-261/100-2611.pdf>
 15. Risher J, DeWoskin R. Toxicological profile for Mercury [Internet]. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 1999 [consulté le 25 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>
 16. Farron O, Ashizawa A, Wright S, Tucker P, Jenkins K, Ingerman L, et al. Toxicological profile for Cadmium [Internet]. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 2012 [consulté le 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp5.pdf>
 17. Kazantzis G, Lam TH, Sullivan KH. Mortality of cadmium-exposed workers. A five-year update. *Scand J Work Environ Health*. août 1988;14(4):220-3.
 18. Waalkes MP, Rehm S. Cadmium and prostate cancer. *J Toxicol Environ Health*. nov 1994;43(3):251-60.
 19. Chou S, Harper C, Ingerman L, Lladós F, Colman J, Chappell LL, et al. Toxicological Profile for Arsenic [Internet]. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 2007 [consulté le 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp2.pdf>
 20. Proust N, Picot A. Toxicologie de l'arsenic et de ses composés : importance de la spéciation. *Assoc Toxicol Chim*. 16 oct 2019;
 21. La Rocca B, Houeix N, Andres S. Arsenic et ses dérivés inorganiques [Internet]. INERIS, Institut national de l'environnement industriel et des risques ; 2010 [consulté le 25 mars 2020]. Disponible sur : <https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/2715>
 22. Grandjean P. Cerveaux en danger. Paris : Buchet/Chastel ; 2016. 336 p. (La Verte).
 23. Kim Y-J. Arsenic Toxicity in Male Reproduction and Development. *Dev Reprod*. déc 2015;19(4):167-80.
 24. States JC. Arsenic: Exposure Sources, Health Risks, and Mechanisms of Toxicity. New-York : Wiley; 2015. 576 p.
 25. Baud F, Garnier R. Toxicologie clinique. 6ème édition. Paris: Lavoisier Médecine sciences; 2017. 1740 p.
 26. Site internet de l'international council of harmonisation (ICH) [Internet]. [consulté le 17 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.ich.org/>
 27. 50 ans après, le fabricant de la thalidomide s'excuse. *Le Figaro.fr* [Internet]. *Le Figaro santé*. 1 sept 2012 [consulté le 2 avr 2020]; Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/actualite/2012/09/01/18929-50-ans-apres-fabricant-thalidomide-sexcuse>
 28. Site internet de la Food and drug administration (FDA) [Internet]. [Consulté le 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/what-does-fda-regulate>

29. Site internet du ministère de la santé, du travail et de l'aide sociale du Japon [Internet]. [consulté le 22 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/index.html>
30. Site internet de l'European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) [Internet]. [consulté le 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/about-us/who-we-are/>
31. Site internet de la Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) [Internet]. [consulté le 23 mars 2020]. Disponible sur : http://www.jpma.or.jp/english/about_us/member.html
32. Site internet de la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) [Internet]. [consulté le 23 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.pmda.go.jp/english/>.
33. Farron O, Abadin H, Keith S, Osier M, Chappell LL, Diamond G, et al. Toxicological Profile for Cobalt [Internet]. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 2004 [consulté le 2 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp33.pdf>
34. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. Lyon, France: World health organization international agency for research on cancer; 2006. 353 p. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; vol. 86).
35. Fay M, Wilbur S, Abadin H, Ingerman L, Swarts SG. Toxicological profile for Nickel [Internet]. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 2005 [consulté le 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf>
36. Taylor J, Keith S, Cseh L, Ingerman L, Chappell L, Rhoades J, et al. Toxicological Profile for Vanadium [Internet]. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 2012 [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=276&tid=50>
37. Toxicological Profile for Silver [Internet]. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 1990 [consulté le 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp146.pdf>
38. Hymowitz N, Eckholdt H. Effects of a 2.5-mg silver acetate lozenge on initial and long-term smoking cessation. *Prev Med.* oct 1996;25(5):537-46.
39. Toxicological Profile for Thallium [Internet]. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 1992 [consulté le 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp54.pdf>
40. Conerly O, Rieth S, Blain RB. Toxicological review of thallium and compounds [Internet]. U.S. Environmental Protection Agency ; 2009 [consulté le 10 avr 2020]. Disponible sur : https://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=530222
41. Risher J, McDonald AR, Citra M, Bosch S, Amata RJ. Toxicological Profile for Selenium [Internet]. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 2003 [consulté le 5 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp92.pdf>
42. Niezborala M. Toxicité des métaux précieux : Or, argent, platine, palladium. *Encycl Médicochirurgicale Toxicol Pathol Prof.* 1996;(16 003 M60).

43. Fiche toxicologique Platine [Internet]. Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail (CNESST); [consulté le 3 avr 2020]. Disponible sur: https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/Pages/fichecomplete.aspx?no_produit=9365&no_seq=1&t=platine
44. Iavicoli I, Bocca B, Fontana L, Caimi S, Bergamaschi A, Alimonti A. Distribution and elimination of palladium in rats after 90-day oral administration. *Toxicol Ind Health*. 22 févr 2010;6(3):183-9.
45. Kielhorn J, Melber C, Keller D, Mangelsdorf I. Palladium--a review of exposure and effects to human health. *Int J Hyg Environ Health*. oct 2002;205(6):417-32.
46. Bunger J, Stork J, Stalder K. Cyto- and genotoxic effects of coordination complexes of platinum, palladium and rhodium in vitro. *Int Arch Occup Environ Health*. 1996;69(1):33-8.
47. Benkli K, Tunali Y, Canturk S, Artagan O, Alanyali F. Cytotoxic and genotoxic effects of [Ru(phi)3]2+evaluated by Ames/Salmonella and MTT methods. *Eur J Med Chem*. 2009;44:2601-5.
48. Iavicoli I, Cufino V, Corbi M, Goracci M, Caredda E, Cittadini A, et al. Rhodium and iridium salts inhibit proliferation and induce DNA damage in rat fibroblasts in vitro. *Toxicol In Vitro*. 2012;26(6):963-9.
49. Iavicoli I, Leso V, Fontana L, Marinaccio A, Bergamaschi A, Calabrese EJ. The effects of iridium on the renal function of female Wistar rats. *Ecotoxicol Environ Saf*. 8 déc 2013;74(7):1795-9.
50. Luttrell W, Giles C. Toxic tips: Osmium tetroxide. *J Chem Health Saf*. sept 2007;14(5):40-1.
51. Migliore L, Frenzilli G, Nesti C, Fortaner S, Sabbioni E. Cytogenetic and oxidative damage induced in human lymphocytes by platinum, rhodium and palladium compounds. *Mutagenesis*. 1 sept 2002;17(5):411-7.
52. Moffett D, Smith C, Stevens Y-W, Ingerman L, Swarts SG, Chappell L. Toxicological Profile for Barium and Barium compounds [Internet]. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 2007 [consulté le 4 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp24.pdf>
53. Ingerman L, Johnson HD, Kawa M, Citra M. Toxicological Profile for Antimony [Internet]. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 2019 [consulté le 5 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp23.pdf>
54. Toxicological profile for chromium [Internet]. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 2012 [consulté le 7 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7.pdf>
55. Anderson RA. Recent advances in the clinical and biochemical effects of chromium deficiency. *Prog Clin Biol Res*. 1993 ;221-34.
56. Grevatt PC. Toxicological review of trivalent chromium [Internet]. U.S. Environmental Protection Agency (US EPA); 1998 [consulté le 10 avr 2020]. Disponible sur : https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0028tr.pdf
57. Dorsey A, Ingerman L, Swarts SG. Toxicological Profile for Copper [Internet]. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 2004 [consulté le 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp132.pdf>

58. Araya M, Olivares M, Pizarro F, Gonzalez M, Speisky H, Uauy R. Gastrointestinal symptoms and blood indicators of copper load in apparently healthy adults undergoing controlled copper exposure. *Am J Clin Nutr.* mars 2003;77(3):646-50.
59. Harper C, Lladós F, Diamond G, Chappell LL. Toxicological Profile for Tin and Tin compounds [Internet]. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 2005 [consulté le 10 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp55.pdf>
60. Jenke D, Stults C, Paskiet D, Ball D, Nagao L. Materials in manufacturing and packaging systems as sources of elemental impurities in packaged drug products : a literature review. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2015;69(1):1-48.
61. Bouvier G, Boiteau J-G, Luzy A-P, Gras A, Etchegaray J-P. Determination of Dermal PDE for Pharmaceutical products. *Pharm Technol.* janv 2018;42(1):38-42.

Annexes

Annexe 1 : Tableau des PDE orales, parentérales et inhalées selon la directive ICHQ3D.

Impureté élémentaire	Classe	PDE Orale	PDE Parentérale	PDE inhalée
Cd	1	5	2	2
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,



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

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

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

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

AIT-MANSOUR Yanis

Contrôle des impuretés élémentaires dans les médicaments, enjeux et application de la directive ICHQ3D au sein d'un site de production pharmaceutique.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2021, 143 p.

RESUME

L'industrie pharmaceutique est un acteur majeur de la santé humaine en proposant aux patients des médicaments de plus en plus innovants afin de lutter contre des maladies de plus en plus complexes. A ce titre, cette industrie est l'une des plus réglementée afin de s'assurer que les produits mis à disposition des malades soient les plus sûrs possible, il s'agit d'un enjeu de santé publique et de confiance vis-à-vis de la population. Dans le cadre de cette démarche globale de restauration de la confiance du grand public envers les produits de santé, l'international council of harmonisation (ICH) a publiée en Décembre 2014 une nouvelle réglementation afin de contrôler les teneurs en impuretés élémentaires dans les médicaments, il s'agit de la directive ICHQ3D.

L'objectif de cette thèse est de montrer que la méthodologie proposée par la directive ICHQ3D permet d'assurer aux patients que les médicaments qu'ils consomment ne présentent pas de risque toxique pour leur santé.

Dans un premier temps, les enjeux, le contenu et la méthodologie d'analyse de risque de la directive ICHQ3D seront présentés.

Dans un second temps, la mise en application de la directive sera illustrée à travers deux études de cas en lien avec l'implémentation de cette nouvelle réglementation sur un site de production pharmaceutique.

Dans le cadre de cette implémentation tous les produits finis fabriqués par le site de production (forme sèche et pâteuse) ont été évalués et analysés selon la directive ICHQ3D afin de déterminer leurs taux en impuretés élémentaires et statuer sur leur conformité.

Pour cela, le comité ICH qui a rédigé la directive a développé une méthodologie basée sur l'analyse de risque et l'établissement de seuil de contrôle à partir des permitted daily exposure (PDE : Quantité maximale d'une impureté élémentaire que peut consommer un individu sans encourir de risque pour sa santé) de chaque impureté élémentaire analysée. Ainsi, une analyse de risque et le calcul des spécifications seuils ont été réalisés pour chaque impureté élémentaire analysée.

MOTS CLES

ICHQ3D

Impureté élémentaire

Analyse de risque

Toxicité

JURY

M. LOMBERGET Thierry, Professeur.

Mme PREYNAT-BOUCHER Pascal, Maître de Conférences.

Mme GENEVOIS Nathalie, Responsable qualité produit post-libération.

M. DEVUN Régis, Responsable BPDR/Coordinateur réclamations clients.

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 29 Janvier 2021

CONTACT

pascale.preynat@univ-lyon1.fr