



HAL
open science

Directive ICH Q3D : maîtrise des impuretés élémentaires potentiellement présentes dans les produits pharmaceutiques : application chez un sous-traitant pharmaceutique

Emma Guillaume

► To cite this version:

Emma Guillaume. Directive ICH Q3D : maîtrise des impuretés élémentaires potentiellement présentes dans les produits pharmaceutiques : application chez un sous-traitant pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297884

HAL Id: hal-03297884

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297884v1>

Submitted on 8 Jan 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2019

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 8 mars 2019 sur un sujet dédié à :

Directive ICH Q3D
Maitrise des impuretés élémentaires potentiellement présentes dans les
produits pharmaceutiques :
Application chez un sous-traitant pharmaceutique

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Emma GUILLAUME

née le 27 septembre 1993

Membres du Jury

Président :	M. Igor CLAROT,	Professeur des Universités à la faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Mme Juliette MEZIERE GILLES,	Pharmacien
	Mme Ariane BOUDIER,	Maitre de Conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy
	M. Thomas BAUM,	Pharmacien

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référent dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Dominique DECOLIN

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie

Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

****Disciplines du Conseil National des Universités :***

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens à remercier ma directrice de thèse, Madame Juliette MEZIERE GILLES, pour avoir accepté d'encadrer ce travail, pour sa disponibilité et son aide précieuse, et tout le temps qu'elle a pu me consacrer. J'ai particulièrement apprécié son écoute et ses qualités humaines.

Je souhaite également remercier Madame Ariane BOUDIER, Maître de Conférences et co-directrice de cette thèse, pour le temps qu'elle m'a accordé, son savoir et ses conseils enrichissants qu'elle a su m'apporter lors de ses relectures.

Merci à Monsieur Igor CLAROT, Professeur des Universités, pour me faire l'honneur de présider cette thèse.

Je tiens aussi à remercier chaleureusement Monsieur Thomas BAUM, Pharmacien du Centre Hospitalier de Lunéville, pour sa présence parmi les membres de mon jury.

A toute l'équipe de Delpharm Gaillard, Merci pour votre accueil chaleureux, vos précieux conseils, et votre bonne humeur qui m'ont permis de progresser et m'épanouir.

A mes copines de la fac Alissa, Claire, Laura, Margaux, Mélanie, Pauline et Valentine pour le soutien que l'on s'est apporté pendant les études et tous les bons moments qu'on a pu partager ensemble.

A mes amis médecins (qui a dit que les médecins et les pharmaciens ne s'entendaient pas ?!) à mes "Copains de VEV", à Marine et Clémence, pour votre joie de vivre et votre soutien.

A Marie, ma complice, celle à qui je peux tout raconter malgré la distance, merci pour tous les moments que l'on partage depuis maintenant près de 15 ans.

A ma Nounou, qui comme une deuxième maman a su me chouchouter et m'encourager pendant toute la durée de mes études (et même avant !), et notamment grâce à ses bons petits gâteaux...

A mon frère Aurélien, pour toutes ces années où tu m'as fait dire « *Mais Aurélien...arrête de m'embêter !* », mais surtout pour le soutien que tu as su m'apporter, et enfin ton courage qui est aujourd'hui un modèle à suivre pour moi.

A toi Clément, mon cat, pour ton soutien, ton amour et surtout ta patience pendant les périodes de « stress ». Merci pour tes bons petits plats, tes surprises et toutes les petites attentions à mon égard.

A toute ma famille qui a su m'encourager pendant toute la durée de mes études.

Je voudrais dédier tout particulièrement cette thèse :

A mes parents,

Pendant toutes mes études, vous avez toujours su m'encourager et m'aider. Merci pour votre soutien, votre patience et toutes vos attentions. Vous m'avez donné toutes les chances pour réussir et si je suis là aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à vous, et je ne sais comment vous en remercier...

A Mamie et Papy qui seraient, j'en suis sûre, très fiers de moi.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES TABLEAUX.....	8
INTRODUCTION.....	10
PARTIE I : ELABORATION DE LA DIRECTIVE ICH Q3D.....	12
I. International Conference on Harmonisation	13
1. Les missions de l'ICH.....	13
2. Les membres de l'ICH	13
3. Les Directives de l'ICH	14
II. Contexte de la mise en place de l'ICH Q3D	15
1. Contexte historique et réglementaire	15
• Le test des métaux lourds	15
• La Directive Européenne EMEA/CHMP/SWP/4446/2000	17
• Implémentation de l'ICH Q3D.....	18
2. Portée et objectifs de la Directive ICH Q3D	20
• Portée.....	20
• Objectifs	21
3. Impact sur les dossiers d'AMM.....	21
III. Les impuretés élémentaires concernées par la Directive.....	23
1. Classification des 24 éléments	23
2. Impact des impuretés élémentaires sur la santé humaine	26
• Arsenic	26
• Plomb	26
• Cadmium.....	27
• Mercure	27
• Impact sur la santé humaine des impuretés élémentaires des classes 2 et 3	28
3. Etablissement des EJA.....	32

PARTIE II : OUTILS PERMETTANT LA MISE EN CONFORMITE DE LA DIRECTIVE ICH Q3D	33
I. Evaluation du risque potentiel des impuretés élémentaires présentes dans le produit pharmaceutique	34
1. Principe de l'évaluation des risques ICH Q9	34
• La gestion des risques	34
• La gestion des risques appliquée à l'ICH Q3D	36
2. Principales sources d'impuretés élémentaires	37
II. La méthodologie analytique de recherche des impuretés élémentaires	39
1. Spectroscopie atomique optique	39
• Histoire de la spectroscopie optique.....	39
• Spectrométrie d'absorption atomique	42
• Spectrométrie d'émission atomique	44
2. La spectrométrie à plasma à couplage inductif :	45
• ICP AES (ou ICP OES).....	46
• ICP MS	46
• Comparaison entre ICP-MS et ICP-AES	48
3. La préparation des échantillons	48
III. Les approches possibles d'établissement des concentrations en impuretés élémentaires dans les produits finis.....	49
1. Approche composant	49
2. Approche produit fini.....	50
IV. Calcul des teneurs en impuretés élémentaires	52
1. Différentes options de calcul	52
2. Exemple de calcul par les 4 options.....	54
• Option 1	55
• Option 2a.....	55
• Option 2b.....	56
• Option 3.....	58
• Choix de l'option de calcul	59
V. Stratégie de maîtrise des éléments potentiellement présents dans les produits pharmaceutiques.....	60
VI. Gestion des changements.....	62

1.	Généralités	62
2.	Les grandes étapes du <i>change control</i>	63
3.	Impact des changements sur l'analyse de risques ICH Q3D	64
VII.	Limites de la mise en conformité de la Directive ICH Q3D	65
1.	Contexte économique.....	65
2.	Impact de l'ICH Q3D dans différents services	66
3.	Limites de la Directive.....	66
PARTIE III : MISE EN CONFORMITE A L'ICH Q3D CHEZ UN SOUS-TRAITANT PHARMACEUTIQUE.....		67
I.	Présentation de Delpharm	68
1.	Delpharm Groupe.....	68
2.	Delpharm Gaillard	68
3.	La sous-traitance	68
	• Généralités.....	68
	• Sous-traitance et ICH Q3D	70
II.	Méthodologie et outils utilisés chez Delpharm	71
1.	Approche Delpharm.....	71
2.	Compilation des données fournisseurs.....	71
	• Base de données Matières Premières fournisseurs.....	72
3.	Sous-traitant analytique	73
4.	Calcul des concentrations en impuretés élémentaires.....	73
5.	Analyses de risques.....	76
III.	Résultats obtenus	79
1.	Compilation des données ICH Q3D des matières premières.....	79
2.	Analyses de risques.....	80
	• Analyses de risques équipements, utilités et articles de conditionnement.....	80
	• Rédaction des analyses de risques PF avec les données matières premières ...	81
IV.	Mise en conformité.....	86
1.	La mise en place d'actions supplémentaires de contrôle.....	86
2.	Change control	87

V. Limites rencontrées lors de la mise en conformité à l'ICH Q3D.....	89
CONCLUSION.....	91
BIBLIOGRAPHIE.....	93
GLOSSAIRE.....	99
ANNEXES.....	101

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

API : *Active Pharmaceutical Ingredient* (Principe actif pharmaceutique)

CAPA: *Corrective Action and Preventive Action* (Action Corrective et Préventive)

CIRC : Centre International de Recherche contre le Cancer

CMEO : Concentration Minimale avec Effet Observé

CSEO : Concentration Sans Effet Observé

EDQM : *European Directorate for the Quality of Medicines and healthcare* (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé)

EJA : Exposition Journalière Admissible (*Permitted Daily Exposure* ou PDE en Anglais)

ICH : *International Council for Harmonisation* (Conseil International d'Harmonisation)

ICP AES : *Inductively Coupled Plasma - Atomic Emission Spectrometry* (Spectrométrie d'émission atomique couplée à un plasma inductif)

ICP MS : *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry* (Spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif)

ICP OES : *Inductively Coupled Plasma - Optical Emission Spectrometry* (Spectrométrie d'émission optique couplée à un plasma inductif)

IPC : *In Process Control* (Contrôle en cours de fabrication)

IE : Impureté Élémentaire

JP : *Japanese Pharmacopeia* (Pharmacopée Japonaise)

OTC : *Over The Counter medicines* (Médicament en vente libre)

PDE : *Permitted Daily Exposure* (EJA en Français)

PF : Produit Fini

Ph. Eur : Pharmacopée Européenne

Ppm : Partie Par Million

Ppb : *Part per billion* (Partie par milliard en Français)

USP : *United States Pharmacopeia* (Pharmacopée Américaine)

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Comparaison des pourcentages de recouvrement des impuretés élémentaires : Test des métaux lourds (USP) vs ICP-MS (Lewen, N., Mathew, S., Schenkenberger, M. et al., 2004).....	16
Figure 2: Dates clés de l'implémentation de l'ICH Q3D	20
Figure 3: Principe général de la gestion des risques (Canada Santé, 2016b).....	35
Figure 4: Sources potentielles d'impuretés élémentaires dans un médicament.....	37
Figure 5: Etude de Newton sur la dispersion de la lumière (Physique-appliquée.net, n.d.)	40
Figure 6: Principes d'absorption et d'émission	40
Figure 7: Expériences de Kirchhoff et Bunsen (PG Astronomie, n.d.).....	41
Figure 8: Schéma de la spectrométrie par absorption atomique	42
Figure 9: Schéma de la spectroscopie d'émission atomique	44
Figure 10: Schéma d'une torche à plasma (Université Virtuelle Environnement et Développement durable, 2008)	46
Figure 11: Schéma de l'ICP OES	46
Figure 12: Schéma de l'ICP MS (Evans Analytical Group, 2018).....	46
Figure 13: Schéma de l'ICP MS (Université Virtuelle Environnement et Développement durable, 2008).....	47
Figure 14: Sources d'impuretés élémentaires à considérer dans l'analyse de risques par l'approche composant	49
Figure 15: Sources potentielles à considérer dans l'analyse de risques par l'approche produit fini	50
Figure 16: Diagramme d'Ishikawa ou 5M.....	62
Figure 17: Déroulement du processus de change control	63
Figure 18: Processus de change control avec impact sur l'ICH Q3D	64
Figure 19: Représentation schématique du Toll service	69
Figure 20: Représentation schématique du Full service.....	69
Figure 21: Processus suivi par Delpharm pour la réalisation des analyses de risques sur les équipements, fluides et articles de conditionnement.....	77

Figure 22: Processus suivi par Delpharm depuis la compilation des données sur les matières premières jusqu'à la conclusion sur la conformité ou non à l'ICH Q3D du produit fini.....	78
Figure 23: Répartition des données ICH Q3D des matières premières.....	79
Figure 24: Conclusions sur la conformité des produits finis à l'ICH Q3D.....	85

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Comparaison des différentes réglementations portant sur les impuretés élémentaires.....	19
Tableau II: Exemple proposé par l'EDQM de tableau récapitulatif pouvant être ajouté à la section 3.2.S.3.2 du dossier d'AMM (EDQM, 2018a).....	22
Tableau III: Tableau périodique incluant la classification des impuretés élémentaires (Beltramo JL, 2016)	24
Tableau IV: Prise en compte des impuretés élémentaires dans les analyses de risques en fonction de leur classification	25
Tableau V: Principales toxicités des impuretés élémentaires de classes 2A, 2B et 3	29
Tableau VI: Avantages et inconvénients des deux approches de l'ICH Q3D	51
Tableau VII: Composition du médicament X	54
Tableau VIII: Résultats ICH Q3D de la classe 1 par composant (en ppm)	54
Tableau IX: Résultats obtenus sur les impuretés élémentaires de la classe 1 sur le médicament X par l'option 1	55
Tableau X: Résultats obtenus sur les impuretés élémentaires de la classe 1 sur le médicament X par l'option 2A	56
Tableau XI: Extrait du tableau de la Directive reprenant les expositions journalières admissibles pour les impuretés élémentaires en fonction de la voie d'administration du médicament	57
Tableau XII: Résultats obtenus sur les impuretés élémentaires de la classe 1 pour le médicament X par l'option 2B.....	57
Tableau XIII: Résultats d'analyses des impuretés élémentaires (en ppm) sur 3 lots de produit fini	58
Tableau XIV: Résultats obtenus sur les impuretés élémentaires de la classe 1 sur le médicament X par l'option 3	58
Tableau XV : Actions supplémentaires en fonction de la conclusion de l'analyse de risques .	61
Tableau XVI: Comparaison des coûts entre les deux approches de l'ICH Q3D.....	65
Tableau XVII: Informations générales et composition du médicament Y.....	74

Tableau XVIII: Impuretés élémentaires de chaque composant (en ppm)	74
Tableau XIX: Teneurs en impuretés élémentaires (ppm) par matière première en fonction de la dose journalière considérée à 10g par jour	75
Tableau XX: Teneurs en impuretés élémentaires (ppm) par matière première en fonction de la prise maximum journalière du médicament	75
Tableau XXI: Teneurs en impuretés élémentaires (ppm) par matière première en fonction de la prise maximum journalière de chaque composant	75
Tableau XXII: Total des concentrations en impuretés élémentaires (ppm) contenues dans le produit fini, à comparer à l'EJA.....	75
Tableau XXIII: Composition du médicament.....	81
Tableau XXIV: Sources des données ICH Q3D et classes d'éléments à considérer dans l'analyse de risques par matière première.....	82
Tableau XXV: Eléments à considérer dans l'analyse de risques.....	83
Tableau XXVI: Exemple du tableau récapitulatif de l'analyse de risques	84
Tableau XXVII: Mise à jour à réaliser en cas de nouvelles données ICH Q3D pour une matière première.....	88

INTRODUCTION

Les industries pharmaceutiques ont toutes pour objectif de fabriquer des médicaments de qualité, sûrs et efficaces. Les autorités réglementaires doivent s'en assurer, et pour cela, les contaminants potentiellement toxiques pour l'Homme font partie des éléments à surveiller. Ils doivent être identifiés et des limites supérieures admissibles pour les patients doivent être définies. Les impuretés élémentaires (inorganiques) font partie de ces contaminants à contrôler.

Les années 2016 et 2017 ont marqué l'industrie pharmaceutique par la mise en application d'une nouvelle Directive ICH (*International Council for Harmonisation*) sur les potentielles impuretés élémentaires contenues dans les médicaments. La plupart de ces éléments ne fournissent aucun bénéfice thérapeutique pour les patients et peuvent être toxiques même à faible concentration.

Pour la sécurité des patients, les impuretés élémentaires présentes dans les médicaments ne doivent pas dépasser un certain seuil de toxicité.

Il existe plusieurs sources pouvant contribuer à la présence d'impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques finis. Certains éléments sont ajoutés intentionnellement lors de la production comme réactifs ou catalyseurs, d'autres impuretés élémentaires peuvent provenir des matières premières, des fluides, des équipements utilisés en production, ou des contenants et systèmes de fermeture. La Directive ICH Q3D¹ préconise une réflexion sur ces éléments, axée sur une analyse de risques afin d'évaluer la potentielle toxicité de ces impuretés élémentaires et de limiter leur présence dans le produit fini pharmaceutique.

A partir de Juin 2016, tous les nouveaux produits finis pharmaceutiques doivent être en conformité avec cette Directive pour pouvoir obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour les produits déjà présents sur le marché, la date de mise en application a été fixée à Décembre 2017.

24 impuretés sont concernées par cette nouvelle réglementation. Elles sont classées en 4 classes différentes en fonction de leur toxicité et leur probabilité de présence dans les médicaments. Pour chacune de ces impuretés, une exposition journalière admissible (EJA) à ne pas dépasser est définie par la Directive.

De nouvelles procédures d'analyse des impuretés élémentaires dans les ingrédients pharmaceutiques ont été établies. Les tests chimiques et colorimétriques des métaux lourds, comme décrits dans le chapitre 2.4.8 de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur), et le chapitre général <231> de la Pharmacopée Américaine (USP ou *United States Pharmacopeia*), ont été remplacés par des méthodes analytiques quantitatives et spécifiques. Celles-ci permettent de

¹ Q : qualité ; partie 3 : impuretés ; D : impuretés élémentaires dans le produit fini

mesurer chaque impureté élémentaire dans les matières premières ou les produits finis. (Agilent Technologies, Inc., 2017)

La maîtrise des impuretés élémentaires dans les médicaments selon l'ICH Q3D est un réel challenge pour les industries pharmaceutiques qui doivent mettre en conformité l'ensemble de leurs produits dans un délai court.

Les objectifs de cette thèse sont dans un premier temps de comprendre la ligne directrice et les raisons pour lesquelles elle a été mise en place. Dans un second temps, nous définirons la méthode à appliquer et les outils à utiliser. Enfin, nous verrons un exemple concret de mise en conformité à l'ICH Q3D chez un sous-traitant pharmaceutique.

PARTIE I : ELABORATION DE LA DIRECTIVE
ICH Q3D

I. International Conference on Harmonisation

« ICH » signifie « *International Conference on Harmonisation* », (Conférence Internationale d'Harmonisation, en Français) il s'agit d'une association internationale créée en 1990 par les autorités de réglementation et laboratoires pharmaceutiques de l'Union Européenne, des Etats-Unis et du Japon. (Bahrain, 1996)

1. Les missions de l'ICH

L'ICH réunit les autorités de réglementation pharmaceutique et les acteurs de l'industrie pharmaceutique pour échanger sur les aspects scientifiques et techniques de la mise au point de nouveaux médicaments. Cette association cherche notamment à répondre au développement mondial de ces produits pharmaceutiques.

L'élaboration de lignes directrices de l'ICH permet cette harmonisation par le biais d'un processus de consensus scientifique entre différents experts.

Avant la création de l'ICH, les industries pharmaceutiques étaient confrontées à de nombreuses complications lors du dépôt de dossiers d'AMM dans différents pays. En effet, chaque pays peut faire appliquer sa propre réglementation, ce qui multiplie les étapes réglementaires lors du dépôt de dossier. Les lignes directrices ICH ont pour but de réduire les délais et harmoniser le développement des nouveaux médicaments, tout en respectant les obligations réglementaires.

La mission de l'ICH est en effet de parvenir à harmoniser la réglementation pharmaceutique et de s'assurer de la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments développés et enregistrés. Cette association a comme objectif de protéger la santé publique dans l'intérêt des patients d'un point de vue international.

Les progrès thérapeutiques et les nouvelles technologies apparaissant dans la recherche et le développement de médicaments peuvent amener à de nouvelles réglementations. L'ICH souhaite faciliter l'adoption de ces nouvelles techniques remplaçant les pratiques actuelles. (ICH, 2018a)

2. Les membres de l'ICH

A ce jour, l'ICH compte 16 membres et 28 observateurs (Annexe 1). (ICH, 2018b)

Les membres, à la différence des observateurs, participent pleinement aux travaux d'harmonisation internationale. Ils se concertent et prennent les décisions à l'assemblée de l'ICH. Ils peuvent également proposer de nouveaux sujets et nommer des experts techniques. Enfin, les membres votent l'approbation des projets et l'adoption des lignes directrices ICH.

3. Les Directives de l'ICH

Il existe 4 catégories de Directives :

- **Qualité** : Directives concernant la qualité des médicaments comme par exemple les études de stabilité, les essais d'impuretés, les bonnes pratiques de fabrication et la gestion des risques.
- **Sécurité** : Directives portant sur les risques potentiels comme la cancérogénicité, la génotoxicité et la reprotoxicité, relatives aux essais précliniques.
- **Efficacité** : Directives concernant les études cliniques sur l'Homme.
- **Multidisciplinaires** : les autres Directives n'entrant pas dans les catégories précédentes. (ICH, 2018c)

Les lignes directrices permettent de guider les professionnels de santé sur la manière de se mettre en conformité avec les réglementations.

Une certaine souplesse d'approche est possible puisque les Directives n'ont pas force de loi. En effet une approche différente peut-être mise en place, à condition qu'elle soit justifiée scientifiquement.

II. Contexte de la mise en place de l'ICH Q3D

1. Contexte historique et réglementaire

Certains métaux lourds, toxiques même à faible concentration, peuvent être présents dans les médicaments. Ils peuvent être mêlés au produit via des catalyseurs, des composants ou par le processus de fabrication en lui-même. On considère que les métaux d'une masse volumique supérieure à 5 g/cm³ sont des métaux lourds. Pour la sécurité des patients, les métaux lourds présents dans les produits pharmaceutiques ne doivent pas dépasser un certain seuil de toxicité.

- *Le test des métaux lourds*

L'identification et la quantification de ces métaux lourds est un challenge historique datant de plus de 100 ans. C'est en 1905 que le premier test des métaux lourds apparaît dans la Pharmacopée Américaine. Il était basé sur la précipitation de certains métaux sous forme de complexes sulfurés par réaction au thioacétamide.

Il existe 15 métaux lourds détectés par les essais décrits dans les Pharmacopées Américaine et Européenne. Ce sont ceux précipitant à pH 3-4 sous l'action d'ions sulfite : le cadmium, le plomb, l'arsenic, le mercure, le vanadium, l'étain, le molybdène, l'antimoine, le palladium, l'or, le platine, le ruthénium, l'argent, le cuivre et le bismuth. (Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé, 2011)

Ce test a ensuite été modifié avec l'ajout d'une solution témoin à base de plomb. Il est décrit dans le chapitre <231> de la Pharmacopée Américaine, mais aussi dans la Pharmacopée Européenne (Chapitre 2.4.8 « Métaux Lourds ») et dans la Pharmacopée Japonaise (JP) (Chapter 1.07 « Heavy Metals Limit Test »). (Knauf M., 2018)

Il reposait également sur la précipitation des ions sulfite, mais il fallait ensuite comparer la coloration obtenue de la solution échantillon avec celle d'une solution de référence contenant une quantité connue de plomb. La teneur en métaux lourds était donc exprimée en équivalent « plomb ». (Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé, 2011)

Cette technique présente de nombreux inconvénients : elle ne permet de détecter la teneur globale en métaux lourds de l'échantillon que de façon semi-quantitative. Elle est non sélective et ne permet pas de différencier les éléments hautement toxiques des éléments moins toxiques.

En 1995, l'USP a publié un article dans le « *Pharmaceutic Forum* » relevant différents inconvénients de la méthode par précipitation des ions sulfite. Il a été conclu de cet article qu'environ 50% des métaux sont perdus pendant le processus d'obtention de cendres (par exemple, dans le procédé C du chapitre 2.4.8 de la Ph. Eur : « chauffez ensuite progressivement jusqu'à carbonisation, puis obtention de cendres »). (EDQM, 2010) A cause de cette perte de métaux pendant le chauffage, la validité des résultats obtenus avec l'USP, la JP ou la Ph. Eur sont douteux.

De plus, les résultats sont opérateur-dépendants puisque cette méthode repose sur une comparaison visuelle avec des solutions témoins, qui peut donc être interprétée de différentes manières. La luminosité du laboratoire d'analyse peut également avoir un impact sur cette technique comparative visuelle.

Cette méthode a été critiquée à cause de son manque de spécificité et de justesse. Une étude a été menée en 2004 (Figure 1) pour comparer le taux de recouvrement d'une méthode alternative par spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif (ICP-MS) avec celui de la méthode décrite dans le chapitre <231> de l'USP pour 14 éléments : Argent, Plomb, Arsenic, Cadmium, Palladium, Platine, Bismuth, Molybdène, Indium, Sélénium, Etain, Antimoine, Ruthénium et Mercure.

Il en résulte que le recouvrement est bon sur l'Argent pour les 2 méthodes.

Cependant, avec la méthode proposée par la Pharmacopée, il est inférieur à 50% pour 8 éléments : Plomb, Arsenic, Cadmium, Palladium, Platine, Bismuth, Molybdène, Indium.

Enfin, le recouvrement est presque nul pour 5 éléments : Sélénium, Etain, Antimoine, Ruthénium et Mercure.

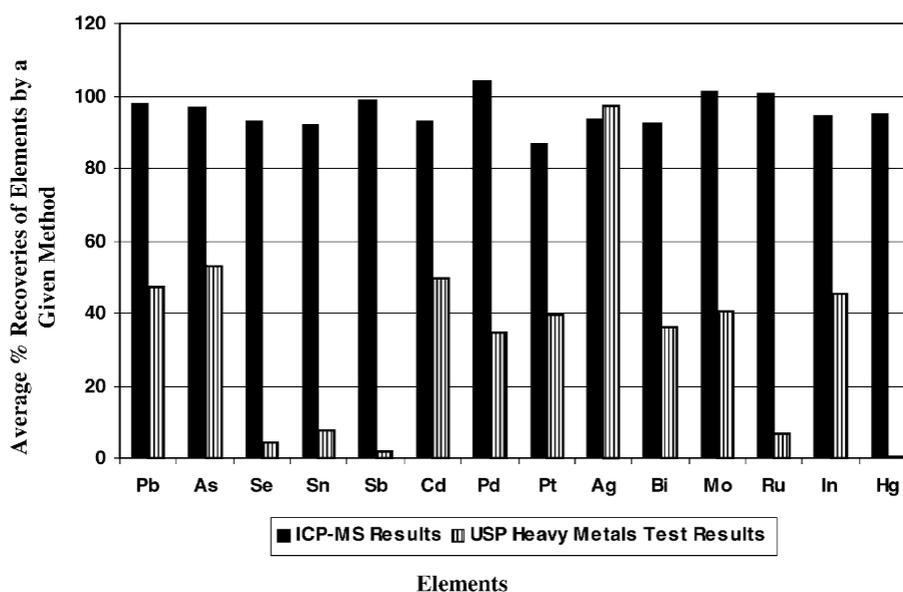


Figure 1: Comparaison des pourcentages de recouvrement des impuretés élémentaires : Test des métaux lourds (USP) vs ICP-MS (Lewen, N., Mathew, S., Schenkenberger, M. et al., 2004)

Ces multiples inconvénients de la technique par précipitation des ions sulfites va conduire à une évolution de la réglementation. C'est pourquoi, en 2008, l'USP a proposé de remplacer le chapitre <231> par deux chapitres :

- Le chapitre <232>, fixant des limites sur les impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques
- Le chapitre <233>, décrivant les méthodes d'analyse à appliquer.

Ces chapitres ont été officialisés en février 2013, et mis en application à partir de mai 2014. (Li, G., Schoneker, D., Ulman, K.L. et al., 2015) ; (Meyrat J., 2011)

Dès 2008, le groupe de travail du Conseil International d'Harmonisation (ICH) a travaillé sur l'adoption d'une nouvelle Directive qui permettrait d'harmoniser le test de métaux lourds. Cette ligne directrice nommée ICH Q3D impacte la fabrication d'un médicament dans son ensemble et inclut de nouvelles techniques d'analyse plus précises, spécifiques et sensibles (cf. page suivante : implémentation de l'ICH Q3D).

- [La Directive Européenne EMEA/CHMP/SWP/4446/2000²](#)

La Directive Européenne EMEA/CHMP/SWP/4446/2000 a été mise en place en 2008 en Europe. Son objectif est de fixer des limites de concentrations maximales acceptables pour les résidus de catalyseurs métalliques ou de réactifs métalliques pouvant être présents dans des produits pharmaceutiques (principe actif ou excipient). Elle est retranscrite dans le chapitre 5.20 de la Pharmacopée Européenne intitulé « Résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques ».

Les métaux traités dans cette Directive sont normalement utilisés comme catalyseurs ou réactifs lors de la synthèse de substances pharmaceutiques. Leur utilisation peut entraîner des résidus dans la substance pharmaceutique et, par conséquent se retrouver dans le produit fini pharmaceutique. Ces résidus métalliques ne présentent aucun avantage thérapeutique pour le patient et doivent donc être évalués et limités sur la base de critères de sécurité et de qualité. Les métaux suivants sont concernés par cette Directive : platine, palladium, iridium, rhodium, ruthénium, osmium, molybdène, nickel, chrome, vanadium, cuivre, manganèse, fer et zinc.

Cette Directive classe les résidus métalliques en trois catégories en fonction de leur toxicité et fixe des limites de concentration. Celles-ci sont basées sur la posologie maximale, la durée du traitement et la voie d'administration du produit fini, ainsi que sur l'exposition journalière admissible (EJA) des résidus métalliques. (Annexe 2)

² *European Medicines Agency / Committee for Medicinal Products for Human use / Safety Working Party* (Agence européenne des médicaments / Comité des médicaments à usage humain / Groupe de travail sur la sécurité)

Dans la Directive ICH Q3D relative aux impuretés élémentaires, l'objectif du contrôle des impuretés élémentaires est différent de celui de la Directive sur les limites de spécification pour les résidus de catalyseurs ou réactifs métalliques :

- EMEA/CHMP/SWP/4446/2000 porte sur le contrôle des métaux ajoutés intentionnellement lors de la synthèse des composants (principes actifs et excipients)
- ICH Q3D reconnaît qu'il s'agit de l'une des sources les plus importantes d'impuretés élémentaires, mais prend également en compte d'autres sources et inclut donc des éléments non utilisés comme catalyseurs et réactifs.

- *Implémentation de l'ICH Q3D*

Jusqu'à présent, la Pharmacopée Européenne imposait d'avoir des matières premières conformes au test des métaux lourds (Chapitre 2.4.8 de la Ph. Eur « Métaux lourds ») ainsi qu'à la réglementation Européenne EMEA/CHMP/SWP/4446/2000. Chaque matière première composant un médicament était soumise à un test visant à rechercher des composés métalliques potentiellement toxiques.

Depuis janvier 2017, le test des métaux lourds ainsi que le test des résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques sont supprimés des monographies de la Pharmacopée Européenne.

Elles sont toutes les deux remplacées par la Directive ICH Q3D qui ne se limite pas aux métaux lourds précipitant à pH 3-4 sous l'action d'ions sulfite ou aux métaux catalytiques et réactifs métalliques. En effet cette nouvelle réglementation vise 24 impuretés élémentaires classées en fonction de leur toxicité et leur probabilité de présence dans les médicaments.

Le tableau suivant (Tableau I) permet de comparer ces 3 réglementations entre elles.

Tableau I: Comparaison des différentes réglementations portant sur les impuretés élémentaires

	Test des métaux lourds 2.4.8 (Ph. Eur)	EMA/CHMP/SWP/4446/2000	ICH Q3D
Nombre d'éléments	15	14	24
Classification	NA	1A ; 1B ; 1C ; 2 ; 3	1 ; 2A ; 2B ; 3
Type de classification	NA	Basée sur la toxicité (sécurité)	Basée sur la toxicité et la probabilité de présence
Type d'éléments considérés	Métaux lourds	Métaux catalytiques et réactifs métalliques (intentionnellement ajoutés)	Toutes les sources d'impuretés élémentaires
Application	Composants	Composants	Produits finis
Analyse	Précipitation des ions sulfite	Précipitation des ions sulfite	ICP MS/ICP AES ³

Avec la mise en place d'ICH Q3D, ce sont les produits finis pharmaceutiques qui sont dorénavant soumis au contrôle de concentration en impuretés élémentaires, reposant sur de nouvelles techniques analytiques (cf. Partie II - II. La méthodologie analytique de recherche des impuretés élémentaires).

Trois parties sont présentées dans cette Directive :

- l'évaluation des données sur la toxicité des impuretés élémentaires potentielles;
- l'obtention d'une exposition journalière admissible (EJA) pour chaque impureté élémentaire dont la toxicité est connue ;
- l'application d'une approche fondée sur les risques afin de contrôler les impuretés élémentaires présentes dans les produits finis pharmaceutiques.

La Directive demande alors à chaque titulaire d'AMM de réaliser une analyse de risques pour chaque produit fini déterminant s'il est en conformité avec l'ICH Q3D.

ICH Q3D est applicable via le chapitre 5.20 « Impuretés élémentaires » de la Ph. Eur (Annexe 3) et le chapitre <232> de l'USP.

³ ICP AES : *Inductively Coupled Plasma - Atomic Emission Spectrometry* (Spectrométrie d'émission atomique couplée à un plasma inductif)

ICP MS : *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry* (Spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif)

La dernière version de la ligne directrice ICH Q3D est l'étape 4 datant du 16 décembre 2014. Elle est applicable depuis juin 2016 pour les nouveaux produits nécessitant un dépôt d'AMM.

Pour les produits pharmaceutiques avec une AMM déjà existante, la date limite d'implémentation de cette Directive est fixée à décembre 2017 (Figure 2).



Figure 2: Dates clés de l'implémentation de l'ICH Q3D

2. Portée et objectifs de la Directive ICH Q3D

- *Portée*

La Directive ICH Q3D porte sur les nouveaux produits finis pharmaceutiques ainsi que les produits finis déjà existants.

Selon la Directive ICH Q6A on entend par « nouveau produit fini pharmaceutique » : « un type de produit pharmaceutique, par exemple, un comprimé, une capsule, une solution, une crème, etc., qui n'a pas encore été enregistré dans une région ou un État membre, et qui contient un principe actif pharmaceutique en général, mais pas nécessairement, en association avec des excipients. » (ICH, 1999)

Elle concerne aussi les produits pharmaceutiques finis contenant des protéines et polypeptides purifiés et aussi des polypeptides, polynucléotides et oligosaccharides produits synthétiquement.

« Cependant, elle ne vise pas : les produits à base de plantes médicinales, les produits radiopharmaceutiques, les vaccins, les métabolites cellulaires, les produits de l'ADN, les extraits d'allergène, les cellules, le sang total, les composants cellulaires du sang ou les dérivés sanguins, y compris le plasma et les dérivés plasmatiques, les solutions de dialyse qui ne sont pas destinées à la circulation systémique, les éléments intentionnellement inclus dans le produit pharmaceutique à des fins thérapeutiques, les produits à base de gènes (thérapie génique), de cellules (thérapie cellulaire) et de tissus (ingénierie tissulaire), les produits pharmaceutiques utilisés durant les essais cliniques.. » (ICH, 2014) (Canada Santé, 2016a)

- *Objectifs*

Cette ligne directrice ICH Q3D a été réfléchiée avec un objectif qualité permettant de garantir la sécurité du patient en le protégeant des impuretés élémentaires qui peuvent être toxiques.

ICH Q3D fait partie du module « Qualité » des Directives ICH. Elle concerne les impuretés (partie 3 des Directives Qualité). Parmi ces impuretés, il en existe 4 types :

- Les impuretés contenues dans la substance active (A)
- Les impuretés contenues dans le produit fini (B)
- Les solvants résiduels dans le produit fini (C)
- Les impuretés élémentaires dans le produit fini (D)

L'objectif de cette Directive est de protéger les patients par le biais de la gestion des risques liés à la qualité du produit fini pharmaceutique. En effet, l'ICH Q3D veille à ce que les composants du médicament, les articles de conditionnement, les fluides et les équipements de fabrication soient sous contrôle dans le but de garantir la conformité du produit fini pharmaceutique aux limites définies en impuretés élémentaires.

Cette réglementation a été élaborée dans le but d'harmoniser les pratiques et de permettre la réduction des tests à réaliser en fonction des réglementations différentes entre chaque pays. Elle met l'accent sur la qualité du produit pharmaceutique fini dans son ensemble, en prenant en compte ses composants mais aussi le procédé de fabrication utilisé, les équipements et les articles de conditionnements.

Elle vise également à moderniser le contrôle des impuretés élémentaires dans les produits finis pharmaceutiques en utilisant de nouvelles techniques analytiques.

Enfin, elle permet de réduire les contrôles des matières premières à réception puisqu'elle est basée sur une analyse de risques au niveau du produit fini.

3. Impact sur les dossiers d'AMM

L'EDQM encourage les industries pharmaceutiques à inclure un résumé de l'analyse de risques ICH Q3D dans le dossier d'AMM de chaque produit fini pharmaceutique.

Dans le cas des produits déjà existants, le titulaire de l'AMM devra décider si une mise à jour du dossier d'AMM est nécessaire.

Dans tous les cas, le dossier devra être mis à jour en cas de modification avec impact réglementaire ou qualité : par exemple une modification du processus de fabrication, un changement de matière première, une modification des spécifications...

Il est recommandé de résumer l'analyse de risques ICH Q3D et sa conclusion dans le module 3 (Qualité) du dossier d'AMM et plus précisément dans la section 3.2.S.3.2 « Impuretés ». Ce résumé doit également justifier la stratégie de contrôle mise en place.

Cette section pourra contenir un tableau récapitulatif des données obtenues pour chaque impureté élémentaire, tel que proposé dans le tableau suivant (Tableau II)(EDQM, 2018a).

Tableau II: Exemple proposé par l'EDQM de tableau récapitulatif pouvant être ajouté à la section 3.2.S.3.2 du dossier d'AMM (EDQM, 2018a)

Intended route of administration / Use of the substance:				
Element	Class	Intentionally added?	Considered in risk management?	Conclusion
Cd	1	*	Yes	**
Pb	1	*	Yes	**
As	1	*	Yes	**
Hg	1	*	Yes	**
Co	2A	*	Yes	**
V	2A	*	Yes	**
Ni	2A	*	Yes	**
Tl	2B	*	*	**
Au	2B	*	*	**
Pd	2B	*	*	**
Ir	2B	*	*	**
Os	2B	*	*	**
Rh	2B	*	*	**
Ru	2B	*	*	**
Se	2B	*	*	**
Ag	2B	*	*	**
Pt	2B	*	*	**
Li	3	*	*	**
Sb	3	*	*	**
Ba	3	*	*	**
Mo	3	*	*	**
Cu	3	*	*	**
Sn	3	*	*	**
Cr	3	*	*	**

* Yes / No

** The following statements may be used as explained under 3.1:

- “**Absent**” with its meaning definition (e.g. “less than 30% of ICH Q3D option 1 limit”, or “less than X ppm”),
- or “< X ppm”,
- or “**No risk identified**”

III. Les impuretés élémentaires concernées par la Directive

1. Classification des 24 éléments

Jusqu'en septembre 2017, 15 métaux lourds devaient être recherchés et devaient respecter les limites fixées par la Pharmacopée Européenne. Ils sont cités au paragraphe II.1. Contexte historique et réglementaire - le test des métaux lourds.

Les métaux catalytiques et réactifs métalliques suivants devaient aussi être contrôlés et respecter les limites fixées par la Directive Européenne EMEA/CHMP/SWP/4446/2000 : le platine, le palladium, l'iridium, le ruthénium, le rhodium, l'osmium, le molybdène, le nickel, le chrome, le vanadium, le cuivre, le manganèse, le fer et le zinc.

Aujourd'hui, avec l'ICH Q3D, on compte 24 impuretés élémentaires à mettre sous contrôle. Ces éléments inclus dans la ligne directrice sont classés en 4 groupes en fonction de leur toxicité (proportionnelle à l'EJA) et de leur probabilité de présence dans les médicaments.

La probabilité de présence d'une impureté élémentaire est définie par différents facteurs :

- Probabilité d'être une impureté naturellement abondante dans l'environnement
- Potentiel d'être co-isolée en compagnie d'autres substances
- Probabilité d'utilisation dans les procédés de fabrication
- Probabilité d'être une impureté présente dans les substances utilisées lors des procédés de fabrication. (Canada Santé, 2016a)

En classant ces éléments de cette manière, la Directive vise à centrer l'évaluation des risques sur les éléments les plus toxiques et ayant une probabilité de présence non négligeable dans les médicaments (Tableau III).

Tableau III: Tableau périodique incluant la classification des impuretés élémentaires (Beltramo JL, 2016)

24 éléments répartis en 4 classes :

■ Classe 1 ■ Classe 2A
■ Classe 2B ■ Classe 3

Classe 1	<p>Cd, Pb, As, Hg : Ces éléments sont toxiques pour l'Homme. Leur utilisation est limitée lors de la fabrication de médicaments. Leur présence dans le produit fini pharmaceutique est souvent due aux substances utilisées lors du procédé de fabrication (certains composants extraits de minerais par exemple).</p> <p>Toutes les voies d'administration, et toutes les sources potentielles doivent être évaluées dans une analyse de risques pour ces 4 éléments.</p>
Classe 2A	<p>Co, V, Ni : Ces éléments sont généralement considérés comme toxiques pour l'Homme et leur probabilité de présence est relativement élevée dans les produits pharmaceutiques. Toutes les sources potentielles et toutes les voies d'administration doivent donc subir une évaluation des risques.</p>
Classe 2B	<p>Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se et Tl : Ces éléments sont toxiques pour l'Homme et dépendent de la voie d'administration mais ont une faible probabilité de présence dans le produit pharmaceutique. Ils ont aussi un faible potentiel d'être co-isolés en compagnie d'autres substances. Ces impuretés élémentaires sont donc exclues de l'analyse de risques à moins qu'elles ne soient intentionnellement ajoutées lors du procédé de fabrication des matières premières, du produit fini.</p>

Classe 3	Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb et Sn : Ces éléments sont faiblement toxiques par voie orale, il n'est donc pas nécessaire de les inclure dans l'analyse de risques pour un produit administré par voie orale, à moins qu'ils ne soient intentionnellement ajoutés. <i>A contrario</i> , il faudra prendre en compte ces éléments dans le cas d'administration parentérale ou par inhalation, sauf si l'EJA établie est supérieure à 500µg/jour.
---------------------	---

Les impuretés élémentaires ajoutées intentionnellement dans le médicament pour un bénéfice thérapeutique ne seront pas à considérer dans l'analyse de risques.

Le tableau 5.1 de la Directive ICH Q3D reprend l'inclusion des impuretés élémentaires dans l'évaluation des risques, en fonction de la voie d'administration (Annexe 4). Cette prise en compte dans l'analyse de risques (ADR) dépend à la fois de la toxicité, de la probabilité de présence des impuretés dans les produits pharmaceutiques ainsi que de la voie d'administration (Tableau IV).

Tableau IV: Prise en compte des impuretés élémentaires dans les analyses de risques en fonction de leur classification

Classe		1	2A	2B	3	
		Cd Pb As Hg	Co V Ni	Ag Au Ir Os Pd Pt Rh Ru Se Tl	Li Sb Cu	Ba Mo Sn Cr
Toxicité / Probabilité de présence		Toxique ++	Probabilité de présence ++	Faible probabilité de présence	Faible toxicité orale	
Prise en compte dans l'ADR	Orale	OUI	OUI	NON	NON	NON
	Parentérale	OUI	OUI	NON	OUI	NON
	Inhalation	OUI	OUI	NON	OUI	OUI

La Directive ICH Q3D a défini un seuil de contrôle pour chaque impureté élémentaire, correspondant à 30% de la PDE (*Permitted Daily Exposure*, ou en Français l'EJA : Exposition Journalière Admissible). Il permet de définir si des contrôles supplémentaires sont nécessaires afin de s'assurer que les quantités d'impuretés élémentaires ne dépassent pas les EJA établies. Cela permet ainsi de garantir la conformité du produit fini à l'ICH Q3D.

Les EJA sont reprises dans le tableau A.2.1 de l'annexe 2 de la Directive ICH Q3D. (Annexe 5)

2. Impact des impuretés élémentaires sur la santé humaine

Certains éléments peuvent avoir un impact sur notre environnement, qu'il s'agisse d'une pollution naturelle ou qu'elle soit due aux activités humaines. L'exposition environnementale, professionnelle, mais aussi la présence de métaux dans les médicaments, constituent des sources de danger pour la santé de l'Homme.

L'impact des impuretés élémentaires de classe 1 (les plus toxiques) sont détaillées ci-dessous, et les toxicités des autres classes sont résumées dans le tableau V.

- *Arsenic*

L'arsenic (As) est omniprésent dans notre environnement et on en trouve par exemple dans les aliments, le sol, l'eau potable et l'air.

Jusqu'au 20^e siècle, l'arsenic a été utilisé comme poison. Il est d'ailleurs considéré comme le plus grand tueur chimique de l'histoire (avec par exemple l'affaire Marie Besnard).

En cas d'intoxication aiguë à l'arsenic, le sujet présente des douleurs abdominales accompagnées parfois de vomissements et diarrhées réalisant ce que l'on nomme le « choléra arsenical ». Cette toxicité peut aussi causer un œdème cérébral, des troubles cardiaques, hépatiques et rénaux, une hypotension et une acidose. Elle peut aller parfois jusqu'au décès.

En cas d'exposition chronique à l'arsenic, la probabilité d'apparition de cancers (cutané, pulmonaire, hépatique, rénal) est augmentée. De ce fait, l'arsenic a été classé comme produit cancérigène pour l'Homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Des effets sur le développement, une neurotoxicité, du diabète, des atteintes pulmonaires et cardiovasculaires peuvent aussi être observés. (Organisation mondiale de la Santé, 2018) (Goullé JP. et Guerbet M., 2016)

- *Plomb*

Les effets délétères de l'exposition au plomb (Pb), à laquelle les enfants sont particulièrement sensibles (du fait de l'immaturité de leur système nerveux et d'une absorption supérieure à celle de l'adulte), ont longtemps été ignorés mais sont maintenant bien établis et ont été à l'origine de mesures sanitaires de santé publique.

L'intoxication aiguë par le plomb est rare puisqu'elle n'est observée qu'en cas d'ingestion massive. Elle se manifeste d'abord sur une courte durée (phase 1 de l'intoxication aiguë), par des douleurs abdominales, des vomissements et parfois une diarrhée. Ces effets s'accompagnent d'une hémolyse, d'une cytolysse hépatique et d'une atteinte tubulaire rénale. La deuxième phase de l'intoxication aiguë est similaire à l'intoxication chronique lorsque le

plomb s'accumule dans l'organisme. En cas d'exposition élevée au plomb, celui-ci a des effets nocifs sur le système nerveux central, pouvant provoquer le coma, des convulsions et même le décès.

En cas d'ingestion chronique, le plomb s'accumule dans l'organisme et peut causer une toxicité sur de nombreux organes et principalement des effets neurologiques, hématologiques et néphrologiques.

On parle de saturnisme lorsque l'on atteint 50µg de plomb par litre de sang. (Garnier R., 2005)

- *Cadmium*

Le cadmium (Cd) est classé comme agent cancérigène pour l'Homme par le CIRC, il peut notamment causer le cancer pulmonaire.

Le cadmium est un métal présent dans divers minerais à l'état d'impuretés. L'alimentation et le tabagisme sont les deux principales sources d'exposition au cadmium de la population générale.

L'intoxication aiguë se manifeste par des vomissements sanglants, des douleurs abdominales, de la diarrhée et des myalgies. Elle peut entraîner une insuffisance rénale aiguë, une toxicité hépatique et l'apparition d'œdèmes faciotronculaires. En cas d'ingestion massive cela peut conduire au décès du patient.

L'inhalation de fumées de cadmium peut conduire à une fièvre des métaux qui se manifeste par un syndrome pseudo grippal et une fièvre transitoire.

Cette inhalation peut également conduire à une pneumopathie chimique aiguë se manifestant également comme un syndrome pseudo-grippal mais pouvant s'aggraver rapidement et aboutir à une broncho alvéolite hémorragique.

L'intoxication chronique au cadmium atteint principalement le foie et le squelette. Elle peut aussi causer des bronchopneumopathies chroniques obstructives, des emphysèmes pulmonaires et des cancers du poumon. (Andujar P., Bensefa-Colas L., Descatha A., 2010)

- *Mercur*

Le Mercure (Hg) est également répandu dans notre environnement. Il se présente sous trois formes différentes : le mercure élémentaire, le mercure inorganique ou le mercure organique. La forme inorganique est la plus susceptible de se trouver dans les produits pharmaceutiques.

Une ingestion de mercure métallique est peu toxique puisqu'il est peu absorbé, mais peut se compliquer et entraîner une inhalation avec atteinte pulmonaire. L'ingestion de sels organiques dans le tractus intestinal peut causer des douleurs abdominales, vomissements

sanglants, ou même une perforation digestive. Une stomatite, gastroentérite ou colite ulcéro-hémorragique peuvent aggraver la situation. Le décès peut survenir sur un état de choc hémodynamique, un problème cardiovasculaire ou une insuffisance rénale aigüe.

Suite à l'inhalation de fortes concentrations de vapeurs de mercure, des manifestations pulmonaires apparaissent (irritation respiratoire, toux, dyspnée), associées à une asthénie, des céphalées et de la fièvre. Cela peut évoluer jusqu'à l'œdème aigu du poumon. Il peut y avoir une atteinte systémique telle que par exemple une atteinte rénale, une encéphalopathie, des atteintes cutanées.

En cas d'intoxication chronique par inhalation de vapeurs de mercure, l'organe principalement touché est le système nerveux central. En cas d'exposition chronique aux dérivés inorganiques du mercure, le rein est l'organe le plus touché. La sévérité des lésions dépend de l'intensité et de la durée de l'exposition. (Benfesa-Colas L., Andujar P., Descatha A., 2011)

- *Impact sur la santé humaine des impuretés élémentaires des classes 2 et 3*

Le tableau V reprend les toxicités principales des impuretés élémentaires des classes 2A, 2B et 3 :

Tableau V: Principales toxicités des impuretés élémentaires de classes 2A, 2B et 3

Classe	Impureté élémentaire	Toxicité
2A	Cobalt (Co)	Exposition orale aiguë : diarrhée, nausées, vomissements, douleurs épigastriques Exposition orale chronique : polyglobulie. Inhalation chronique: difficultés respiratoires, pneumoconiose ⁽¹⁾ au métal dur, asthme, maladie des métaux durs ⁽²⁾ . Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse ⁽³⁾ , possibilité de cardiomyopathie et d'altération de la fonction thyroïdienne. Potentiellement cancérigène (cancer des poumons). Contact cutané: dermatite ⁽⁴⁾
	Vanadium (V)	Inhalation : bronchospasme ⁽⁵⁾ , syndrome de dysfonction réactive des bronches (syndrome de Brooks) ⁽⁶⁾ . Inhalation chronique: potentiellement cancérigène (cancer des poumons). Génotoxique mais non mutagène.
	Nickel (Ni)	Exposition orale aiguë : douleurs à l'estomac, perte de poids, effets sur le sang et les reins. Contact prolongé avec la peau: allergie type dermatite Inhalation chronique: inflammation des poumons et de la cavité nasale, bronchite, emphysème ⁽⁷⁾ , fibrose et troubles de la fonction pulmonaire. Potentiellement cancérigène (cancer des poumons, cavités nasales et sinus) Génotoxique mais non mutagène.
2B	Thallium (Tl)	Exposition orale aiguë : troubles digestifs (diarrhée, vomissements). Problèmes neurologiques, anxiété, irritabilité, insomnie, maux de tête, paresthésie ⁽⁸⁾ , paralysie. Troubles cardiovasculaires et atteinte rénale. Exposition orale chronique ou inhalation chronique: atteinte de la peau (exemple: alopecie)
	Or (Au)	Peu d'études toxicologiques pertinentes. La forme (Au) ³⁺ , utilisée en catalyse, peut causer une toxicité rénale.
	Palladium (Pd)	Peu nocif. Inhalation chronique : irritation des voies respiratoires.
	Iridium (Ir)	Exposition orale : irritation du tube digestif
	Osmium (Os)	La vapeur d'osmium peut provoquer une irritation des yeux, du nez et de la gorge ; lésions des bronches et poumons, peau, foie et reins.
	Rhodium (Rh)	Génotoxique, pouvant provoquer des allergies cutanées
	Ruthénium (Ru)	Exposition orale chronique: s'accumule dans les os Génotoxique
Sélénium (Se)	Exposition orale aiguë: sélénose caractérisée par effets dermiques et neurologiques. Troubles digestifs (diarrhées). Inhalation aiguë : Effets respiratoires de type irritations du nez, voies respiratoires et poumons, bronchospasme et toux. Exposition orale chronique : asthénie, perte de poids, irritabilité, tremblements, anosmie ⁽⁹⁾ (parfois), troubles gastro-intestinaux avec nausées, vomissements, diarrhées, douleurs gastriques. Irritation cutanée, nasale ou oculaire de type conjonctivite sont des symptômes fréquents. Odeur alliée de l'haleine et de la sueur, goût métallique, sudation excessive, coloration rose de la paupière, ongles cassants,	

		alopécie, perte de cheveux, pâleur, ictère ⁽¹⁰⁾ cutané.
	Argent (Ag)	Exposition orale aigüe: irritation de la gorge et douleurs d'estomac , troubles digestifs (douleurs abdominales, vomissements), argyrie ⁽¹¹⁾ . Inhalation aigüe : irritation des poumons
	Platine (Pt)	Contact cutané : dermatite de contact Inhalation: troubles respiratoires (éternuements, essoufflement, cyanose, asthme)
3	Lithium (Li)	Exposition orale aigüe : effets gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements), neurologiques (tremblements, hyperréflexie ⁽¹²⁾ , troubles de la mémoire, de la parole et/ou de la vision, vertiges, état d'obnubilation, convulsions, coma), effets rénaux (diminution de la concentration des urines). Exposition orale chronique : effets rénaux (insuffisance rénale) et cardiovasculaires (exemple : modifications de l'électrocardiogramme) hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, prise de poids. Inhalation chronique : Atteinte des voies respiratoires (sensation de brûlure, toux, respiration difficile)
	Antimoine (Sb)	Exposition orale aigüe : Irritation gastro intestinale, diarrhée, vomissements, diminution du poids corporel. Inhalation: effets respiratoires indésirables, conjonctivite, écoulement nasal
	Baryum (Ba)	Exposition orale aigüe : troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées, hypersialorrhée, nausées, vomissements. Puis, crampes, contractures musculaires. Troubles cardio-vasculaires (brady- ou tachycardie, extrasystoles, fibrillations ventriculaires, hypertension.) Inhalation chronique: bronchite (toux, mucosités et essoufflements), pneumoconiose
	Molybdène (Mo)	Exposition orale aigüe : favorise une carence en cuivre (limite son absorption), allergie cutanée Inhalation: Troubles pulmonaires (pneumoconiose, syndrome restrictif ⁽¹³⁾), effets cancérogènes possibles
	Cuivre (Cu)	Exposition orale aigüe : fièvre des métaux, troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs épigastriques); atteinte hépatique (hépatomégalie, ictère, élévation des transaminases, hyperbilirubinémie) ; hémolyse et atteinte rénale. Inhalation chronique : irritation des voies aériennes supérieures, pouvant aller jusqu'à provoquer des ulcérations ou des perforations de la cloison nasale, pneumoconiose.
	Etain (Sn)	Exposition orale aigüe: nausées, vomissements, diarrhées, crampes stomacales, fatigue et céphalées. Contact cutané :irritation de la peau. Inhalation aigüe: irritant pour les voies respiratoires (nez, gorge) et les yeux Inhalation chronique : pneumoconiose
	Chrome (Cr)	Contact cutané :Eruptions cutanées Inhalation chronique : inflammation des voies respiratoires et épaissement local des parois alvéolaires

(ICH, 2014) (CNESST, 2016) (INRS, 2015) (Testud F., 2012) (INRS, 2009) (INRS, 2011) (INRS, 2017) (INRS, 2012) (INRS, 2013) (Niezborala M, 1996) (Goullé JP., Saussereau E., Mahieu L., et al., 2011) (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2005) (Levet D., Le Hen A., Jacque S., et al., 2008)

- (1) Pneumoconiose : affection broncho pulmonaire entraînant des difficultés respiratoires, induite par l'inhalation et l'accumulation de particules minérales ou métalliques dans les voies respiratoires.
- (2) Maladie des métaux durs : maladie ayant comme premiers symptômes : une alvéolite subaiguë avec une toux sèche, une dyspnée, et de la fièvre. Elle peut évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique et une fibrose interstitielle.
- (3) Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse : épaississement du tissu conjonctif pulmonaire conduisant à une fatigue respiratoire progressive jusqu'à un manque d'oxygène.
- (4) Dermate : inflammation au niveau de la peau
- (5) Bronchospasme : contraction involontaire et brusque des muscles lisses des bronches provoquant un sifflement à l'expiration ou une toux
- (6) Syndrome de Brooks : apparition d'une affection pulmonaire (type asthme) suite à l'inhalation importante d'une substance toxique.
- (7) Emphysème pulmonaire : dilatation des alvéoles pulmonaires altérant leur fonctionnement et conduisant à une gêne respiratoire lors d'efforts (dyspnée)
- (8) Paresthésie : trouble des sensations tactiles (fourmillements, engourdissement)
- (9) Anosmie : perte de l'odorat
- (10) Ictère : coloration jaune de la peau et des muqueuses due à une augmentation du taux de bilirubine dans le sang (hyperbilirubinémie)
- (11) Argyrie : affection de la peau consécutive à une exposition prolongée à l'argent ou à l'un de ses sels, se traduisant par une coloration ardoisée des muqueuses et de la peau.
- (12) Hyperréflexie : exagération des réflexes
- (13) Syndrome restrictif : diminution de la capacité pulmonaire totale (volume d'air maximum inspiré)

3. Etablissement des EJA

Les limites en impuretés élémentaires définies dans cette Directive ont été évaluées en prenant en compte les données scientifiques accessibles au public (revues scientifiques, études de recherche, normes réglementaires internationales...).

On obtient l'EJA à partir de la CSEO (Concentration sans effet observé), ou la CMEO (Concentration minimale avec effet observé) lorsque la première n'est pas accessible. Ces concentrations sont obtenues suite à des études sur les animaux.

La CSEO ou CMEO dépend de la voie d'administration du médicament. Cela explique les différences de concentrations limites en impuretés élémentaires entre une administration par voie orale, parentérale ou inhalée.

La méthode de calcul des EJA est basée sur celle expliquée dans la ligne directrice ICH Q3C concernant les solvants résiduels. L'équation suivante permet de calculer l'EJA de chaque impureté élémentaire (ICH, 2016) :

$$EJA = \frac{CSEO \times \text{Facteur pondéral}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

Des facteurs modificatifs (de F1 à F5) permettent d'ajuster l'EJA en fonction du déroulement des études sur les animaux :

- F1 : facteur prenant en compte l'extrapolation des données entre différentes espèces
- F2 : facteur de 10 prenant en compte la variabilité entre les individus
- F3 : facteur prenant en compte le temps d'exposition pendant les études
- F4 : facteur de toxicité
- F5 : facteur à appliquer si la CSEO n'est pas établie

PARTIE II :
OUTILS PERMETTANT LA MISE EN CONFORMITE
DE LA DIRECTIVE ICH Q3D

I. Evaluation du risque potentiel des impuretés élémentaires présentes dans le produit pharmaceutique

Par le principe de gestion des risques (décrit dans la Directive ICH Q9), ICH Q3D présente un processus d'évaluation des impuretés élémentaires contenues dans les produits finis pharmaceutiques.

Ce processus propose également la mise en place d'une stratégie de contrôle axée sur les risques visant à limiter la présence d'impuretés élémentaires dans les médicaments.

1. Principe de l'évaluation des risques ICH Q9

- *La gestion des risques*

Le risque est défini comme la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité :

$$\text{Risque} = \text{Probabilité d'occurrence du dommage} \times \text{gravité du dommage}$$

La gestion des risques est définie comme « une application systématique des politiques, des procédures et des pratiques de gestion de la qualité aux activités d'appréciation, de maîtrise, de communication et de surveillance des risques. » (Canada Santé, 2016b)

Elle doit permettre de coordonner et faciliter la prise de décisions fondées sur la science.

Les ingrédients, la fabrication et l'utilisation de médicaments peuvent induire des risques sur la santé du patient. Le risque lié à la qualité du produit fini ne représente qu'une partie du risque global d'un produit pharmaceutique. La qualité doit être maîtrisée durant toute la vie d'un produit depuis sa fabrication jusqu'à sa consommation par le patient.

La gestion des risques fait partie d'un système qualité pharmaceutique efficace. Elle permet d'identifier, évaluer scientifiquement et contrôler des risques potentiels de qualité de façon proactive (ANSM, 2017). La Directive ICH Q9 est la référence à suivre pour la gestion des risques. Elle propose une approche systématique de gestion des risques et sert de document de référence.

Le processus général de gestion des risques liés à la qualité est composé de l'appréciation, la maîtrise et le contrôle des risques, le tout appuyé par une communication des risques (Figure 3).

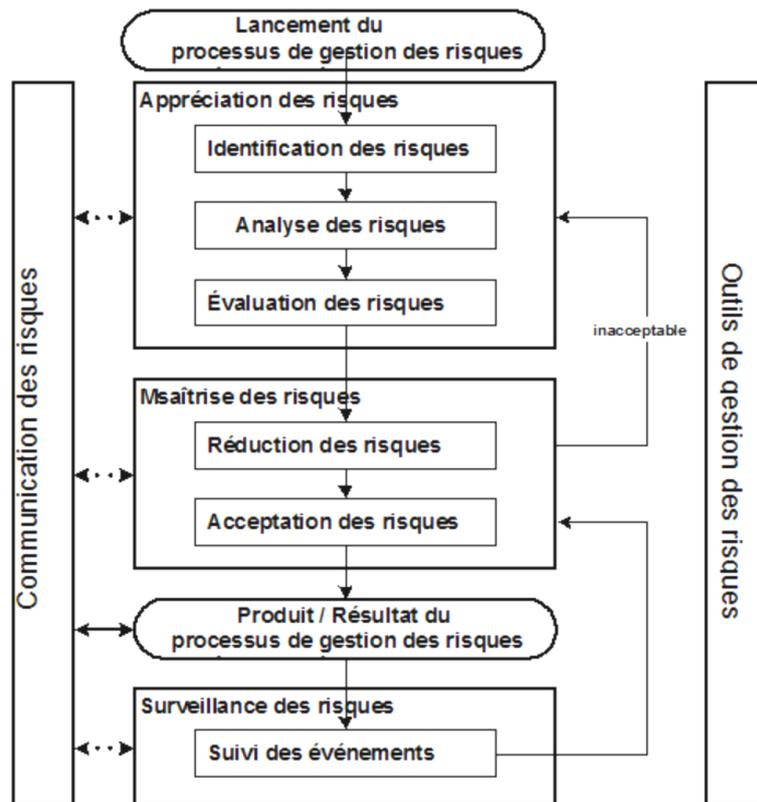


Figure 3: Principe général de la gestion des risques (Canada Santé, 2016b)

Dans la 1^{ère} phase de gestion des risques, il faut définir clairement le problème en appréciant les risques en 3 étapes :

- L'identification des risques visant à répondre à la question « Quels problèmes sont susceptibles d'apparaître ? » est la première étape.
- Il faudra ensuite estimer la probabilité d'apparition de ces problèmes, c'est ce qui est attendu dans l'étape d'analyse des risques.
- Enfin il conviendra d'évaluer le risque en se demandant quelles sont les conséquences possibles (quelle gravité) si le risque apparaît.

Le résultat de l'appréciation des risques est exprimé qualitativement (par exemple « risque élevé », « risque modéré » ou « risque faible ») ou quantitativement (score).

La maîtrise des risques est la 2^{ème} phase dans la gestion des risques. Il faut en effet, après avoir apprécié le risque, mettre en place un processus d'élimination ou de réduction du risque lorsqu'il dépasse son niveau établi d'acceptabilité.

Parfois, il n'est pas possible d'éliminer le risque, il faudra alors le réduire au niveau acceptable.

Ce niveau est établi au cas par cas.

Le résultat de ce processus de gestion des risques nécessite un suivi prenant en compte les nouvelles données qui pourraient avoir une influence sur la probabilité d'apparition et/ou la décision de maîtrise du risque. Il s'agit de la phase de surveillance des risques.

La gestion du risque qualité peut s'appliquer à l'environnement de développement et de production pharmaceutique mais aussi à l'élaboration de la partie qualité (Partie 3) des dossiers d'autorisation de mise sur le marché. Tel est le cas pour la conformité à la Directive ICH Q3D qui doit dorénavant apparaître dans la section 3.2.S.3.2 « Impuretés », qui précise l'objet de l'analyse de risques et justifie la stratégie de contrôle mise en place.

- *La gestion des risques appliquée à l'ICH Q3D*

La gestion des risques consiste à repérer les dangers puis à analyser et à évaluer les risques associés à l'exposition à ces dangers. Nous pouvons donc appliquer cela à l'ICH Q3D de la manière suivante :

- ❖ Identifier les sources d'impuretés élémentaires potentielles pouvant se retrouver dans le produit fini pharmaceutique
- ❖ Déterminer la probabilité d'occurrence des impuretés élémentaires dans le produit fini
- ❖ Evaluer les risques relatifs à ces impuretés élémentaires

Il est nécessaire d'identifier les sources potentielles d'apport en impuretés élémentaires, depuis la fabrication des matières premières, jusqu'au conditionnement du produit fini, en passant par sa fabrication.

Afin de déterminer la probabilité d'occurrence de ces impuretés élémentaires dans le produit fini pharmaceutique, il faut tenir compte des contributions potentielles de chacune des sources d'apport.

Enfin pour évaluer le risque, on comparera le taux d'impuretés élémentaires calculé pour le produit fini pharmaceutique (en tenant compte de la posologie de celui-ci) à l'EJA. On pourra alors évaluer le risque de façon quantitative par rapport à la limite déterminée. De ce fait, on déterminera si des mesures de contrôle supplémentaires sont à envisager afin de limiter la présence de ces impuretés dans le médicament.

En fonction des résultats obtenus, il conviendra ensuite de contrôler le risque en :

- ❖ Réduisant le risque
- ❖ Acceptant le risque

Pour cela, des actions de contrôle du risque pourront être nécessaires. (cf. Partie II. V. Stratégie de maîtrise des éléments potentiellement présents dans les produits pharmaceutiques)

L'analyse de risques nécessite parfois d'être mise à jour en cas de nouvelles informations pouvant modifier les risques. Un suivi rigoureux est donc indispensable afin de garantir sa validité au cours du temps (cf. Partie II. VI. Gestion des changements).

L'approche par analyse de risques est un changement fondamental par rapport à l'approche classique par contrôle systématique des matières premières (tel était le cas pour le test des métaux lourds par exemple). La création d'une analyse de risques sur un produit fini demande un travail multidisciplinaire et un esprit critique pour déterminer si le médicament est conforme à l'ICH Q3D.

2. Principales sources d'impuretés élémentaires

Comme nous avons vu précédemment, la première étape d'un système de gestion des risques est l'identification du risque. Pour répondre à la Directive ICH Q3D, il convient alors d'identifier toutes les sources d'apport en impuretés élémentaires dans un produit fini pharmaceutique.

Les impuretés élémentaires peuvent être intentionnellement ajoutées dans la fabrication des composants (substance active et excipients) et/ou du produit pharmaceutique : tel est le cas des catalyseurs par exemple.

Mais elles peuvent également ne pas être intentionnellement ajoutées et provenir des excipients, de la substance active pharmaceutique ou de l'eau utilisée dans la préparation des produits pharmaceutiques.

Enfin, elles peuvent aussi provenir des équipements de fabrication, des articles de conditionnement et des dispositifs de fermeture (par la migration de ces impuretés depuis les matériaux en contact avec le produit pharmaceutique).

La figure 4 représente les 5 sources potentielles pouvant apporter des impuretés élémentaires au produit fini :

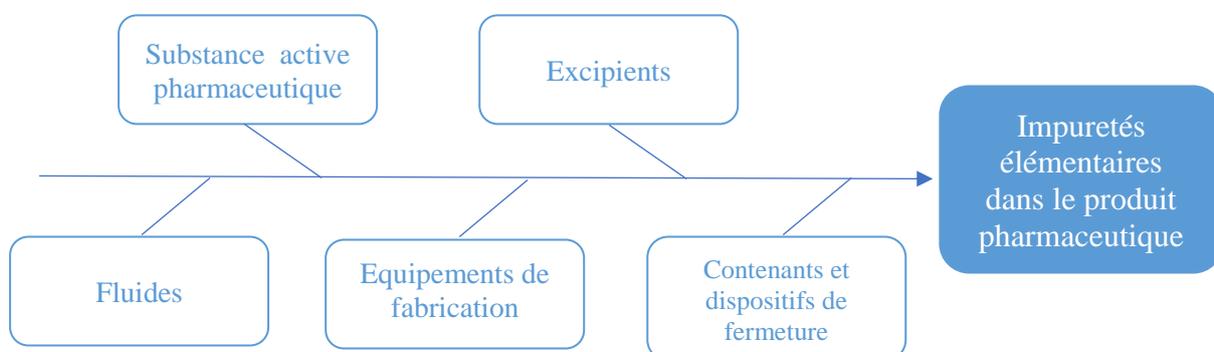


Figure 4: Sources potentielles d'impuretés élémentaires dans un médicament

Certaines impuretés élémentaires peuvent être intentionnellement ajoutées au travers des catalyseurs ou des réactifs inorganiques par exemple. Dans ce cas elles devront être prises en compte dans l'analyse de risques.

Les impuretés élémentaires peuvent être présentes dans les composants du médicament. Dans ce cas, en fonction de leur classification, elles devront être considérées ou non dans l'analyse de risques (cf. Tableau IV).

Les équipements de fabrication utilisés sont également des sources d'apport en impuretés et nécessitent de faire partie de la gestion des risques dus aux impuretés élémentaires. En effet, cet apport pourra être évalué en fonction de la composition des équipements entrant en contact avec le produit mais aussi en fonction du procédé de fabrication utilisé (montée en température par exemple).

La qualification des équipements et leurs contrôles selon les bonnes pratiques de fabrication doivent pouvoir assurer un apport faible en impuretés élémentaires et la maîtrise de ce risque.

Les contenants et dispositifs de fermeture doivent permettre de conserver la qualité du médicament durant toute sa durée de vie. Cependant, des interactions sont possibles entre un type de produit et son emballage : des impuretés élémentaires pourraient alors être introduites si les articles de conditionnement utilisés en contiennent. La Directive reconnaît que l'interaction entre l'emballage et les formes posologiques solides est minime et qu'elle ne doit pas être prise en compte dans l'évaluation des risques.

Les utilités (eau, air) ne représentent qu'un faible risque d'apport en impuretés élémentaires s'ils sont utilisés selon les bonnes pratiques de fabrication, et s'ils sont conformes à la Pharmacopée Européenne. (ICH, 2015)

Les composants du médicament (substance active et excipients) représentent la plus grosse source d'apport en impuretés élémentaires et sont obligatoirement à prendre en compte dans l'évaluation des risques, quel que soit le produit fini concerné.
(ICH, 2014)

II. La méthodologie analytique de recherche des impuretés élémentaires

Au vu du grand nombre d'impuretés élémentaires à contrôler pour répondre à l'ICH Q3D et aux faibles concentrations fixées comme limites par cette Directive, de nouvelles techniques analytiques sont requises.

La nouvelle réglementation propose donc de nouveaux procédés d'analyses plus précis et plus sensibles. Les industries pharmaceutiques dans ce contexte doivent donc évoluer d'un test paillasse (réaction au thioacétamide) vers une mesure analytique réalisée par des équipements de haute technologie.

La spectroscopie atomique regroupe des méthodes qualitatives et quantitatives applicables aux analyses d'éléments inorganiques. Elle comprend différentes techniques analytiques déterminant la composition élémentaire d'un échantillon en observant son spectre électromagnétique ou son spectre de masse. Celles-ci sont très sensibles puisqu'elles permettent de détecter des concentrations en partie par million (ppm) voire même en ppb (partie par milliard). De plus, elles sont rapides et sélectives, mais très coûteuses.

On peut diviser la spectroscopie atomique en 2 familles :

- la spectroscopie atomique optique
- et la spectroscopie de masse atomique.

La première étape d'une spectroscopie atomique est l'atomisation. C'est un processus au cours duquel un échantillon est converti en atomes gazeux. (Burgot G., Burgot JL., 2017a) (Skoog, West, Holler et al., 2015)

1. Spectroscopie atomique optique

Dans le cas de la spectroscopie atomique optique, la deuxième étape consiste à exposer les atomes ainsi formés à une source d'énergie extérieure (chaleur, lumière par exemple) responsable d'émission ou d'absorption d'énergie lumineuse. On obtient alors des spectres qui permettent de caractériser les éléments à partir des longueurs d'ondes des raies lumineuses émises ou absorbées. On quantifie ces impuretés par l'intensité de ces raies.

- *Histoire de la spectroscopie optique*

La spectroscopie optique est l'étude des interactions entre les rayonnements électromagnétiques et la matière. Historiquement, la spectroscopie provient de l'étude d'Isaac Newton en 1666 : la lumière visible passant au travers d'un prisme est dispersée en fonction de sa longueur d'onde et forme un spectre (Figure 5).

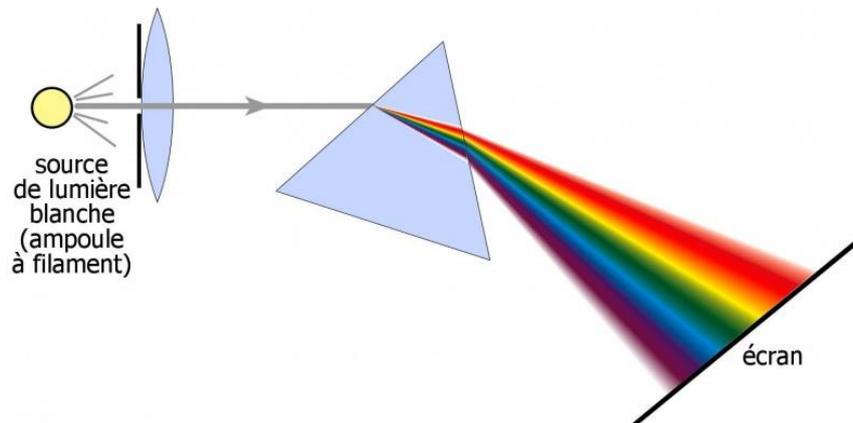


Figure 5: Etude de Newton sur la dispersion de la lumière (Physique-appliquee.net, n.d.)

C'est en 1913 que Niels Bohr, Physicien Danois, élabore une théorie sur la structure des atomes. Il suppose alors qu'un atome est constitué d'un noyau et d'électrons. Ces derniers gravitent autour du noyau sur des orbites ayant des niveaux d'énergie différents. Le passage d'un électron d'un niveau à un autre produit l'émission ou l'absorption d'un photon d'énergie $E=h\nu$ mettant en évidence des raies spectrales d'absorption ou d'émission (Figure 6). Il est à noter que cette théorie a été ensuite améliorée par le modèle quantique ou ondulatoire suite aux lois de De Broglie – Schrödinger.

E est l'énergie exprimée en joule (J), h est la constante de Planck ($6,62 \times 10^{-34}$ J.s), ν est la fréquence (s^{-1}).

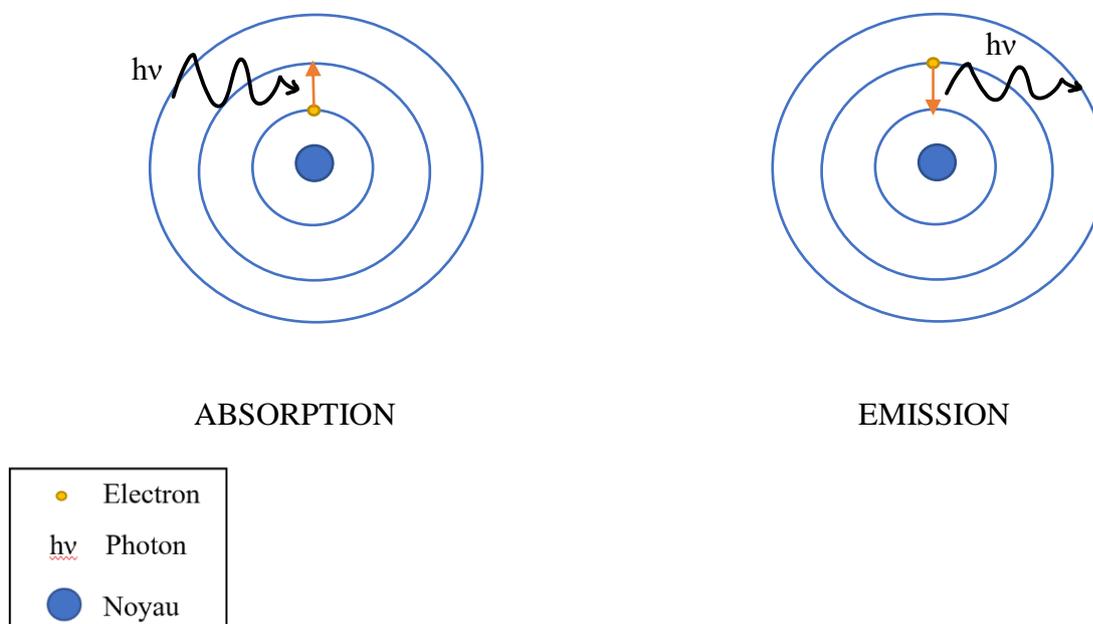


Figure 6: Principes d'absorption et d'émission

L'absorption de l'énergie d'un photon cause le déplacement d'un électron à un niveau d'énergie supérieure et va créer une raie d'absorption.

Un électron excité revenant à un niveau d'énergie plus bas émettra un photon (donc de la lumière) à une longueur d'onde particulière. On va constater cette fois une raie d'émission.

Les raies d'absorption et d'émission visibles sur le spectre sont dues aux déplacements d'électrons d'une couche à une autre.

Le chimiste Allemand Robert Bunsen utilise le brûleur portant son nom comme moyen d'analyse. Il introduit des sels minéraux dans la flamme du brûleur et observe les couleurs produites par le gaz. En fonction de la couleur de flamme obtenue, il peut définir quels sont les constituants d'un minéral.

Gustav Kirchhoff, physicien Allemand, propose à Robert Bunsen de disperser la lumière produite par le gaz avec un prisme, dans le but d'obtenir un spectre.

C'est en 1859 que les deux chercheurs réalisèrent leurs expériences et constatèrent la présence de raies d'émission dans le spectre de dispersion de la lumière. Ils ont conclu que chaque élément chimique génère des raies spectrales particulières qui le caractérisaient. Une nouvelle technique d'analyse est donc née: la spectroscopie (Figure 7).

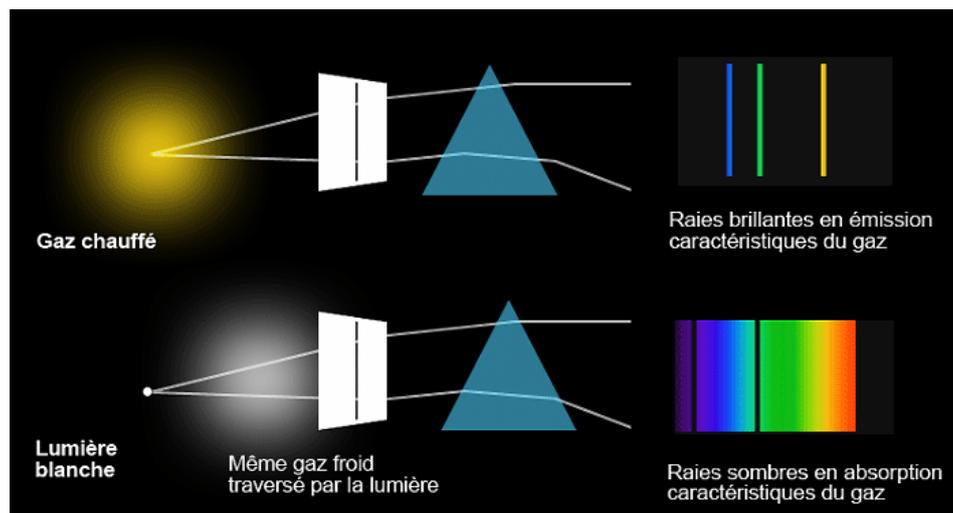


Figure 7: Expériences de Kirchhoff et Bunsen (PG Astronomie, n.d.)

La première expérience sur la figure 7 consiste à observer le spectre d'émission, produit par un gaz chaud. Il s'agit d'un spectre formé de raies de couleur sur un fond noir, chaque raie étant caractéristique des éléments chimiques contenus dans le gaz.

La deuxième expérience vise à observer un spectre d'absorption, où un gaz froid modifie le spectre de la lumière en absorbant des raies caractéristiques des éléments chimiques contenus dans le gaz.

- *Spectrométrie d'absorption atomique*

La spectrométrie par absorption atomique (SAA) est une méthode analytique utilisée pour quantifier de nombreux éléments chimiques. C'est en 1959 que le premier spectromètre d'absorption atomique est commercialisé.

Un rayonnement monochromatique émis par une lampe et correspondant à la raie de résonance de l'élément à doser est envoyé sur une population d'atomes de ce même élément chimique à l'état de vapeur.

L'absorption atomique est observée quand un atome à l'état fondamental absorbe un rayonnement électromagnétique à une longueur d'onde particulière et passe alors à un état excité.

L'absorption d'un rayonnement électromagnétique par la vapeur atomique de l'élément chimique, se traduit par un affaiblissement de l'intensité lumineuse, qui selon la loi de Beer-Lambert, est proportionnelle à la concentration de l'élément à doser dans l'échantillon :

$$A = a.b.c$$

A l'absorbance, a le coefficient d'absorption molaire de l'échantillon en $\text{cm}^2.\text{mol}^{-1}$, b l'épaisseur de l'échantillon en cm et c la concentration molaire de l'échantillon en $\text{mol}.\text{cm}^{-3}$

La figure 8 représente le principe de la spectrométrie par absorption atomique :

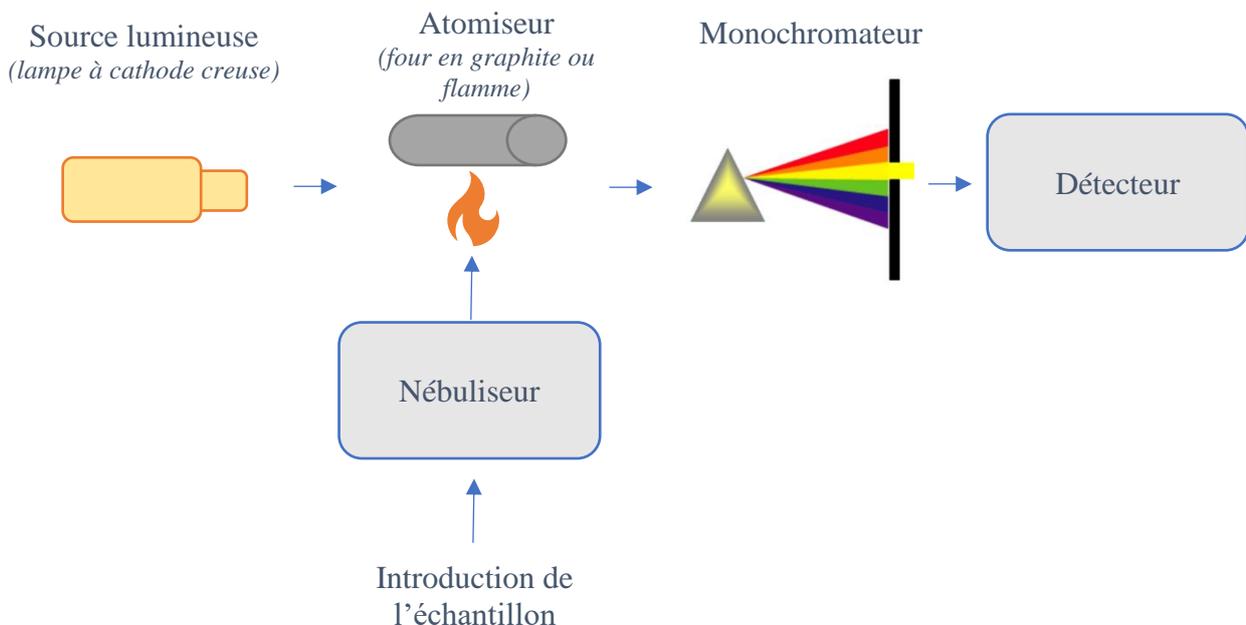


Figure 8: Schéma de la spectrométrie par absorption atomique

La lampe à cathode creuse permet de faire émettre des raies caractéristiques de l'élément que l'on veut quantifier. La lampe est une enceinte remplie par un gaz noble (argon par exemple) à faible pression contenant un cylindre creux construit en élément à doser.

Les atomes du gaz noble sont ionisés et frappent la cathode (cylindre) provoquant l'excitation de ses atomes. En revenant à l'état fondamental, ils émettent leur raie spécifique. Le fonctionnement nécessite cependant de changer de lampe suivant l'élément que l'on veut doser.

Le nébuliseur transforme l'échantillon en un nébulisât fin et homogène qui atteindra ensuite l'atomiseur permettant la transformation de l'élément à doser en atomes.

La substance à analyser doit en effet d'abord être transformée en atomes avant d'être analysée. Il existe différentes méthodes d'atomisation de l'échantillon :

- Vaporisation par aspiration de la solution dans une flamme : on parle de spectrométrie de flamme (SAAF) où l'atomisation survient dans la flamme.
Cette technique est rapide, précise, facile d'utilisation et économique. Cependant, comme toute technique d'absorption atomique, elle est mono-élémentaire. De plus, elle est peu sensible et demande d'utiliser des gaz inflammables.
- Vaporisation par un four, chauffé à très haute température : on parle de spectrométrie électrothermique (SAAET). L'échantillon est injecté dans un tube en graphite et chauffé électro-thermiquement à différentes étapes pour atomiser l'analyte.
Cette technique, plus sensible que la SAAF, peut analyser un volume d'échantillon réduit et permet de détecter des traces d'éléments. Cependant, elle est également mono-élémentaire, plus lente, moins précise et plus coûteuse que la SAAF.
- Génération d'hydrures et vapeurs froides :
La technique par génération d'hydrures est appropriée pour les éléments formant des hydrures volatiles (arsenic, antimoine, bismuth et étain) lors de la réaction avec un agent réducteur, comme le borohydrure de sodium.
La technique de vapeur froide est utilisée spécifiquement pour le mercure qui peut être réduit à l'état atomique par un agent de réduction fort, comme le borohydrure de sodium, ou le chlorure stanneux.
Ces techniques sont précises, sensibles et plus rapides que la SAAET, mais limitées à quelques éléments spécifiques.

Le monochromateur sert à éliminer toutes les raies lumineuses dont les longueurs d'ondes ne correspondent pas à celles de l'élément à quantifier, et sélectionne la longueur d'onde utilisée pour la mesure.

Enfin, le détecteur mesure la lumière absorbée par la substance à analyser.

(Burgot G., Burgot JL., 2017b)

En raison des raies spécifiques associées à chaque élément, la SAA est une méthode très sélective. Cependant la principale limite de la SAA est le temps qu'elle demande pour déterminer de nombreux éléments dans un seul échantillon, puisque c'est une méthode mono-élémentaire. (EDQM, 2017a)

- *Spectrométrie d'émission atomique*

La spectrométrie d'émission atomique (SEA) est basée sur l'émission du rayonnement électromagnétique d'un atome passant de l'état excité à l'état fondamental.

Elle permet d'effectuer des analyses qualitatives, contrairement à l'absorption qui ne dose que l'élément pour lequel la lampe a été choisie. En effet, dans la spectrométrie d'émission, plusieurs éléments peuvent être analysés simultanément.

Il existe 2 techniques de spectrométrie d'émission atomique (Figure 9):

- La spectrométrie d'émission atomique en flamme (SEAF) ;
- La spectrométrie d'émission atomique (ou optique) couplée à un plasma inductif (ICP AES ou ICP OES) (*Inductively Coupled Plasma – Atomic/Optical Emission Spectrometry*).

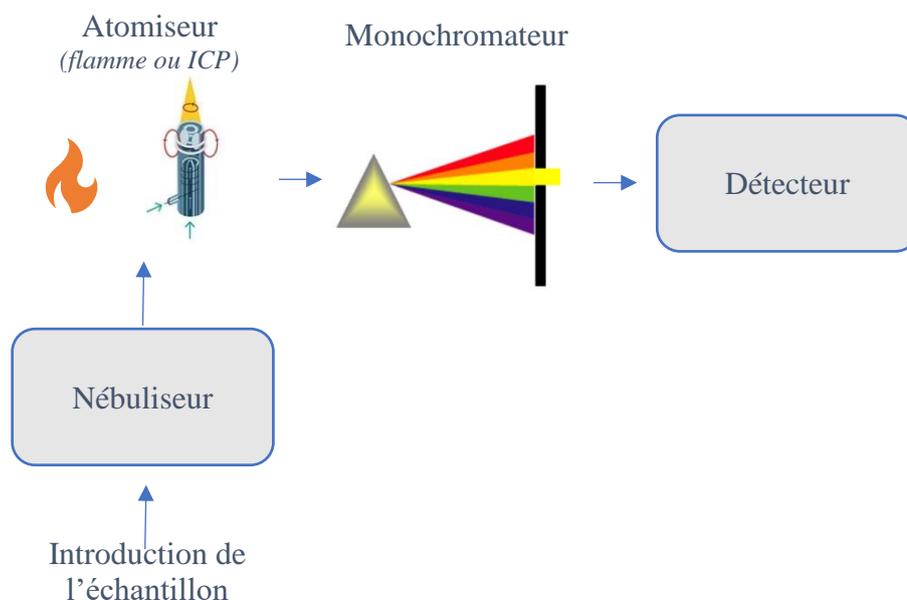


Figure 9: Schéma de la spectroscopie d'émission atomique

L'échantillon à doser est introduit sous forme d'aérosol dans une flamme ou un plasma. La source d'énergie permet d'atomiser et d'exciter les atomes libérés. Une fois les atomes et ions portés à l'état excité, ils peuvent revenir à des niveaux d'énergie inférieurs par des transitions énergétiques qui s'accompagnent de l'émission d'un rayonnement électromagnétique.

L'intensité de la lumière émise lors du retour de l'atome à l'état fondamental permet de quantifier l'échantillon. La mesure est effectuée à la longueur d'onde correspondant à la raie émise.

Le détecteur permet de convertir le rayonnement lumineux en impulsions électriques, qui seront ensuite traitées par un ampèremètre pour quantifier l'élément. (Burgot G., Burgot JL., 2017c)

La principale limite de la flamme est de manquer, pour de nombreux éléments, de la puissance nécessaire pour générer une émission permettant la mesure. Sa plus grande application se situe en biologie clinique pour la détermination plasmatique et urinaire des ions sodium, potassium et lithium. On ne développera pas plus cette technique dans cet ouvrage. (EDQM, 2017b)

En effet, on préférera utiliser l'ICP AES qui peut doser l'ensemble des impuretés élémentaires concernées par l'ICH Q3D.

2. La spectrométrie à plasma à couplage inductif :

Le plasma à couplage inductif est un gaz inerte (généralement l'argon) porté à un état hautement ionisé, avec un nombre égal d'électrons et d'ions. Les températures élevées atteintes au cœur du plasma entraînent l'excitation des atomes, détectée par spectrométrie d'émission atomique, et l'ionisation, détectée par spectrométrie de masse. (EDQM, 2017c)

Principe de la torche à plasma :

Un courant d'argon ionisé entre par l'extrémité d'un tube de quartz entouré d'une spire parcourue par un courant électrique créant un champ magnétique. Celui-ci confine les ions et les électrons dans le plasma.

Le milieu devient de plus en plus conducteur par la chaleur dissipée. Le plasma, de plus en plus chaud, est maintenu isolé des parois par un second flux d'argon non ionisé qui circule dans une spire creuse et concentrique au tube en quartz. Le plasma est entretenu, dans la torche et la bobine d'induction, grâce à l'alimentation continue en énergie par la puissance de radiofréquence, selon le processus de couplage inductif.

Un troisième tube au centre transporte l'échantillon sous forme d'aérosol vers le plasma. (Burgot G., Burgot JL., 2017c)

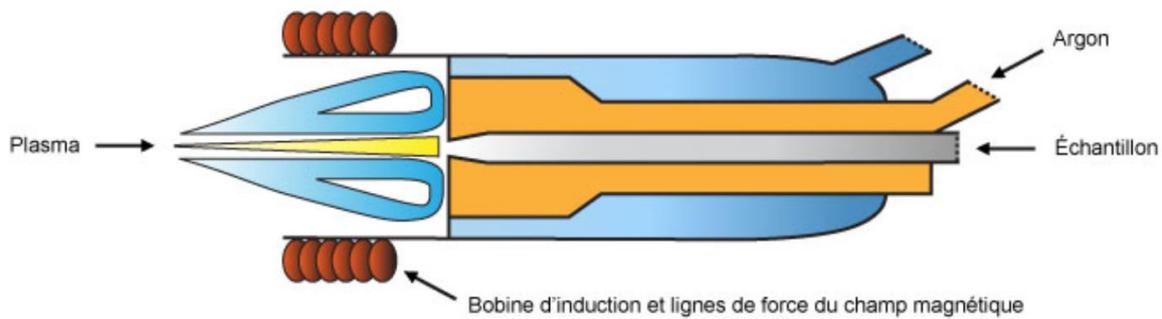
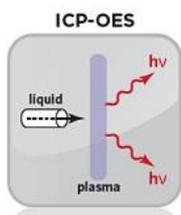


Figure 10: Schéma d'une torche à plasma (Université Virtuelle Environnement et Développement durable, 2008)

L'ICP AES et l'ICP MS sont des techniques analytiques à plasma induit (en Anglais ICP : « *inductively coupled plasma* ») qui peuvent mesurer quantitativement la teneur en éléments d'un matériau.

- ICP AES (ou ICP OES)



Le principe de l'ICP OES (Spectrométrie d'émission optique couplée à un plasma inductif) (Figure 11) est détaillé dans la partie « spectrométrie d'émission atomique ».

Figure 11: Schéma de l'ICP OES (Evans Analytical Group, 2018)

- ICP MS

Avec la technique analytique ICP MS (Spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif), les ions générés dans le plasma inductif sont séparés en fonction de leur rapport masse sur charge m/z (Figure 12). Les ions sont séparés, identifiés et comptabilisés, ce qui permet de calculer des concentrations présentes dans le matériau.

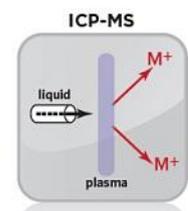


Figure 12: Schéma de l'ICP MS (Evans Analytical Group, 2018)

Le système ICP-MS offre des limites de détection de l'ordre du ppb (partie par milliard). Il permet la quantification de concentrations élémentaires très diverses dans un même échantillon, et il est d'exécution rapide.

L'appareillage est composé de différents éléments :

- Un système d'introduction des échantillons constitué d'une pompe délivrant la solution à débit constant à un nébuliseur,
- Un générateur de radiofréquence,

- Une torche à plasma,
- Une zone d'interface constituée de cônes assurant le transport des ions vers l'optique ionique,
- Un spectromètre de masse,
- Un détecteur,
- Une unité d'acquisition de données

A partir du plasma, les ions sont transportés à travers une interface, composée de 2 cônes de nickel vers une optique ionique composée de lentilles électrostatiques. Celles-ci permettent de stopper les photons et diriger les ions d'une zone à pression atmosphérique vers la zone sous vide du filtre de masse (le quadripôle, constitué de quatre électrodes métalliques) où ils sont séparés en fonction du rapport masse / charge. Ces 4 électrodes sont soumises deux à deux à une tension alternative (V) et un potentiel continu (U). Selon les valeurs de U et V, certains ions ont des trajectoires stables et sont alors détectables, d'autres sont collectés par les électrodes du quadripôle (Figure 13).

Après filtration, les ions ayant le rapport masse/charge voulu sont dirigés vers le détecteur qui convertit les courants ioniques en signaux électriques.

Le spectre de masse obtenu est comparé aux spectres d'une bibliothèque de référence et identifié, chaque molécule ayant son spectre caractéristique.

(Goullé JP., Talec R., 2003) (EDQM, 2017d)

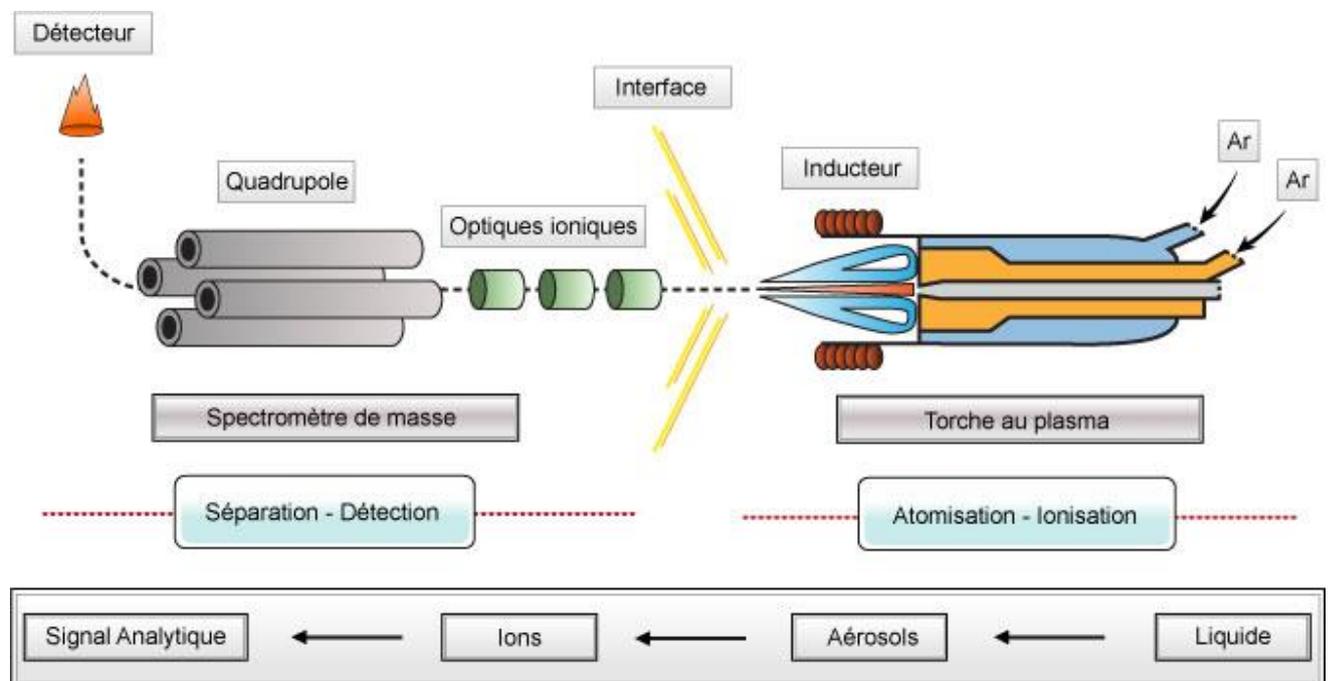


Figure 13: Schéma de l'ICP MS (Université Virtuelle Environnement et Développement durable, 2008)

- *Comparaison entre ICP-MS et ICP-AES*

La technique ICP-AES est la plus rapide, mais elle est moins sensible que l'ICP-MS. Les limites de détection plus basses de l'ICP-MS permettent un plus large choix de degré de dilution de l'échantillon, c'est-à-dire que dans le cas d'une faible quantité d'échantillon disponible, une importante dilution ne posera pas de problème.

La technique par ICP-AES peut quant à elle tolérer des concentrations supérieures de solides dissous que les systèmes ICP-MS. En effet, pour utiliser l'ICP-MS, il faut utiliser une dilution plus élevée, car cette méthode très sensible tolère moins bien les matrices que l'ICP-AES.

Les systèmes par ICP-AES et ICP-MS sont les techniques analytiques privilégiées pour les analyses d'impuretés élémentaires selon la Directive ICH Q3D.

Cela nécessite d'investir dans un de ces équipement pour pouvoir réaliser les analyses des médicaments ou des ingrédients mis en œuvre dans les produits finis pharmaceutiques.

La Directive ICH Q3D demande de réaliser ces analyses sur 3 lots représentatifs (échelle industrielle) ou 6 lots représentatifs (échelle pilote).

3. La préparation des échantillons

Le mode d'introduction de l'échantillon dans l'atomiseur est la nébulisation de solutions. Dans ce cas, les échantillons solides à analyser doivent être mis en solution. L'emploi de solutions aqueuses ou de solutions d'acide nitrique sont privilégiées car entraînent peu d'interférences.

Il est important dans le cas de l'ICP, de prendre en considération les interférences et les effets de matrices dus au solvant. Il faut dans ce cas utiliser un étalon interne lorsque l'exactitude et la fidélité s'avèrent insuffisantes. Il faudra, afin de choisir un étalon interne, prendre en compte l'élément visé, l'énergie d'ionisation, les longueurs d'onde ou masses et la nature de la matrice de l'échantillon.

(EDQM, 2018b)

III. Les approches possibles d'établissement des concentrations en impuretés élémentaires dans les produits finis.

1. Approche composant

L'approche composant évalue la contribution de chaque source potentielle d'impuretés élémentaires en suivant une méthodologie de gestion des risques.

Les principales sources d'apport en impuretés élémentaires sont prises en compte de façon différenciée dans cette approche. En effet, des analyses de risques devront être réalisées pour :

- les fluides utilisés dans le processus de fabrication,
- les équipements de fabrication
- les articles de conditionnement primaire (contenants et dispositifs de fermeture)
- les composants c'est-à-dire les principes actifs pharmaceutiques (ou API, *Active Pharmaceutical Ingredient*) et les excipients)

Les données ICH Q3D (concentration d'impureté élémentaire en ppm) de chaque matière première, que ce soit un principe actif ou un excipient, seront prises en compte dans le calcul final de la quantité d'impuretés élémentaires potentielles dans le produit fini.

En effet, la somme des concentrations en impuretés élémentaires est calculée puis comparée avec la limite à ne pas dépasser (EJA), définie par l'ICH Q3D (Annexe 5), dans le cas de l'option de calcul 2b (cf. IV. 1. Différentes options de calcul).

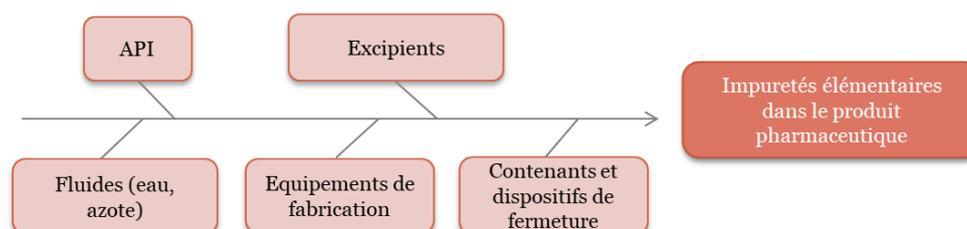


Figure 14: Sources d'impuretés élémentaires à considérer dans l'analyse de risques par l'approche composant

Les données de chaque source potentielle peuvent provenir des informations données par les fournisseurs, des résultats analytiques des matières premières ou encore de la littérature scientifique.

L'approche peut se baser sur 3 options de calcul possibles :

- Option 1
- Option 2a
- Option 2b

Ces options de calcul sont décrites plus loin dans la partie IV « Calcul des teneurs en impuretés élémentaires ».

Cette approche est donc indirecte puisqu'elle ne focalise pas l'analyse de risques sur le produit fini directement mais elle prend en compte l'ensemble des sources d'apport en impuretés élémentaires, de façon séparée, depuis la gestion des matières premières jusqu'au conditionnement, en passant par la fabrication du produit fini pharmaceutique.

Cette approche demande beaucoup de temps et d'investissement, et également une bonne connaissance de la fabrication du produit dans son ensemble. Cependant, elle permet d'identifier plus facilement la/les source(s) d'apport en impuretés élémentaires à l'inverse de l'approche produit fini.

2. Approche produit fini

L'approche produit fini quant à elle, consiste à analyser directement le produit fini par des méthodes analytiques de dosage en impuretés élémentaires (cf. II. La méthodologie analytique de recherche des impuretés élémentaires).

La Directive ICH Q3D demande de réaliser ces analyses sur 3 lots représentatifs (échelle industrielle) ou 6 lots représentatifs (échelle pilote). Ainsi, on retrouvera dans les résultats du dosage du produit fini l'apport potentiel en impuretés élémentaires par les composants mais aussi par les fluides et les équipements utilisés lors de la fabrication du médicament

Suite aux résultats obtenus, une analyse de risques devra être réalisée pour estimer si le produit fini est conforme à l'ICH Q3D. Celle-ci sera basée sur le calcul de concentration en impuretés élémentaires par l'option 3 (cf. IV. 1. Différentes options de calcul) qui inclura l'impact des composants, c'est-à-dire les principes actifs et les excipients. Elle inclura aussi des fluides et équipements. Il n'existe qu'une option de calcul pour cette approche à la différence de l'approche composant.

Cette approche nécessite de réaliser une analyse de risques pour les articles de conditionnement primaires. En effet cette source potentielle d'apport n'est pas prise en compte par l'analyse directe du produit fini, à la différence des composants, fluides et équipements (Figure 15).

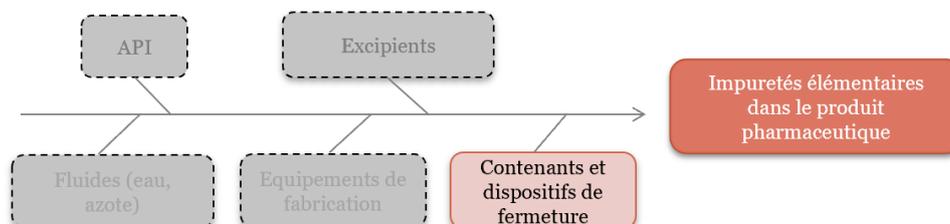


Figure 15: Sources potentielles à considérer dans l'analyse de risques par l'approche produit fini

Cette méthode est plus rapide que l'approche composant, cependant cette approche « directe » produit fini ne permet pas d'identifier la source d'apport en impuretés élémentaires (IE). En cas de non-conformité, il sera alors difficile de déterminer les bonnes actions de contrôle à mettre en place afin de réduire le risque.

Un autre inconvénient est qu'en cas de changement de source de matière première, l'analyse de risques devra être entièrement revue.

Quelle que soit l'approche choisie par le fabricant de produits finis pharmaceutiques, le processus de gestion des risques doit être mis en place selon la Directive ICH Q9 comme vu précédemment.

Le tableau VI reprend les principaux avantages et inconvénients de ces deux approches.

Tableau VI: Avantages et inconvénients des deux approches de l'ICH Q3D

	Approche produit fini (PF)	Approche composants
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Rapide - Peu de ressources humaines nécessaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Meilleure connaissance et maîtrise de l'ensemble du produit : identification possible de la source d'apport en IE - Approche pertinente en cas de produits similaires composés de matières premières communes
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'identification possible de la source d'apport en IE en cas de non-conformité - S'assurer que les lots de PF analysés ont été fabriqués avec des lots différents de composants (dans la mesure du possible) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ressources humaines nécessaires - Long travail de collecte des données - Gestion des données incomplètes - Rédaction longue - Nécessite des analyses de risques sur les équipements, fluides et articles de conditionnement en plus de l'analyse sur les ingrédients

IV. Calcul des teneurs en impuretés élémentaires

L'évaluation des risques repose sur l'évaluation des concentrations des impuretés élémentaires dans le produit pharmaceutique par rapport aux EJA indiquées dans la Directive. Il existe plusieurs options de calcul (1, 2a, 2b ou 3) permettant d'établir les concentrations d'impuretés élémentaires dans le produit.

1. Différentes options de calcul

- ❖ Option 1: On considère que la dose journalière du produit fini est inférieure ou égale à 10g/jour. Pour chaque impureté élémentaire, la concentration limite est calculée de cette manière :

$$\text{Concentration } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{EJA } (\mu\text{g/jour})}{\text{Dose journalière du produit pharmaceutique } (\text{g/jour})}$$

Afin d'être conforme à l'ICH Q3D, il ne faut qu'aucun des composants n'excède la concentration calculée, dans ce cas les composés peuvent être utilisés dans n'importe quelle proportion dans le produit pharmaceutique.

- ❖ Option 2a : On considère que la dose journalière maximale réelle est calculée. Pour chaque impureté élémentaire la concentration limite est calculée en divisant l'EJA par la dose journalière maximale réelle (en g/jour). Afin d'être conforme à l'ICH Q3D, il ne faut qu'aucun des composants n'excède la concentration calculée, dans ce cas les composés peuvent être utilisés dans n'importe quelle proportion dans le produit pharmaceutique.
- ❖ Option 2b : On tient compte de la composition du produit pharmaceutique et de la concentration de chaque impureté élémentaire dans les composants (excipients et principes actifs). Par addition de ces concentrations apportées par chaque matière, on détermine le niveau total de ces éléments dans le produit fini. Chaque total doit être inférieur à l'EJA.
- ❖ Option 3: Il s'agit de l'option utilisée pour l'analyse du produit fini dans laquelle la concentration de chaque élément est mesurée au moyen de techniques appropriées (ICP-MS, ICP OES) sur trois lots représentatifs à l'échelle de la production ou de six lots représentatifs à l'échelle du pilote. L'exposition totale à l'impureté élémentaire est calculée avec la dose journalière maximale du produit et elle ne doit pas excéder l'EJA. (Wandi, 2017)

Comme évoqué précédemment, il existe de nombreuses sources d'impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques. Il faut, dans le cas de l'approche composant, tenir compte des impuretés élémentaires provenant des contenants, des dispositifs de fermeture, des fluides

et des équipements avant de calculer la concentration dans les composants (excipients et substances actives).

Quelle que soit l'option de calcul choisie, il faudra comparer les résultats obtenus pour chaque impureté élémentaire à l'EJA. C'est en fonction de cela que pourront être définies les actions supplémentaires nécessaires.

Chaque impureté élémentaire concernée par l'ICH Q3D est associée à une limite (l'EJA) à ne pas dépasser afin de rester conforme à la Directive. Un seuil à 30% de l'EJA a également été défini, permettant de fixer une limite à partir de laquelle une CAPA (Action Corrective et Préventive) doit être mise en place afin de maîtriser la conformité du produit fini à l'ICH Q3D.

Pour résumer, il existe 3 conclusions possibles :

- Impuretés élémentaires $< 30\%$ EJA : Le produit fini est conforme à l'ICH Q3D. Les concentrations des 24 impuretés élémentaires sont inférieures aux seuils de contrôle (30% des EJA), donc aucune action supplémentaire de contrôle n'est nécessaire.
- 30% EJA $<$ Impureté(s) élémentaire(s) \leq EJA : Une ou plusieurs concentrations en impuretés élémentaires est/sont supérieure(s) au(x) seuil(s) de contrôle mais inférieure(s) à l'(aux) EJA. Cette conclusion nécessite alors de définir des mesures additionnelles permettant de maîtriser les/l'impureté(s) élémentaire(s) en question afin qu'elle(s) soit(en)t constamment inférieure(s) à(aux) la limite(s) définie(s) (EJA) et ainsi conforme(s) à l'ICH Q3D.
- Impureté(s) élémentaire(s) $>$ EJA : Une ou plusieurs concentrations en impuretés élémentaires est/sont supérieure(s) à l'(aux) EJA. Cette conclusion nécessite alors de définir des contrôles additionnels immédiats pour diminuer la(les) concentration(s) en impureté(s) élémentaire(s), et la (les) maîtriser afin de libérer un médicament conforme à la Directive ICH Q3D.

2. Exemple de calcul par les 4 options

Prenons un médicament X sous forme de comprimé de 400mg, contenant 3 excipients et 1 principe actif. La posologie est de 6 comprimés maximum par voie orale par jour.

On calcule d'abord la prise journalière de chaque composant en multipliant la masse de chaque composant (en mg) par la posologie (6 comprimés par jour) (Tableau VII).

Exemple : Prise journalière excipient 1 = 0,440 x 6 ≈ 3 mg

Tableau VII: Composition du médicament X

Formulation	Masse de chaque composant (mg/unité)	Prise journalière (mg)
Excipient 1	0,440	3
Excipient 2	0,800	5
Principe actif	320,000	1920
Excipient 3	78,760	473
Masse totale	400,000	2400

Concentrons-nous sur les impuretés élémentaires de classe 1.

Exemple : dans ce tableau VIII, en bleu, figure les concentrations (en ppm) pour chaque impureté élémentaire de chaque composant. Ces données peuvent parfois être obtenues par les fournisseurs de matières premières.

Tableau VIII: Résultats ICH Q3D de la classe 1 par composant (en ppm)

Formulation	Prise journalière (g)	CLASSE 1			
		Cadmium (Cd)	Plomb (Pb)	Arsenic (As)	Mercuré (Hg)
Excipient 1	0,003	0,1	0,1	0,3	0,6
Excipient 2	0,005	0,5	0,5	1,6	0,3
Principe actif	1,920	1,2	1,9	0,1	0,1
Excipient 3	0,473	0,5	0,5	1,5	3,0

- Option 1

Avec cette option, on considère la dose journalière de ce médicament égale à 10 grammes (Tableau IX).

Tableau IX: Résultats obtenus sur les impuretés élémentaires de la classe 1 sur le médicament X par l'option 1

Formulation	CLASSE 1			
	Cadmium (Cd)	Plomb (Pb)	Arsenic (As)	Mercure (Hg)
Excipient 1	0,1	0,1	0,3	0,6
Excipient 2	0,5	0,5	1,6	0,3
Principe Actif	1,2	1,9	0,1	0,1
Excipient 3	0,5	0,5	1,5	3

	Concentration IE > Concentration limite (CL)
	30% CL < Concentration IE ≤ CL
	Concentration IE < 30% CL

Concentrations limites ($\mu\text{g/g}$ ou ppm) = $\frac{\text{EJA } (\mu\text{g/jour})}{\text{Dose journalière du produit pharmaceutique (g/jour)}}$

- Cd = $5 / 10 = 0,5$ ppm
- Pb = $5 / 10 = 0,5$ ppm
- As = $15 / 10 = 1,5$ ppm
- Hg = $30 / 10 = 3$ ppm

Dans ce cas, notre médicament est non conforme pour les éléments Cd, Pb et As qui présentent des valeurs supérieures aux concentrations limites calculées par l'Option 1.

L'élément Hg est conforme à l'ICH Q3D mais nécessite la mise en place d'une action de contrôle pour assurer sa conformité. Celui-ci a une concentration supérieure à 30% de la concentration limite calculée par cette même option.

- Option 2a

Avec cette option, on prend en compte la posologie réelle qui est dans cet exemple de 6 comprimés de 400mg maximum par jour, ce qui représente 2,4 g par jour (Tableau X).

Tableau X: Résultats obtenus sur les impuretés élémentaires de la classe 1 sur le médicament X par l'option 2A

Formulation	CLASSE 1			
	Cadmium (Cd)	Plomb (Pb)	Arsenic (As)	Mercure (Hg)
Excipient 1	0,10	0,10	0,30	0,60
Excipient 2	0,50	0,50	1,60	0,30
Principe Actif	1,20	1,90	0,10	0,10
Excipient 3	0,50	0,50	1,50	3,0

	Concentration IE > Concentration limite (CL)
	30% CL < Concentration IE ≤ CL
	Concentration IE < 30% CL

$$\text{Concentrations limites } (\mu\text{g/g ou ppm}) = \frac{\text{EJA } (\mu\text{g/jour})}{\text{Dose journalière du produit pharmaceutique (g/jour)}}$$

- Cd = $5 / 2,4 = 2,08$ ppm
- Pb = $5 / 2,4 = 2,08$ ppm
- As = $15 / 2,4 = 6,25$ ppm
- Hg = $30 / 2,4 = 12,50$ ppm

Dans ce cas, notre médicament est conforme à l'ICH Q3D mais des actions de contrôle sont nécessaires puisque les concentrations en éléments Cd et Pb dépassent 30% des concentrations limites calculées par l'option 2a.

Les éléments As et Hg sont conformes à la Directive car leurs concentrations sont inférieures aux limites calculées (30% des concentrations limites) par cette même option.

- *Option 2b*

L'option de calcul 2b est la plus représentative de la réalité puisqu'elle prend en compte la prise maximum journalière de chaque composant (en g), ainsi que la concentration en impuretés élémentaires de chaque composant.

La concentration totale de chaque impureté élémentaire dans le produit fini est calculée et comparée à l'EJA (Tableaux XI et XII) de cette manière :

$$EJA(\mu\text{g}/\text{jour}) \geq \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k$$

k = indice pour chacun des composants N du produit pharmaceutique

C_k = concentration admissible de l'impureté élémentaire dans le composant k (μg/g)

M_k = masse du composant k dans la dose journalière maximale du produit pharmaceutique (g)

Tableau XI: Extrait du tableau de la Directive reprenant les expositions journalières admissibles pour les impuretés élémentaires en fonction de la voie d'administration du médicament

Element	Class ²	Oral PDE μg/day
Cd	1	5
Pb	1	5
As	1	15
Hg	1	30

Tableau XII: Résultats obtenus sur les impuretés élémentaires de la classe 1 pour le médicament X par l'option 2B

Formulation	Prise journalière (g)	CLASSE 1			
		Cadmium (Cd)	Plomb (Pb)	Arsenic (As)	Mercuré (Hg)
Excipient 1	0,003	0,000	0,000	0,001	0,002
Excipient 2	0,005	0,002	0,002	0,008	0,014
Principe Actif	1,920	2,304	3,648	0,192	0,192
Excipient 3	0,473	0,236	0,236	0,709	1,418
Concentration totale en Impuretés élémentaires (μg/j)		2,543	3,887	0,909	1,626

	Concentration IE > EJA
	30% EJA < Concentration IE ≤ EJA
	Concentration IE < 30% EJA

Ici notre produit fini est conforme à l'ICH Q3D car les concentrations totales en impuretés élémentaires sont inférieures aux EJA (Tableau XI et Annexe 5).

Cependant, les éléments Cd et Pb ont des concentrations supérieures à 30% de l'EJA et nécessitent la mise en place d'actions de contrôle afin d'assurer que ces éléments ne dépassent jamais l'EJA.

- Option 3

L'option 3 de calcul est utilisée pour l'application de l'approche « produit fini » (cf. III 2. Approche produit fini).

Prenons ce même médicament X sous forme de comprimé de 400mg et dont la prise journalière maximum est de 2,4 grammes.

Voici un exemple (Tableau XIII) de résultats d'analyses (en ppm) que l'on peut obtenir sur 3 lots de produit fini :

Tableau XIII: Résultats d'analyses des impuretés élémentaires (en ppm) sur 3 lots de produit fini

Numéro de lots	CLASSE 1			
	Cadmium (Cd)	Plomb (Pb)	Arsenic (As)	Mercure (Hg)
LOT 1	1,024	1,237	0,345	0,432
LOT 2	1,001	1,302	0,298	0,474
LOT 3	1,012	1,270	0,312	0,452

On multiplie ensuite ces résultats par la prise journalière du produit fini (ici 2,4 grammes) en suivant ce calcul :

$$\text{Concentration} = \text{Prise journalière du produit fini (en g)} \times \text{Concentration de l'impureté élémentaire considérée dans le produit fini (en ppm)}.$$

Le tableau XIV reprend les résultats obtenus à comparer à l'EJA.

Tableau XIV: Résultats obtenus sur les impuretés élémentaires de la classe 1 sur le médicament X par l'option 3

Numéro de lots	CLASSE 1			
	Cadmium (Cd)	Plomb (Pb)	Arsenic (As)	Mercure (Hg)
LOT 1	2,458	2,969	0,828	1,037
LOT 2	2,402	3,125	0,715	1,138
LOT 3	2,429	3,048	0,749	1,085

	Concentration IE > EJA
	30% CL < EJA ≤ CL
	Concentration IE < 30% EJA

Ici notre produit fini est conforme à l'ICH Q3D car les concentrations en impuretés élémentaires sont inférieures aux EJA (Annexe 4).

Cependant, les éléments Cd et Pb ont des concentrations supérieures à 30% de l'EJA et nécessitent la mise en place d'actions de contrôles afin d'assurer que ces éléments ne dépassent jamais l'EJA.

- *Choix de l'option de calcul*

Ces différentes options de calcul n'amènent pas forcément à la même conclusion puisqu'elles ne sont pas utilisées dans les mêmes conditions. L'option 3 est la seule technique de calcul possible pour l'approche produit fini. Quant aux options 1, 2a et 2b, elles sont dédiées à l'approche composant mais n'ont pas la même précision :

- L'option 1, la plus restrictive, considère toujours la même et unique dose journalière de 10g et ne nécessite pas de connaître la composition quantitative du médicament. C'est une méthode de calcul simplifiée destinée aux produits ayant une dose journalière inférieure ou égale à 10g. Elle permet de déterminer la concentration maximale de chaque élément.
- L'option 2a, ne nécessite pas non plus de connaître la composition quantitative du médicament mais prend en compte la dose journalière réelle. Elle reste une méthode simple mais elle est plus représentative de la réalité que l'option 1 et moins restrictive. De la même manière elle permet de définir la concentration maximale de chaque élément.
- L'option 2b, peut être utilisée en cas d'éléments retrouvés non conformes par les options 1 et 2a, en effet, celles-ci peuvent parfois surestimer le risque pour certains composants. L'option 2b prend en compte la dose journalière réelle mais aussi la composition quantitative du médicament, ce qui explique qu'elle est la technique de calcul la plus représentative.

V. Stratégie de maîtrise des éléments potentiellement présents dans les produits pharmaceutiques

Par le processus de détection des impuretés élémentaires, on définira si des mesures de contrôle supplémentaires sont nécessaires afin de maintenir la concentration en impuretés élémentaires inférieure à l'EJA et donc conforme à l'ICH Q3D.

La limite fixée à 30% de l'EJA est un seuil de sécurité en dessous duquel la Directive estime que le risque de toxicité par les impuretés élémentaires est minime. Si la concentration totale en impuretés élémentaires dans le produit fini est estimée comme toujours inférieure à 30%, il n'est donc pas nécessaire de mettre en place une stratégie de maîtrise supplémentaire. Néanmoins, l'industriel doit pouvoir prouver que les données ont été adéquatement évaluées.

Lorsque ce seuil de sécurité (30% de l'EJA) est dépassé, le risque est à contrôler de façon à le réduire ou à l'accepter. L'industriel doit alors trouver la stratégie de contrôle la plus appropriée en fonction des impuretés élémentaires concernées et de la source d'apport. De nombreuses actions supplémentaires de contrôle du risque sont possibles (Cf. exemple dans le Tableau XV). Les mesures prises doivent permettre de s'assurer que les impuretés élémentaires ne dépassent pas les EJA et ainsi que le produit fini reste conforme à l'ICH Q3D.

Enfin, lorsque l'EJA est dépassée, le produit fini non conforme à la Directive ne pourra pas être fabriqué ni libéré pour commercialisation. Il faut alors définir des contrôles additionnels immédiats permettant sa mise en conformité et la sécurité du patient.

Dans certains cas, une concentration d'impuretés élémentaires supérieure à l'EJA établie est acceptable mais nécessite une justification au cas par cas. Les situations suivantes en sont des exemples :

- Une administration intermittente,
- Une administration à court terme
- Une indication précise (besoins médicaux non satisfaits, maladies rares, risque de mort...).

Le tableau XV reprend notamment des exemples de stratégies de contrôle possibles en fonction de la conclusion de l'évaluation des risques. (Wandi, 2017)

Tableau XV : Actions supplémentaires en fonction de la conclusion de l'analyse de risques

Teneur estimée en Impuretés élémentaires (IE)	Actions	Stratégie de contrôle possible
IE < 30% EJA	Pas d'action supplémentaire nécessaire	Non applicable
30% EJA < IE ≤ EJA	Définir des contrôles additionnels pour maîtriser les IE > 30% EJA	<ul style="list-style-type: none"> - Mise en place de spécifications avec le fournisseur de matière première la plus contributive - Réalisation de contrôles périodiques sur la matière première - Sélection de lots conformes de matière première - Modification du procédé de fabrication avec ajout d'étapes de purification - Mise en place d'IPC (<i>in process control</i>) - Changement d'articles de conditionnement...etc.
IE > EJA	<p>Définir des contrôles additionnels immédiats pour diminuer la teneur en IE > EJA et maîtriser ces IE</p> <p>Evaluer la sécurité du patient</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse de la matière première afin d'obtenir des données brutes analytiques (si les données étaient des limites définies par le fournisseur) - Sélection de lots conformes de matière première - Changement de source de matière première - Changement d'articles de conditionnement...etc. - Modification du procédé de fabrication avec ajout d'étapes de purification - Analyse du produit fini : utilisation de l'approche produit fini...etc. - Justification de la présence d'un taux élevé en IE / réalisation d'une analyse toxicologique prouvant l'acceptabilité des teneurs élevées en IE

VI. Gestion des changements

1. Généralités

Les produits pharmaceutiques doivent être de qualité, sûrs et efficaces et doivent répondre à des exigences réglementaires tout au long de leur vie.

Pour cela, les fournisseurs de matières premières sont évalués et qualifiés avant la fabrication de lots de validation. De plus, les aspects critiques des opérations et du procédé de fabrication doivent être contrôlés tout au long du cycle de vie du produit au moyen de validation et qualification.

Cependant, dans la réalité de la production industrielle, de nombreux changements (prévus ou non) peuvent survenir. Cela nécessite donc de la part du fabricant, une évaluation de l'impact de chaque changement sur la qualité d'un produit fini et sur la réglementation à laquelle il doit se soumettre. Il est donc nécessaire d'évaluer l'impact des changements au niveau des matières premières, des locaux ou équipements et des procédés de fabrication : cette mesure est nommée le « *Change control* » ou la Gestion des changements/modifications.

Le diagramme d'Ishikawa permet de visualiser les grands domaines sur lesquels des modifications pourraient impacter la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé de fabrication :

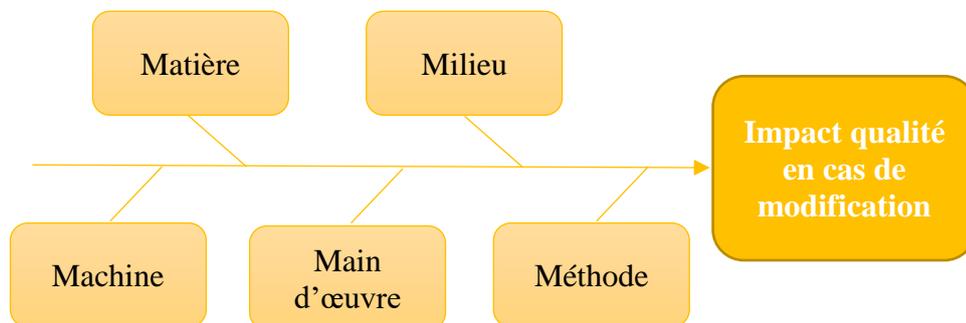


Figure 16: Diagramme d'Ishikawa ou 5M

Des procédures écrites doivent être établies afin de définir les mesures à mettre en place en cas de modification. De plus, selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) « tout changement planifié relatif aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit, doit être formellement documenté ». (ANSM, 2017)

2. Les grandes étapes du *change control*

Quel que soit le changement, il est nécessaire de le mettre en œuvre en suivant les étapes de la figure 17 :

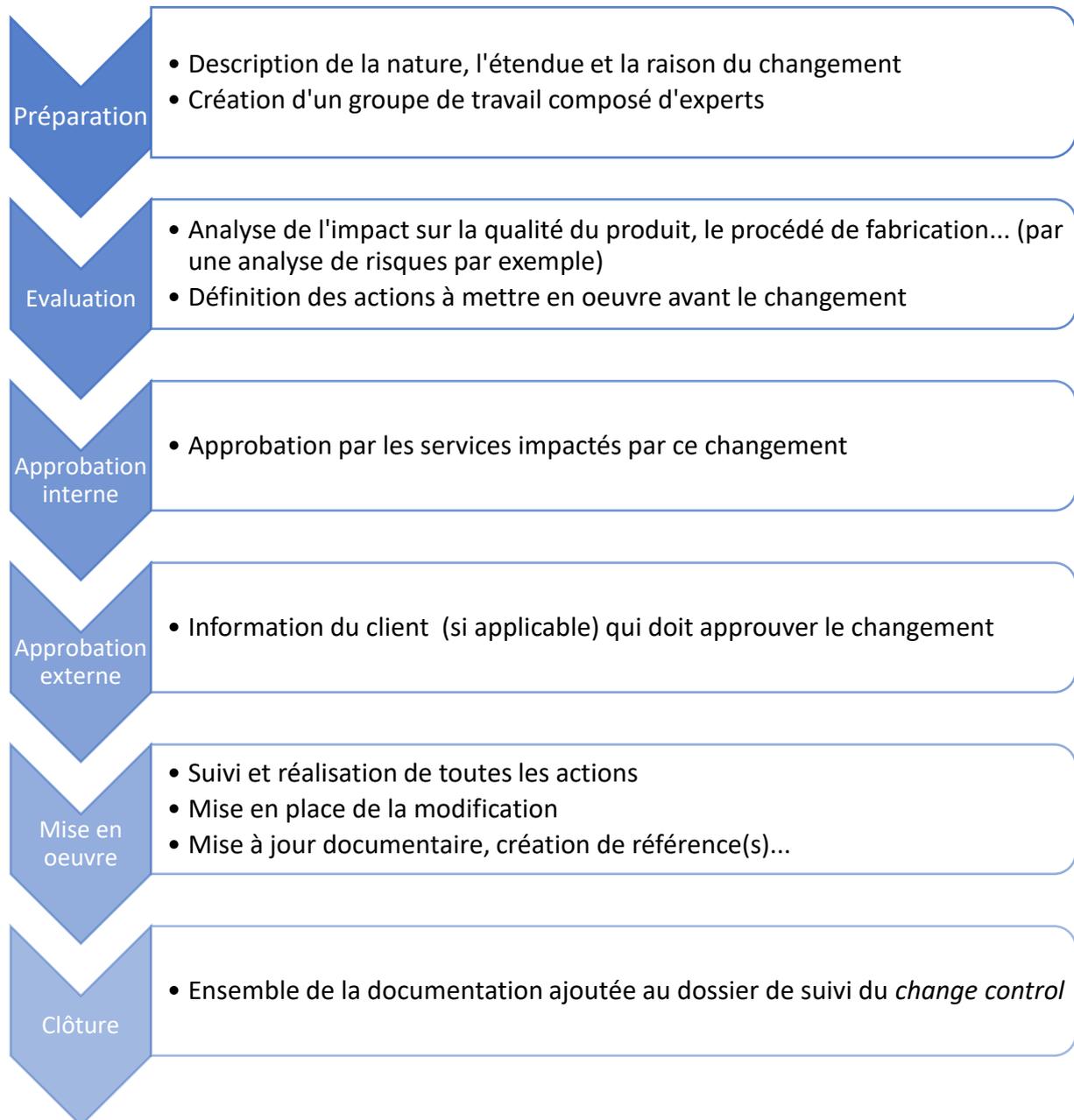


Figure 17: Déroulement du processus de *change control*

3. Impact des changements sur l'analyse de risques ICH Q3D

Pour rappel, les différentes sources possibles d'apport en impuretés élémentaires sont les suivantes:

- Les matières premières (API, excipients)
- Les fluides
- Les équipements de fabrication
- Les articles de conditionnement

Quelle que soit la modification apportée sur une de ces sources, il faudra évaluer « l'impact ICH Q3D » lors du processus de *change control*. Si le changement est susceptible de modifier la concentration en impuretés élémentaires dans le produit fini pharmaceutique il conviendra de mettre à jour l'analyse de risques globale du médicament.

La figure 18 reprend le processus de *change control* en cas d'impact sur la conformité à l'ICH Q3D :

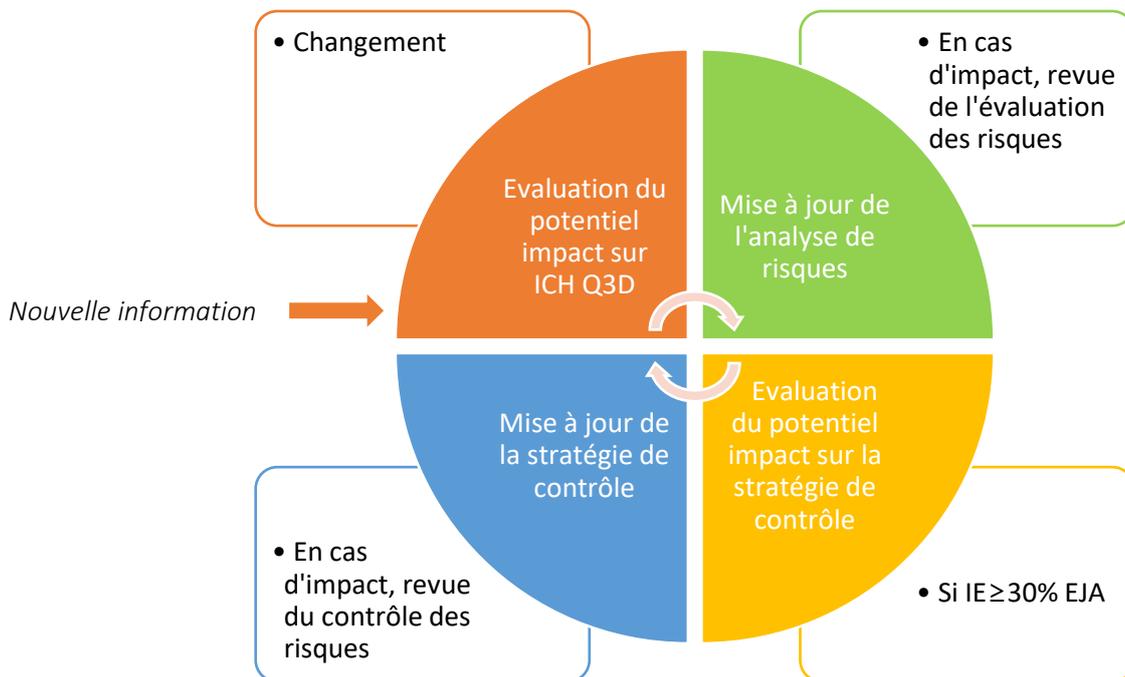


Figure 18: Processus de change control avec impact sur l'ICH Q3D

VII. Limites de la mise en conformité de la Directive ICH Q3D

1. Contexte économique

L'implémentation de cette Directive peut représenter un coût non négligeable pour l'industriel. En effet, le fait d'utiliser de nouvelles techniques d'analyse va faire augmenter le prix de revient industriel du produit.

La mise en conformité à l'ICH Q3D représente également un changement considérable au niveau des procédures internes puisque l'on passe d'un processus d'analyse des matières premières à une analyse de risques sur le produit fini.

De plus, elle nécessite des ressources humaines pour la réalisation des analyses de risques.

Le prix d'une analyse de risques dépendra de l'approche choisie (Tableau XVI).

En effet l'approche produit fini ne nécessite qu'une seule analyse par spectrométrie : celle du produit fini. De plus, elle permet de couvrir de nombreuses sources d'apport en impuretés, ce qui facilite le processus de gestion des risques.

L'approche composant nécessite d'avoir des données sur l'ensemble des composants (qui peuvent parfois être très nombreux dans un même produit fini) ce qui peut demander de multiples analyses par spectrométrie. Cependant, si les fournisseurs de matières premières se montrent coopératifs, les données pourront être disponibles sans avoir besoin pour l'industriel de réaliser des analyses coûteuses. En effet, dans ce cas, le fabricant de produit fini pourra s'appuyer sur les données du fournisseur qui a lui-même réalisé ces analyses sur la matière première.

Tableau XVI: Comparaison des coûts entre les deux approches de l'ICH Q3D

	Approche PF	Approche composant
Coût de l'analyse de risques	Elevé : <ul style="list-style-type: none">- Investissement dans un équipement, qualification, validation des méthodes d'analyses, formation du personnel- ou sous-traitance	<ul style="list-style-type: none">- Faible si toutes les données sont disponibles de la part des fabricants de composants- Le coût augmente rapidement en fonction du nombre de matières premières à analyser
Coût en cas de changement	Elevé : <ul style="list-style-type: none">- Coût d'analyses sur 3 lots industriels à chaque changement- Mise à jour de l'analyse de risques	Faible <ul style="list-style-type: none">- Parfois, analyse supplémentaire- Mise à jour de l'analyse de risques

2. Impact de l'ICH Q3D dans différents services

ICH Q3D est une Directive que la plupart des services d'une industrie pharmaceutique doit connaître. En effet, elle concerne, de façon non exhaustive :

- le service « projets » puisque tout nouveau produit devra être sujet à une analyse de risques pour définir si il est conforme à la Directive
- le service « achat » puisque la gestion des sources est d'autant plus difficile depuis l'entrée en vigueur de l'ICH Q3D. En effet, cette Directive est dorénavant à prendre en compte lors de la qualification d'une nouvelle source de matière première.
- Le service « qualification » puisque lors de la qualification d'un nouvel équipement, il faudra évaluer le risque d'apport en impuretés élémentaires
- Le service « contrôle qualité » puisqu'il devra adapter les prélèvements de matières premières ou produit fini à analyser et les techniques d'analyses.
- Et enfin, les services « assurance qualité » et « conformité réglementaire » qui sont responsables de la mise en conformité à l'ICH Q3D et de son maintien.

3. Limites de la Directive

Malgré les efforts mis en place pour la mise en conformité à cette ligne directrice (par exemple changement de source, mise en place de stratégie de contrôle) certaines matières sont sujettes à contenir des impuretés élémentaires.

En effet, les excipients extraits de minerai (le talc par exemple) peuvent présenter une teneur naturelle en impuretés élémentaires en fonction de l'emplacement et de la géologie naturelle. Les niveaux potentiels d'impuretés élémentaires peuvent être plus variables et donc présenter un risque plus élevé que les excipients synthétiques fabriqués à l'aide de réactifs métalliques ou de catalyseurs (dont les niveaux en impuretés élémentaires sont moins variables en raison de procédés de fabrication et de contrôles bien définis).

Les excipients extraits de plantes présentent aussi un risque potentiel en raison de leur absorption de métaux par leur environnement. (Taesdale A., Cyrille C., Chéry, et al. 2015)

Il faut noter que ces sources naturelles, complexes voire impossible à standardiser, présentent donc une certaine variabilité dans leur composition en impuretés.

**PARTIE III : MISE EN CONFORMITE A L'ICH Q3D
CHEZ UN SOUS-TRAITANT PHARMACEUTIQUE**

I. Présentation de Delpharm

1. Delpharm Groupe

Delpharm est une société Française de sous-traitance, spécialisée dans le développement et la production de médicaments et produits de santé pour le compte de tiers. Delpharm est un fournisseur international majeur et il est le leader Français de la sous-traitance.

Cette société est née en 1988 lors du rachat d'une usine de production de formes liquides à Tours. Elle a à ce jour plus de 20 ans d'expérience, environ 150 clients, 2600 références produits, 3200 employés, et son chiffre d'affaire s'élève à 500 millions d'euros.

La société compte actuellement 12 sites de production basés en France, en Belgique et en Italie, le siège quant à lui est basé à Boulogne Billancourt.

Grâce à ces différents sites, Delpharm est multi expert en proposant une gamme étendue de formes galéniques (formes solides, semi-solides, liquides) et produit des princeps, génériques, OTC (*Over The Counter* ou médicaments en vente libre), médicaments vétérinaires, biotechnologies et dispositifs médicaux.

2. Delpharm Gaillard

Le site de production situé à Gaillard existe depuis 1965, et a fait l'objet de plusieurs rachats jusqu'à l'acquisition par Delpharm en 2012.

Delpharm Gaillard compte aujourd'hui 370 personnes. Ce site est spécialisé dans la fabrication de formes pharmaceutiques sèches et effervescentes. C'est la première usine d'Europe pour les multivitamines. (Delpharm SAS, 2018)

3. La sous-traitance

- *Généralités*

La sous-traitance est très présente dans le secteur de l'industrie pharmaceutique et de plus en plus utilisée par les Big Pharma qui se séparent de leur outil de production.

En effet, pour faire face à la demande, à la croissance des génériques et aux exigences réglementaires de plus en plus nombreuses, les grands laboratoires pharmaceutiques ont tendance à confier certaines de leurs activités à des sous-traitants.

Le chapitre 7 (Activités externalisées) des Bonnes Pratiques de Fabrication précise qu'un contrat écrit doit être signé entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, définissant les activités de chaque partie. Dans la rédaction du contrat qualité, il est conseillé de présenter les différents processus et d'y associer à chaque fois le responsable : donneur d'ordre ou sous-traitant. (ANSM, 2017)

L'activité externalisée est soumise aux réglementations en vigueur et au dossier d'enregistrement du médicament concerné. Elle doit être réalisée selon les Bonnes Pratiques de Fabrication afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments produits. Elle doit aussi répondre aux demandes du client donneur d'ordre.

Le sous-traitant doit jongler entre la maîtrise de la qualité et le moindre coût pour rester compétitif.

Il existe deux types de contrats :

- Contrat de façonnage
- Contrat de fabrication

Le façonnier transforme le produit de son client mais celui-ci ne lui appartient jamais. Les composants (tous ou certains comme l'API) et/ou articles de conditionnement (AC) du médicament sont fournis par le donneur d'ordre. C'est ce qu'on appelle le *tolling* ou *toll service* (Figure 19).

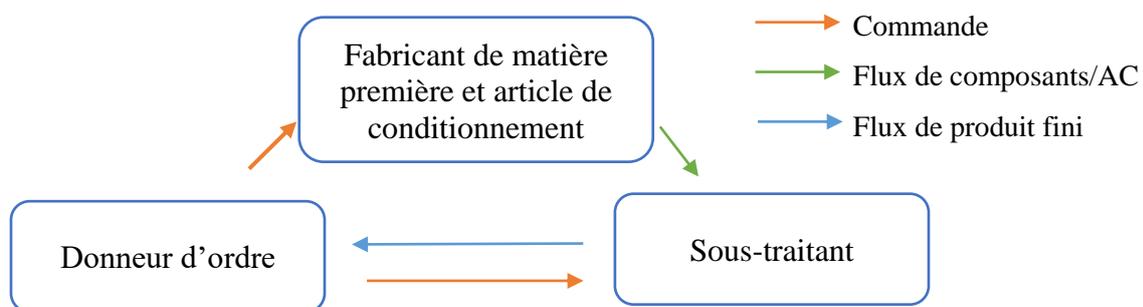


Figure 19: Représentation schématique du Toll service

Au contraire, dans le cas d'un contrat de fabrication, c'est le sous-traitant qui se charge d'acheter les matières premières et les articles de conditionnement puis de les transformer, pour ensuite vendre à son client le produit fini. On parle alors de *full service* (Figure 20). (Industrie Pharma, 2017)

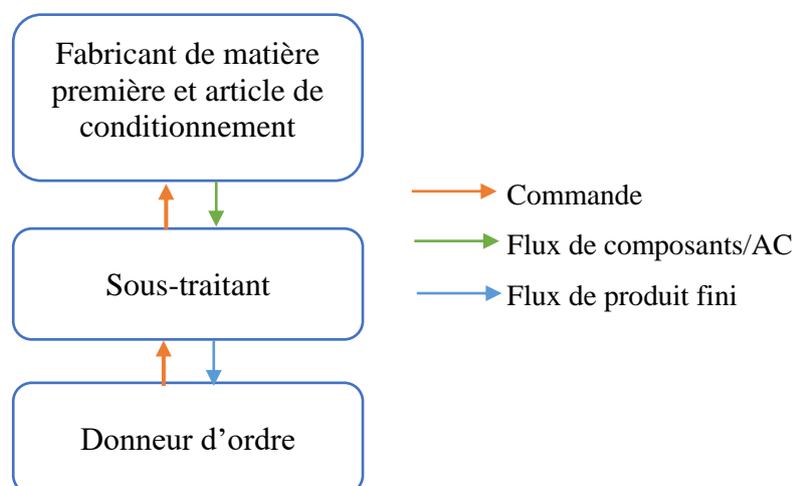


Figure 20: Représentation schématique du Full service

- *Sous-traitance et ICH Q3D*

Dès l'entrée en vigueur de l'ICH Q3D, soit à partir de Décembre 2017 pour les produits sur le marché, chaque détenteur d'AMM se doit d'assurer la conformité de ses médicaments avec cette ligne directrice.

Delpharm en tant que sous-traitant, n'est pas le titulaire des dossiers d'enregistrements (dossiers d'AMM) des produits fabriqués sur son site. Ce sont en effet les donneurs d'ordre qui sont titulaires de l'AMM et responsables de mettre en conformité leur produits pharmaceutiques avec cette Directive. Néanmoins, Delpharm a selon les contrats, la responsabilité de la libération et de la certification des produits finis, ceci ne peut être garanti que sur des lots de produits finis conformes à la réglementation en vigueur. Aussi, Delpharm a proposé à ses clients de réaliser cette mise en conformité.

Souvent en *full service*, Delpharm peut réaliser les analyses de risques ICH Q3D sur les produits finis fabriqués pour ses clients. En effet, il connaît parfaitement ses équipements, ses matières premières et articles de conditionnement. Il est le mieux placé pour communiquer directement avec les fournisseurs de matières premières afin d'obtenir les données nécessaires. De plus, il pourra gérer lui-même la mise à jour des analyses de risques en fonction des changements de sources, d'équipements... Ceci est un gain de temps non négligeable pour les donneurs d'ordre, d'autant plus que la mise en conformité à l'ICH Q3D doit être réalisée en un délai restreint.

Dans le cas du *Toll service*, pour quelques-uns de ses clients, Delpharm réalise aussi les analyses de risques mais cela nécessite d'obtenir des informations de la part du donneur d'ordre concerné. En effet, Delpharm doit collecter auprès de son client les données ICH Q3D des matières premières et/ou articles de conditionnement, dont il est responsable.

Delpharm groupe a choisi l'approche composant pour la totalité de ses produits fabriqués sur les 12 sites de production. Les clients ont dû approuver cette stratégie afin de permettre la réalisation des analyses de risques par le sous-traitant.

En cas de dépassement des limites en impuretés élémentaires, Delpharm propose des solutions à ses clients afin de rétablir ou d'assurer la conformité du produit fini à l'ICH Q3D. C'est le client qui approuvera la stratégie de contrôle (CAPA) à mettre en place (par exemple un changement et/ou des contrôles additionnels).

II. Méthodologie et outils utilisés chez Delpharm

En tant que sous-traitant, Delpharm réalise les analyses de risques pour les produits finis qu'il fabrique et propose de les partager avec ses clients qui doivent au préalable approuver la stratégie déroulée par le sous-traitant.

1. Approche Delpharm

La mise en conformité à la Directive ICH Q3D est pilotée par la holding qui a défini l'approche et les outils à utiliser par le groupe.

Cette mutualisation permet d'harmoniser l'approche et les analyses de risques au sein du groupe afin de fournir des informations cohérentes aux clients qui sont parfois communs entre différents sites Delpharm.

L'approche composant a été choisie par le groupe Delpharm qui connaît ses équipements et procédés de fabrication. Le groupe peut obtenir également des informations sur les emballages et les matières premières de la part de ses fournisseurs.

Le travail en groupe est une réelle force pour ce projet et permet de mutualiser les informations et les données. En effet, les sites Delpharm ont parfois des fournisseurs communs, la holding a donc décidé de partager les informations des fournisseurs sur une même base de données (Annexe 6) afin de ne pas répéter les efforts de compilation de données sur les matières premières qui peuvent être fastidieux.

Certaines analyses de risques sont harmonisées et notamment celles sur les équipements, les fluides et les articles de conditionnement.

L'analyse de risques finale sur le produit fini a été travaillée par l'ensemble des sites pour définir une trame à utiliser pour l'ensemble des clients.

C'est grâce à cette mutualisation des données au sein du groupe, que l'approche composant est facilitée. De plus, au vu du nombre important de produits finis fabriqués par Delpharm, l'approche composant permet d'avoir un meilleur suivi notamment en cas de changement.

2. Compilation des données fournisseurs

La bonne relation avec les fournisseurs de matière première est favorable notamment pour l'approche composant qui demande des connaissances sur les impuretés élémentaires contenues dans chaque matière première.

En effet, il faut pouvoir compiler les données ICH Q3D de l'ensemble des composants du médicament pour pouvoir estimer la concentration en impuretés élémentaires et l'intégrer à l'analyse de risques du produit fini.

Pour cela, un formulaire (Annexe 7) est envoyé à tous les fournisseurs qui devront renseigner les concentrations en impuretés élémentaires de leur matière, ainsi que la technique d'obtention de ces données (analyse de risques ou analyse de lots de matière). Ils devront également préciser si certaines impuretés sont intentionnellement ajoutées.

Cependant, les fournisseurs ne sont pas tenus d'être en conformité avec la Directive ICH Q3D puisque celle-ci s'applique au produit fini. D'autant plus que pour de nombreux fournisseurs d'excipients, le secteur pharmaceutique ne représente qu'un petit marché.

Malgré cela, de nombreux fournisseurs sont aujourd'hui capables de fournir les données sur les impuretés élémentaires, nécessaires pour réaliser une analyse de risques sur les produits finis.

Pour chaque matière première, il est nécessaire d'obtenir au minimum ces éléments :

- Teneur en impuretés élémentaires, en ppm (partie par million) par exemple
- Notion d'élément « intentionnellement ajouté » ou non

Il faut ensuite compiler l'ensemble des données fournisseurs, et vérifier si celles-ci sont complètes et utilisables pour la réalisation d'une analyse de risques sur le produit fini.

- *Base de données Matières Premières fournisseurs*

Une base de données sous forme de tableau Excel (Annexe 6) permet à l'ensemble des sites Delpharm de regrouper toutes les données ICH Q3D des matières premières et de les actualiser en fonction des éventuelles mises à jour.

On y retrouve les informations suivantes :

- Code matière Delpharm
- Données Delpharm/données fournisseur
- Type de matière
- Dénomination interne et dénomination fournisseur
- Nom et adresse du fournisseur
- Nom et adresse du fabricant
- Date du certificat ICH Q3D ou des analyses
- Données pour les 24 Impuretés élémentaires (en ppm)
- Éléments intentionnellement ajoutés
- Éléments potentiellement présents

Pour les matières premières dont Delpharm n'a pas obtenu les données de la part du fournisseur, il est nécessaire de les analyser de préférence par ICP MS ou ICP OES. Le groupe Delpharm n'étant pas équipé, il a donc décidé de faire appel à un sous-traitant analytique pour ces matières premières.

3. Sous-traitant analytique

Toute industrie pharmaceutique peut décider de sous-traiter certaines de ses activités. C'est le cas de Delpharm qui fait appel à un laboratoire analytique externe pour la quantification des impuretés élémentaires contenues dans certaines matières premières.

Ce laboratoire sous-traitant utilise l'ICP MS pour rechercher la présence d'impuretés élémentaires dans les matières que Delpharm lui confie.

Le donneur d'ordre doit maîtriser ses activités externalisées, c'est pourquoi son système qualité doit inclure le contrôle de toute activité externalisée.

Un contrat écrit doit couvrir toute activité externalisée de façon à s'assurer que les responsabilités soient clairement définies.

Avant de confier des activités à un sous-traitant, il est nécessaire de le qualifier, c'est-à-dire d'évaluer sa capacité à réaliser les opérations sous contrat de façon correcte et conformément à la réglementation en vigueur. En effet, le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication précise au chapitre 7 : « Avant d'externaliser des activités, le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer la légalité, l'aptitude et la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées. » (ANSM, 2017)

Pour cela, la procédure de Delpharm demande d'auditer le sous-traitant afin de mieux le connaître et évaluer ses compétences permettant de réaliser les activités demandées. Dans le cas du sous-traitant analytique, la fiabilité des résultats fournis doit donc être évaluée par un audit.

4. Calcul des concentrations en impuretés élémentaires

Delpharm a choisi d'utiliser l'option de calcul 2b (cf. Partie II. IV.1. Différentes options de calcul) qui est la plus précise et la plus spécifique à chaque produit pharmaceutique.

Un fichier Excel reprenant les 4 options de calcul est disponible pour l'ensemble du groupe Delpharm. Il permet d'obtenir la teneur journalière totale en impuretés élémentaires dans le produit fini, en fonction de la posologie et de la composition quantitative du médicament, par l'option de calcul 2b.

Cependant, toutes les options de calculs sont disponibles sur ce fichier et peuvent être utilisées.

En fonction de la couleur des cellules, la conclusion ressort de cette façon :

- **VERT** : (Impuretés élémentaires < 30%EJA) : Le produit fini est conforme à l'ICH Q3D. Aucune action supplémentaire n'est nécessaire.

- **ORANGE** : (30% EJA < Impuretés élémentaires ≤ EJA) : Le produit fini est conforme à l'ICH Q3D, mais une stratégie de contrôle doit être mise en place afin de garantir que le produit reste conforme à l'ICH Q3D.
- **ROUGE** : (Impuretés élémentaires > EJA) : Le produit n'est pas conforme à l'ICH Q3D et des actions supplémentaires doivent être immédiatement mises en place afin de garantir la conformité du produit à libération.

Dans le fichier de calcul, il faut d'abord renseigner :

- la dose maximale recommandée par jour,
- les matières premières utilisées et leurs quantités,
- la source d'information des données sur les impuretés élémentaires (Données provenant du fournisseur ou données analytiques)

Prenons un exemple (Tableau XVII) d'un médicament Y de 400 mg et dont la posologie maximale est fixée à 9 comprimés par jour :

Tableau XVII: Informations générales et composition du médicament Y

I. FORMULATION DU MEDICAMENT

Nombre maximal de prises par jour							
	9						
Code article	Formulation	Masse de chaque composant (mg/unité)	Prise journalière (g)	% dans le produit fini	Source d'information des données sur les impuretés élémentaires		
XXXX1	Excipient 1	0,440	0,004	0,11%	Données Fournisseur		
XXXX2	Excipient 2	0,800	0,007	0,20%	Données Fournisseur		
XXXX3	API	320,000	2,880	80,00%	Données Fournisseur		
XXXX4	Excipient 3	78,760	0,709	19,69%	Données Fournisseur		
I	Masse totale	400,000	3,600	100,00%	I		

Il faut ensuite renseigner les données ICH Q3D de chaque matière en ppm (ou µg/g) dans le tableau XVIII : (ici ne figure que les classes 1 et 2A, mais cela fonctionne de la même manière pour les classes 2B et 3)

Tableau XVIII: Impuretés élémentaires de chaque composant (en ppm)

Formulation du médicament									
Code article	Formulation	Prise journalière (g)	CLASSE 1				CLASSE 2A		
			Cadmium (Cd)	Plomb (Pb)	Arsenic (As)	Mercure (Hg)	Cobalt (Co)	Vanadium (V)	Nickel (Ni)
XXXX1	Excipient 1	0,004	0,1	0,1	0,3	0,6	1	2	4
XXXX2	Excipient 2	0,007	0,5	0,5	1,5	3	5	10	20
XXXX3	API	2,880	0,8	2	0,1	0,1	0,1	0,1	1,4
XXXX4	Excipient 3	0,709	0,5	0,5	1,5	3	5	10	20

On obtient alors grâce à ces données la teneur journalière en impuretés élémentaires apportée par chaque composant en fonction de la posologie maximale ($\mu\text{g/j}$):

- avec l'option 1 (Tableau XIX) :

Tableau XIX: Teneurs en impuretés élémentaires (ppm) par matière première en fonction de la dose journalière considérée à 10g par jour

Formulation du médicament			CLASSE 1				CLASSE 2A		
Code article	Formulation	Prise journalière (g)	Cadmium (Cd)	Plomb (Pb)	Arsenic (As)	Mercure (Hg)	Cobalt (Co)	Vanadium (V)	Nickel (Ni)
XXXX1	Excipient 1	0,004	0,100	0,100	0,300	0,600	1,000	2,000	4,000
XXXX2	Excipient 2	0,007	0,500	0,500	1,500	3,000	5,000	10,000	20,000
XXXX3	API	2,880	0,800	2,000	0,100	0,100	0,100	0,100	1,400
XXXX4	Excipient 3	0,709	0,500	0,500	1,500	3,000	5,000	10,000	20,000

- avec l'option 2A (Tableau XX):

Tableau XX: Teneurs en impuretés élémentaires (ppm) par matière première en fonction de la prise maximum journalière du médicament

Formulation du médicament			CLASSE 1				CLASSE 2A		
Code article	Formulation	Prise journalière (g)	Cadmium (Cd)	Plomb (Pb)	Arsenic (As)	Mercure (Hg)	Cobalt (Co)	Vanadium (V)	Nickel (Ni)
XXXX1	Excipient 1	0,004	0,100	0,100	0,300	0,600	1,000	2,000	4,000
XXXX2	Excipient 2	0,007	0,500	0,500	1,500	3,000	5,000	10,000	20,000
XXXX3	API	2,880	0,800	2,000	0,100	0,100	0,100	0,100	1,400
XXXX4	Excipient 3	0,709	0,500	0,500	1,500	3,000	5,000	10,000	20,000

- avec l'option 2B, choisie préférentiellement par Delpharm (Tableau XXI):

Tableau XXI: Teneurs en impuretés élémentaires (ppm) par matière première en fonction de la prise maximum journalière de chaque composant

Formulation du médicament			CLASSE 1				CLASSE 2A		
Code article	Formulation	Prise journalière (g)	Cadmium (Cd)	Plomb (Pb)	Arsenic (As)	Mercure (Hg)	Cobalt (Co)	Vanadium (V)	Nickel (Ni)
XXXX1	Excipient 1	0,004	0,000	0,000	0,001	0,002	0,004	0,008	0,016
XXXX2	Excipient 2	0,007	0,004	0,004	0,011	0,022	0,036	0,072	0,144
XXXX3	API	2,880	2,304	5,760	0,288	0,288	0,288	0,288	4,032
XXXX4	Excipient 3	0,709	0,354	0,354	1,063	2,127	3,544	7,088	14,177

On obtient alors en additionnant les valeurs de chaque composant, la teneur journalière en impuretés élémentaires dans le produit fini ($\mu\text{g/j}$), que l'on compare à la limite maximum admissible (EJA) (Tableau XXII):

Tableau XXII: Total des concentrations en impuretés élémentaires (ppm) contenues dans le produit fini, à comparer à l'EJA

PDE max retrouvé dans le médicament pour chaque impureté élémentaire ($\mu\text{g/j}$)		2,662	6,118	1,363	2,438	3,872	7,456	18,369
Valeur de référence	PDE orale ($\mu\text{g/j}$) (2)	5	5	15	30	50	100	200
	30% de la PDE orale ($\mu\text{g/j}$)	1,50	1,50	4,50	9,00	15,00	30,00	60,00

5. Analyses de risques

Les analyses de risques sont des outils utilisés dans la gestion des risques. Les différentes sources d'apport potentiel en impuretés élémentaires doivent être incluses dans ces analyses.

Des analyses de risques spécifiques pour les équipements, articles de conditionnement et fluides ont été réalisées afin de couvrir l'ensemble des sites Delpharm. En effet, l'évaluation des risques de ces sources d'impuretés élémentaires peut être utilisée pour différents produits pharmaceutiques, utilisant le même procédé de fabrication, avec les mêmes équipements, les mêmes articles de conditionnement ou les mêmes fluides. Ceci est différent pour les sources « composants » (substances actives et excipients) dont les risques d'apport doivent être évalués dans un processus de gestion spécifique pour chaque produit fini.

La figure 21 résume le processus suivi par Delpharm pour la réalisation des analyses de risques sur les équipements, fluides et articles de conditionnement.

D'après la directive ICH Q3D, le risque d'apport en impuretés élémentaires par les équipements de production peut être réduit grâce à la compréhension du procédé de fabrication, au choix et à la qualification des équipements, et aux processus de bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Dans des conditions de réactions agressives, telles que des températures élevées ou des pH extrêmes, des impuretés élémentaires pourraient potentiellement être relarguées par les équipements. Dans de tels cas, il peut être nécessaire de réaliser des études spécifiques pour évaluer la propension à la migration des impuretés élémentaires provenant des équipements de fabrication. (Taesdale A., Cyrille C., Chéry., 2015)

Comme vu précédemment, les utilités ne représentent qu'un faible risque d'apport en impuretés élémentaires s'ils sont utilisés selon les bonnes pratiques de fabrication, et s'ils sont conformes à la Pharmacopée Européenne. (ICH, 2015)

L'interaction des formes pharmaceutiques orales solides avec les composants de l'emballage présente un risque négligeable d'apport en impuretés élémentaires dans le médicament. (ICH, 2015)

Le risque dépendra de la formulation du médicament, mais aussi du composant des articles de conditionnement et de la voie d'administration.

La figure 22 résume le processus suivi par Delpharm depuis la compilation des données sur les matières premières jusqu'à la conclusion sur la conformité ou non à l'ICH Q3D du produit fini.

On admet que les analyses de risques équipements, utilités et articles de conditionnement (AC) couvrent le produit fini et concluent à un faible risque d'apport en impuretés élémentaires.

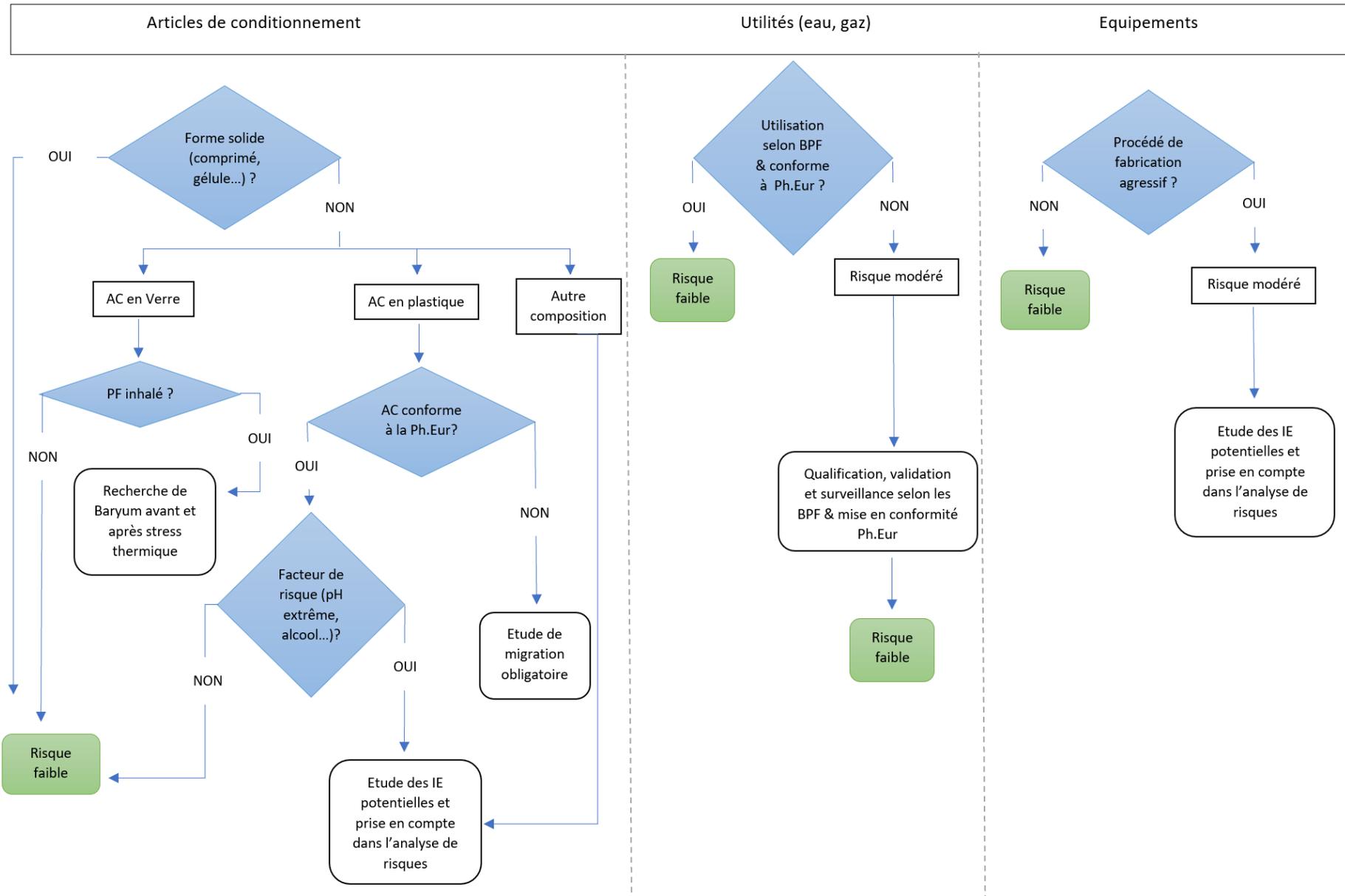


Figure 21: Processus suivi par Delpharm pour la réalisation des analyses de risques sur les équipements, fluides et articles de conditionnement

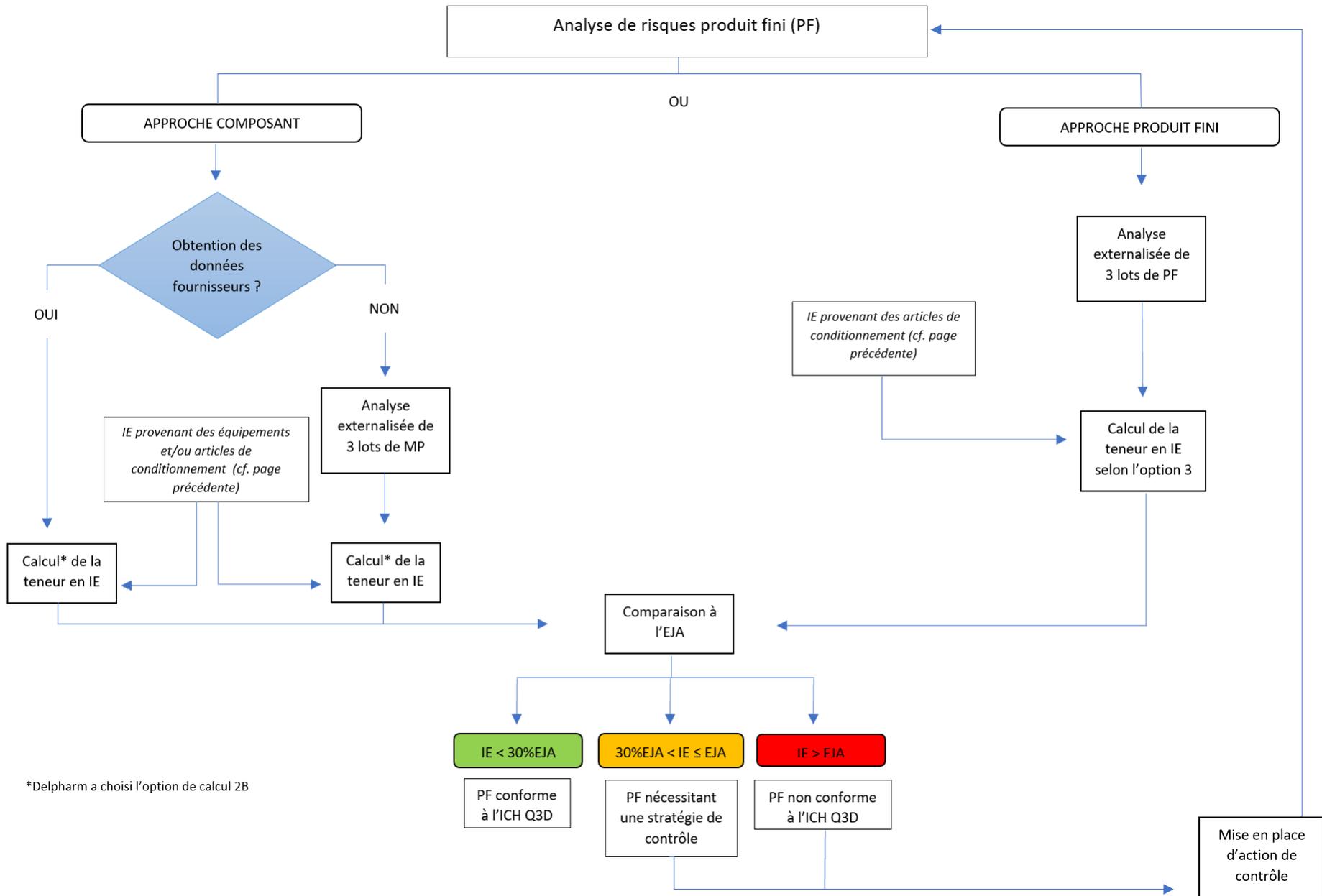


Figure 22: Processus suivi par Delpharm depuis la compilation des données sur les matières premières jusqu'à la conclusion sur la conformité ou non à l'ICH Q3D du produit fini

III. Résultats obtenus

1. Compilation des données ICH Q3D des matières premières

A ce jour sur le site de Delpharm Gaillard, environ 330 matières premières différentes sont utilisées et plus de 230 sont mises en œuvre dans les produits pharmaceutiques, alors soumis à la Directive ICH Q3D.

Ces matières sont achetées à plus de 70 fournisseurs différents, s'approvisionnant auprès de plus de 120 fabricants différents.

Dans la démarche de l'approche composant, il faut commencer par communiquer avec l'ensemble des fournisseurs afin d'obtenir un maximum de données concernant l'ICH Q3D. Voici un récapitulatif sur la figure 23, des résultats que Delpharm Gaillard a pu obtenir :

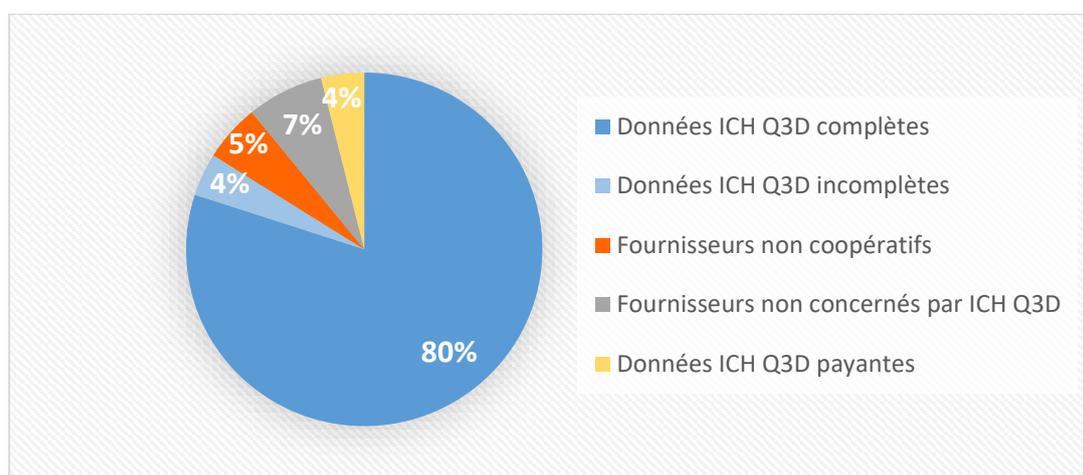


Figure 23: Répartition des données ICH Q3D des matières premières

Les fournisseurs ont transmis des données ICH Q3D pouvant se présenter sous différentes formes :

- Retour du formulaire transmis par Delpharm (Annexe 7) ;
- Données brutes sur 3 lots : on considèrera dans le calcul de concentration en impuretés élémentaires le *worst case*, c'est à dire la valeur la plus élevée des 3 lots pour chaque élément. (exemple en Annexe 8) ;
- Attestation ICH Q3D avec des limites ou des spécifications (exemple en Annexe 9) fixées par le fournisseur.

La bonne relation avec les fournisseurs de matières premières est indispensable pour mener à bien l'implémentation d'une telle Directive. Globalement, les fournisseurs sont coopératifs et prêts. Cependant, certains ont tout de même refusé de communiquer des données sur les

impuretés élémentaires puisqu'ils ne sont pas concernés directement par cette Directive et n'ont parfois que très peu de clients dans le domaine de la pharmacie.

Parmi l'ensemble des matières premières mises en œuvre dans les produits finis concernés par la réglementation ICH Q3D, 37 nécessitaient d'être analysées par ICP MS par le laboratoire extérieur car Delpharm n'a pas pu obtenir de données complètes provenant des fournisseurs. Pour cela, il a fallu récupérer 110 lots de matières premières à l'échantillonnage (37 fois 3 lots fournisseur différents) et les envoyer au laboratoire sous-traitant. Celui-ci a réalisé l'analyse par ICP-MS sur 3 lots différents de matière (Annexe 10).

Certaines matières premières, bien que leurs données sur ICH Q3D aient été transmises par le fournisseur, ont également dû être analysées par ce laboratoire extérieur. En effet, le fournisseur peut parfois fixer des limites hautes bien plus élevées que les valeurs réelles obtenues par analyse, ce qui conduit à une non-conformité de l'analyse de risques sur le produit fini.

2. Analyses de risques

Environ 90 produits finis sont fabriqués sur le site de Delpharm Gaillard, dont plus de 70 produits pharmaceutiques. Ces derniers sont alors soumis à la réglementation ICH Q3D (les autres produits sont des produits soumis à la réglementation alimentaire, non concernés par cette ligne directrice).

- *Analyses de risques équipements, utilités et articles de conditionnement*

Les analyses de risques concernant les équipements, les utilités et les articles de conditionnement ont été rédigées par la holding, qui a regroupé les informations de tous les sites Delpharm et qui a évalué la bibliographie disponible. Elles ont conclu à une contribution faible en impuretés élémentaires dans le produit fini. Ces analyses de risques sont consultables sur chaque site de production, ainsi, les informations à envoyer aux clients concernent essentiellement les matières premières.

Les équipements utilisés lors de la fabrication des médicaments (cuves, granulateurs, mélangeurs, presse à compression...etc) sont constitués d'acier inoxydable (exemple du matériau appelé inox 316L très utilisé pour l'équipement pharmaceutiques) donc présentent une grande résistance chimique. De plus, les procédés utilisés ne sont pas chimiquement agressifs. Enfin, les équipements ayant un temps de contact court avec le produit (par exemple le matériel utilisé lors du contrôle qualité en cours de production) ne sont pas à prendre en compte dans l'analyse de risques.

Le risque d'apport en impuretés élémentaires par les équipements est donc considéré comme faible.

Pour certains procédés de fabrication, ou lors du nettoyage en production, l'eau est utilisée. Ces eaux douce ou purifiée proviennent de l'eau potable qui est elle-même contrôlée. Elles sont aussi monitorées.

D'après l'analyse de risques groupe, la contribution en impuretés élémentaires (IE) est donc négligeable.

Les articles de conditionnement primaires, en contact direct avec le médicament peuvent être une source d'apport en impuretés élémentaires. Cependant, sur le site de Delpharm Gaillard, seules des formes sèches et effervescentes sont produites, or l'interaction solide-solide n'apporte que très peu de risque de transfert d'impuretés de l'article de conditionnement vers le produit fini.

La contribution en impuretés élémentaires par les articles de conditionnement est donc faible.

De ce fait, les impuretés élémentaires sont donc principalement apportées par les composants des produits pharmaceutiques (principe actif et excipients). C'est donc pour cela qu'une analyse de risques sur les composants doit être réalisée spécifiquement pour chaque produit fini. Ceci demande beaucoup de temps, de rigueur et d'organisation.

- *Rédaction des analyses de risques PF avec les données matières premières*

Dans un premier tableau, on renseigne les caractéristiques générales du produit pharmaceutique:

- voie d'administration,
- forme pharmaceutique,
- masse du médicament (mg),
- masse de substance(s) active(s) (mg/unité),
- posologie (dose maximale recommandée/jour),
- prise maximum journalière (g),
- article de conditionnement.

Un deuxième tableau (tableau XXIII) renseigne la formulation du médicament : référence article, quantité de chaque composant (mg/unité), quantité maximum journalière de chaque composant (g) , teneur de chaque composant (%):

Tableau XXIII: Composition du médicament

Item code	Formulation	Individual mass (mg/unit)	Daily intake (g)	% in the drug product
XXXX1	Excipient 1	0,440	0,004	0,11%
XXXX2	Excipient 2	0,800	0,007	0,20%
XXXX3	API	320,000	2,880	80,00%
XXXX4	Excipient 3	78,760	0,709	19,69%
/	Total mass	400,000	3,600	100,00%

Un troisième tableau (Tableau XXIV) reprend les sources de données pour les classes 1 et 2A et précise si les éléments des classes 2B et 3 sont à prendre en compte dans l'analyse de risques :

Tableau XXIV: Sources des données ICH Q3D et classes d'éléments à considérer dans l'analyse de risques par matière première

ORAL ADMINISTRATION				
Item code	Material	Class 1 and 2A elements	Class 2B elements Intentionally added	Class 3 elements Intentionally added
XXXX1	Excipient 1	Data collected from suppliers	Choose an item	Not intentionally added
XXXX2	Excipient 2	Data collected from suppliers	Choose an item	Not intentionally added
XXXX3	API	Analyses by Delpharm	Choose an item	Intentionally added
XXXX4	Excipient 3	Other	Choose an item	Data under collection
		Choose item	Choose an item	Choose an item
		Choose item	Choose an item	Choose an item

- Item code : Code de la matière première
- Material : Nom de la matière première
- Class 1 and 2A elements : Pour chaque matière, on renseigne quelle est la source d'information (données fournisseurs, analyses.)
- Class 2B elements intentionally added : Pour chaque matière, on renseigne si un ou plusieurs éléments de la classe 2B sont intentionnellement ajouté(s) ou non ; ou bien si les données ne sont pas encore connues.

Par exemple si le Palladium (Pd) est intentionnellement ajouté dans une matière première , il faudra noter "intentionally added" pour la classe 2B de cette matière.

- Class 3 elements intentionally added : Idem pour la classe 3.

Par exemple si le Molybdenum (Mo) est intentionnellement ajouté dans une matière, il faudra noter "intentionally added" pour la classe 3 de cette matière.

Si la notion d'intentionnellement ajouté est inconnue pour un composant, on considère alors que tous les éléments 2B et 3 sont intentionnellement ajoutés (on prend le *worst case*).

Dans le quatrième tableau (Tableau XXV) on renseigne quel(s) élément(s) des classes 2B et 3 sont à considérer dans l'analyse de risques :

Tableau XXV: Eléments à considérer dans l'analyse de risques

Class	Element	Consider in risk assessment	Justification
1	Cadmium (Cd)	Yes	For all routes of administration, all the elements are included in the risk assessment for all components.
	Lead (Pb)		
	Arsenic (As)		
	Mercury (Hg)		
2A	Cobalt (Co)		
	Vanadium (V)		
	Nickel (Ni)		
2B	Thallium (Tl)	Yes/ No	Choose an item.
	Gold (Au)	Yes/ No	Choisissez un élément.
	Palladium (Pd)	Yes/ No	Included in risk assessment for all components
	Iridium (Ir)	Yes/ No	Not included in risk assessment for all components
	Osmium (Os)	Yes/ No	Choose an item.
	Rhodium (Rh)	Yes/ No	Choose an item.
	Ruthenium (Ru)	Yes/ No	Choose an item.
	Selenium (Se)	Yes/ No	Choose an item.
	Silver (Ag)	Yes/ No	Choose an item.
	Platinum (Pt)	Yes/ No	Choose an item.
3	Lithium (Li)	Yes/ No	Choose an item.
	Antimony (Sb)	Yes/ No	Choose an item.
	Barium (Ba)	Yes/ No	Choose an item.
	Molybdenum (Mo)	Yes/ No	Choose an item.
	Copper (Cu)	Yes/ No	Choose an item.
	Tin (Sn)	Yes/ No	Choose an item.
	Chromium (Cr)	Yes/ No	Choose an item.

- Exemple 1 : Si les éléments Pd, Mo et Li sont intentionnellement ajoutés, il faudra mettre "yes" et "included in risk assessment for all components" et les considérer dans l'analyse de risques.
- Exemple 2: Si aucun élément des classes 2B et 3 sont intentionnellement ajoutés, on mettra "No" et "Not included in risk assessment for all components" pour les éléments de ces classes.

Si un élément est intentionnellement ajouté à des fins thérapeutiques (le cuivre par exemple), celui-ci ne sera pas à considérer dans l'analyse de risques. (ICH, 2014)

Il faut souligner que Delpharm Gaillard fabrique uniquement des produits administrés par voie orale, ce qui limite la prise en compte de certains éléments dans les analyses de risques. (Annexe 4)

Le dernier tableau (Tableau XXVI) est un récapitulatif de l'analyse de risques :

On reporte les résultats du tableau Excel (résultats obtenus par le calcul option 2b)
 On fait ressortir :
 - en jaune les éléments 30% EJA < Impuretés élémentaires ≤ EJA
 - en rouge les éléments non conformes > EJA

Tableau XXVI: Exemple du tableau récapitulatif de l'analyse de risques

On note ici la source d'information, et les ajouts intentionnels

Class	Element	Information evaluated	Component Approach Total elemental impurities contribution (µg/day)	Control threshold (30% oral PDE) (µg/day)	Further consideration in the risk assessment?
1	Cadmium (Cd)	Supplier certificates + Analyses	3,814	1,5	Actions need to be taken. Sodium bicarbonate is the main contributor.
	Lead (Pb)		6,830	1,5	
	Arsenic (As)		1,363	4,5	
	Mercury (Hg)		2,438	9	
2A	Cobalt (Co)	Supplier certificates + Analyses	3,872	15	No further consideration in the risk assessment - negligible contribution of these elemental impurities to the drug product
	Vanadium (V)		7,456	30	
	Nickel (Ni)		18,369	60	
2B	Thallium (Tl)	Supplier certificates + Analyses	2,697	2,4	No further consideration in the risk assessment - negligible contribution of these elemental impurities to the drug product
	Gold (Au)		0,911	30	
	Palladium (Pd)		1,725	30	
	Iridium (Ir)	Elements included in the risk assessment since analyses don't mention if elements are intentionally added	1,367	30	
	Osmium (Os)		1,357	30	
	Rhodium (Rh)		1,958	30	
	Ruthenium (Ru)		1,363	30	
	Selenium (Se)		7,411	45	
	Silver (Ag)		0,795	45	
Platinum (Pt)	1,954	30			
3	Lithium (Li)	Supplier certificates + Analyses	27,652	165	No further consideration in the risk assessment - negligible contribution of these elemental impurities to the drug product
	Antimony (Sb)	7,279	360		
	Barium (Ba)	9,941	420		
	Molybdenum (Mo)	15,831	900		
	Copper (Cu)	10,687	900		
	Tin (Sn)	0,899	1800		
	Chromium (Cr)	Mo is intentionally added in mannitol	10,503	3300	

On note si des actions supplémentaires sont nécessaires

Enfin, la conclusion finale reprend la situation du produit par rapport à la norme ICH Q3D (conforme ou non) et la stratégie de contrôle à mettre en place si nécessaire.

150 analyses de risques matières premières ont été réalisées de novembre 2017 à juillet 2018 sur le site de Delpharm Gaillard pour les produits finis existants. En voici les conclusions (Figure 24) :

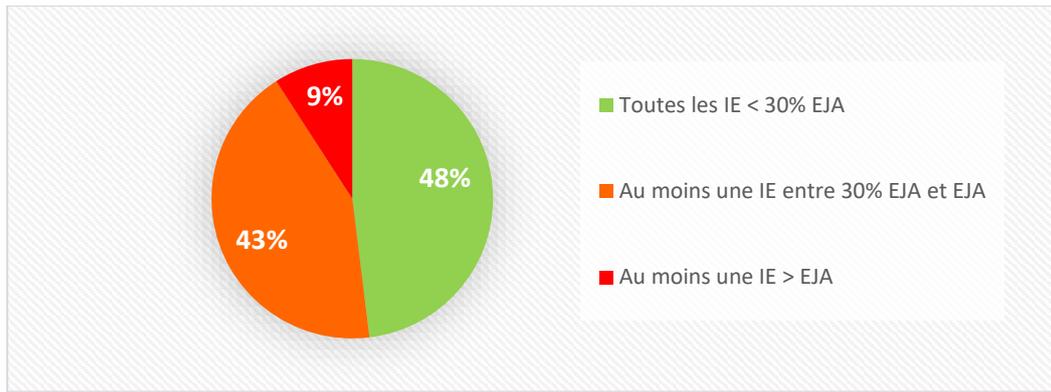


Figure 24: Conclusions sur la conformité des produits finis à l'ICH Q3D

Cette figure illustre que moins d'un produit fini existant sur deux est conforme à cette nouvelle Directive. En effet, seulement 48% des médicaments pourront encore être libérés sans contrainte supplémentaire. 43% nécessitent une mise sous contrôle afin de poursuivre leur conformité et leur mise sur le marché. Enfin, 9% sont non conformes à l'ICH Q3D. Dans ce dernier cas, le médicament n'est pas libérable en l'état et ne pourra donc plus être commercialisé tant que le risque n'aura pas été maîtrisé.

IV. Mise en conformité

1. La mise en place d'actions supplémentaires de contrôle

9% des produits finis existants fabriqués sur le site Delpharm Gaillard sont non conformes à la Directive ICH Q3D (au moins une impureté élémentaire > EJA) et nécessitent une action immédiate. Pour cela, Delpharm a mis en place différentes stratégies:

- Discussion et négociation avec certains fournisseurs de matières premières pour abaisser leurs spécifications (ou pour obtenir les données brutes obtenus sur les lots de matière testés, ou encore pour connaître le coefficient de sécurité choisi par le fournisseur dans son certificat ICH Q3D)
- Discussion avec les fournisseurs pour sélectionner des lots présentant des teneurs inférieures aux limites définies spécifiquement par formule
- Rédaction d'une analyse de risques par un expert en toxicologie afin de justifier de la présence d'un taux élevé en impuretés élémentaires (acceptation du risque avec justification concernant la sécurité du patient)
- Analyse de la matière première apportant une forte teneur en impuretés élémentaires pour en obtenir des données brutes
- Analyse du produit fini : passage à l'approche produit fini

43% des produits ont au moins une impureté élémentaire avec une teneur supérieure à la limite définie par ICH Q3D (> 30% EJA) mais inférieure ou égale à l'EJA imposant une action supplémentaire de contrôle du produit.

De ce fait, 8 matières premières ont dû être mises sous contrôle. Pour cela, différentes actions ont été mises en place et peuvent rejoindre les actions précédentes :

- Analyse de la matière première apportant une forte teneur en impuretés élémentaires pour en obtenir des données brutes
- Discussion et négociation avec certains fournisseurs de matières premières pour abaisser leurs spécifications
- Discussion avec les fournisseurs pour sélectionner des lots présentant des teneurs inférieures à nos limites

Un produit fini non conforme à ICH Q3D (au moins une impureté élémentaire > EJA) ne peut pas être libéré et commercialisé. Dans ce cas il faut rapidement informer le client de cette non-conformité. Cela nécessite de mettre en place immédiatement une action de contrôle, afin de pouvoir continuer à fabriquer ce produit et satisfaire aux besoins des clients.

Pour les 9% de produits non conformes, Delpharm a su mettre en place une stratégie de contrôle en coopération avec ses clients, avant la date de libération prévue.

Dans le cas des produits finis ayant au moins une impureté élémentaire > 30% EJA, ils nécessitent également une mise sous contrôle, mais la Directive n'impose pas de délai. En effet, la Directive ICH Q3D a défini un palier égal à 30% de l'EJA, ce qui laisse une marge non négligeable avant d'atteindre l'EJA.

Delpharm a choisi de fixer le temps de mise en place des CAPA (Actions correctives et préventives) en fonction de la teneur en impureté élémentaire (IE) :

- 30% EJA < IE ≤ 60% EJA : mise en place de CAPA dans les 6 mois
- 60% EJA < IE ≤ 90% EJA : mise en place de CAPA dans les 3 mois.
- 90% EJA < IE ≤ 100% EJA : mise en place de CAPA dès que possible

Il n'est pas toujours possible de respecter ces délais pour les raisons suivantes :

- Il faut attendre l'accord du client avant de mettre en place l'action de contrôle ;
- La coopération du fournisseur n'est pas toujours immédiate, ou le fournisseur ne peut pas s'engager ;
- Le coût (des analyses principalement) peut être élevé et freiner le client ;
- Les CAPA peuvent évoluer ;
- Des ressources sont nécessaires pour la mise en place et le suivi de ces CAPA.

2. Change control

Pour les changements sur les matières, les équipements, les articles de conditionnement, les fluides ou toute autre modification (procédé de fabrication par exemple) qui pourraient impacter la teneur en impuretés élémentaires dans le médicament, il est nécessaire de réévaluer la conformité à l'ICH Q3D en mettant à jour le processus de gestion des risques existant.

L'évaluation de l'impact sur les analyses de risques ICH Q3D doit dorénavant faire partie intégrante du processus de *change control*.

A Delpharm Gaillard, dans les dossiers « *change control* », trace écrite du suivi des changements, apparaît à présent un nouvel item où l'impact du changement sur la conformité du produit à l'ICH Q3D doit être évalué.

La maîtrise de la conformité à l'ICH Q3D au travers du *change control* n'est possible que si les fournisseurs/fabricants de composants (matières premières, articles de conditionnement, fluides) s'engagent à informer l'acheteur en cas de changement ayant un impact qualité et/ou réglementaire.

C'est ensuite le comité de *change control* de Delpharm qui évalue l'impact sur ICH Q3D.

En cas de nouvelles données ICH Q3D pour un composant, il faut également mettre à jour l'analyse de risques ICH Q3D. Afin de gérer de manière homogène ce type de changement, on peut suivre ce tableau décisionnel (Tableau XXVII):

Tableau XXVII: Mise à jour à réaliser en cas de nouvelles données ICH Q3D pour une matière première

		Mise à jour avec de nouvelles données		
		IE < 30%EJA	30% EJA < IE ≤ EJA	IE > EJA
Conclusion actuelle de l'analyse de risques	IE < 30%EJA	Pas de mise à jour de l'analyse de risques	Mise à jour de l'analyse de risques et mise en place d'une stratégie de contrôle	Mise à jour de l'analyse de risques et mise en place immédiate d'une action de maîtrise des risques
	30% EJA < IE ≤ EJA	Mise à jour de l'analyse de risques et de la stratégie de contrôle si nécessaire	Mise à jour de l'analyse de risques et mise à jour de la stratégie de contrôle si nécessaire	
	IE > EJA			
Action supplémentaire		Informé le client	Informé le client	Informé le client et évaluer le risque rapidement

V. Limites rencontrées lors de la mise en conformité à l'ICH Q3D

Pour pouvoir répondre à la Directive, et particulièrement dans le cas de l'approche composant, il est nécessaire de bien connaître les procédés de fabrication et les produits utilisés pour la fabrication d'un médicament. Pour cela, une bonne relation avec les fournisseurs est nécessaire.

Il s'est avéré que plusieurs relances auprès des fournisseurs ont été nécessaires pour obtenir des données ICH Q3D complètes. De plus, certains fournisseurs sont peu coopératifs, ce qui peut coûter cher (prix de l'analyse par ICP MS par exemple) ou peut rendre plus difficile la mise en place d'action de contrôle.

Les fournisseurs de matières premières, n'étant pas tenus d'appliquer cette réglementation, n'ont pas forcément de données ICH Q3D pour tous leurs produits. Cela est d'autant plus vrai lorsque le secteur pharmaceutique représente un petit marché pour le fournisseur, par rapport au secteur alimentaire par exemple.

Les fournisseurs de matières premières dites « *Food* », entrant dans des produits finis pharmaceutiques, ne se sentent pas souvent concernés par cette réglementation (exemple des arômes de grade alimentaire). Cependant les données ICH Q3D de ces matières sont indispensables à la réalisation des analyses de risques sur les produits finis.

Au contraire, les fournisseurs de matières pharmaceutiques sont souvent coopératifs et au point vis-à-vis de cette Directive qui s'applique à leurs clients.

Beaucoup de versions d'analyses de risques ont été réalisées pour plusieurs raisons :

- Pour certaines formules, il existe 2 sources différentes pour une même matière première. Cela nécessite alors de réaliser une analyse de risques par source.
- Les résultats des analyses par ICP MS réalisées par le laboratoire sous-traitant ont pris du retard, en effet, les laboratoires externes ont été particulièrement sollicités à la fin de l'année 2017, avant la date d'entrée en vigueur de l'ICH Q3D. Sur la demande des clients et surtout pour libérer les lots, il a donc parfois fallu réaliser des analyses de risques « version provisoire » lorsque pour certaines matières Delpharm n'avait pas encore reçu les résultats du laboratoire. Delpharm a alors proposé une analyse de risques avec une conclusion préliminaire. Ceci n'est possible que lorsque les matières premières en question ne représentent qu'un faible pourcentage massique dans le produit fini.

Pour un site comme Delpharm Gaillard, qui achète plus de 330 matières premières différentes, des articles de conditionnement et procédés de fabrications associés à plus de 70 produits finis pharmaceutique différents, de nombreux changements dans le cycle de production du médicament peuvent survenir et nécessitent un suivi rigoureux.

A chaque changement impactant la teneur en impuretés élémentaires dans un produit fini, il faut alors mettre à jour l'analyse de risques (ou les analyses de risques en cas de plusieurs produits finis impactés). De ce fait, la Directive ICH Q3D augmente la difficulté de la gestion des changements.

L'approche produit fini a dû parfois être utilisée lorsque l'approche composant ne présentait pas de bons résultats. Cependant elle ne permet pas de déterminer la source d'apport des impuretés élémentaires. Ce qui rend la gestion des changements d'autant plus difficile.

La difficulté est également d'adapter l'approche par rapport à chaque client, en fonction de leurs exigences mais aussi de leur interprétation de la Directive.

Pour mener à bien l'implémentation de l'ICH Q3D, il faut collaborer avec les fournisseurs de matières premières afin d'obtenir les données nécessaires à la gestion des risques, et proposer des solutions aux clients lorsque les produits ne sont pas conformes à la Directive. Cette mise en conformité nécessite en effet de communiquer avec différents professionnels mais également de faire preuve d'autonomie et d'efficacité. Le maintien de la conformité à l'ICH Q3D est un processus continu, qui nécessite rigueur et organisation pendant et après sa mise en place.

CONCLUSION

ICH Q3D est une nouvelle Directive qualité rédigée par le Conseil International d'Harmonisation (ICH), visant à contrôler la teneur en impuretés élémentaires présente dans les produits finis pharmaceutiques. Elle est appliquée dans le but de protéger les patients de ces éléments qui peuvent être toxiques à partir d'une certaine dose.

Cette ligne directrice impacte les fabricants de médicament qui doivent, par un système de gestion des risques, évaluer la présence de 24 impuretés élémentaires dans les médicaments et leur toxicité associée.

Les équipements, les fluides, les articles de conditionnements et les composants sont des sources potentielles d'apport en impuretés élémentaires dont la présence doit être contrôlée au moyen de la gestion des risques.

Pour mesurer la quantité d'impuretés élémentaires dans les matières premières, les industriels doivent passer d'un test paillasse (test des métaux lourds) à une technique analytique moderne basée sur l'ICP AES ou ICP MS permettant de mesurer les 24 impuretés visées par la Directive, même à l'état de traces.

Il existe deux approches pour répondre à cette réglementation :

- L'approche composant qui nécessite d'analyser chaque source potentielle d'apport les unes après les autres ;
- L'approche produit fini qui est basée sur une analyse par ICP MS ou ICP AES sur le médicament lui-même, associée à une évaluation des risques sur les articles de conditionnement.

A partir de Décembre 2017, chaque industrie pharmaceutique se doit donc de mettre en conformité l'ensemble de ses produits finis pharmaceutiques existants avec l'ICH Q3D. Pour les nouveaux produits finis pharmaceutiques, cette ligne directrice est applicable depuis Juin 2016.

ICH Q3D est une Directive lourde à mettre en place pour une industrie pharmaceutique. La parfaite connaissance des procédés de fabrication de la matière première jusqu'au produit fini est indispensable pour mener à bien l'analyse de risques sur les impuretés élémentaires, spécifiquement dans le cas de l'approche composant.

Un sous-traitant chargé de la fabrication des médicaments, et d'autant plus en cas de *full service*, est alors le mieux placé pour faire des analyses de risques sur ses produits. Celles-ci vont être plus ou moins difficiles à réaliser en fonction de la voie d'administration, du procédé de fabrication, des matières premières et articles de conditionnement utilisés.

Cette Directive ne s'arrête pas à une simple mise en conformité, elle doit être suivie et mise à jour si besoin. En cas de changement pouvant impacter la présence d'impuretés élémentaires dans le produit fini, il est nécessaire de surveiller les risques et mettre à jour l'analyse de risques.

La gestion des fournisseurs de matières premières et articles de conditionnement est d'autant plus difficile depuis que l'ICH Q3D est applicable. En effet, toute nouvelle source (matière première, article de conditionnement) devra être évaluée afin de garantir la conformité du produit fini. ICH Q3D représente en quelque sorte un « filtre d'entrée » de toute nouvelle source.

En cas de changement d'équipement ou de procédé de fabrication, il sera également nécessaire d'évaluer la potentielle présence d'impuretés élémentaires dans les médicaments. Cette réglementation impacte à la fois la gestion des sources et la gestion des changements.

En plus d'impacter de nombreux services dans l'industrie pharmaceutique, ICH Q3D représente un surcoût non négligeable pour les fabricants, et une réelle opportunité à saisir pour les sous-traitants analytiques.

Quelques points de cette nouvelle Directive peuvent tout de même interpeller.

Tout d'abord, la Directive demande de réaliser les analyses de risques à un instant T. En cas de conformité du produit fini à l'ICH Q3D (< 30% de l'EJA), aucune mise à jour n'est demandée, mis à part en cas de changement de composant, article de conditionnement, fluide ou équipement.

Si l'on souhaite être plus précis, il faudrait demander aux fournisseurs de matières premières la mise à jour leurs données ICH Q3D ou, le cas échéant, de réanalyser les matières premières à une fréquence définie.

Ensuite, on pourrait se demander pourquoi les produits à base de plantes sont exclus de cette Directive. En effet, les végétaux cultivés ne sont pas maîtrisés « chimiquement » comme les matières premières synthétiques, ce qui laisse penser que la teneur en impuretés élémentaires est moins bien maîtrisée et plus fluctuante. Aussi, les plantes sont susceptibles de contenir des impuretés élémentaires en provenance du sol par exemple, ou des produits phytosanitaires (pesticides, herbicides, engrais).

Enfin, les impuretés élémentaires, dont les métaux lourds, sont présentes dans notre environnement de tous les jours et ne sont pas limitées aux médicaments. La population est d'autant plus exposée aux potentielles impuretés élémentaires contenues dans les aliments par exemple, puisqu'en général nous consommons plus d'aliments que de médicaments. Il serait donc intéressant d'étendre cette réglementation à l'industrie agroalimentaire, mais cela est-il réellement envisageable ?

BIBLIOGRAPHIE

Agilent Technologies, Inc., Analyse des impuretés élémentaires de l'USP <232>/<233> et de l'ICH-Q3D : solution ICP-MS d'Agilent. Format PDF. 2017. p.1. [En ligne]. Disponible sur : https://www.agilent.com/cs/library/whitepaper/public/ICP-MS-5991-8149FR_USP232_whitepaper.pdf . (Page consultée le 05.07.18)

Andujar P., Bensefa-colas L., Descatha A., Intoxication aiguë et chronique au cadmium. Revue de Médecine Interne 31, 2010. Elsevier Ed, Paris, France, pp 107–115.

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain. Format pdf. 2017. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/3) (Page consultée le 03.08.18).

Bahrain., Proceedings of the Eighth International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA). Format PDF. 1996. 111p. [En ligne] Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4924e>. (Page consultée le 04.04.18)

Beltramo JL., Eléments concernés par la directive ICH-Q3D. 2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ichq3d.fr/Elements-concernes-par-la-directive-ICH-Q3D> (Page consultée le 15.08.18).

Benfesa-Colas L., Andujar P., Descatha A., Intoxication par le mercure. Revue de Médecine Interne 32, 2011. Elsevier Ed, Paris, France, pp 406–424.

Burgot G., Burgot JL., Introduction à la spectroscopie atomique, in: Chimie Analytique: Méthodes de Séparation, Méthodes Spectrales et Méthodes Thermiques. 2017a. Lavoisier Ed, Paris, France, pp. 473–486.

Burgot G., Burgot JL., Spectrométrie d'absorption atomique, in: Chimie Analytique: Méthodes de Séparation, Méthodes Spectrales et Méthodes Thermiques. 2017b. Lavoisier Ed, Paris, France pp. 487–499.

Burgot G., Burgot JL., Spectrométrie d'émission atomique, in: Chimie Analytique: Méthodes de Séparation, Méthodes Spectrales et Méthodes Thermiques. 2017c. Lavoisier Ed, Paris, France pp. 501–506.

Canada, Santé., Q3D : Directive concernant les impuretés élémentaires. 2016a. [En ligne] Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/directive-concernant-impuretes-elementaires.html> (Page consultée le 07.07.18).

Canada, Santé., L'adoption pour L'international Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human use (L'ICH) ligne directrice : Q9 : Gestion des risques liés à la qualité. 2016b. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits/sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/adoption-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-2.html> (Page consultée le 10.10.18).

CNESST (Commission des Normes, de l'Équité, de la Santé et de la Sécurité du travail). Fiche complète pour Thallium. 2016. [En ligne]. Disponible sur: https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=8490 (Page consultée le 27.11.18).

Delpharm SAS. Delpharm, Producteur de médicaments. 2018. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.delpharm.com/> (Page consultée le 07.05.18).

EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé), guide_techinique_pour_lelaboration_des_monographies. Format pdf. 2011. pp. 41-42. [En ligne] Disponible sur: https://www.edqm.eu/sites/default/files/guide_techinique_pour_lelaboration_des_monographies.pdf (Page consultée le 28.11.18)

EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé), Implementation of ICH Q3D in the Certification Procedure. Format pdf. 2018a. p8. [En ligne] Disponible sur: https://www.edqm.eu/sites/default/files/implementation_of_ich_q3d_in_the_certification_procedure_july_2018.pdf (Page consultée le 08.09.18)

EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé). 2.4.20 Dosage des impuretés élémentaires, in: Pharmacopée Européenne 9.5. 2018b. pp. 5839–5842.

EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé). 2.2.23 Spectrométrie d'absorption atomique, in: Pharmacopée Européenne 9.0. 2017a. pp. 40–42.

EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé). 2.2.22 Spectrométrie d'émission atomique, in: Pharmacopée Européenne 9.0. 2017b. pp. 39–40.

EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé). 2.2.57 Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif, in: Pharmacopée Européenne 9.0. 2017c. pp. 109–111.

EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé). 2.2.58 Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif, in: Pharmacopée Européenne 9.0. 2017d. pp. 111–113.

EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé). 2.4.8 Métaux Lourds, in: Pharmacopée Européenne 9.0. 2010. pp. 143-146

Evans Analytical Group. Spectrométrie de masse à plasma induit (ICP-OES/MS), analyse ICP. 2018 [En ligne]. Disponible sur: <http://www.eaglabs.fr/cm/icp-oes-ms.html> (Page consultée le 12.05.18).

Garnier R., Toxicité du plomb et de ses dérivés. Toxicologie-Pathologie professionnelle. 16-007-A-10. 2005. Elsevier Ed, Paris, France. 15p.

Goullé, JP., Guerbet, M., Recensement des niveaux d'intoxications mortelles par l'arsenic, le chrome, le mercure, le plomb, le thallium. Toxicologie Analytique et Clinique. 2016. 28, Elsevier Ed, Paris, France, pp. 16–27.

Goullé JP., Saussereau E., Mahieu L., Redon E., Schmutz JL., Buchy F., Guerbet M., Lacroix C., Exposition à l'argent : deux cas d'argyrie. Annales de Toxicologie Analytique. EDP Sciences Ed, 2010. 22 (4). pp. 207-209 et Disponible sur: <https://doi.org/10.1051/ata/2011002> (Page consultée le 26.11.18)

Goullé JP., Talec R., Quelles technologies pour l'analyse toxicologique en 2003 ? 2003. Elsevier Ed, Paris, France, pp.48–53.

ICH (International Conference for Harmonization). Mission : ICH. In: ICH Harmonisation for better health. 2018a. [En ligne] Disponible sur : <http://www.ich.org/about/mission.html> (Page consultée le 10.06.18).

ICH (International Conference for Harmonization). Members & Observers : ICH. In: ICH Harmonisation for better health. 2018b. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ich.org/about/members-observers.html> (Page consultée le 10.06.18).

ICH (International Conference for Harmonization). Value of Membership : ICH. In: ICH Harmonisation for better health. 2018c [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ich.org/about/value-of-membership.html> (Page consultée le 10.06.18).

ICH (International Conference for Harmonization) IMPURITIES : GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS Q3C (R6), in : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2016. 34p.

ICH (International Conference for Harmonization) Q3D Training package module 0-9. 2015. 37p [En ligne] Disponible sur: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html#3-5>

ICH (International Conference for Harmonization). GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES Q3D, in : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2014. 73p.

ICH (International Conference for Harmonization). PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM Q10, in : International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. 2009. Brill, pp. 1041–1054.

ICH (International Conference for Harmonization). Specifications : Test procedures and acceptance criteria for new drug substance and new products: chemical substances Q6A, in: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 1999. p19.

Industrie Pharma. Un pilier des relations entre donneur d'ordre et fabricant. 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.industriepharma.fr/un-pilier-des-relations-entre-donneur-d-ordre-et-fabricant,88517> (Page consultée le 25.07.18).

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). Lithium et composés. 2017. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_183§ion=](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_183§ion=pathologieToxicologie) pathologieToxicologie (Page consultée le 25.11.18).

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). Cobalt et composés minéraux. 2015. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_128§ion=](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_128§ion=pathologieToxicologie) pathologieToxicologie (Page consultée le 25.11.18).

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). Cuivre et composés. 2013. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_294§ion=](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_294§ion=pathologieToxicologie) pathologieToxicologie (Page consultée le 25.11.18).

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). Baryum et composés. 2012. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_125§ion=](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_125§ion=pathologieToxicologie) pathologieToxicologie (Page consultée le 25.11.18).

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). Sélénium et composés. 2011. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_150§ion=](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_150§ion=pathologieToxicologie) pathologieToxicologie (Page consultée le 25.11.18).

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). Nickel et ses oxydes. 2009. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_68§ion=p](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_68§ion=athologieToxicologie) athologieToxicologie (Page consultée le 25.11.18).

Knauf M., Analyse élémentaire et métaux lourds pour l'industrie pharmaceutique - UFAG LABORATORIEN AG. 2018. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.ufag-laboratorien.ch/fr/analyses-pharmaceutiques/analyse-elementaire-et-metaux-lourds.html> (Page consultée le 28.11.18).

Légifrance Loi n° 75-1334 du 31 décembre 1975 relative à la sous-traitance. 1975 Journal officiel du 3 janvier 1976 p148. [En ligne] Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000889241&cat](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000889241&categorieLien=id) egorieLien=id (Page consultée le 02.05.18)

Levet D., Le Hen A., Jacque S., Mouchelin J., Berly A., Guide pratique des Substances Toxiques dans les Eaux Douces et Littorales, Format pdf. 2008. Disponible sur: http://www.eau-seine-normandie.fr/sites/public_file/docutheque/201706/guide_substances_toxiques_2008.pdf (Page consultée le 26.11.18)

Lewen, N., Mathew, S., Schenkenberger, M., Raglione, T.; A rapid ICP-MS screen for heavy metals in pharmaceutical compounds. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2004. 35, pp.739–752.

Li, G., Schoneker, D., Ulman, K.L., Sturm, J.J., Thackery, L.M., Kauffman, J.F.; Elemental Impurities in Pharmaceutical Excipients. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. 104, pp. 4197–4206.

Meyrat J., Les métaux lourds réévalués par l'USP | Règlementation. In : *Processpropres*. 2011. [En ligne]. Disponible sur : <http://processpropre.fr/Actualites/fichearticle/?id=655-%2522Les+m%25E9taux+lourds+r%25E9%25E9valu%25E9s+par+l%27USP%2522#.XA1rSDONzD7> (Page consultée le 16.07.18)

Ministère des Solidarités et de la Santé. Toxicité des métaux et de leurs différentes formes. Format pdf. 2005. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Tableau_Toxicite_des_métaux_et_des_metalloides_sous_leurs_différentes_formes_chimiques_.pdf

Niezborala M., Toxicité des métaux précieux : Or, argent, platine, palladium. *EMC Pathologie professionnelle et de l'environnement* 1996. Article 16-003-M-60. 1p.

Organisation mondiale de la Santé. Arsenic. In: *World Health Organisation*. 2018. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/arsenic> (Page consultée le 10.10.18).

PG Astronomie, n.d. Expériences de Kirchhoff et Bunsen. [En ligne] Disponible sur: <https://pg-astro.fr/astronomie/initiation/la-spectrographie.html> (Page consultée le 26.11.18).

Physique-appliquee.net, n.d. Etude de Newton sur la dispersion de la lumière. [En ligne] Disponible sur: http://physique-appliquee.net/banque_images/_data/i/upload/2013/12/28/20131228214253-eea39680-me.jpg (Page consultée le 26.11.18).

Sclafer J., Conditionnement des médicaments : un élément important du choix d'un traitement. *Revue Prescrire*. 31 (334) 2011 pp.577-579

Skoog, West, Holler, Crouch. *Chimie analytique*. 3^{ème} édition. De Boeck Ed. Louvain la Neuve, Belgique, 2015 pp. 773–776.

Taesdale A., Cyrille C., Chéry, Cook G., Glennon J., Carlos W. Lee, Harris L., Lewen N., Powell S., Rockstroh H., Rutter L., Smallshaw L., Thompson S., Woodward V., Ulman K., Implementation of ICH Q3D Elemental Impurities Guideline: Challenges and Opportunities | *Pharmaceutical Technology*. 2015 *PharmTech*. 39. pp. 1–5.

Testud F. Vanadium. 2012. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/688034/vanadium> (Page consultée le 29.11.18).

Université Virtuelle Environnement et Développement durable. Absorption (AAS) et émission atomique (AES) 2008. [En ligne]. Disponible sur: http://www.cima.ualg.pt/piloto/UVED_Geochimie/UVED/site/html/1/1-3/1-3-2/1-3-2-4.html (Page consultée le 12.05.18).

Wandi. Mettre en application ICH Q3D en 5 étapes. In: Socosur chem. 2017 [En ligne]. Disponible sur: http://www.socosur.eu/Statique/Info/Item/mettre_en_application_ich_q3d_en_5_etapes-16.sls (Page consultée le 08.05.18).

GLOSSAIRE

Analyse de risques : Estimation du risque associé aux dangers identifiés. C'est le processus qualitatif ou quantitatif de lier la probabilité d'occurrence et la gravité des dommages. (Canada Santé, 2016b)

Appréciation des risques : processus systématique d'organisation de l'information pour appuyer une décision concernant un risque, laquelle sera prise dans le cadre d'un processus de gestion des risques; il consiste à déterminer les dangers et à analyser et évaluer les risques associés à l'exposition à ces dangers. (Canada Santé, 2016b)

Article de conditionnement : Le conditionnement d'un médicament est l'ensemble des éléments matériels (blister, boîte, etc.) destinés à protéger ce médicament tout au long de son parcours. C'est aussi un support important d'informations dont la qualité contribue au bon usage du médicament. (Sclafer J., 2011)

Article de conditionnement primaire : Article de conditionnement en contact direct avec le médicament.

Change control : Voir « Gestion des changements ».

CMEO : Concentration minimale avec effet observé : Dose la plus faible d'une substance à laquelle un effet tel que l'augmentation de la fréquence ou de la gravité des effets est observée chez les humains ou les animaux exposés.

CSEO : Concentration sans effet observable : Dose la plus élevée d'une substance à laquelle aucune augmentation significative de la fréquence ou de la gravité des effets n'est observée chez les humains ou animaux exposés.

Danger : source potentielle de préjudices

Directive : Instruction d'une autorité déterminant une ligne de conduite et des objectifs à suivre.

EJA : (PDE) Exposition journalière admissible du patient aux impuretés élémentaires. En anglais « *Permitted Daily Exposure* ».

Full service : Service complet de sous-traitance incluant la sélection des fournisseurs et l'approvisionnement des matières premières jusqu'à la libération du produit fini, tout en prenant en charge les différentes étapes de production. Le sous-traitant achète les composants (excipients et principe actif), en est le propriétaire tout au long du processus de production et le donneur d'ordre devient propriétaire du produit fini qu'au moment de sa livraison. (Industrie Pharma, 2017)

Gestion des risques : Application systématique des politiques, des procédures et des pratiques de gestion de la qualité aux activités d'appréciation, de maîtrise, de communication et de surveillance des risques. (Canada Santé, 2016b)

Gestion des changements : Approche systématique permettant d'identifier, évaluer, approuver, mettre en œuvre et examiner les modifications (ICH, 2009). Elle regroupe les connaissances de tous les secteurs pertinents (par exemple : la production, l'assurance qualité, les affaires réglementaires).

Gravité : mesure des conséquences possibles d'un danger.

IPC : *In Process Control* : Contrôles en cours de fabrication

Matière première Food : Matière première autorisée pour un usage alimentaire.

Médicament OTC : En anglais « *Over The Counter* » : Médicament en vente libre sans nécessité d'avoir une ordonnance.

Métaux lourds : On considère que les métaux d'une masse volumique supérieure à 5 g/cm³ sont des métaux lourds. Dans la langue commune, le terme de métaux lourds désigne principalement des éléments toxiques. (Knauf M., 2018)

Saturnisme : Maladie grave due à l'intoxication par le plomb.

Sous-traitance : Opération par laquelle un entrepreneur confie par un sous-traité, et sous sa responsabilité, à une autre personne appelée sous-traitant l'exécution de tout ou partie du contrat d'entreprise ou d'une partie du marché public conclu avec le maître de l'ouvrage. (Légifrance, 1975)

Stratégie de contrôle : Ensemble de contrôles planifiés provenant de la compréhension actuelle des produits et procédés garantissant le rendement des procédés et la qualité du produit. Les contrôles peuvent être liés aux composants du produit pharmaceutique, aux conditions d'exploitation de l'installation et de l'équipement, aux contrôles en cours de fabrication, aux spécifications relatives au produit fini, ainsi qu'aux méthodes et à la fréquence de surveillance et de contrôle. (ICH, 2009)

Toll service : (Service de façonnage) Fait de recevoir l'essentiel des composants du médicament du donneur d'ordre et d'effectuer les transformations jusqu'à obtention du produit fini pour son compte. (Industrie Pharma, 2017)

Utilité industrielle : Fluides énergétiques utilisés dans des procédés industriels.

Worst case : (Pire cas en Français) Cas le plus défavorable. Condition ou ensemble de conditions qui définissent les plus grandes chances d'échec du produit ou du processus par rapport aux conditions idéales. (ANSM, 2017)

ANNEXES

ANNEXE 1: Les membres et observateurs de l'ICH	102
ANNEXE 2: Classification et limites des éléments métalliques selon EMEA/CHMP/SWP/4446/2000.....	104
ANNEXE 3: Chapitre de la Pharmacopée Européenne Version 9.3 visant à appliquer la Directive ICH Q3D	105
ANNEXE 4: Éléments à prendre en compte dans l'évaluation des risques en fonction de la voie d'administration du médicament	106
ANNEXE 5: Exposition journalière admissible pour les impuretés élémentaires en fonction de la voie d'administration du médicament	107
ANNEXE 6: Extrait de la base de données "matières premières fournisseurs"	108
ANNEXE 7: Questionnaire Delpharm transmis aux fournisseurs de matières premières	109
ANNEXE 8: Extrait d'une attestation ICH Q3D mentionnant les résultats sur 3 lots.....	112
ANNEXE 9: Extrait d'une attestation ICH Q3D mentionnant des limites	113
ANNEXE 10: Extrait des résultats obtenus de la part du laboratoire sous-traitant	114

Membres :

- Commission Européenne (Europe)
- FDA - *Food and Drug Administration* (Etats Unis)
- PMDA / MHLW – *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency / Japan's Ministry of Health, Labor and Welfare* (Japon)
- EFPIA - *Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques* (Europe)
- JPMA - *Japan Pharmaceutical Manufacturers Association* (Japon)
- PhRMA - *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (Etats Unis)
- *Health Canada – Santé Canada* (Canada)
- Swissmedic (Suisse)
- ANVISA - *Brazil's National Health Surveillance Agency* (Brésil)
- MFDS - *Ministry of Food and Drug Safety* (Corée)
- HSA - *Health Sciences Authority* (Singapour)
- NMPA - *National Medical Products Administration* (Chine)
- TFDA - *Thai Food and Drug Administration* (Taïwan)
- BIO - *Biotechnology industry organisation*
- IGBA - *International Generic and Biosimilar Medicines Association*
- WSMI - *World self-medication industry*

Observateurs :

- IFPMA - *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*
- WHO - *World Health Organization*
- CDSCO - *Central Drugs Standard Control Organization* (Inde)
- CECMED - *Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos- Centre de contrôle d'État des médicaments, des équipements et des dispositifs médicaux* (Cuba)
- COFEPRIS - *Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios – Commission Fédérale pour la Protection contre les risques sanitaires* (Mexique)
- INVIMA - *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Institution Nationale de Vigilance des Médicaments et Aliments* (Colombie)
- MMDA - *Medicines and Medical Devices Agency* (Moldavie)
- *National Center - National center for medicines, medical devices and medical equipment* (Kazakhstan)
- NPRA - *National Pharmaceutical Regulatory Agency* (Malaisie)
- *Food And Drug Administration of The Islamic Republic of Iran* (Iran)
- Roszdravnadzor - *Federal Service for Surveillance in Healthcare* (Russie)
- SAHPRA - *South African Health Products Regulatory Authority* (Afrique du Sud)
- SCDMTE - *Scientific Centre of Drug and Technology Expertise* (Arménie)

- TGA - *Therapeutic Goods Administration (Australie)*
- TITCK - *Turkish medicines and medical devices agency (Turquie)*
- APEC - *Asia Pacific Economic Cooperation*
- ASEAN - *Association of Southeast Asian Nations*
- EAC - *East African Community*
- GHC - *Gulf Health Council*
- PANDRH - *Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization*
- SADC - *Southern African Development Community*
- APIC - *Active Pharmaceutical Ingredients Committee*
- *Bill & Melinda Gates Foundation*
- CIOMS - *Council for International Organizations of Medical Sciences*
- EDQM - *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*
- IPEC - *International Pharmaceutical Excipients Council*
- PIC/S - *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*
- USP - *United States Pharmacopeia*

Classification		Voie orale	Voie parentérale	Inhalation
		EJA ($\mu\text{g/j}$)	EJA ($\mu\text{g/j}$)	EJA ($\mu\text{g/j}$)
Métaux avec impact important sur la sécurité	Classe 1A Pt, Pd	100	10	Pt : 70
	Classe 1B Ir, Rh, Ru, Os	100*	10*	NA
	Classe 1C Mo, Ni, Cr, V	250	25	Ni : 100 Cr : 10
Métaux avec impact faible sur la sécurité	Classe 2 Cu, Mn	2500	250	NA
Métaux avec impact minime sur la sécurité	Classe 3 Fe, Zn	13000	1300	NA

*Limite de la sous-classe: la quantité totale de métaux énumérés ne doit pas dépasser la limite indiquée



01/2018:52000

5.20. IMPURETÉS ÉLÉMENTAIRES

L'ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) a adopté le *guideline* ICH Q3D sur les impuretés élémentaires dans les médicaments.

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) applique ce *guideline* aux médicaments (appelés ci-après « produits pharmaceutiques »), à l'exception des produits pour usage vétérinaire, des préparations pharmaceutiques non soumises à autorisation et des produits exclus du champ d'application du *guideline*. Le texte prescrit une exposition journalière admissible (EJA) en fonction de la voie d'administration pour chaque élément présentant un risque toxicologique et pouvant être présent dans le produit fini considéré. Il décrit également quelques méthodes acceptables pour établir la teneur en impuretés élémentaires des produits finis ou ingrédients, afin de s'assurer que les valeurs d'EJA établies dans le *guideline* pour ces impuretés élémentaires ne sont pas dépassées.

Des extraits des sections Introduction et Portée de la traduction du *guideline* par Santé Canada sont reproduits ci-dessous ; le texte intégral de cette traduction est disponible sur le site internet de Santé Canada ; le texte original de l'ICH Q3D, en anglais, est publié sur le site de l'ICH.

Les produits pharmaceutiques qui contiennent des protéines et des polypeptides purifiés (y compris les protéines et les polypeptides d'origine recombinante ou non recombinante), leurs dérivés et les produits dont ils sont des composants (p. ex., les conjugués) sont visés par [le guideline], tout comme les produits pharmaceutiques qui contiennent des polypeptides, des polynucléotides et des oligosaccharides produits de manière synthétique.

[Le guideline] ne vise pas les produits à base de plantes médicinales, les produits radiopharmaceutiques, les vaccins, les métabolites cellulaires, les produits de l'ADN, les extraits

d'allergène, les cellules, le sang total, les composants cellulaires du sang ou les dérivés sanguins, y compris le plasma et les dérivés plasmatiques, les solutions de dialyse qui ne sont pas destinées à la circulation systémique et les éléments intentionnellement inclus dans le produit pharmaceutique à des fins thérapeutiques. [Le guideline] ne vise pas non plus les produits à base de gènes (thérapie génique), de cellules (thérapie cellulaire) et de tissus (ingénierie tissulaire). Dans certaines régions, ces produits s'appellent médicaments de thérapie innovante.

[Le guideline] ne vise pas non plus les produits pharmaceutiques utilisés durant les essais cliniques. Les principes figurant dans [le guideline] peuvent être utiles pour évaluer les impuretés élémentaires qui peuvent être présentes dans un nouveau produit pharmaceutique au fur et à mesure de la mise au point du procédé de commercialisation.

Les impuretés élémentaires présentes dans les produits pharmaceutiques peuvent provenir de plusieurs sources ; il peut s'agir de catalyseurs résiduels ajoutés intentionnellement au cours de la synthèse, ou elles peuvent exister sous forme d'impuretés (p. ex., à la suite d'interactions avec l'équipement de transformation ou le contenant et dispositif de fermeture, ou parce qu'elles sont présentes dans les composants du produit pharmaceutique). Comme les impuretés élémentaires n'apportent aucun bienfait thérapeutique au patient, leur concentration dans le produit pharmaceutique doit être contrôlée afin qu'elle reste dans des limites acceptables.

Les requérants ne sont pas tenus de réduire les limites en fonction de la capacité du procédé, à condition que les impuretés élémentaires présentes dans les produits pharmaceutiques ne dépassent pas les EJA. On considère que les EJA établies dans [le guideline] protègent la santé publique de toutes les populations de patients. Dans certains cas, des concentrations d'impuretés élémentaires plus faibles peuvent être justifiées lorsque l'on a démontré que les concentrations inférieures au seuil de toxicité ont une incidence sur d'autres caractéristiques de qualité du produit pharmaceutique (p. ex., une dégradation de la substance pharmaceutique catalysée par un élément).

Table 5.1: Elements to be Considered in the Risk Assessment

Element	Class	If intentionally added (all routes)	If not intentionally added		
			Oral	Parenteral	Inhalation
Cd	1	yes	yes	yes	yes
Pb	1	yes	yes	yes	yes
As	1	yes	yes	yes	yes
Hg	1	yes	yes	yes	yes
Co	2A	yes	yes	yes	yes
V	2A	yes	yes	yes	yes
Ni	2A	yes	yes	yes	yes
Tl	2B	yes	no	no	no
Au	2B	yes	no	no	no
Pd	2B	yes	no	no	no
Ir	2B	yes	no	no	no
Os	2B	yes	no	no	no
Rh	2B	yes	no	no	no
Ru	2B	yes	no	no	no
Se	2B	yes	no	no	no
Ag	2B	yes	no	no	no
Pt	2B	yes	no	no	no
Li	3	yes	no	yes	yes
Sb	3	yes	no	yes	yes
Ba	3	yes	no	no	yes
Mo	3	yes	no	no	yes
Cu	3	yes	no	yes	yes
Sn	3	yes	no	no	yes
Cr	3	yes	no	no	yes

Table A.2.1: Permitted Daily Exposures for Elemental Impurities¹

Element	Class ²	Oral PDE µg/day	Parenteral PDE, µg/day	Inhalation PDE, µg/day
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

ANNEXE 6: Extrait de la base de données "matières premières fournisseurs"

CODE SAP DELPHARM GAILLARD	DONNEES FOURNISSEUR OU ANALYSES DELPHARM ?	TYPE DE MATIERE	DESIGNATION MATIERE	DESIGNATION FOURNISSEUR	FOURNISSEUR	PAYS FOURNISSEUR	FABRICANT	PAYS FABRICANT	ATTESTATION FOURNISSEUR OU analyses (Date d'émission)	UNITE
81419710	DONNEES FOURNISSEUR	EXCIPIENT	ACIDE ASCORBIQUE	ASCORBIC ACID	XXX	France	XXXX	Chine	07/10/2017	ppm

NIVEAU D'IMPURETES ELEMENTAIRES REVENDIQUES																							
CLASSE 1				CLASSE 2A			CLASSE 2B										CLASSE 3						
Cadmium (Cd)	Plomb (Pb)	Arsenic (As)	Mercurie (Hg)	Cobalt (Co)	Vanadium (V)	Nickel (Ni)	Thallium (Tl)	Or (Au)	Palladium (Pd)	Iridium (Ir)	Osmium (Os)	Rhodium (Rh)	Ruthénium (Ru)	Selenium (Se)	Argent (Ag)	Platine (Pt)	Lithium (Li)	Antimoine (Sb)	Barium (Ba)	Molybdène (Mo)	Cuivre (Cu)	Étain (Sn)	Chrome (Cr)
0,1	0,1	0,1	0,01	0,1	1	0,2	1	0,3	0,1	1	1	1	1	1	2	1	1,5	0,1	0,3	1	0,4	0,3	1

ELEMENT(S) INTENTIONNELLEMENT AJOUTE(S) ?	ELEMENT(S) POTENTIELLEMENT PRESENT(S) ?	METHODE ANALYTIQUE
-	Classes 1, 2A, 2B et 3	ICP-MS

Directions:

Please fill general information about your company and identify elemental impurities in (Name of component) intentionally added or that are likely to be present. If likely to be present, precise at what step of manufacturing.

If known, identify claimed level of elemental impurity and comment regarding source of evaluation. For Batch analysis, specify the number of batch analysed.

Please attach documents to justification for each component and describe your elemental impurity control strategy.

General information
<u>Supplier name :</u>
<u>Supplier address :</u>
<u>Supplier Phone number :</u>
<u>Manufacturer name and address :</u> <i>(If different than supplier)</i>

Please sign to confirm the information filled in this statement.

We thank you in advance to notify any change in the above elements.

APPROBATION			
NAME	FONCTION	SIGNATURE	DATE

Name of component :

Classification	Element		Element intentionally added		Element likely to be present If yes, please specify the potential source (i.e. present in starting material, process, equipment, environment)	Claimed level of impurity (ppm)	Comments regarding source of evaluation (Risk assessment RA or Batch Analysis BA)
1	Cadmium	Cd	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Lead	Pb	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Arsenic	As	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Mercury	Hg	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
2A	Cobalt	Co	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Vanadium	V	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Nickel	Ni	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
2B	Thallium	Tl	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Gold	Au	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Palladium	Pd	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Iridium	Ir	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Osmium	Os	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Rhodium	Rh	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Ruthenium	Ru	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Selenium	Se	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Silver	Ag	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Platinum	Pt	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
3	Lithium	Li	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Antimony	Sb	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Barium	Ba	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Molybdenum	Mo	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Copper	Cu	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Tin	Sn	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches
	Chromium	Cr	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, source: <input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> BA : batches

Documents attached as justification

Description of elemental impurity control strategy

Please describe here how level of elemental impurities will be monitor (ex : regular batch analysis, continuous risk analysis of the process, etc.)

Table 1. Results of analysis of three representative production batches

Reference of Batch	Results ⁽¹⁾			Permitted Conc. ICHQ3D ⁽²⁾	Product Specifications
	UQ30603190	UQ30603191	UQ30603192		
As (ppm)	≤ 0.1	≤ 0.4	≤ 0.1	1.5	
Cd (ppm)	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	0.5	
Co (ppm)	≤ 0.4	≤ 0.1	≤ 0.1	5	
Cr (ppm)	≤ 1	≤ 1	≤ 1	1100	
Cu (ppm)	≤ 0.4	≤ 0.4	≤ 0.4	300	
Fe (ppm)	≤ 5	≤ 5	≤ 5		
Hg (ppm)	≤ 0.01	≤ 0.01	≤ 0.01	3	
Ir (ppm)	≤ 1	≤ 1	≤ 1	10	
Mn (ppm)	≤ 1	≤ 1	≤ 1		
Mo (ppm)	≤ 1	≤ 1	≤ 1	300	
Ni (ppm)	≤ 0.2	≤ 0.1	≤ 0.2	20	Max 10 ppm
Pb (ppm)	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	0.5	
Pd (ppm)	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	10	
Pt (ppm)	≤ 1	≤ 1	≤ 1	10	
Rh (ppm)	≤ 1	≤ 1	≤ 1	10	
Ru (ppm)	≤ 1	≤ 1	≤ 1	10	
Sb (ppm)	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	120	
Se (ppm)	≤ 1	≤ 1	≤ 1	15	
V (ppm)	≤ 1	≤ 1	≤ 1	10	
Zn (ppm)	≤ 5	≤ 5	≤ 5		Max 25 ppm

⁽¹⁾ Results obtained using suitable, validated ICP-MS method. When results are preceded by the sign '≤', this means that the measurement is below the limit of quantification (LOQ), LOQ is reported after '≤'.

⁽²⁾ Permitted Concentrations of Elemental Impurities for Option 1, from ICH Q3D guideline Table A.2.2 (oral exposure, 10g daily intake).

ANNEXE 9: Extrait d'une attestation ICH Q3D mentionnant des limites

Determined with a high level of assurance after analysis with validated methods of representative samples taken from that « Matière première » and concerned Supplier's sites, maximum relevant elemental impurities contents are mentioned hereunder:

Element	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Li	Sb
Max Content (ppm)	≤0.15	≤0.2	≤0.05	≤0.01	≤0.05	≤0.06	≤1.5	≤1.5	≤0.1
Element	Cu	Se	Mo	Cr	Mn	Tl	Ba	Al	Fe
Max Content (ppm)	≤0.2	≤0.5	≤0.1	≤1	≤1	≤0.15	≤1	≤2	≤5

Résultats par lot / Batch Results

Element	PDE (µg/d)	30% PDE (µg/d)	LOQ (ng/g)	Lot / Batch		0000093685	
				C (ng/g)	C (µg/g)	J (µg/d)	Conformity
Pb	5	1,5	3,465	187,911	0,1879	1,879	non conform
As	15	4,5	20,295	104,118	0,1041	1,041	conform
Hg	30	9	16,005	25,999	0,0260	0,260	conform
Cd	5	1,5	8,415	12,832	0,0128	0,128	conform
Co	50	15	121,440	5292,816	5,2928	52,928	non conform
V	100	30	155,430	3757,949	3,7579	37,579	non conform
Ni	200	60	441,540	22388,140	22,3881	223,881	non conform
Tl	8	2,4	1,815	2,185	0,0022	0,022	conform
Au	100	30	2,970	0,000	<LOQ	<LOQ	conform
Pd	100	30	1,320	1,245	<LOQ	<LOQ	conform
Ir	100	30	0,825	0,000	<LOQ	<LOQ	conform
Os	100	30	23,430	234,990	0,2350	2,350	conform
Rh	100	30	0,825	0,391	<LOQ	<LOQ	conform
Ru	100	30	3,465	0,107	<LOQ	<LOQ	conform
Se	150	45	57,420	0,000	<LOQ	<LOQ	conform
Ag	150	45	1,980	4,632	0,0046	0,046	conform
Pt	100	30	0,330	0,513	0,0005	0,005	conform
Li	550	165	2,310	0,133	<LOQ	<LOQ	conform
Sb	1200	360	3,630	16,254	0,0163	0,163	conform
Ba	1400	420	10,395	72,931	0,0729	0,729	conform
Mo	3000	900	55,110	1455,932	1,4559	14,559	conform
Cu	3000	900	91,905	3135,891	3,1359	31,359	conform
Sn	6000	1800	25,905	1469,189	1,4692	14,692	conform
Cr	11000	3300	337,095	21197,164	21,1972	211,972	conform

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Vendredi 8 mars 2019

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Emma GUILLAUME</p> <p><u>Sujet :</u> Directive ICH Q3D Maitrise des impuretés élémentaires potentiellement présentes dans les produits pharmaceutiques : Application chez un sous-traitant pharmaceutique</p> <p><u>Jury :</u> Président : M. Igor CLAROT, Professeur Juges : Mme Juliette MEZIERE GILLES, Pharmacien Mme Ariane BOUDIER, Maître de Conférence M. Thomas BAUM, Pharmacien</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 16.01.2019 <i>Co-directeur</i> A. BOUDIER </p> <p align="center">Le Président du Jury Directrice de Thèse</p> <p align="center">M. Igor CLAROT Mme Juliette MEZIERE   GILLES</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 12.02.2019</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  </p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 21 FEV. 2019</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pierre MUTZENHARDT </p> <p align="right">N° d'enregistrement : 10620</p>

N° d'identification : 10620

TITRE

**Directive ICH Q3D
Maîtrise des impuretés élémentaires potentiellement présentes dans les
produits pharmaceutiques :
Application chez un sous-traitant pharmaceutique**

Thèse soutenue le 8 mars 2019

Par Emma GUILLAUME

RESUME :

ICH Q3D est une nouvelle Directive dont la mise en application date de Juin 2016 pour les nouveaux produits pharmaceutiques et Décembre 2017 pour les produits existants. Cette ligne directrice qualité propose une approche par analyse de risques sur les impuretés élémentaires potentiellement présentes dans les médicaments. Ces éléments peuvent être toxiques pour la santé humaine au-delà de certaines limites et peuvent provenir de différentes sources. Chaque industrie pharmaceutique se doit donc d'assurer la conformité de l'ensemble de ses produits pharmaceutiques avec cette réglementation, en respectant le niveau d'acceptation défini par la Directive pour 24 impuretés élémentaires.

Le processus d'implémentation de l'ICH Q3D chez un sous-traitant pharmaceutique est décrit dans cet ouvrage. Le but est de comprendre la ligne directrice, définir la méthode appliquée et les outils utilisés. Enfin, nous verrons comment maintenir la conformité des produits à long terme.

MOTS CLES : Impuretés élémentaires, ICHQ3D, toxicologie, EJA (PDE), analytique, analyse de risques

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Juliette MEZIERE GILLES	DELPHARM Gaillard	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

- | | |
|----------------------------|------------------------------|
| 1 – Sciences fondamentales | 2 – Hygiène/Environnement |
| ③ – Médicament | 4 – Alimentation – Nutrition |
| 5 – Biologie | 6 – Pratique professionnelle |