

Approvisionnement pour l'aide humanitaire ou les pays en développement : la qualité du médicament essentiel multisource

O. Andriollo *, L. Machuron¹, J.Y. Videau¹, C. Abelli², S. Piot² et D. Muller

¹Centrale humanitaire médicopharmaceutique, 4, voie militaire des Gravanches, 63000 Clermont-Ferrand, France

²Pharmaciens sans frontières

³D2M Santé

*Correspondance

Si le médicament essentiel multisources est actuellement l'unique possibilité de rendre financièrement accessible le médicament à la majorité de la population mondiale, en aucun cas cet approvisionnement ne doit se faire au détriment de la qualité. Or la garantie de qualité d'un médicament ne peut se résumer à un certificat de bonnes pratiques de fabrication et aux résultats des tests du contrôle qualité. Ce texte essaye d'aborder quelques-unes des difficultés rencontrées pour garantir la qualité de l'approvisionnement pharmaceutique en insistant particulièrement sur les risques provenant de l'origine des matières premières. Pierre angulaire de l'accession à la santé, le médicament doit répondre aux trois critères, qualité, efficacité et sécurité, et, du fait de sa complexité, nécessite des procédures d'approvisionnement rigoureuses et spécifiques.

Mots clefs : Médicament essentiel multisources — Bioéquivalence — Aide humanitaire.

A l'heure actuelle, la notion de qualité prend de plus en plus d'importance dans les approvisionnements en médicaments, que ce soit au niveau des politiques nationales des pays en développement ou des différents programmes d'aide médico-pharmaceutique.

Cependant, il est nécessaire de faire la distinction entre la qualité du médicament et le contrôle qualité. La qualité du médicament englobe tout, de sa mise au point et de sa fabrication jusqu'à son utilisation finale par le patient. Le contrôle qualité n'est qu'un outil qui, associé à un référentiel, apporte des éléments de vérification de certains des critères de la qualité du médicament. Il convient donc de parfaire les méthodes d'évaluation des médicaments, sachant que le système OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de certification des produits entrant dans le commerce international présente déjà quelques garanties. Il faut cependant aller plus loin pour permettre aux pays en développement de bâtir un référentiel d'évaluation et des spécifications rationnels qui leur soient

Although the essential multisources drug is currently the only way of making drugs financially accessible to most of the world's population, in no case should quality be sacrificed. Yet the guarantee of a drug's quality cannot be summarized with a good manufacturing practices certificate and quality control test results. This article will discuss some of the difficulties encountered in guaranteeing the quality of pharmaceutical supplies. It will particularly emphasize risks due to the origin of raw materials. A cornerstone of health, the drug should meet three criteria : quality, effectiveness and safety. Due to its complexity it requires rigorous and specific supply procedures.

Key words : Essential multisources drug — Bioequivalence — Humanitarian aid.

propres en tenant compte des contraintes spécifiques existantes.

L'appel d'offre international ouvert présente l'avantage, en favorisant la concurrence, de tendre vers une plus grande accessibilité aux médicaments, mais son principal inconvénient est de ne pas faire suffisamment appel à la notion de qualité dans son ensemble et de se reposer souvent sur un simple contrôle qualité qui, seul, peut induire de fausses sécurités.

I. LE MÉDICAMENT ESSENTIEL MULTISOURCE

1. Définitions

Le principe du médicament essentiel a été défini par l'OMS dans les années soixante-dix pour répondre aux incertitudes d'approvisionnements des pays en développement : " Les médicaments essentiels sont ceux qui satisfont aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé ; ils doivent donc être disponibles à tout moment, en quantité suffisante et sous la forme pharmaceutique appropriée. "

Le médicament essentiel représente à la fois un concept thérapeutique (médicament possédant un ratio bénéfice/risque optimal, c'est-à-dire pouvant être utilisé dans de bonnes conditions de sécurité et un risque modéré et connu d'apparition d'effets secondaires) et économique en termes de santé publique. La liste des médicaments essentiels, composée de 400 à 450 molécules, régulièrement réévaluée par l'OMS, est une liste modèle destinée à aider les pays à identifier leurs propres priorités et à faire leur propre sélection. Une liste de médicaments essentiels doit pouvoir régler la plupart (80 à 90%) des problèmes de santé qui nécessitent un traitement dans une population dans des conditions normales.

Cette liste modèle (la huitième [1] est actuellement en vigueur) a permis une meilleure coordination internationale du développement des soins de santé. Cependant, le concept de médicament essentiel doit être adapté à la situation. Chaque pays est libre de décider seul quel médicament doit être considéré comme essentiel. Ainsi, des listes de médicaments essentiels sont ensuite élaborées de façon plus précise à l'échelon national [2].

Les finalités thérapeutiques et économiques des médicaments essentiels font que ceux-ci sont pratiquement tous disponibles sous forme de médicaments génériques ou multisources selon les termes employés.

Un médicament générique peut être défini comme la copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par l'expiration de la protection conférée par le brevet de propriété intellectuelle couvrant le principe actif original. Le concept de copie est défini par les textes communautaires (directive 87/21 du 22 décembre 1986) et par le droit interne (article R. 5133-1 du code de la santé publique, CSP [3]) par les termes " spécialité essentiellement similaire ", c'est-à-dire présentant :

- la même composition qualitative et quantitative en principes actifs,
- la même forme pharmaceutique,
- le cas échéant, une bioéquivalence avec le premier produit, démontrée par des études appropriées de bio-disponibilité.

La définition légale des médicaments génériques a été établie en France par l'ordonnance relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins, entérinée le 24 avril 1996 en conseil des ministres (article L. 601-6) : " On entend par spécialité générique d'une autre spécialité, une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence a été démontrée par des études appropriées de bio-disponibilité; les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées ici comme une même forme pharmaceutique ".

Il faut différencier du générique la notion de " générique plus " (copies améliorées de médicaments existants, sur le plan du dosage, de la forme galénique, de la tolérance, etc.) et celle de médicaments " *me-too* " (médicaments ayant la même activité thérapeutique sans pour autant être identiques). Ces deux derniers types de médicaments ne sont pas considérés comme génériques au sens propre (copie-copie) ni comme essentiellement similaires et nécessitent un dossier d'enregistrement complet. Par contre, les génériques vrais (copie-copie) utilisent le dossier initial de la molécule originale et les médicaments essentiellement similaires peuvent bénéficier d'une procédure allégée.

Le décret n° 97-221 du 13 mars 1997 relatif aux spécialités génériques modifiant le CSP et le code de la sécurité sociale apporte plus de précisions quant à l'interprétation de ces définitions. L'article R. 5143-8 énonce que les spécialités génériques répondant à la définition sont identifiées par une décision du directeur général de l'Agence du médicament, portant inscription à un répertoire qui présente les spécialités par groupe générique. Chaque groupe générique comprend la spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques au sens de l'article L. 601-6. Ces principes actifs sont : acebutolol (Sectral), allopurinol (Ziloric), amoxicilline (groupe Clamoxyl), amoxicilline (groupe Hiconcil), atenolol (Ténormine), cefadroxil (Oracéfal), cefradine (Kelsef), cimétidine (Tagamet), diclofénac sodique (Voltarène), dihydroergotamine (Dihydroergotamine Sandoz), diltiazem (groupe Tildiem), diltiazem (groupe Diacor), dipyrindamole (Persantine), méthyldopa (Aldomet), métoclopramide (Priméran), nifédipine (Adalate), propranolol (Avlocardyl), spironolactone (Aldactone), spironolactone-altiazide (Aldactazine).

L'article R. 5143-9 reprend quant à lui les critères d'exonération des études de biodisponibilité qui sont les suivants : " a) son dossier est une simple duplication du dossier d'AMM de la spécialité de référence, et l'établissement pharmaceutique de fabrication, les procédés de fabrication et l'origine du principe actif sont les mêmes que ceux de la spécialité de référence; b) soit sa bio-disponibilité, compte tenu de sa forme pharmaceutique et de son mode d'administration, n'est pas susceptible de différer de celle de la spécialité de référence, soit son principe actif, au regard notamment de sa toxicité ou d'exigences spécifiques de concentrations plasmatiques, n'est pas susceptible d'entraîner des différences significatives en termes d'efficacité thérapeutique ou d'effets indésirables; dans ces cas, la composition qualitative et quantitative des composants, les contrôles des matières premières, le mode de préparation de la forme pharmaceutique, les contrôles du produit fini et, en particulier pour les formes orales solides, les essais comparatifs de dissolution *in vitro*, figurant dans la documentation pharmaceutique du dossier de demande d'AMM, doivent mettre en évidence que le principe actif de la spécialité considérée sera délivré dans l'organisme, à partir de la forme pharmaceutique concernée, de la même manière qu'il l'est à partir de la forme pharmaceutique de la spécialité de référence ".

Ces exonérations sont très contraignantes, ce qui est un gage de qualité, mais laissent cependant une porte ouverte notamment pour les formes orales solides, pourtant considérées comme potentiellement " bio-inéquivalentes " et qui pourraient être, sous certaines conditions liées au risque thérapeutique, exonérées d'étude de bioéquivalence.

Le Comité européen des spécialités, par une note explicative de décembre 1991, a défini les produits pharmaceutiques alternatifs qui peuvent différer par la forme pharmaceutique et la forme chimique du principe actif, si ces différences n'induisent pas de modifications qui pourraient être significatives en clinique. Par exemple, la chloroquine phosphate pourrait être, en France, un produit pharmaceutique alternatif à la chloroquine sulfate.

L'OMS préfère quant à elle la notion de médicaments multisources, qui sont des médicaments équivalents du point de vue pharmaceutique, mais pas nécessairement du point de vue thérapeutique. Les médicaments multisources thérapeutiquement équivalents sont interchangeables. Des médicaments sont pharmaceutiquement équivalents s'ils contiennent la même quantité du ou des même(s) principe(s) actif(s) sous la même forme galénique, s'ils satisfont à des normes identiques ou comparables et s'ils sont destinés à être administrés par la même voie. Deux médicaments sont thérapeutiquement équivalents s'ils sont pharmaceutiquement équivalents et si les résultats d'études appropriées (études de bioéquivalence, études pharmacodynamiques, cliniques ou *in vitro*) montrent qu'après administration de la même dose molaire, leurs effets, tant en ce qui concerne l'efficacité que la sécurité, sont essentiellement les mêmes [4].

2. Notion de structure de prix

Le mode de calcul du prix du médicament essentiel multisources est très différent de celui de la spécialité. La principale différence tient au fait que le médicament essentiel multisources destiné aux pays en développement ne supporte ni les frais de recherche et de développement, ni les frais de marketing et de promotion.

Compte tenu du fait que les structures fabriquant les médicaments essentiels multisources sont souvent petites, ce qui génère des frais généraux réduits, le prix de revient industriel devient donc la principale composante du coût du médicament essentiel multisources. Le coût de la matière première peut représenter entre 50 et 65% et le coût de la main-d'œuvre entre 20 et 35%. Le faible coût de main-d'œuvre de certains pays n'est donc pas suffisant pour expliquer des variations de prix très importantes.

3. Aspect réglementaire

Sous l'égide de la Commission européenne (DG VIII) et du ministère français de la coopération, un travail intitulé *Les*

échanges de médicaments entre les pays européens et les pays en développement [5] résume l'état actuel et l'efficacité de la régulation de l'exportation de médicaments de dix-sept pays européens et met en évidence les principaux problèmes. Le document couvre également les aspects réglementaires du marché pharmaceutique de dix-neuf pays en développement. Il faut savoir que les pays de l'Union Européenne sont les principaux fournisseurs des médicaments retrouvés dans les pays en développement, même si le lieu de fabrication, au sens production, peut se situer hors Union Européenne.

L'analyse de la situation dans ces dix-sept pays européens a révélé de nombreuses lacunes dans la législation de l'exportation de certains pays européens :

- autorisation de commercialisation sans une révision adéquate des médicaments anciens;
- procédures de contrôle peu claires concernant les BPF relatives aux produits exportés;
- absence de vérification de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité des produits n'ayant jamais été mis sur le marché;
- un médicament ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) n'est pas toujours commercialisé dans le pays; les autorisations délivrées uniquement pour l'exportation d'un produit laissent penser que celui-ci a été entièrement homologué;
- aucune disposition particulière n'est prévue pour les médicaments pour lesquels la demande d'AMM a été refusée;
- aucune disposition particulière n'est prévue pour les médicaments retirés du marché;
- les zones de libre échange sont insuffisamment contrôlées;
- les informations sur les médicaments devant être exportés ne sont pas en conformité avec celles autorisées sur le marché national;
- il n'existe aucune exigence juridique quant à la langue dans laquelle l'étiquetage doit être réalisé;
- les contrôles existants ne sont pas appliqués.

Dans les pays en développement étudiés, la situation sur le plan de la réglementation pharmaceutique tend à s'améliorer. C'est ainsi qu'à l'exception d'un seul, tous les pays ont mis en place des outils législatifs et des structures répondant à la volonté de maîtriser leur marché pharmaceutique. Tous les médicaments, produits localement ou importés, doivent être enregistrés par les autorités compétentes, à l'exception notable, dans plusieurs pays, des médicaments provenant de l'aide internationale. Cependant, en ce qui concerne les appels d'offres ouverts, les distributeurs ne peuvent enregistrer tous les médicaments qu'ils distribuent.

Le système de certification de l'OMS reste peu ou mal utilisé, en dehors de certains appels d'offre internationaux. C'est une preuve de l'enregistrement dans le pays d'origine qui est demandée. Il est fait mention de la grande diversité des " certificats " qui ne correspondent pas toujours ni à ceux émis par les pays exportateurs, ni à ceux recommandés par l'OMS. Ainsi, l'OMS préconise, pour tout médicament, la délivrance par le pays exportateur [4] :

- d'une déclaration concernant le statut d'AMM,

- d'un certificat de produit pharmaceutique,
- d'un certificat de lot d'un produit pharmaceutique.

Si l'on prend l'exemple de la France, jusqu'en 1992, les médicaments destinés uniquement à l'exportation n'étaient pas enregistrés sur le marché intérieur mais possédaient un "certificat de libre vente" ou "autorisation L. 603". Ces documents certifiaient uniquement la conformité de la fabrication aux BP. La loi du 8 décembre 1992 a modifié l'article L. 603 du CSP et son décret d'application supprime ledit certificat. Celui-ci est remplacé par la procédure suivante (Art. R. 5 142-18) : "L'exportation de médicaments ne bénéficiant pas d'AMM doit faire l'objet d'une déclaration, auprès de l'Agence du médicament, avant l'exportation, lorsqu'il s'agit de la première exportation de ce médicament vers le pays d'importation, l'agence accusant réception de ce document. Les certificats d'ouverture d'établissement et de bonnes pratiques de fabrication devront accompagner cette déclaration". Pour les médicaments bénéficiant d'une AMM, l'Agence du médicament délivrera un "certificat de vente libre". Cette législation a entraîné de nombreuses contestations [6] ; les contradictions entre la nouvelle rédaction de l'article L. 603 et les directives WHA 45.29 du 14 mai 1992 de l'OMS, notamment, mettent les fabricants de génériques dans l'impossibilité de fournir les documents préconisés par l'OMS, déjà exigés par de nombreux pays.

L'article L. 603 [3] prévoit pour les médicaments sans AMM que l'établissement pharmaceutique exportateur fournisse au ministre de la santé une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette autorisation n'est pas disponible. Le ministre chargé de la santé communique ces raisons au ministre chargé de la santé du pays importateur. Il y a en quelque sorte, transfert de la responsabilité de l'autorité de tutelle vers le fabricant qui engage sa responsabilité pharmaceutique. Si l'attitude des autorités de tutelle est claire dans le sens où elle n'évalue pas ces médicaments, elle est contestable car elle dégage leurs responsabilités sur la qualité des exportations, notamment vers les pays en développement.

II. NOTIONS DE QUALITE, SECURITE, EFFICACITE

Ces critères complémentaires peuvent difficilement être dissociés et expriment la qualité, au sens large du terme, des médicaments comme le prévoit l'ICH (International Conference on Harmonization) [7].

La qualité dépend, entre autres, des matières premières (principes actifs, excipients, recherches d'impuretés) de la fabrication, du conditionnement (études de stabilité) et de la validation des procédures analytiques. La sécurité ou innocuité est déterminée par les études de carcinogenèse, de toxico et pharmacocinétique, de toxicologie et de tératogenèse. L'efficacité est démontrée par les essais cliniques en général, et indirectement par la bioéquivalence.

En ce qui concerne le médicament essentiel multisources, ces trois notions doivent être appréhendées d'une façon spécifique. En effet, celui-ci est composé d'une molécule dont l'activité thérapeutique est connue, dispensant de ce fait des études cliniques. Seule la bioéquivalence peut devoir être démontrée. De même, pour une matière première identifiée avec un profil d'impuretés et de produits de dégradation connus, la sécurité est un paramètre disponible au niveau bibliographique. Enfin, les études de stabilité dépendent de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques au médicament et il faut leur accorder une attention toute particulière. En fait, pour les médicaments essentiels multisources, ces trois notions de qualité, sécurité et efficacité sont résumées dans les concepts de qualité des matières premières, des études de stabilité et de bioéquivalence.

1. Qualité des matières premières

On entend par matières premières :

- les matières premières proprement dites, à l'intérieur desquelles il faut distinguer les principes actifs et les excipients,
- les matières premières accessoires, intermédiaires de fabrication (fluides pulseurs, propulseurs), les articles de conditionnement primaire.

1.1. Le principe actif

C'est le pivot du médicament ; cependant, pour un médicament générique il prend encore plus de relief. La quasi-totalité des médicaments essentiels sont disponibles sous forme de génériques, ce qui implique que les principes actifs sont tombés dans le domaine public. De ce fait, les matières premières sont également multisources mais pas forcément interchangeables.

Il est important d'avoir à l'esprit que le coût de la matière première peut varier dans des proportions énormes, et cela en fonction de différents paramètres :

- le coût de la main-d'œuvre,
- la taille et la stratégie commerciale de la structure,
- la qualité et plus particulièrement la pureté.

Ce dernier paramètre est d'une importance considérable sur le plan de la santé publique. Il est surtout le seul sur lequel nous pouvons influencer de façon positive. Il est par contre très difficile à démontrer : une matière première répondant aux essais de la pharmacopée européenne n'est pas obligatoirement de bonne qualité comme nous tenterons de l'expliquer dans ce chapitre. De plus, il est important d'avoir à l'esprit que pour le médicament générique, le coût de la matière première est souvent supérieur à 50% du prix de revient industriel, ce qui peut amener les fabricants de génériques répondant à des appels d'offre à essayer d'économiser sur le prix d'achat de la matière première.

La qualité de la matière première est, à tort, un paramètre rarement pris en compte dans la délivrance des autorisations d'exportation des génériques qui ne possèdent pas d'AMM

dans les pays européens, et ce paramètre n'est de même pas souvent considéré comme discriminant par les différents acheteurs. Prenons pour exemple le cas d'un médicament possédant une AMM en France, le fabricant de ce médicament doit apporter un certain nombre de garanties concernant le principe actif :

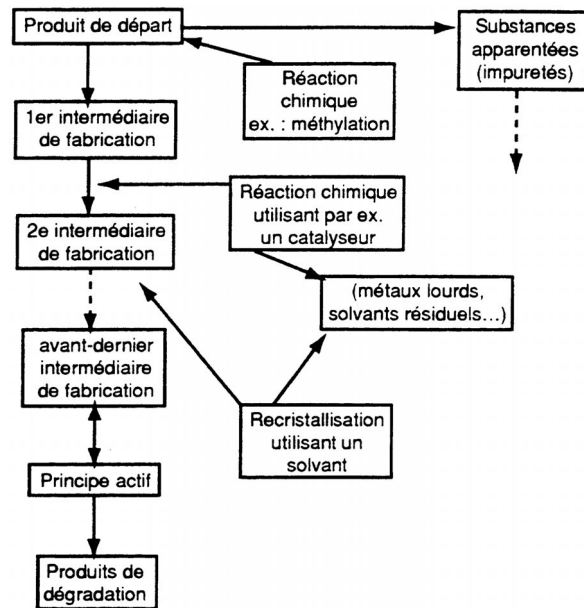
- déclaration dans le dossier d'AMM du nom du fournisseur de principe actif avec éventuellement un fournisseur de remplacement ; tout changement doit être notifié et argumenté quant à l'équivalence ;
- le procédé de fabrication du principe actif doit figurer dans le dossier d'AMM, mettant en exergue les impuretés, les substances apparentées et les produits de dégradation éventuellement complétés par la partie fermée du DMF (Drug Master File) [8] déposée auprès du ministère de la santé ; de plus, les produits de départ et intervenant dans la synthèse doivent faire l'objet d'une monographie ;
- la mise en évidence de l'adéquation entre les essais des pharmacopées et les impuretés, substances apparentées et produits de dégradation du principe actif : par définition, en analytique, on ne trouve que ce que l'on cherche ; en effet, les monographies des pharmacopées (impuretés, substances apparentées et produits de dégradation) se basent sur le procédé de synthèse le plus courant mais ne permettent pas de mettre en évidence d'autres catalyseurs, ingrédients, précurseurs, solvants ou produits de dégradation provenant d'autres voies de synthèses et qui peuvent être potentiellement toxiques ;
- les spécifications propres du principe actif ayant une incidence sur la qualité pharmaceutique et thérapeutique du produit fini et qui ne sont pas obligatoirement décrits dans une pharmacopée (granulométrie, forme cristalline, polymorphisme, etc.) ;
- des études de stabilité du principe, expérimentales ou bibliographiques, doivent étayer le dossier ; quand le procédé de synthèse est nouveau, il faut volontairement soumettre le principe actif à des conditions drastiques afin de mettre en évidence ses produits de dégradation ;
- si le mode de synthèse produit des substances apparentées ou des produits de dégradation non connus, leur innocuité, à leur taux limite dans le principe actif, doit être démontrée.

Le simple changement de fournisseur de principe actif remet en cause tous ces paramètres.

La *figure 1* précise l'importance du mode de synthèse dans la qualité du principe actif. Ce schéma montre à quel point le procédé de synthèse a de l'importance dans la qualité du principe actif. Plus encore, les monographies des pharmacopées étant basées sur le procédé de synthèse le plus courant, avec donc des impuretés, substances apparentées et produits de dégradation bien définis, un mode de synthèse différent doit faire l'objet d'un contrôle adapté, ce qui n'est pas toujours réalisé. A ce sujet, les monographies de la pharmacopée européenne 3e édition précisent maintenant quelles sont les substances apparentées mises en évidence par l'essai.

Dans l'hypothèse où l'acheteur de médicaments génériques souhaiterait faire des analyses, le fait de se rapporter à la monographie d'une pharmacopée peut dans ce

Figure 1 - Etapes de synthèse d'un principe actif.



cas-là apporter une fausse sécurité, avec des conséquences redoutables pour la santé étant donné le risque de toxicité des substances apparentées et des produits de dégradation ainsi que des impuretés si le mode de synthèse est différent.

1.1.1. Sources d'approvisionnements des principes actifs

Le marché de la matière première, principe actif, est maintenant mondialisé et surtout étendu à l'Asie (seule l'Asie continue de fabriquer certains produits à l'heure actuelle).

Il n'est pas question de dénigrer la qualité des fabrications asiatiques mais plutôt d'exposer les contraintes de garantie de qualité qui en découlent :

- il semble difficile de toujours connaître les fournisseurs réels lorsque ceux-ci sont éloignés géographiquement [9] ; de plus, les fabricants de matières premières asiatiques ont peu d'expérience en termes d'exportation et traitent donc souvent avec des sociétés commerciales, ce qui tend à fragiliser les relations clients-fournisseurs ; une société commerciale peut de plus faire appel à plusieurs fabricants pour un même produit ;
- lorsque le fabricant réel est connu, l'audit du fournisseur prévu dans les BPF et les normes ISO peut également poser des problèmes liés à la distance géographique ;
- le fabricant de matière première doit faire connaître son mode de synthèse afin d'assurer au fabricant de générique l'adéquation entre les essais de la pharmacopée et le profil d'impuretés et de produits de dégradation de la matière première ; la difficulté de faire des audits s'ajoutant à une éventuelle mauvaise connaissance du fournisseur réel ne sont pas des facteurs rassurants ;
- pour diverses raisons, des problèmes de délais de livraison peuvent se poser, ce qui peut amener d'une part le fabricant de générique à changer de source, s'il est par exemple tenu par le

délai d'un appel d'offre, et d'autre part le fournisseur intermédiaire de matière première à changer de source.

Ces quatre contraintes montrent à quel point l'achat de matières premières dans des zones géographiquement éloignées implique une plus grande vigilance pour assurer la qualité. Cependant, il existe dans ces pays de très bons fournisseurs de matières premières dont la qualité est assurée à la fois par un système documentaire très précis et des essais répondant aux normes des pharmacopées, l'argument de prix prenant alors, à cet instant-là seulement, toute son importance dans la notion d'accessibilité aux médicaments.

1.1.2. Paramètres importants dans la qualité des matières premières

1.1.2.1. Caractéristiques physiques de la matière première ayant des conséquences sur la bio-disponibilité du produit fini

Polymorphisme et pseudopolymorphisme

Le polymorphisme peut être défini comme la capacité des substances à exister à l'état solide sous différentes formes cristallines ou amorphes. Le nom de pseudopolymorphisme est donné, par analogie, aux états cristallins solvatés ou hydratés de la molécule [10]. Il est clairement établi qu'il existe une corrélation entre le polymorphisme du principe actif et la bio-disponibilité de produit fini. Des exemples d'études de ces corrélations sont présentés dans le *tableau I*.

Des effets toxiques peuvent également être liés au polymorphisme (c'est le cas du mebendazole par exemple). Le polymorphisme possède de plus la caractéristique de se transformer sous l'influence de différents paramètres ou événements comme la mise en solution, ou suite à des effets mécaniques comme le broyage ou la compression. De même, les conditions climatiques de stockage peuvent influencer.

Tableau I - Exemples de corrélation entre le polymorphisme du principe actif et la biodisponibilité du produit fini (d'après [10]).

Principe actif	Type de mesure de la biodisponibilité
Ampicilline	Taux plasmatiques différents des formes anhydre et du trihydrate en suspension
Aspirine	Implantation subcutanée. Taux plasmatique
Carbamazépine	Taux plasmatiques similaires chez l'homme des formes anhydre et dihydrate
Cimétidine	Taux plasmatiques chez le rat
Griséofulvine	Taux plasmatiques chez le chien
Hydrocortisone acétate	Absorption percutanée
Insuline	Amorphe et cristalline
Mebendazole	Toxicité aiguë et activité chez la souris
Méthylprednisolone	Pellets identiques de deux formes implantées chez le rat
Chloramphenicol palmitate	Effet thérapeutique nul parmi les formes commerciales
Plentobarbital	Taux plasmatiques chez le lapin

Taille des particules [10]

Ce paramètre exerce une influence sur la bio-disponibilité, seulement dans le cas où la vitesse de dissolution est plus lente que la constante de résorption. C'est le cas de la griséofulvine, de la digoxine, de la tétracycline, du tolutamide, de la norflxacé. Il est à noter que ce paramètre est souvent associé au polymorphisme. Enfin, la taille des particules ainsi que leur distribution ont également des incidences sur la fabrication, en particulier au niveau de la compression.

Morphologie du cristal [10]

Les défauts du cristal ainsi que la face cristallisée préférentiellement peuvent conférer des vitesses de dissolution différentes (aspirine, paracétamol, nitrofurantoïne).

1.1.2.2. Caractéristiques des matières premières ayant une incidence sur la toxicité

La toxicité des matières premières [11] peut être due aux substances apparentées (apparaissant pendant la synthèse), aux produits de dégradation (apparaissant après la synthèse), aux impuretés et solvants résiduels (apparaissant pendant la synthèse).

Les substances apparentées

Elles apparaissent pendant la synthèse du principe actif, et devraient être identifiées et qualifiées sur le plan toxicologique. Elles peuvent comprendre les produits de départ et leurs impuretés, des produits de réaction secondaires, d'isomérisation, etc.

Les solvants résiduels

Ils ont servi à la recristallisation du produit et se répartissent en plusieurs classes :

- classe 1, solvants dits toxiques, à éviter : benzène, dichloroéthane, trichloroéthane, tétrachlorure de carbone, etc.,
- classe 2, solvants toxiques mais acceptables : acétonitrile, chloroforme, cyclohexane, toluène, pyridine, méthanol, dioxanne, diméthylformamide, etc.,
- classe 3, autres solvants (éthanol) ou encore solvants ayant peu de données toxicologiques (éther).

Pour chaque classe, il existe une norme européenne sur les méthodes de recherche et sur les limites.

Les métaux lourds

Ils apparaissent pendant la synthèse en tant que catalyseurs ou peuvent provenir des équipements de fabrication. Ils sont intrinsèquement toxiques et peuvent provoquer, même à doses très faibles, des réactions catalytiques de dégradation du produit fini à l'origine d'une éventuelle inactivation ou d'une toxicité.

Les produits de dégradation

Apparaissant au cours du stockage dans des conditions particulières, ils peuvent également être responsables de phénomènes toxiques, comme par exemple l'épimérisation de la tétracycline en anhydro-4-épitétracycline sous l'effet de la chaleur et de l'humidité, responsable de lésions tubulaires rénales de type Toni-Debré-Fanconi.

1.1.2.3. Caractéristiques des matières premières ayant une incidence sur les qualités pharmacotechniques

Ces qualités pharmacotechniques n'ont pas de répercussion directe sur la toxicité des produits finis mais peuvent influencer secondairement sur la stabilité ou la biodisponibilité.

Ces caractéristiques sont cependant plus aisées à définir et à maîtriser. Ce sont par exemple [12]:

- la mesure de la distribution granulométrique,
- la mesure de l'aptitude au tassement,
- l'analyse de surface spécifique,
- la mesure de l'indice de coulabilité par la résistance au cisaillement.

L'analyse de tous ces paramètres contribue à montrer à quel point la qualité du principe actif est prépondérante dans la qualité du produit fini et qu'une simple conformité à telle ou telle pharmacopée ne suffit pas à prouver la qualité d'une matière première [13].

Il est important de noter que l'approvisionnement multisources en principe actif, pour des raisons économiques imposées par la concurrence, remet en cause à chaque fois l'ensemble de ces paramètres qui sont rarement pris en compte dans la sélection des médicaments retrouvés au niveau d'appels d'offre internationaux.

1.1.2.4. Caractéristiques des matières premières ayant une incidence sur la stabilité

La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend à la fois des conditions de leur stockage (température, humidité et lumière) et des caractéristiques intrinsèques du produit. Parmi ces dernières (définies au chapitre 1.1.2 consacré aux études de stabilité), la qualité de la matière première occupe une place non négligeable.

1.1.3. Garanties de qualité

1.1.3.1. Le Drug Master file (DMF)

La réglementation de l'AMM en vigueur dans la CEE impose la fourniture aux autorités d'enregistrement d'une documentation détaillée portant notamment sur les principes actifs. Dans le but de préserver le savoir-faire de l'industriel, une procédure de confidentialité a été introduite dans certains Etats membres qui permet aux producteurs de principes actifs de déposer directement auprès des autorités d'enregistrement un dossier de référence (DMIF) [8] contenant l'information requise.

Dans le cadre de l'enregistrement d'une spécialité pharmaceutique, c'est la possibilité offerte, au fabricant du principe actif, de communiquer les informations qui relèvent du savoir-faire industriel directement aux autorités d'enregistrement. Cette documentation sera examinée par un rapporteur accrédité à l'occasion du dépôt de la demande d'AMM relative à cette spécialité dans des conditions permettant de sauvegarder la confidentialité. En outre, le fabricant du principe actif, fournit au demandeur de l'AMM, les informations suffisantes pour lui permettre d'avoir la maîtrise de la qualité pharmaceutique.

L'introduction du système DMF en Europe provient de la nécessité de trouver un moyen de concilier deux exigences contradictoires :

- celle des autorités d'enregistrement exigeant une documentation détaillée portant en particulier sur la fabrication des principes actifs,
- celle des industries chimiques et pharmaceutiques cherchant à sauvegarder leur savoir-faire.

Cette procédure DMF est assez récente puisqu'elle a été instaurée en France en juillet 1990, mais elle existe aux Etats-Unis depuis les années 1970.

1.1.3.2. La procédure de certification de conformité à la pharmacopée européenne

Cette procédure reconnue dans tous les Etats membres est destinée à permettre au producteur d'une matière première à usage pharmaceutique d'apporter la preuve que la pureté de cette substance est adéquatement contrôlée par la monographie de la pharmacopée européenne. Il est possible que des impuretés provenant de certains procédés de synthèse ne soient pas recherchées par la monographie de la pharmacopée. La pertinence de la monographie peut alors être démontrée à l'aide de l'une des quatre approches suivantes :

- le fabricant du principe actif peut soumettre une documentation à la commission de la pharmacopée européenne dans le but d'évaluer l'adéquation de la monographie pour la méthode de fabrication utilisée,
- toute autre preuve d'évaluation,
- description détaillée de la fabrication,
- dossier de référence européen des principes actifs.

Elle concerne tous les principes actifs inscrits à la pharmacopée européenne et tendra à remplacer à court terme le DMF. La liste des matières premières et des fournisseurs est disponible [14].

Tous ces aspects réglementaires, scientifiques, techniques représentent une part prépondérante du prix de revient du principe actif, qui lui-même représente environ 50% du prix de revient industriel du médicament produit fini. Pour "gagner" un marché, la tentation est grande d'être laxiste sur un de ces paramètres, d'autant que la notion de qualité de la matière

1.2. Les excipients

1.2.1. Définitions et paramètres

Les excipients et adjuvants ont longtemps été considérés comme inertes. Pourtant, les mêmes contraintes que pour le principe actif sont à prendre en compte et plus encore car la quantité d'excipients est souvent majoritaire dans une formulation. De plus, l'extrême diversité des excipients [15] et leur usage dans d'autres industries rend plus difficile l'établissement d'une qualité standardisée. Il faut tenir compte de la qualité chimique, la pureté cristalline, la qualité technologique. Une étude rhéologique des différents poudres doit être effectuée, solubilité et cinétique de dissolution, détermination de la surface spécifique, établissement de la courbe granulométrique, tests de cisaillements.

Toute modification de l'excipient peut entraîner une variation de bio-disponibilité et être responsable de l'apparition de phénomènes toxiques ou allergiques. De nombreux exemples ont été décrits, le plus douloureux étant celui des sirops de paracétamol retrouvés en Haïti et ayant entraîné de nombreux décès. Le taux de diéthylène glycol, l'agent toxique, était très important dans la glycérine incorporée dans le sirop en tant qu'excipient. La recherche de diéthylène glycol n'est pas prévue par les monographies du glycérol des différentes pharmacopées.

Des essais de fonctionnalité serviront à définir et contrôler les caractéristiques physiques des excipients.

1.2.2. Garanties de qualité

1.2.2.1. L'IPEC

L'IPEC (International Pharmaceutical Excipient Council) est une association, créée en 1992, qui regroupe des fabricants et utilisateurs d'excipients du monde entier. Son but est d'harmoniser l'utilisation et la qualité des excipients au niveau mondial. Cette association a ainsi édité un *Good Manufacturing Practices Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients* en 1995.

1.2.2.2. L'EEDMF

Cette procédure de certification en cours d'élaboration est semblable au DMF, mais elle concerne les excipients.

1.3. Les récipients

1.3.1. Définitions

Le récipient pour usage pharmaceutique est un article qui contient ou qui est destiné à contenir un produit et qui est ou peut être en contact direct avec celui-ci. La fermeture fait partie du récipient (Ph. Eur. 3e édition).

1.3.2. Problèmes éventuels

Le verre apporte généralement une certaine sécurité d'inertie, bien qu'en milieu alcalin le réseau vitreux se dégrade. Par contre, les récipients en plastique présentent des inconvénients dus aux interactions contenant-contenu observées principalement avec des contenus liquides. Cependant, un fort taux d'humidité relative existant dans les pays des zones intertropicales peut aussi favoriser les interactions entre les poudres et les parois des contenants. Il existe deux types d'interaction :

- migration et fixation du contenu sur le matériau plastique via des mécanismes d'adsorption, modifiant ainsi la stabilité du produit ainsi que sa concentration et altérant éventuellement le matériau plastique,
- relargages de constituants du contenant vers le contenu, modifiant ainsi la stabilité de la préparation pharmaceutique et pouvant déclencher des réactions d'intolérance ou des phénomènes toxiques.

L'exemple le plus connu est celui du chlorure de polyvinyle pour lequel on peut assister à une migration des nombreux adjuvants présents (anti-oxydants, stabilisants, plastifiants, agents de renforcement, colorants, charges inertes, etc.).

1.3.3. Garanties de qualité

1.3.3.1. Le contrôle intrinsèque des récipients

Les monographies de la pharmacopée européenne détaillent les essais nécessaires au contrôle qualité des récipients. Cette démarche qualité doit obligatoirement être accompagnée par un audit, car il faut toujours garder à l'esprit que le fournisseur de récipient n'est pas obligatoirement sensibilisé aux impératifs de qualité de l'industrie pharmaceutique. Il faut que le fabricant de médicaments définisse clairement ses spécifications dans un cahier des charges. Par exemple, les polymères doivent être identifiés, le plus souvent par infrarouge. Les additifs et adjuvants sont considérés comme des substances apparentées et ont à ce titre des teneurs limites [15].

1.3.3.2. L'interaction contenant-contenu

Cet essai, relativement coûteux, a pour but de démontrer qu'il n'existe aucune interaction entre le récipient et le produit fini, et cela au moment de la fabrication et au cours d'une étude de stabilité.

2. Etudes de stabilité

“ La stabilité d'un médicament peut être définie comme son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité ”. [4] Les principes actifs des médicaments essentiels génériques étant des molécules connues (mécanisme de dégradation et stabilité du principe actifs), il est dans la plupart des cas, possible de limiter les études de stabilité au produit fini.

La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend de paramètres extrinsèques (température, humidité et lumière) et

intrinsèques. Parmi ces derniers, il faut différencier les facteurs liés aux matières premières, à la forme pharmaceutique et au conditionnement.

Il existe deux types d'études de stabilité [4] :

- les études de dégradation accélérées, destinées à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou physique d'un médicament en le soumettant à des conditions de stockage extrêmes dans le cas du programme officiel des études de stabilité,
- les études de stabilité en temps réel : étude expérimentale des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue et au-delà, dans des conditions de stockage prévues pour le marché auquel il est destiné.

Pour les besoins des études de stabilité, le monde peut être réparti en quatre zones climatiques [4] :

- zone I : climat tempéré,
- zone II : climat subtropical avec possibilité de forte humidité,
- zone III : climat chaud et sec,
- zone IV : climat chaud et humide.

Les conditions climatiques moyennes rencontrées dans ces zones ainsi que les conditions de stockage dérivées pour les études de stabilité en temps réel sont présentés dans le **tableau II**.

Tableau II - Conditions climatiques moyennes et conditions de stockage (d'après [4]).

Zone climatique	Valeurs mesurées à l'air libre		Valeurs mesurées en entrepôt		Conditions de stockage dérivées pour études en temps réel	
	°C	%HR	°C	%HR	°C	%HR
I	10,9	75	18,7	45	21	45
II	17,0	70	21,1	52	25	60
III	24,4	39	26,0	54	30	35
IV	26,5	77	28,4	70	30	70

La zone I ne compte que quelques pays. Il est donc conseillé aux fabricants désirant commercialiser un produit sous les climats tempérés de concevoir leurs études de stabilité en fonction des conditions de la zone climatique II, qui correspondent également aux températures et humidités spécifiées dans les recommandations de l'ICH. Cependant, pour les fabricants visant un marché mondial, il est recommandé de mettre en œuvre des études de stabilité utilisant les paramètres de la zone IV.

Les fabricants européens de médicaments ne doivent pas obligatoirement répondre aux spécifications de la zone IV pour leurs études de stabilité en vue de la mise sur le marché européen ou pour une autorisation d'exportation. Les faits sur le terrain confirment ce phénomène puisque la plupart des problèmes de qualité rencontrés *in situ* sont dus à des problèmes de stabilité et non à la qualité intrinsèque du produit

d'après un contrôle produit fini à réception par l'importateur. Le contrôle qualité à réception ne peut pas mettre en évidence un problème de stabilité, celle-ci n'étant quantifiable qu'après examen du dossier fabricant.

On entend par modification importante de la stabilité :

- baisse de 5% de la teneur en principe actif par rapport à la valeur initiale, avec pour conséquence un sous-dosage entraînant des résistances en cas de traitement antibiotique ;
- présence de tout produit de dégradation spécifié en quantité supérieure par rapport aux spécifications (risque toxique ou d'inactivation) ;
- pH en dehors des valeurs spécifiées ;
- vitesse de dissolution de douze comprimés ou capsules inférieures aux limites spécifiées avec pour conséquence une éventuelle diminution de la bio-disponibilité ;
- spécifications relatives à l'apparence et aux propriétés physiques non respectées.

Les essais en conditions d'humidité relative élevée sont très intéressants pour les emballages semi-perméables car le risque de dégradation est beaucoup plus élevé.

Les études de stabilité sont donc un paramètre capital à prendre en compte lors des approvisionnements en médicaments, et cela pour trois raisons principales :

- les conditions climatiques des pays en développement sont très différentes de celles des pays européens qui servent généralement de base pour les référentiels d'études,
- les conséquences d'une mauvaise stabilité sont graves en termes d'inactivité ou de toxicité,
- la stabilité ne peut pas être évaluée par un contrôle qualité du produit fini à réception.

3. Bioéquivalence

La bioéquivalence est le troisième critère de qualité au sens large du terme mais qui, selon les recommandations ICH, se rapporte indirectement à la notion d'efficacité. On entend par bio-disponibilité " la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action ", et par bioéquivalence " l'équivalence des bio-disponibilité ".

Globalement, la bio-disponibilité d'un principe actif est dépendante de facteurs intrinsèques (granulométrie, polymorphisme, solubilité, vitesse de dissolution, degré de pureté, etc.) et extrinsèques (adjuvants de fabrication, conditions de fabrication et de conservation, emballage du produit fini), sans compter les variations interindividuelles [16]. Pour reprendre les termes utilisés par l'OMS, un médicament multisources (générique) doit être interchangeable, donc thérapeutiquement équivalent à un médicament de référence [4].

Quoi qu'il en soit, pour que des médicaments pharmaceutiquement équivalents puissent être considérés comme interchangeables, il faut prouver qu'ils sont équivalents du point de

vue thérapeutique. Différentes méthodes peuvent être proposées [4] :

- études de bio-disponibilité comparatives (bioéquivalence) chez l'homme consistant à doser le principe actif ou un ou plusieurs de ses métabolites dans un liquide biologique accessible comme le plasma, le sang ou l'urine,
- études pharmacodynamiques comparatives chez l'homme,
- des essais cliniques comparatifs,
- des épreuves de dissolution *in vitro*.

L'OMS a également établi des critères dispensant d'équivalence. Cela concerne essentiellement les médicaments destinés à être administrés par voie parentérale (IV, IM, SC, etc.), des médicaments en solution pour administration par voie orale, les médicaments en poudre destinés à être reconstitués en solution, les gaz médicaux ainsi que les médicaments à usage auriculaire, ophtalmique, topique, ou pour inhalation et pulvérisation.

Il reste donc différentes formes galéniques pour lesquelles l'équivalence doit être démontrée. En ce qui concerne les médicaments essentiels multisources, les comprimés et les capsules sont les plus sujets à discussion ou interprétation. Il est clair que, pour ces formes pharmaceutiques, l'étude de bioéquivalence est la plus à même de prouver l'équivalence et donc le critère d'efficacité. Malheureusement, cette étude n'est pas toujours réalisée pour les médicaments essentiels multisources retrouvés au niveau des appels d'offres ouverts, et cela pour trois raisons intimement liées :

- une telle étude coûte très cher en France ou en Europe et augmente de façon significative le prix du médicament,
- le marché des matières premières permet difficilement de disposer d'une source constante, et, en raison de l'influence de la qualité de la matière première sur la bio-disponibilité, les fabricants hésitent à lancer de telles études coûteuses,
- il n'est pas défini clairement quels sont les médicaments pour lesquels ce type d'étude pourrait être remplacée par une étude de dissolution *in vitro*.

L'OMS stipule que des études de dissolution *in vitro* peuvent être utiles pour démontrer l'équivalence de deux médicaments multisources, mais il est recommandé de l'utiliser le moins souvent possible et surtout pas comme seule preuve pour les comprimés ou capsules, sachant que l'essai de dissolution s'applique principalement à ces deux formes pharmaceutiques.

Par contre, si la dissolution du produit à évaluer et du produit de référence est suffisamment rapide (>80% en 15 min), leur équivalence *in vivo* peut être supposée. Pourtant, l'article R.5143-8 donne la possibilité d'effectuer des cinétiques de dissolution *in vitro* pour démontrer la bioéquivalence. De nombreux travaux ont été réalisés, notamment dans le domaine des corrélations *in vivo/in vitro*.

Un rapport de commission SFSTP [17] présente l'intérêt biopharmaceutique des essais de dissolution *in vitro* des formes galéniques conventionnelles, et en particulier per os,

dans le cadre de la stratégie du développement de ces formes et du contrôle des lots industriels. Ces travaux indiquent que, pour une forme pharmaceutique solide conventionnelle pour la voie orale, une vitesse de dissolution du principe actif d'au minimum 80% en 30 min dans un milieu standard (eau distillée ou tampon aqueux) permet d'être assuré qu'il n'y aura pas de problème de bio-disponibilité lié à la cinétique de dissolution, celle-ci n'étant pas limitative. Nous obtenons ainsi une valeur prédictive sans pour autant préjuger des corrélations *in vitro/in vivo* qui ont des applications plus limitées et qui nécessitent des validations supplémentaires. D'autres auteurs [18] ont ainsi défini quatre types de corrélations *in vitro/in vivo* :

- niveau A : relation 11 entre la vitesse de dissolution *in vitro* et la vitesse de dissolution *in vivo* (les équations mathématiques qui décrivent l'une décrivent l'autre);
- niveau B : corrélations par les moments statistiques;
- niveau C : relation point à point;
- niveau D : les moins performantes (temps de désintégration-performances *in vivo*).

La corrélation de niveau A est applicable, la plupart du temps, aux formes à libération prolongée.

Pour les autres formes galéniques orales où ces paramètres de libération-dissolution ne jouent aucun rôle sur l'absorption (surtout si ceux-ci sont inférieurs à 30 min), ces corrélations sont moins importantes.

The EC Guidelines on Bioequivalence Testing [19] énoncent des critères qui évaluent les besoins d'études de bioéquivalence *in vivo*. Pour les formes orales à libération immédiate, il existe six critères d'"éligibilité" aux études de bioéquivalence. Ces critères concernent, entre autres, les médicaments à faible marge thérapeutique ou ayant une pharmacocinétique compliquée (une absorption inférieure à 70%, une fenêtre d'absorption, des cinétiques non linéaires, une élimination présystémique supérieure à 70%) ou encore des propriétés physicochimiques défavorables (faible solubilité, modifications métastables, instabilité, etc.) et des problèmes de bio-disponibilité documentés. Si aucun de ces critères n'est applicable au médicament, un essai de dissolution *in vitro* peut suffire à montrer la bioéquivalence.

Il semble difficile cependant de pouvoir appliquer cet essai à beaucoup de médicaments génériques. Mais il serait souhaitable, comme l'ont fait certains pays, d'établir des listes de produits qui ne requerraient pas d'études de bioéquivalence en fonction des risques thérapeutiques. Il serait alors judicieux de réaliser des cinétiques de dissolution du médicament à tester et de la référence au lieu du respect d'une valeur seuil en temps donné, et cela dans plusieurs milieux sélectionnés judicieusement en fonction du profil du produit.

Il est certain que pour les médicaments à faible marge thérapeutique, présentant des effets thérapeutiques et/ou indésirables dépendant des quantités de principe actif délivrées en fonction du temps dans l'organisme, ou encore présentant des pharmacocinétiques délicates ou variables, il est nécessaire

d'effectuer des études de bioéquivalence, ce qui n'est actuellement pas toujours réalisé pour des questions de coût.

III. L'EVALUATION DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT

A l'heure actuelle, les pays en développement sont de plus en plus désemparés face à la situation de l'approvisionnement en médicaments essentiels. Des centrales d'achats se sont créées au niveau national et fonctionnent souvent selon le principe de l'appel d'offre ouvert.

Cependant, si ce principe permet d'obtenir des médicaments à très bas prix, il présente l'inconvénient de ne pas suffisamment intégrer la notion de qualité du médicament, qui plus est dans un contexte international non uniformément réglementé. Avant de présenter les moyens dont disposent les pays en développement pour l'évaluation des médicaments multisources, il convient dans un premier temps de répertorier les contraintes et les spécificités de ce marché particulier :

- les médicaments essentiels sont souvent constitués de molécules anciennes et par conséquent les dossiers ont été constitués avant les dispositions actuelles;
- tous les pays du globe peuvent répondre aux appels d'offre ouverts;
- une forte proportion de médicaments retrouvés au niveau de ces appels d'offre n'a pas d'AMM dans le pays d'origine, non pas parce que les médicaments sont de qualité insuffisante mais plutôt parce que leurs fabricants travaillent principalement à l'exportation et n'ont pas de stratégie locale de commercialisation de leurs produits ; de plus, un produit peut disposer d'une AMM dans le pays d'origine avec un conditionnement donné (blister de 12 capsules par exemple) alors que les conditionnements utilisés dans les pays en développement ou en situation humanitaire sont des boîtes de 500 ou 1 000 capsules, conditionnement pour lesquels il n'existe généralement pas d'AMM ; le même problème se pose également pour des médicaments commercialisés sous un nom de spécialité et qui n'ont pas d'AMM pour une commercialisation en DCI;
- si certains produits ont tout de même des AMM dans leurs pays d'origine, celles-ci ne sont pas toutes équivalentes d'un pays à l'autre, tant sur un plan technique qu'économique, même en intra-communautaire;
- les attestations d'exportation à partir de l'Europe ne font pas l'objet de procédures uniformes et sûres pour l'importateur;
- la majorité des pays en développement ne dispose pas de laboratoire de contrôle des médicaments;
- l'AMM dans le pays importateur pose également des problèmes, puisque la procédure n'est pas standardisée dans tous les pays en développement, et que les critères ne sont pas toujours suffisamment sélectifs et que l'éloignement géographique ne permet pas toujours de vérifier l'adéquation entre le dossier et les pratiques réelles du fabricant.

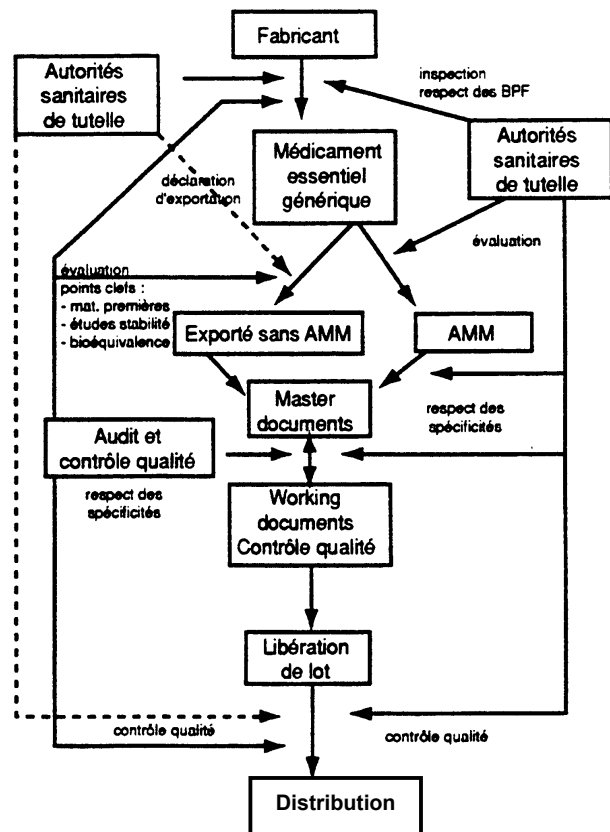
Les moyens dont disposent les pays en développement pour l'évaluation des médicaments sont donc les suivants :

- le contrôle qualité du médicament,

- l'audit du fabricant,
- l'enregistrement du médicament dans le pays de fabrication et dans le pays d'importation.

Ces trois approches présentent chacune des avantages et des inconvénients, mais leur association entraîne une synergie telle qu'il paraît difficilement concevable de les désunir. Il convient de préciser que, pour les médicaments commercialisés en Europe et possédant donc une AMM, le système d'évaluation fonctionne très bien en utilisant conjointement ces trois approches. Si l'on prend l'exemple de la France (mais c'est également le cas dans d'autres pays européens), l'AMM est délivrée par l'Agence du médicament après évaluation du dossier fabricant. Des analyses sont réalisées par la direction des laboratoires et des contrôles à la fois au moment de l'enregistrement et après les prélèvements effectués par l'inspection du fabricant. L'inspection assure le respect des BPF ainsi que la conformité du dossier de lot au référentiel qui est le dossier d'AMM, Si par contre le produit ne possède pas d'AMM, l'Agence du médicament assure le respect des BPF via des inspections et effectue des contrôles qualité. Cependant, la conformité du dossier de lot au référentiel n'est pas inspectée puisqu'il n'existe pas de dossier référentiel officiel comme un dossier d'AMM. Ces deux cas de figure sont schématisés dans la *figure 2*.

Figure 2 - Evaluation de la qualité des médicaments essentiels génériques



Comme nous l'avons vu au chapitre 1.1.3., les médicaments sans AMM fabriqués en Europe ne sont pas suffisamment évalués et c'est à l'importateur de fixer ses règles, chose très difficile pour de nombreux pays en développement.

Cela suppose, pour les acheteurs des pays en développement

d'adopter une démarche pragmatique associant les trois notions de contrôle qualité, audit fabricant et préférence à un produit enregistré dans le pays d'origine ou dans leur propre pays, avec étude du type d'enregistrement, notions elles-mêmes peu ou pas harmonisés en Europe, tout en tenant compte du prix qui est le garant de l'accessibilité aux soins.

1. Intérêts et limites du contrôle qualité

1.1. Intérêts

1.1.1. Mise sous pression du fabricant fournisseur

Le contrôle qualité présente des avantages importants en cas d'appels d'offre ouverts car il permet de lier dans le cahier des charges les conditions de paiement à l'acceptation des lots et d'éliminer les fabricants peu sérieux. L'analyste doit disposer des méthodes d'analyse et des normes de référence du fabricant afin de lever toute ambiguïté sur l'interprétation du résultat. Il est néanmoins capital de garder à l'esprit que le contrôle qualité n'est pas une fin en soi et qu'il peut, s'il est utilisé seul, conduire à de fausses sécurités ou à des rejets irrationnels de médicaments en raison de l'utilisation de méthodes d'analyse non appropriées.

1.1.2. Indicateur intéressant par des marqueurs sélectionnés

Il est préférable de choisir des marqueurs judicieusement établis en fonction des médicaments. Par exemple, le test de dissolution devrait systématiquement être réalisé pour des médicaments présentant a priori des problèmes de dissolution [20]. De même, le dosage des produits de dégradation est d'une importance capitale dans le cas des tétracyclines. Le dosage des substances actives est recommandé pour les antibiotiques et les produits à faibles marges thérapeutiques. Pour les solutés massifs, des recherches d'endotoxines, responsables de la pyrogénicité, donneront des informations plus intéressantes qu'un test de stérilité qui a peu de chances d'être positif.

1.1.3. Vérification de l'adéquation entre le dossier fabricant et la qualité du produit

Associé au dossier fabricant, le contrôle qualité est un des moyens de s'assurer de la conformité du produit au référentiel du fabricant.

1.2. Limites

12.1. Limites des pharmacopées

Les pharmacopées n'ont pas été établies dans l'optique de faire des contrôles qualité de médicaments retrouvés au niveau des appels d'offre internationaux. Les pharmacopées européenne et française regroupent des méthodes de contrôle des matières premières et non des produits finis. Seules la pharmacopée internationale, encore incomplète, l'United State Pharmacopoeia (USP) et la British Pharmacopoeia (BP) décrivent des méthodes d'analyses pour les produits finis, mais elles ne sont pas toujours applicables, les excipients

utilisés pouvant entraîner une perte de la spécificité. Les monographies des produits finis ne comportent pas toutes des essais de dissolution et, quand ils existent, ils ne sont pas toujours discriminants.

1.2.2. Absence du référentiel produit fini pour les contrôles externes

Les méthodes de dosage des médicaments produits finis sont censées avoir été mises au point et validées par le fabricant à l'aide des critères définis par les bonnes pratiques de laboratoire et l'ICH. L'analyste externe du médicament réalisant un contrôle qualité doit en théorie disposer de ce référentiel analytique sous peine de donner des résultats erronés dus au manque de spécificité, de précision ou d'exactitude de la méthode de dosage utilisée.

1.2.3. Qualité de la matière première non évaluée par un contrôle produit fini

La qualité de la matière première ne peut pas être évaluée au vu du contrôle produit fini, exception faite de certaines poudres pour suspensions injectables. En effet, la connaissance du procédé de synthèse est d'une importance considérable dans la vérification de la qualité du principe actif. Plus encore, les monographies des pharmacopées étant basées sur le procédé de synthèse le plus courant, avec donc des impuretés, substances apparentées et produits de dégradation bien définis, un mode de synthèse différent doit faire l'objet d'un contrôle adapté, ce qui n'est pas toujours réalisé.

Le fait de se rapporter à une pharmacopée peut dans ce cas-là entraîner une fausse sécurité avec des conséquences redoutables en termes de santé publique, étant donné la toxicité potentielle des substances apparentées, des produits de dégradation et des impuretés. La pharmacopée européenne 3^e édition précise à la fin des monographies les impuretés et substances apparentées concernées par l'essai. Le contrôle qualité du principe actif doit toujours être associé à un système documentaire précis (DMF, certification de la pharmacopée européenne) ou à un engagement du fabricant assurant l'adéquation entre les essais pharmacopée et la qualité du principe actif.

1.2.4. Stabilité quantifiable sur dossier ou trop tardivement par un retour terrain.

L'analyse d'un médicament au temps T1, à la réception d'une livraison, peut être conforme mais sa stabilité "déficente", surtout dans des conditions de conservation difficiles, ce qui entraîne une perte d'activité avant la date de péremption [21]. Ce type de problème peut survenir en cas de méconnaissance du principe actif acheté auprès d'un fournisseur occasionnel. Les études de stabilité du principe actif et du produit fini, qu'elles soient expérimentales ou bibliographiques, doivent être étayées dans un dossier. De même, l'interaction contenant-contenu, exacerbée dans des conditions tropicales de stockage, ne peut être évaluée que par un dossier.

1.2.5. Fausse sécurité du contrôle microbiologique, notion de libération paramétrique

Tout contrôle qualité d'un médicament produit fini peut donner lieu à des erreurs d'interprétation, notamment en matière de représentativité de l'échantillon par rapport à la taille du lot. Le fabricant doit avoir lui-même défini une procédure de prélèvement basée sur des validations et la taille du lot fabriqué. Ces éléments ne sont pas obligatoirement connus de l'analyste externe et sont d'autant plus cruciaux dans le cas des contrôles microbiologiques des préparations injectables.

Hormis la stérilisation, la stérilité d'un médicament injectable est garantie :

- par l'atmosphère contrôlée régnant dans les box de remplissage et de conditionnement,
- par la validation des opérations de production et de stérilisation.

Cependant, l'essai de stérilité constitue la seule méthode analytique dont puissent disposer les différentes instances amenées à contrôler la qualité des produits. Ce phénomène est en contradiction avec la volonté, à l'heure actuelle, d'évaluer la conformité de l'état stérile d'après les paramètres de production et de validation du procédé (libération de lot paramétrique) [22].

12.6. Difficultés de mise en œuvre du test de recherche des pyrogènes, problème de validation avec le LAL

Le test de recherche des pyrogènes décrit dans la pharmacopée est réalisé chez le lapin. La différence de température avant et après administration du médicament injectable est le paramètre déterminant la présence ou l'absence de pyrogènes. Cela nécessite de disposer d'une animalerie et de répondre ainsi à de nombreuses contraintes réglementaires et structurelles. La recherche d'endotoxines sur cellules (LAL) est une alternative possible, mais cette méthode prometteuse présente encore à l'heure actuelle quelques contraintes :

- nécessité de valider à chaque manipulation sur un nouveau médicament avec les problèmes posés par l'absence du référentiel du fabricant,
- absence de corrélation entre le test LAL et la recherche chez le lapin pour de nombreux produits.

La pharmacopée européenne ne dispose que d'une seule monographie (l'eau) préconisant le test LAL en lieu et place de la recherche des pyrogènes.

Pour résumer les principales limites du contrôle qualité seul, " la qualité ne se contrôle pas, elle se fabrique ".

2. Intérêts et limites d'un audit fabricant

L'audit du fabricant présente des objectifs différents selon l'environnement réglementaire du médicament et du fabricant. Si le médicament dispose d'une AMM dans le pays d'origine qui lui-même possède un haut niveau d'évaluation et d'inspection, l'audit du fabricant est moins important et doit être organisé différemment que dans le cas où celui-ci ne dépose pas d'AMM dans son pays d'origine.

Normalement, dans le cadre des référentiels type BPF/ISO, l'audit est réalisé une fois le contrat convenu. Sa réalisation est prévue dans les contrats (chapitre 7 des BPF) et permet de s'assurer que les dispositions qualité du fournisseur donnent le niveau de confiance escompté en la réalisation de produits conformes au prototype déposé. Cependant, cette démarche est plus difficile à mettre en œuvre dans le cadre de la sélection de fournisseurs au cours d'un appel d'offre international. Il est alors préférable de réaliser l'audit avant la sélection du fournisseur et d'en retirer des informations concernant à la fois le fabricant et le médicament si celui-ci n'a pas fait l'objet d'un dépôt d'AMM dans son pays d'origine. Les objectifs de l'audit sortent alors des référentiels ISO/BPF pour devenir un outil participant à la sélection des médicaments et des fabricants. De nombreux travaux [23,24] font état de procédures impliquant les référentiels ISOBPF, mais cela n'est valable que dans un contexte d'échange présentant la même organisation.

Il est important à ce niveau d'introduire les notions d'établissement pharmaceutique et de responsabilité pharmaceutique. La directive 75/319/CEE définit, dans son article 22, les responsabilités de la personne qualifiée (qui en France est obligatoirement un pharmacien) qui recouvrent la fabrication, la libération et le rappel des médicaments. Selon les BPF [25], la définition du fabricant est la suivante : " titulaire de l'autorisation de fabrication mentionnée à l'article L.598 du code de la santé publique ". L'article L. 598 du CSP stipule que " l'ouverture d'un établissement pharmaceutique est subordonnée à une autorisation délivrée par l'Agence du médicament lorsqu'il s'agit d'un établissement pharmaceutique se livrant à la fabrication, l'exploitation ou à l'importation des médicaments ". Selon les BPF, on entend par fabrication " toutes les opérations concernant l'achat des matières premières, des articles de conditionnement, la production, le contrôle de la qualité, la libération des lots ainsi que les contrôles correspondants ", et par production " toutes les opérations concernant la préparation d'un médicament, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement et le conditionnement jusqu'à l'obtention du produit fini ". Selon le CSP (article R. 5143) l'étiquetage comporte, entre autres, le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit et, lorsque celle-ci ne fabrique pas le médicament ou le produit, le nom et l'adresse du fabricant. Les étiquettes ne peuvent mentionner en France à l'heure actuelle que l'exploitant, puisque celui-ci est considéré comme fabricant, mais cette tendance risque de s'inverser dans un futur proche.

Toutes ces considérations sont adaptées à des échanges entre pays ayant un même niveau réglementaire et permettent la définition des responsabilités lors de la circulation des produits, c'est-à-dire le " contrat de fourniture " (*supply agreement*) [26] signé entre chaque entité légale au sein d'un groupe ou entre différents groupes. Cependant, cette réglementation n'est pas adaptée à la circulation des médicaments vers les pays en développement puisque le référentiel médicament (dossier d'AMM) n'existe souvent pas et ampute les fonctions du pharmacien responsable. Au contraire, ces procédures très codifiées et adaptées au "monde occidental" permettent à certains fabricants peu scrupuleux de jouer sur les notions de fabricant, fabrication, libération de lot et ainsi de leurrer les pays en développement. De plus, la responsabilité pharmaceutique est subordonnée à un système d'inspection permettant de garantir son respect.

Il serait donc souhaitable que les pays européens représentés par les autorités de tutelle étendent leur responsabilité à tous les médicaments fabriqués sur le continent. Ce n'est qu'à cette condition que la responsabilité pharmaceutique du fabricant sera engagée.

2.1. Intérêts de l'audit du fabricant

2.1.1. Contact direct avec les fournisseurs

L'audit du fabricant est le seul moyen de vérifier une relation contractuelle client-fournisseur au sens ISO du terme et de s'assurer du respect du cahier des charges. L'audit peut également être une des premières étapes de l'agrément du couple médicament-fournisseur dans le cas où le médicament ne possède pas d'AMM.

2.1.2. Visualisation du respect des BPF

Seul l'audit fabricant est à même de pouvoir fournir tous les renseignements sur le système qualité de l'entreprise. Au cours de l'audit, les thèmes suivants, ayant un retentissement important sur la qualité des médicaments, sont abordés [27] :

- organigramme et définitions de fonction, en particulier la personne qualifiée, les responsables contrôle qualité et assurance qualité,
- la formation du personnel, l'hygiène,
- l'organisation des locaux, le respect des flux personnels et matières,
- les procédures et instructions opératoires,
- le système documentaire et en particulier le dossier de lot,
- l'achat des matières premières,
- la prévention des contaminations croisées,
- l'environnement (température, humidité, ventilation, atmosphère contrôlée),
- les opérations de validation des process,
- la libération et la traçabilité des lots.

Les autorités de tutelle délivrent toutes à l'heure actuelle des certificats BPF sans pour autant assurer l'adéquation de la qualité au système documentaire des produits sans AMM et

destinés à l'exportation. De plus, un certificat BPF peut ne concerner que des activités partielles : publicité, information, pharmacovigilance, suivi et rappel de lot, etc., et de ce fait créer une confusion entre vrai fabricant et distributeur sous sa marque.

2.1.3. Adéquation du médicament avec le référentiel

Le certificat BPF ne prouve malheureusement pas à l'heure actuelle l'adéquation du médicament avec le référentiel du fabricant quand celui-ci n'a pas déposé d'AMM dans le pays d'origine. Il est impératif quand le fabricant enregistre un médicament dans un pays que cette adéquation soit évaluée par un audit, puisqu'il est difficile pour le moment de compter sur les autorités de tutelle du pays d'origine. L'examen doit porter à la fois sur la fabrication en général, mais aussi sur les produits (études de stabilité, sources d'approvisionnement en matières premières, etc.), afin de montrer l'adéquation entre le dossier d'enregistrement du médicament et les pratiques réelles du fabricant.

2.2. Limites

2.2.1. Temps, formation, coût

Etant donné le nombre important de fabricants répondant aux appels d'offre internationaux, les audits systématiques et répétés sont une contrainte très importante en matière de temps. De plus, il peut être facile pour un fabricant de dissimuler ses points faibles pendant l'audit et de tromper l'auditeur si celui-ci n'est pas suffisamment formé aux techniques. Enfin, la notion de coût est également à prendre en compte.

2.2.2. Distance géographique entre le client et le fournisseur

Cette donnée ne facilite pas les relations de confiance client-fournisseur.

2.2.3. Examen ponctuel

Pour être efficace, un audit ne doit pas être un examen ponctuel mais au contraire un processus dynamique et donc en perpétuelle évolution. Un rapport doit faire suite à chaque audit et les corrections doivent pouvoir être évaluées à tout moment. De même, une non-conformité relevée par le client doit entraîner sur le champ un audit fournisseur, chose difficilement réalisable au vu des contraintes déjà exposées précédemment.

3. Intérêts et limites de l'enregistrement des médicaments multisources

Il faut donc distinguer l'enregistrement dans le pays de fabrication et celui dans le pays d'importation qui peuvent cependant être très complémentaires. Les intérêts sont d'ailleurs communs aux deux types d'enregistrement.

3.1. Intérêts

3.1.1. Données sur les stabilités

Les études de stabilité menées selon les recommandations de l'ICH3 (en temps réel et accélérées) ne peuvent être évaluées qu'avec un dossier complété par l'audit du fabricant.

3.1.2. Données sur les méthodes d'analyses

Ces données sont impératives pour effectuer un contrôle à réception (problème de validation).

3.1.3. Données sur les matières premières

Les autorités de tutelle du pays disposent ainsi du procédé de fabrication du principe actif, de l'engagement du fabricant et peuvent rationnellement évaluer les médicaments en tenant compte du paramètre matière première. Il est à noter que le contrôle qualité ne permet de doser ou de caractériser que ce qu'on recherche. Cette connaissance de la matière première est un facteur capital de santé publique, tant sur le plan de la qualité que du coût, puisqu'en moyenne la part de la matière première peut représenter plus de 50% du prix de revient industriel du médicament générique.

3.1.4. Données sur les études *in vivo*

Les données d'efficacité et de sécurité doivent obligatoirement être évaluées par un dossier bibliographique du médicament.

3.2. Limites

3.2.1. Absence de référentiel commun aux pays en développement

Les pays en développement devraient s'accorder sur le contenu d'un dossier d'enregistrement et peut-être la possibilité d'un enregistrement commun pour plusieurs pays dans une zone géographique donnée, ce qui aurait comme avantage de diminuer les contraintes administratives et financières des fabricants, qui pourraient alors se concentrer davantage sur la notion de qualité, car, encore une fois, l'élément prix est prépondérant dans les appels d'offre internationaux.

3.2.2. Fonctionnement avec des matières premières multisources

Le marché actuel des génériques pour les pays en développement ou les organisations humanitaires fonctionne la plupart du temps avec des matières premières multisources. Cette diversité pose un problème pour les appels d'offre internationaux, qui n'intègrent pas toujours suffisamment les paramètres de qualité des matières premières dans les critères de choix.

3.2.3. Exploitation des études de stabilité et *in vivo*

Les études de stabilité et *in vivo* sont par conséquent inexploitable. En effet, ces études sont toutes deux dépendantes de la qualité de la matière première et tout changement remet en question leur fiabilité.

3.2.4. Absence d'inspection de la conformité aux référentiels du dossier

Les pays "riches" se sont accordés sur la reconnaissance mutuelle des inspections via la convention PIC (pharmaceutical Inspection Convention), en application depuis mars 1971. Selon la convention, lors de l'importation d'un produit, le pays importateur demande un rapport d'inspection au pays où le produit a été fabriqué, le pays importateur ayant l'obligation d'accepter les conclusions du rapport d'inspection. Cependant, il conserve la décision finale d'acceptation du produit ou des contrôles à réception. Malheureusement, aucun des pays en développement n'a la possibilité, à l'heure actuelle, d'adhérer à cette convention.

3.2.5. Evaluation longue entraînant un manque de flexibilité

Pour exemple, la durée moyenne d'évaluation d'un dossier était en France de 200 à 220 jours en 1995.

3.2.6. Absence des garanties de qualité en Europe pour les médicaments sans AMM

A l'heure actuelle, les médicaments essentiels génériques fabriqués en Europe pour les pays en développement ou les organismes d'aide humanitaire n'ont pas tous d'AMM, et bon nombre ne font l'objet que de déclarations d'exportation. Les médicaments exportés ne sont donc pas évalués comme ceux disposant d'une AMM, ce qui entraîne une confusion pour les importateurs et un laxisme potentiel pour les fabricants. Il faudrait au moins que les fabricants déposent au niveau des autorités sanitaires de tutelle un dossier pharmaceutique indiquant les paramètres importants en matière de qualité (matières premières, études de stabilité et de bioéquivalence) et qu'ils puissent être inspectés sur cette base.

IV. PROPOSITION DE STRATEGIE

La première démarche serait d'éviter les appels d'offre ouverts, même avec un cahier des charges drastique, et préférer les appels d'offre restreints à une liste de fournisseurs agréés, via le triptyque audit-AMM pour le produit (pays d'origine ou à l'importation)-contrôle qualité.

1 . Audit systématique du fabricant

1.1. Audit effectif selon le référentiel des BPF

12. Audit documentaire via un site *Master File*

- Organigrammes.

- Fiches de fonction de la direction et des responsables de département

- Plans des locaux avec flux, classes.
- Description des traitements de l'eau et de l'air.
- Procédures critiques (libération de lot, nettoyage, validation de la stérilisation, rappel de lot, etc.).
- Liste des opérations de fabrication avec matériel utilisé et de contrôle.

2. Enregistrement dans le pays d'origine et à l'importation

Il est nécessaire d'insister sur le développement des reconnaissances mutuelles des enregistrements et inspections (simplification des procédures). De plus, tout fabricant, qui ne désire pas pour diverses raisons demander d'AMM dans son pays d'origine, devrait néanmoins y déposer un dossier qui serait évalué, comprenant par exemple :

- la partie II du dossier d'AMM : qualité de la matière première avec incitation à ne disposer que des matières premières avec DMF déposé dans pays reconnu ou certifié selon procédure de la pharmacopée européenne ; donner ainsi trois sources potentielles de matières premières certifiées ; en cas d'absence de certification officielle, donner les spécificités techniques et l'engagement du fabricant garantissant l'adéquation de la qualité de la matière première à la monographie de la pharmacopée choisie comme référence ; formule de fabrication et obligation de déclaration en cas de changement ; description de la fabrication et obligation de déclaration en cas de changement ; études de stabilité tropicalisées selon ICH3, pour les produits finis ;
- étude de tolérance ou d'acceptabilité si le produit n'a jamais été administré dans cette formulation.

Le pays où le produit est importé doit également disposer de ce dossier, avec en plus selon ses propres critères les informations suivantes :

- bioéquivalence si nécessaire, ou le cas échéant essais de dissolution,
- bibliographie au sujet des indications prévues,
- pas de nouvelles indications autres que celles prévues par la spécialité originelle, sauf en cas de démonstration par essais cliniques,
- information médicale,
- étiquetage,
- échantillons.

Pour simplifier, le pays exportateur doit pouvoir garantir la qualité au sens large des médicaments, même si ceux-ci n'ont pas d'AMM, en évaluant le dossier type partie II et en inspectant le fabricant sur cette base. Le pays importateur évalue quant à lui selon ses propres critères la sécurité et l'efficacité, le plus souvent par des études bibliographiques pour des médicaments essentiels génériques, ainsi que les indications et l'information destinée aux prescripteurs. Ce partage des tâches permet d'impliquer et de responsabiliser les différents partenaires.

3. Contrôle qualité au moment de l'enregistrement

Une fois le produit enregistré, le contrôle qualité est réalisé de façon plus aléatoire et associé à un audit ou une inspection pour éviter toute dérive de qualité. Le contrôle qualité joue alors pleinement son rôle d'outil dans l'évaluation de la qualité des médicaments.

4. Reconnaissance mutuelle des inspections

Il est nécessaire que les inspections des autorités de tutelle des pays où se situent les fabricants puissent assurer la conformité des produits aux référentiels. Il ne paraît pas envisageable que les inspecteurs des pays en développement ou les associations humanitaires fassent ce travail. Il faut donc favoriser l'entrée des pays en développement dans la convention PIC. De même, l'OMS effectue des recommandations mais n'est dotée d'aucun moyen de contrôle et de répression.

*
**

Au vu de toutes ces considérations, il convient donc de replacer le contrôle qualité comme l'un des outils de l'évaluation globale de la qualité des médicaments. Celle-ci passe obligatoirement par l'association de l'audit fabricant, de la connaissance du dossier technique et pharmaceutique du médicament, et *in fine* d'un contrôle qualité se rapportant aux données du référentiel.

Cette approche est la seule qui puisse à l'heure actuelle garantir la réalité de la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Cependant, cette démarche a un coût et nécessite que la mise en concurrence lors des approvisionnements soit faite sur un panel de fournisseurs déjà sélectionnés par une procédure d'agrément et non par appels d'offre ouverts. De plus, la responsabilité pharmaceutique des fabricants doit être effective et impliquer davantage les autorités de tutelle qui doivent garantir la qualité de tous les médicaments exportés d'Europe.

Cette stratégie, difficile à mettre en place à court terme, permettra de standardiser et de rationaliser la qualité des médicaments lors de l'approvisionnement des pays en développement

REFERENCES

1. L'utilisation des médicaments essentiels, 6 rapport du comité OMS d'experts. - OMS, Série de rapports techniques, 850.
2. La situation pharmaceutique dans le monde. OMS, Genève, 1990.
3. Code de la santé publique, code de la famille et de l'aide sociale. - Dalloz, Paris, 1995.
4. 34^e rapport du comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. - OMS, Genève.
5. Les échanges de médicaments entre pays européens et pays en développement : efficacité de systèmes de régulation, problèmes et perspectives. - Enquête menée par Pimed, Remed et Wemos sous l'égide de la commission européenne (DG VIII), ministère français de la coopération, mars 1996.
6. JUILLET Y.- Nouvelles dispositions sur l'importation et l'exportation des médicaments. - *STP Pharma Prat.*, 5, 374-377, 1995.

7. ICH Harmonized Tripartite Guideline, - International Conference of Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
8. JOSSIN A. - Pratique du DMF en France et perspectives dans l'Europe communautaire. - *STP Pharma*, 1, 478-482, 1991.
9. LANET J. - La responsabilité pharmaceutique. - *STP Pharma Prat.*, 5, 378-382, 1995.
10. GIRON D. - Influence de la qualité des matières premières sur la vitesse de dissolution et la bio-disponibilité. - *STP Pharma*, 4, 330-340, 1988.
11. THE VENIN M. - Problèmes toxicologiques posés par la qualité des matières premières. - *STP Pharma*, 4, 341-345, 1988.
12. LALOGUE M., CHULIA D., GUILLEMOTEAU J.Y. et VERAÏN A. - Incidence de l'origine des matières premières sur leurs qualités pharmaceutiques. - *STP Pharma*, 4, 319-324, 1988.
13. RABIAN J. - Problèmes analytiques liés à la qualité des matières premières. - *STP Pharma*, 4, 237-241, 1988.
14. La procédure de certification de conformité à la Pharmacopée européenne. - *Pharmeuropa*, 7, 2, juin 1995.
15. PELLERIN F. - Le suivi des matières premières de l'origine à l'emploi. - *STP Pharma Prat.* 5, 387-393, 1995.
16. JAMINET E - bio-disponibilité des médicaments et équivalence générique. - *Labo-Pharma Prob. Tech.*, n° 294, janvier 1980.
17. Les essais de dissolution des formes solides pour voie orale. Mise au point biopharmaceutique et relations avec la bio-disponibilité. Rapport d'une commission *SFSTP*. - *STP Pharma Prat.*, 2, 500-506, 1992.
18. AIACHE J.M. et BEYSSAC E. - Corrélations *in vitro-in vivo* : rêve ou réalité. - *STP Pharma*, 6, 678-685, 1990.
19. Note for Guidance. Investigation of bioavailability and bioequivalence. - Commission of the European Communities. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), III/54/89, 1991.
20. ABELLI C. - Génériques humanitaires : intérêts et limites des cinétiques de dissolution dans le contrôle qualité des gélules. Application à la tétracycline et à l'indométacine. - Thèse doctorat pharmacie, Université Clermont-Ferrand, 1996.
21. PIOT S. - Médicament essentiel multisources : étude de stabilité en conditions réelles. - Thèse doctorat pharmacie, Université Clermont-Ferrand, 1997.
22. MELE R - Vers l'introduction de la libération paramétrique dans la pharmacopée européenne. - *STP Pharma PraL*, 6, 85-88, 1996
23. RIDOLPHI-REBHUN S. - Certification de la qualité des médicaments. Etude de deux approches : le système OMS et la certification ISO. - Thèse doctorat pharmacie, Université de Strasbourg, 1995.
24. LE HIR A. - Normes ISO 9000 et BPF. - *STP Pharma Prat.*, 3, 388-395, 1993.
25. Bonnes pratiques de fabrication, juin 1995. - Agence du médicament et ministère de la santé publique et de l'assurance maladie, Direction des Journaux officiels.
26. NOUALHAC H. - Responsabilité pharmaceutique dans les échanges internationaux : principe et vécu. - *STP Pharma Prat.*, 5, 383-386, 1995.
27. 32 rapport du comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques. - OMS, Genève.

PUB MICROMERITICS