



HAL
open science

Le Pharmacien Responsable : quelles obligations pour maintenir un haut niveau de qualité et de sécurité en France ?

Yann Guerre-Chaley

► To cite this version:

Yann Guerre-Chaley. Le Pharmacien Responsable : quelles obligations pour maintenir un haut niveau de qualité et de sécurité en France ?. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04611394

HAL Id: dumas-04611394

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04611394v1>

Submitted on 19 Jun 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

**LE PHARMACIEN RESPONSABLE : QUELLES OBLIGATIONS POUR MAINTENIR UN
HAUT NIVEAU DE QUALITÉ ET DE SÉCURITÉ EN FRANCE ?**

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Yann GUERRE-CHALEY.

soutenu le mercredi 10 janvier 2024

| | | |
|-------------------|--|---|
| <u>Président</u> | Mme le Professeur Cécile LE GAL FONTES | Professeur de Droit Pharmaceutique et Economie de la Santé, Faculté des Sciences pharmaceutiques, UMR 5815 Dynamiques du Droit, Faculté de droit de Montpellier |
| <u>Assesseurs</u> | Mme Sandrine GENTILE | Operations Quality Partner Clinical Quality and Continuous Improvement Sanofi-Aventis Recherche & Développement |
| | Docteur Charlotte VAURY | Docteur en Pharmacie Responsable Affaires Réglementaires Laboratoire GlaxoSmithKline |

Remerciements

Tout d'abord, je souhaite remercier chaleureusement le Professeur Cécile LE GAL FONTES qui m'a accompagné dans la rédaction de cette thèse, ainsi que les Maîtres de Conférence Docteur Virginie RAGE et Docteur Guillaume MONZIOLS qui m'ont inspiré le parcours de Pharmacien en Affaires Réglementaires qui est le mien.

Je souhaite ensuite remercier les professionnels que j'ai pu rencontrer et qui m'ont apporté leurs connaissances et leur expertise pour la rédaction de cette thèse d'exercice :

- Docteur Nadège FAYARD, Direction Transport et Sources de l'Autorité de Sûreté Nucléaire ;
- Monsieur Bernard CASOLI, PSN-EXP/SSTC/BELCY à l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire ;
- Madame Siham VAN RYCKEGHEM, Ingénieur – Chargée d'évaluation de maîtrise des risques radiologiques et nucléaires à l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire ;
- Madame Catherine ROULLEAU, Rédactrice en chef du magazine Repères de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire.

De plus, je souhaite saluer mon ami et futur Docteur en Pharmacie Alexandre DOUMNITZKY qui m'a inspiré ce sujet, et mon oncle Frédéric GUERRE-CHALEY qui m'a aidé dans la relecture de cette thèse.

Je remercie également les collègues avec lesquelles j'ai pu travailler lors de la rédaction de cette thèse :

- L'équipe Plateforme Stratégique Régionale au sein du laboratoire Opella Healthcare Group ;
- L'équipe Affaires Réglementaires France au sein du laboratoire GlaxoSmithKline.

Je remercie par ailleurs ma manager au sein de ce dernier, Docteur Charlotte VAURY qui m'a donné ma chance et m'a soutenu dès le début, et Madame Sandrine GENTILE qui m'a fait découvrir l'industrie et m'a donné l'envie d'y faire carrière.

Enfin, je remercie ma famille qui m'a toujours motivé, aidé, et sans qui je n'aurais pas un métier aussi merveilleux.

A ma mère et à mon père,

Serment de Galien

En présence des Maîtres de la Faculté et de mes condisciples, je fais le serment :

- D'honorer celles et ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon Art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés ;
- D'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la Personne humaine et sa dignité ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes consœurs et mes confrères ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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 consœurs et mes confrères si j'y manque.

Date : 10 janvier 2024

Yann GUERRE-CHALEY

Cécile LE GAL FONTES

Table des matières

| | |
|---|----|
| Introduction | 9 |
| Première Partie : le Pharmacien Responsable des sites de fabrication et de libération | 11 |
| Chapitre I : Statuts des sociétés et des Pharmaciens employés | 11 |
| Section I : L'établissement pharmaceutique | 11 |
| A- Les différents types d'établissements pharmaceutiques..... | 12 |
| 1- L'établissement Fabricant..... | 12 |
| 2- L'établissement Importateur..... | 14 |
| 3- L'établissement Exploitant | 14 |
| 4- L'établissement Dépositaire | 14 |
| 5- Les établissements Grossistes, Répartiteurs, Distributeurs, Exportateurs et Centrales d'Achat..... | 15 |
| 6- Les établissements pharmaceutiques pour la protection de la population face aux menaces sanitaires graves..... | 16 |
| B- Création d'un établissement pharmaceutique | 17 |
| C- Vie de l'établissement pharmaceutique..... | 19 |
| 1- Modifications d'autorisation d'ouverture soumises à autorisation préalable | 19 |
| 2- Modifications d'autorisation d'ouverture soumises à déclaration..... | 20 |
| 3- Déclarations annuelles | 20 |
| D- But d'un établissement pharmaceutique | 22 |
| Section II : Le Pharmacien Responsable..... | 22 |
| A- Les missions du PR : | 24 |
| B- En quoi le PR constitue-t'il une garantie d'assurance qualité ?..... | 24 |
| C- Quid des missions de santé publique du PR ?..... | 26 |
| Section III : Délégations du Pharmacien Responsable : Pharmacien Responsable Intérimaire, Pharmacien Délégué et Pharmacien Adjoint..... | 28 |
| Chapitre II : Garantir la sécurité du site et des opérations | 31 |
| Section I : Classification SEVESO | 31 |
| A- Caractérisation et classification des sites | 31 |

| | | |
|------------------|---|----|
| B- | Classification des sites d'activités pharmaceutiques..... | 34 |
| Section II : | Principes actifs dits « Petites molécules » | 35 |
| A- | Règlement REACH : contrôler la chimie..... | 35 |
| 1- | Historique du Règlement REACH et implémentation | 35 |
| 2- | Obligations vis-à-vis des fabricants et impact sur l'industrie pharmaceutique ... | 36 |
| Section III : | Médicaments biologiques..... | 39 |
| A- | Définition du médicament biologique et droit applicable | 39 |
| B- | Nouveaux Risques et Bio-sécurité | 40 |
| Section IV : | Médicaments radiopharmaceutiques et générateurs d'isotopes | 42 |
| A- | Définition et droit applicable..... | 42 |
| B- | Contraintes de sécurité des processus de fabrication et protection des travailleurs | 43 |
| Section V : | Médicaments à base de plantes | 45 |
| A- | AMM sur la base de dossier complet | 46 |
| B- | Demande d'AMM sur la base de l'usage médical bien établi..... | 46 |
| C- | Médicaments traditionnels à base de plantes | 47 |
| Section VI : | Excipients et Additifs..... | 49 |
| Chapitre III : | Impact environnemental des activités de l'industrie pharmaceutique..... | 51 |
| Section I : | Etudes d'impact environnemental du dossier de demande d'AMM..... | 52 |
| Section II : | Mesures de réduction du risque d'impact environnemental..... | 53 |
| Chapitre IV : | Bonnes Pratiques de Fabrication | 58 |
| Section I : | Présentation et historique..... | 58 |
| Section II : | Opérations de contrôles, libération des lots et responsabilité pharmaceutique .. | 59 |
| Seconde partie : | le Pharmacien Responsable des établissements exploitants | 60 |
| Chapitre I : | Statut d'établissement pharmaceutique et rôles des Pharmaciens | 60 |
| Chapitre II : | Systèmes de pharmacovigilance et alertes qualité..... | 61 |
| Chapitre III : | Publicité médicale et relations avec le Patient | 63 |
| Section I : | Publicité auprès des Professionnels de Santé : le visa Publicité Médicale | 65 |
| Section II : | Publicité auprès des Patients : le visa Publicité Grand Public..... | 68 |

Introduction

Le médicament est aujourd'hui au centre de la prise en charge du malade en France : avec un chiffre d'affaires global de 63,1 milliards d'euros en France en 2021 [1], l'industrie pharmaceutique n'a de cesse de croître. A l'instar des méthodes de prise en charge qui se pluridisciplinarisent, la diversité des médicaments (et des produits de santé en général) augmente également.

Le cadre d'exercice n'a aussi eu de cesse de se complexifier : depuis le Moyen-Âge jusqu'à la fondation des grandes Agences, ce domaine a été régulé et réglementé dans le but de protéger la santé des populations. Au fur et à mesure des scandales sanitaires et des accidents de grande ampleur, le corpus de lois et de textes applicables à l'industrie du médicament s'est étoffé pour renforcer continuellement ce que l'on considère aujourd'hui comme les trois piliers du médicament : Qualité, Efficacité, Sécurité.

Définitivement séparé du domaine de l'épicerie par le décret révolutionnaire du 21 germinal de l'an XI (11 avril 1803 du calendrier grégorien), le métier de Pharmacien se professionnalise via le Collège de Pharmacie créé en 1777 par décret royal [2]. Avec l'avènement du médicament par le développement de l'industrie de la chimie fine lors du XIX^{ème} siècle, le Pharmacien prend une position dominante dans l'industrie de la santé : il fabrique et délivre les traitements que le médecin prescrit.

L'apparition des grands consortiums pharmaceutiques au XX^{ème} siècle oblige la France à se doter d'une réglementation claire et de plus en plus stricte. A la tête de que l'on appelait à l'époque les « laboratoires », le Pharmacien prend le rôle de décideur mais également de responsable : il assume la politique de l'entreprise, assure la bonne tenue des opérations qui s'y déroulent, et endosse la responsabilité de ses erreurs.

Le statut de Pharmacien Responsable se porte au-delà du simple concept de responsabilité civile ou pénale : le Pharmacien Responsable n'est pas uniquement la personne que l'on accuse en premier en cas de contentieux, il est le décisionnaire. Sa place centrale dans l'établissement pharmaceutique et les pouvoirs qui lui sont conférés doivent lui permettre d'avoir un contrôle total des opérations qui s'y déroulent. Ce statut n'est pas uniquement lié à une judiciarisation de la société, mais il crée également une lourde responsabilité personnelle et individuelle : le Pharmacien est responsable, mais il est surtout seul responsable. Le devoir de droiture qui en découle ne s'intime pas que par une conceptualisation juridique ou réglementaire, mais avant tout

par la conviction personnelle et l'éthique professionnelle qui dictent ensemble la règle fondamentale qui guide un système de santé entier : le Patient doit toujours passer en premier. Même si la nécessité d'efficacité des thérapeutiques proposées est une évidence, la qualité et la sécurité des produits de santé répondent en premier à la célèbre locution que tous les étudiants de médecine et de pharmacie connaissent :

« *Primum non nocere* »

A la lumière des différentes règles de Droit qui s'appliquent à l'industrie pharmaceutique, et plus spécifiquement au médicament, nous allons voir en quoi le Pharmacien Responsable permet de garantir la sûreté des Patients en assurant des niveaux élevés de sécurité et de qualité.

Première Partie : le Pharmacien Responsable des sites de fabrication et de libération

Chapitre I : Statuts des sociétés et des Pharmaciens employés

Section I : L'établissement pharmaceutique

Dans sa fonction la plus basique, l'établissement pharmaceutique est tout d'abord une société c'est-à-dire l'affectation par une ou plusieurs personnes de leurs biens ou leurs activités à une entreprise, dans le but d'en tirer un bénéfice ou une économie [3]. Comme toutes les sociétés présentes sur le territoire français, l'établissement pharmaceutique dispose de la personnalité morale dès qu'il est enregistré au registre du commerce et des sociétés [4].

L'établissement pharmaceutique regroupe ainsi des actionnaires souhaitant faire affaire. Il est à noter qu'il est possible pour un établissement pharmaceutique de revêtir la forme d'un organisme à but non-lucratif ; contrairement aux sociétés qui présentent un but commercial, ces organismes n'ont pas de finalité de fructification pécuniaire ou matérielle et poursuivent généralement un but humanitaire ou philanthropique [5].

Là où la création de la société est libre dès lors que son objet est licite [6], l'ouverture d'un établissement pharmaceutique est cependant soumise à autorisation. Cette demande d'autorisation est formulée par la société (ou l'association à but non lucratif, le cas échéant) dont l'établissement pharmaceutique émane, auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui est l'autorité publique française en matière de réglementation pharmaceutique, placée sous la tutelle du ministère en charge de la santé [7]. Ces autorisations d'ouverture sont accordées en fonction de l'activité exercée au sein de l'établissement : un établissement pharmaceutique qui reçoit une autorisation d'ouverture réalise en son sein uniquement les activités pour lesquelles il a obtenu cette autorisation. Il est possible pour un même établissement de demander plusieurs autorisations d'ouverture pour des activités différentes : il pourra ainsi réaliser toutes les activités pour lesquelles il a obtenu une autorisation.

A- Les différents types d'établissements pharmaceutiques

1- L'établissement Fabricant

L'établissement fabricant est le premier maillon de la chaîne d'approvisionnement : il réalise « l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage » [8] des produits définis communément comme faisant partie du monopole pharmaceutique.

Le monopole pharmaceutique est une notion historique qui définit les produits dont la préparation, la fabrication et la vente sont réservés aux personnes titulaires du diplôme d'État de Pharmacien. Même si ce monopole revêt souvent dans l'imaginaire populaire un aspect corporatiste d'intérêt économique, il a cependant été créé à l'origine afin de créer un monopole de compétences. En effet, en réservant les opérations pharmaceutiques aux seuls « maîtres en Pharmacie », le décret royal du 25 avril 1777 souhaitait protéger les populations face aux charlatans qui fabriquaient des remèdes souvent inefficaces et parfois dangereux [9]. Au fil des siècles, le monopole pharmaceutique s'est développé et regroupe aujourd'hui différents produits définis dans l'article L4211-1 du Code de la Santé Publique (CSP) ; on y retrouve ainsi :

- Les médicaments à usage humain [10], qu'ils disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou pas ;
- Les pansements et articles assimilés, définis dans la Pharmacopée¹ ;
- Les produits contenant des radionucléides² : ce sont les médicaments radiopharmaceutiques, les générateurs et les trousseaux. Les isotopes les plus fréquemment utilisés sont l'iode 131 (¹³¹I), le fluor 18 (¹⁸F) et le technétium 99 métastable (^{99m}Tc), notamment dans les domaines de l'imagerie médicale et des radiothérapies ionisantes en oncologie [12].

La fabrication des médicaments radiopharmaceutiques est encadrée par différentes réglementations :

- Relative à leur statut de produit de santé humaine : Ligne Directrice Particulière (ou Annexe) n°3 des Bonnes Pratiques de Fabrication ;
- Relative à leur contenu radioactif : l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN) édite régulièrement un rapport de recommandations techniques, qui sert de base à la rédaction par l'Autorité de Sécurité Nucléaire (ASN) de leurs

¹ La Pharmacopée est un ouvrage dont le but est de participer à la protection de la Santé publique par le biais notamment de l'élaboration de spécifications communes reconnues relatives aux substances entrant dans la composition d'un médicament.[11]

² Isotopes radioactifs, utilisés seuls ou combinés.

prescriptions techniques (caractère juridiquement contraignant). Une grande partie de ces produits radioactifs sont fabriqués en France, soit dans des réacteurs de recherche nucléaire (où l'on utilise des neutrons que l'on bombarde sur des cœurs d'atomes lourds) ou dans des accélérateurs de particules (e.g. cyclotron). Ces usines sont généralement situées à proximité des hôpitaux et centres de radiothérapie à cause de leur faible durée de vie qui limite ainsi leur rayon de transport et d'utilisation.

- Les plantes médicinales telles que décrites dans la Pharmacopée Française. Depuis 1997, l'autorité compétente française (à l'époque nommée « Agence Nationale du Médicament ») maintient à jour une Liste des Plantes Médicinales communément retrouvées en France.

Cette liste se divise en deux parties :

- La Liste A, qui regroupe les « *plantes médicinales utilisées traditionnellement en allopathie et [...] en homéopathie* » : ce sont donc des plantes dont l'usage normal est considéré comme sûr ;
 - La Liste B, qui regroupe les « *plantes médicinales [...] dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu* » : ce sont donc des plantes considérées comme dangereuses.
- Les huiles essentielles placées sous le monopole pharmaceutique, dont la liste a été fixée dans l'Article D4211-13 du CSP par le Décret n°2007-1221 du 3 août 2007. Elles sont considérées comme des préparations à base de plantes au sens de l'article Article R5121-1 du CSP, et leur rapport bénéfice/risque est considéré comme défavorable en raison de leurs propriétés cancérigènes, phototoxiques, irritantes ou neurotoxiques ;
 - Les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales : définies à l'article Article L5137-1 du CSP, elles sont principalement utilisées pour l'alimentation des nourrissons et enfants en bas-âge, ou en remplacement de l'alimentation normale pour contrôler le poids ;
 - Les Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In-Vitro* (DM-DIV) destinés au public. Cette catégorie trouve quelques exceptions : afin de faciliter le dépistage d'états physiopathologiques d'intérêt, il est considéré que certains DM-DIV doivent être accessibles au public (notamment en magasins dits « grandes surfaces ») pour améliorer leur disponibilité. C'est le cas des tests de grossesse et des tests d'ovulation destinés à l'usage humain.

2- L'établissement Importateur

Ces établissements sont définis au titre second de l'article R5124-2 du CSP et organisent le commerce des médicaments ayant pour origine :

- Un pays non-membre de la Communauté Européenne (CE) ou n'ayant pas ratifié d'accord de libre-échange au sein de l'Espace Economique Européen (EEE) ;
- Un pays issu de la CE ou part d'un accord de libre-échange au sein de l'EEE, mais qui ne sont pas fabriqués par un établissement autorisé au sens de l'article 40 de la Directive européenne n°2001/83 du 6 novembre 2001, et qui ne disposent donc pas d'autorisation de fabrication.

Ils doivent s'assurer que ces médicaments disposent d'une AMM et d'une autorisation d'importation sur le territoire français, et que leur fabrication et leur transport respectent les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) et les dispositions de l'AMM ou de l'autorisation d'import en vigueur dans le pays importateur.

3- L'établissement Exploitant

L'Exploitation regroupe les activités de « *la vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes.* » [8].

Cette exploitation peut être assurée soit par le titulaire de l'AMM, de l'Autorisation d'Accès Précoce³ (AAP) ou de l'Autorisation d'Accès Compassionnel⁴ (AAC), soit par une société tierce qui agit en son nom sur le territoire national, soit par les deux agissant conjointement.

4- L'établissement Dépositaire

Le Dépositaire ne réalise que les opérations de stockage en vue de la distribution des produits du monopole pharmaceutique dont il n'est ni propriétaire ni exploitant. Le Dépositaire agit néanmoins pour le compte des titulaires et/ou des exploitants des produits dont il assure

³ L'Accès Précoce est un dispositif qui permet à des patients en impasse thérapeutique de bénéficier, à titre exceptionnel et temporaire, de certains médicaments non autorisés dans une indication thérapeutique précise.[13]

⁴ L'Accès Compassionnel vise à mettre à disposition des patients les médicaments qui ne revêtent pas nécessairement de caractère innovant et qui ne sont initialement pas destinés à obtenir une AMM, mais qui répondent de façon suffisante à un besoin thérapeutique pour lequel il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement satisfaisant.[14]

l'entreposage. Les Dépositaires sont principalement soumis aux contraintes légales et réglementaires en matière de stockage et de transport (i.e. Bonnes Pratiques de Distribution) ; ces obligations visent à la fois à assurer la qualité du médicament (i.e. protection contre la dégradation), mais également à garantir sa traçabilité (e.g. lutte contre les contrefaçons grâce à la sérialisation⁵) et sa disponibilité pour garantir un accès égal à tous les Français (e.g. lutte contre les ruptures d'approvisionnement) [16].

5- Les établissements Grossistes, Répartiteurs, Distributeurs, Exportateurs et Centrales d'Achat

Ce sont des établissements qui organisent le stockage, l'achat-vente et la distribution des produits issus du monopole pharmaceutique sur le, vers le et en dehors du territoire national.

Les Grossistes-Répartiteurs et les Centrales d'Achats organisent le stockage et la distribution en gros des produits issus du monopole pharmaceutique vers les Pharmacies d'Officine et les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) rattachées aux centres hospitaliers. On représente donc souvent ce type d'établissement pharmaceutique comme le dernier maillon de la chaîne d'approvisionnement de l'industrie pharmaceutique avant la phase de délivrance aux patients dans les officines privées ou les PUI.

On trouve également des Grossistes et Distributeurs spécialisés en fonction de leur domaine d'activité :

- Distributeurs en Gros : ils organisent le stockage et la distribution en gros des produits de pansement et des plantes issues de la Pharmacopée ;
- Distributeurs en Gros à l'exportation : ils réalisent les opérations de transports des produits du monopole fabriqués sur le territoire national et destinés à être acheminés en dehors de celui-ci ;
- Distributeurs à but non-lucratif : ils font l'objet d'un statut particulier défini à l'article L5124-7 du CSP et sont rattachés à un organisme propriétaire à but non-lucratif qui distribue, sur ou en dehors du territoire national, des médicaments ayant la même finalité, en gros et en l'état ;
- Distributeurs de médicaments expérimentaux : ils organisent le transport des médicaments pour investigation clinique pour le compte des promoteurs qui possèdent des autorisations

⁵ La sérialisation vise à renforcer la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments sur le territoire, et à lutter contre leur falsification. Deux dispositifs sont principalement mis en œuvre : les dispositifs d'invulnérabilité pour renforcer le système de fermeture de la boîte et mettre en évidence toute tentative d'ouverture ; l'utilisation d'un identifiant unique pour chaque boîte, apposé par le fabricant et scanné par le pharmacien d'officine.[15]

de recherches impliquant la personne humaine (RIPH). Ils sont également soumis à des contraintes supplémentaires sur le stockage et le transport des produits pour investigation clinique (cf. Annexe 13 des BPF sur les Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments Expérimentaux).

6- Les établissements pharmaceutiques pour la protection de la population face aux menaces sanitaires graves

Ouverts sur requête de l'agence Santé Publique France (SPF), ils ont vocation à assurer l'achat, la fabrication, l'importation et la distribution d'une liste de médicaments fixée par arrêté conjoint [17] des ministres en charge de la Santé et de la Défense, après Avis de l'ANSM, utilisés pour la réponse à une menace grave pesant sur la santé publique ou sur la sécurité et la défense nationale. Ces médicaments sont ensuite distribués aux établissements du service de santé des armées (SSA) et aux établissements publics ou privés en charge d'une mission de service public. Les missions et activités de cet établissement exceptionnel peuvent être déléguées pour tout ou en partie à un organisme tiers sur une base contractuelle.

Ce statut d'exception et d'urgence sanitaire a été créé par les décrets n°2006-477 du 26 avril 2006 et n° 2007-1273 du 27 août 2007 à la suite des crises sanitaires successives du début des années 2000, notamment de grippe aviaire (H5N1 en 1997), fièvre aphteuse (2001) et Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS, 2003).

Ce type d'établissement avait pu être ouvert sur l'autorisation de l'agence de sécurité du médicament (dénommée « Afssaps » à l'époque) le 27 mars 2009 pour l'« Établissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires » (EPRUS) pour la délivrance de vaccins afin de faire face à l'épidémie de méningocoque type B ayant sévit en Seine Maritime courant 2009. Depuis la Loi de Modernisation du 26 janvier 2016 [18], l'EPRUS a été intégré à l'agence Santé Publique France (SPF) au sein de l'Unité « Établissement Pharmaceutique ». Ce dernier gère désormais les stocks dit « tactiques » et « stratégiques » et élabore les plans de réponse aux crises [19]. Au titre d'établissement pharmaceutique, il dispose à sa tête d'un Pharmacien Responsable et d'un Pharmacien Responsable Intérimaire désignés par le Directeur Général de SPF.

B- Création d'un établissement pharmaceutique

Avant d'effectuer sa demande d'ouverture auprès de l'ANSM, un établissement candidat doit s'enregistrer auprès de l'Agence Européenne du Médicament (*European Medicine Agency* EMA) pour être répertorié sur l'*Organisations Management System* (OMS). Cette base de données de la communauté européenne - dont la gestion est confiée à l'EMA - centralise les données relatives à toutes les structures actrices des systèmes de santé (e.g. établissements pharmaceutiques, entreprises, autorités de santé nationales, organismes notifiés).

A l'instar du SIREN et du SIRET d'une société française, les organisations enregistrées sur l'OMS disposent de deux identifiants :

- Un relatif à l'organisation en elle-même : l'ORG-ID ;
- Un relatif à son emplacement (i.e. aux filiales et antennes locales) : le LOC-ID.

L'OMS fait partie d'une base de données de plus grande échelle, le *SPOR (Substance, Product, Organisation, Referentials) Data Management Service* composé de :

- *Substance Management Service* (SMS) qui répertorie les substances actives autorisées au sein de l'UE (ou faisant l'objet de recherche clinique) ;
- *Product Management Service* (PMS) qui liste les médicaments disposant d'une AMM au sein de l'UE (ou fabriqués dans le cadre d'investigations cliniques) ;
- *Organisation Management Service* (OMS) qui référence les structures actrices des systèmes de santé au sein de l'UE ;
- *Referentials Management Service* (RMS) qui fait l'inventaire des documents et bases de données sur lesquels les professionnels du secteur peuvent et doivent s'appuyer dans le cadre de leurs activités.

La demande d'ouverture est réalisée par le Pharmacien Responsable de l'établissement candidat auprès du Directeur de l'ANSM sur la plateforme dédiée des démarches administratives ; cette demande d'ouverture se fait *a priori* [20], c'est-à-dire qu'il n'est pas possible pour un établissement pharmaceutique d'exercer une activité pharmaceutique tant qu'il n'a pas reçu l'autorisation d'ouverture (même s'il réalise déjà d'autres activités pharmaceutiques pour lesquelles il dispose déjà d'autorisations, ou s'il a possédé de telles autorisations dans le passé).

Les demandes d'autorisations portent sur un type d'activité spécifique qui sera autorisé : l'établissement souhaitant diversifier ses activités doit tout d'abord soumettre de nouveau un

dossier de demande d'ouverture pour ajouter une activité pharmaceutique à la liste des activités qu'il est autorisé à pratiquer.

Ce dossier unique de demande d'ouverture d'établissement pharmaceutique doit renfermer toutes les pièces justificatives, dont :

- Les documents relatifs à la personne morale : extrait de registre commercial pour les sociétés, statuts et déclaration de constitution à la préfecture pour les associations, ou convention constitutive pour les groupements d'intérêt public ;
- La désignation du Pharmacien Responsable par la personne morale candidate, ainsi que le détail des pouvoirs qui lui y sont conférés pour assurer sa mission ;
- Le certificat d'inscription du Pharmacien Responsable à la Section B (ou Section E pour les sociétés établies à l'Outre-Mer) à l'Ordre des Pharmaciens, et les documents justifiants qu'il dispose de l'expérience nécessaire à l'exercice de sa fonction ;
- Un engagement de la part du Pharmacien Responsable à disposer d'un Pharmacien Responsable Intérimaire qui assurera ses missions s'il en est incapable ;
- Les attestations et engagements décrivant la société, son lieu et domaine d'activité : description des locaux, plan de situation, plan de masse et l'organigramme de la société ;
- Une note technique qui décrit le système qualité tel que mis en œuvre, et les opérations réalisées au sein des locaux, e.g. :
 - o Le circuit d'approvisionnement et de distribution pour les établissements devant recevoir des matières premières (pour les fabricants) ou des produits finis (pour les distributeurs) ;
 - o Le système de sécurisation des locaux et l'architecture logicielle exécutive et de sauvegarde des données ;
 - o Les locaux de stockage, l'infrastructure de maintien environnemental (contrôle de la température, hygrométrie...), les systèmes liés aux processus de fabrication (traitement de l'eau ou de l'air, compartimentation contre les contaminations croisées), les produits destinés à être fabriqués (nature, volumes prévus) ;
 - o La justification que les ressources et les moyens mis en œuvre permettent de répondre aux besoins des activités de l'établissement.
- Pour les établissements exploitants : la répartition des activités et des responsabilités, et les personnes en charge du système de Pharmacovigilance (PV) avec leurs qualifications et preuves d'expérience.

L'ANSM, conjointement avec le syndicat des industries pharmaceutiques françaises (i.e. L'Es Entreprises du Médicament Leem), met à disposition des fiches techniques [21] d'aide à la

constitution des dossiers de demande d'ouverture ou de modifications d'autorisation d'ouverture, mais également à la préparation des inspections. Ces fiches sont au nombre de 7 : Eau purifiée, Eau pour préparation injectable, Système de traitement de l'air, Produit non stérile, Produit stérile, Laboratoire de contrôle physico-chimique, Laboratoire de contrôle microbiologique.

C- Vie de l'établissement pharmaceutique

L'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique peut être, au fur et à mesure des évolutions de la société et des décisions de ses dirigeants, amenée à changer dans sa nature, ses activités, voire son emplacement. Ces modifications doivent être déclarées auprès de l'ANSM ; on distingue :

- Les modifications substantielles : soumises à autorisation préalable de l'ANSM ;
- Les modifications non-substantielles : soumises à simple notification auprès de l'ANSM.

1- Modifications d'autorisation d'ouverture soumises à autorisation préalable

Toute modification substantielle d'un établissement pharmaceutique doit faire l'objet d'une demande d'amendement à l'autorisation d'ouverture, notamment en cas [22] :

- De changement majeur dans les caractéristiques des produits fabriqués par les établissements fabricants, la fabrication d'un nouveau produit (disposant d'une AMM, une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC), une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) ou dans le cadre d'investigations cliniques), le changement dans les procédés de fabrication, ou des modifications sur les locaux de fabrication et de contrôle qualité ;
- D'importation d'un nouveau produit (disposant d'une AMM, un AAC/AAP ou dans le cadre d'investigations cliniques) pour les établissements importateurs ;
- De déménagement d'un établissement exploitant.

Le Directeur Général de l'ANSM formule sa décision auprès du requérant dans un délai de 30 jours à compter de la réception du dossier complet de demande de modification.

Il est possible de transférer une autorisation d'ouverture d'établissement d'un titulaire à un autre, sous condition d'autorisation préalable, notamment dans les cas de fusion/acquisition ou de location-gérance.

2- Modifications d'autorisation d'ouverture soumises à déclaration

Ces modifications de moindre importance sont déclarées auprès de l'ANSM [20] par voie électronique sur le portail dédié dans un délai d'un mois suite à leur mise en œuvre. On décrit notamment :

- La modification de la dénomination ou de la raison sociale du titulaire de l'autorisation d'ouverture ;
- Le déménagement ou le changement du libellé de l'adresse du siège social ;
- La nomination d'un nouveau Pharmacien Responsable : les changements et nominations des Pharmaciens Responsables doivent être télé-enregistrés et déclarés sur le portail en ligne ICSaphir de l'ANSM ;
- La cessation d'activité partielle ou totale.

Cette déclaration d'amendement à l'autorisation d'ouverture est considérée comme approuvée en l'absence d'opposition motivée de la part du Directeur Général de l'ANSM dans un délai de trois mois à compter de la date de dépôt ; passé ce délai, l'autorisation d'ouverture est mise à jour.

Cette demande de modification par le titulaire est accompagnée d'un dossier qui la soutient réglementairement en présentant les modifications demandées et leurs impacts sur les opérations de l'établissement, e.g :

- Pièces relatives au Pharmacien Responsable en cas de nouvelle nomination ;
- Plans détaillés en cas de déménagement ;
- Calendrier prévisionnel des opérations et documents justifiant que les moyens mis en œuvre sont suffisants vis-à-vis de la modification soumise.

3- Déclarations annuelles

Les établissements pharmaceutiques sont tenus de déclarer annuellement à l'ANSM l'état de leur structure et les changements effectués lors de l'année passée : c'est l'état annuel de l'établissement pharmaceutique. Celui-ci est déposé sur le portail ICJade de l'ANSM au plus tard le 31 mars de l'année suivante. L'état annuel est composé de Fiches alphabétiques qui doivent être complétées en fonction du/des statut(s) de l'établissement [23], cf. Figure 1.

| | | Type de Fiche | | | | | | | | |
|----------------------|---|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | A | B | C | D | E | F | G | H | J |
| Type d'Établissement | Exploitant | Obligatoire | X | | | | | | | |
| | Fabricant | | | X | | | | | | |
| | Dépositaire | | | | X | | | | | |
| | Importateur | | | X | | | | | | |
| | Grossiste-Répartiteur | | | | | X | | | | |
| | Distributeur | | | | | | X | | | |
| | Distributeur en gros de plantes médicinales | | | | | | | X | | |
| | Distributeur de gaz à usage médical | | | | | | | | X | |
| | Centrale d'achat pharmaceutique | | | | | | | | | X |

Fig. 1 – Fiches relatives à l'activité à soumettre lors des déclarations d'activité annuelles

Les établissements d'activités autorisées mixtes doivent déposer toutes les Fiches relatives à leurs activités.

Par exemple, un établissement dont les activités autorisées sont « Exploitant » et « Fabricant » devra fournir les Fiches A, B et C.

Ces déclarations d'état annuelles des établissements pharmaceutiques français assurent à l'ANSM que les données enregistrées sont actualisées, et que l'Agence possède une vue d'ensemble du « paysage » pharmaceutique sur le territoire national, notamment en ce qui concerne :

- Les renseignements généraux ;
- Les activités autorisées ;
- Les postes-clés, les organigrammes et les listes des Pharmaciens Responsables en activité.

Les chaînes de commandement et de responsabilité pharmaceutiques restent ainsi lisibles aux yeux de l'ANSM.

D- But d'un établissement pharmaceutique

Un établissement pharmaceutique assure « *La fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments* » [24] et des produits protégés par le monopole pharmaceutique. On notera que l'article L4211-9-1 du Code de la Santé Publique permet une dérogation à ce statut en autorisant l'ANSM, après Avis de l'Agence de Biomédecine, à délivrer des autorisations temporaires quinquennales aux établissements et organismes (notamment les établissements de santé se livrant à des activités de recherche impliquant la personne humaine, comme les centres hospitalo-universitaires) pour réaliser les activités réservées mentionnées ci-dessus, uniquement pour les Médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement à l'issue d'une prescription médicale à l'attention d'un patient défini [25].

Tel que défini dans l'article L5124-2, tout établissement pharmaceutique ou entreprise comportant un établissement pharmaceutique se doit d'être la propriété d'un Pharmacien Responsable, ou en comporter un au sein de son système de gérance (i.e. direction générale ou conseil d'administration). Dans le cadre des missions de surveillance du marché des médicaments et produits de santé, l'ANSM réalise un examen approfondi des demandes d'ouverture d'établissement afin de s'assurer de la conformité réglementaire de la demande et de la capacité de l'établissement candidat à maintenir cette conformité : les modalités de présentation des demandes d'autorisation d'ouverture sont fixées par décision de l'ANSM, et régulièrement mises à jour [26].

Section II : Le Pharmacien Responsable

La Directive Européenne 2001/83/CE du 6 Novembre 2001 apporte la définition du rôle pinacle de la réglementation et de la responsabilité pharmaceutique : la Personne Qualifiée. Cette Directive fixe notamment les requis pour sa désignation [27] :

- Avoir reçu au minimum quatre années d'enseignement théorique et pratique dans l'une de ces disciplines : pharmacie, médecine, médecine vétérinaire, chimie, chimie et technologie pharmaceutiques, biologie ;
- Avoir exercé au minimum deux années dans un établissement ayant obtenu des autorisations de fabrication, d'analyse ou d'assurance qualité. Cette durée est réduite à :
 - une année si l'enseignement reçu s'est étendu sur au moins cinq années ;
 - six mois si l'enseignement reçu s'est étendu sur au moins six années.

La Directive fixe également le rôle de la Personne Qualifiée [27] : elle a la responsabilité de veiller à ce que chaque lot de médicament soit fabriqué et contrôlé en accord avec la législation de l'Etat Membre où ces opérations ont lieu et avec les exigences détaillées dans l'AMM.

Comme évoqué dans le Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne (TFUE, dit « traité de Rome ») et dans le Traité sur l'Union Européenne (TUE, dit « traité de Maastricht »), l'Union Européenne instaure et permet une libre circulation des marchandises, des personnes, des services et des capitaux [28]. En principe, il n'est pas possible pour un Etat Membre de prendre unilatéralement des mesures plus contraignantes vis-à-vis de cette libre circulation. Néanmoins, ce principe trouve une exception dans les cas où ces mesures visent à augmenter le niveau de sécurité des marchandises dont l'impact potentiel sur la santé publique est considéré comme majeur : c'est par exemple le cas des médicaments, pour lesquels les Etats Membres peuvent mettre en place des dispositions plus lourdes que celles adoptées par la Commission Européenne ou par les traités fondateurs.

En France, le législateur a décidé de prendre des mesures plus contraignantes sur les opérations pharmaceutiques en réservant pour les médicaments le rôle de Personne Qualifiée aux seuls Pharmaciens, qui prennent alors la désignation de Pharmacien Responsable (PR). Les missions et obligations du Pharmacien Responsable français sont les mêmes que celles décrites dans la Directive Européenne pour la Personne Qualifiée : il supervise toutes les activités pharmaceutiques au sein d'un établissement.

En découle naturellement une obligation pour tous les établissements pharmaceutiques français d'avoir en permanence un Pharmacien Responsable en poste (ou un Pharmacien Responsable Intérimaire (PRI) pour le remplacer en cas d'absence temporaire). Ce PR fait partie du Comité de Direction de l'entreprise, et doit disposer de l'autorité nécessaire pour assurer ses fonctions. Dans les cas particuliers d'établissements de santé assurant une mission de service public ou des activités spécifiques, les PR sont nommés par les agences de santé en charge : pour l'agence Santé Publique France, le PR est désigné par le Directeur de l'agence Santé Publique France [29].

Lors de sa nomination, un PR doit transmettre son diplôme d'État pour procéder à son enregistrement par l'ANSM. Un même diplôme ne peut faire l'objet d'enregistrements simultanés dans plusieurs établissements : il n'est donc pas possible pour un PR d'officier dans plusieurs établissements pharmaceutiques, et ce afin d'éviter tout risque de collusion et donc préserver la qualité des missions effectuées [30]. Pour les mêmes raisons, il n'est pas possible pour un PR de

travailler dans une pharmacie d'officine [31] : il ne peut donc pas s'inscrire à plusieurs sections de l'Ordre.

A- Les missions du PR :

Le Pharmacien Responsable doit tout d'abord superviser les activités critiques pour lesquelles une Personne Qualifiée est nécessaire, dites « opérations pharmaceutiques » [32] : Fabrication, Publicité, Information médicale, Pharmacovigilance, Suivi/Retrait/Rappel de lots, Stockage, fabrication et distribution, Assurance qualité, et Visite médicale. Les demandes de l'établissement auprès des autorités de santé sont réalisées au nom du PR, notamment les demandes d'autorisation de mise sur le marché et les amendements qui s'y rapportent. Le Pharmacien Responsable peut nommer des Pharmaciens Délégués et Adjointes pour l'assister dans ses missions, et doit désigner un Pharmacien Responsable Intérimaire pour le remplacer en cas d'absence.

B- En quoi le PR constitue-t'il une garantie d'assurance qualité ?

Tout d'abord, la position de mandataire social de l'entreprise accorde au PR un rôle central dans l'entreprise [33] : puisqu'il fait partie du comité d'administration (ou du comité exécutif, selon la forme juridique adoptée par l'établissement pharmaceutique), il a une position de décision directe et privilégiée. Le PR peut ainsi participer aux débats sur les orientations de la société, mais également imposer son avis en s'opposant à des décisions qui, selon lui, pourraient nuire à la bonne tenue des activités de l'entreprise. Cette notion fait appel à la conscience professionnelle du Pharmacien, sans prendre en compte les intérêts financiers de l'entreprise. Cette obligation déontologique et morale de sauvegarde de la vie et de la sécurité des patients est rappelée dans le Serment de Galien :

« [...] 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 ; »

Ensuite, le Pharmacien Responsable, comme son nom l'indique, est automatiquement désigné comme premier Responsable en cas de dommage imputable. Cette notion de responsabilité renvoie directement à l'art. 1240 du Code Civil :

« Tout fait quelconque de l'homme qui cause à autrui un dommage oblige celui par la faute duquel il est arrivé à le réparer ».

Cette notion de dommage « civil » est nuancée notamment par la jurisprudence : dans les années 80 s'opposaient un particulier à deux laboratoires pharmaceutiques fabriquant respectivement deux médicaments qui lui avaient été prescrits (Amiodarone CORDARONE des laboratoires Labaz et Perhexiline PEXID de la société Merrell-Toraude). Ces deux traitements co-administrés se sont révélés être générateurs de troubles thrombotiques et neurologiques, et le patient avait ainsi attaqué en justice les laboratoires pour les dommages physiques et psychologiques qu'il a subis, sur les fondements des manquements à l'information et au vice de la chose. La Cour de cassation avait pourtant rejeté le pourvoi en statuant notamment que :

« [...] l'obligation de renseignements relative aux contre-indications et effets secondaires des médicaments, ne peut, comme il résulte d'ailleurs des dispositions du Code de la santé publique, s'appliquer qu'à ce qui est connu au moment de l'introduction du médicament sur le marché et à ce qui a été porté à la connaissance des laboratoires depuis cette date ; » [34].

Ainsi le laboratoire (et donc également son PR) ne peut être tenu responsable que des défaillances dont l'état de la science lui permettait d'avoir connaissance de l'impact.

De plus, cette responsabilité doit être mise en perspective avec le rôle de police réglementaire et sanitaire de l'autorité de santé : cette notion a tout d'abord émergé lors du scandale du MEDIATOR, en ce que l'Afssaps (ancêtre de l'ANSM) avait permis le maintien sur le marché du médicament éponyme, malgré les données de pharmacovigilance qui lui étaient présentées et dont l'analyse technique imputable à l'agence auraient dû remettre en cause le rapport bénéfice/risque et donc l'AMM du produit.

Plus récemment, l'affaire LEVOTHYROX des laboratoires Merck soulève la même problématique, en ce que la modification de formule (remplacement du lactose par de l'acide citrique et du mannitol, avec mise sur le marché à partir de la fin du mois de mars 2017 [35], ayant entraîné des effets secondaires sur certains patients) avait été réalisée par le laboratoire suite à une demande de l'ANSM [36], et que celle-ci avait approuvé le changement de formule suite à la procédure de demande de variation standard et de protocoles de comparabilité de la bioéquivalence validés par l'EMA [37]. On pourrait ainsi estimer que le laboratoire s'est conformé aux *desiderata* de l'ANSM en respectant sa demande de reformulation, la procédure réglementaire due, ainsi que

les analyses techniques de sécurité et de qualité qu'une autorité (i.e. l'EMA) avait établies comme suffisantes.

Même si la Cour de cassation avait confirmé la condamnation du laboratoire à indemniser les patients impactés par le changement de formule [38], l'ANSM a été (en plus des laboratoires Merck) mis en examen pour « tromperie » [39] [40], c'est-à-dire d'avoir trompé ou tenté de tromper :

« 1° Soit sur la nature, l'espèce, l'origine, les qualités substantielles, la composition ou la teneur en principes utiles de toutes marchandises ;

2° Soit sur la quantité des choses livrées ou sur leur identité par la livraison d'une marchandise autre que la chose déterminée qui a fait l'objet du contrat ;

3° Soit sur l'aptitude à l'emploi, les risques inhérents à l'utilisation du produit, les contrôles effectués, les modes d'emploi ou les précautions à prendre. » [41]

On observe ainsi un possible partage de la responsabilité de cette affaire, en ce que l'agence publique a approuvé le changement de formule (et l'avait même demandé). La responsabilité pharmaceutique pourrait ainsi être partagée lorsque les actions en justice intentées contre un laboratoire sont la résultante d'un événement pour lequel l'autorité en place (Afsaps puis ANSM) a pourtant apporté son approbation, que l'on puisse initialement imputer au laboratoire une faute ou pas.

C- Quid des missions de santé publique du PR ?

En plus des missions concernant les produits qui « sortent » des usines du laboratoire, le Pharmacien Responsable a aussi une responsabilité vis-à-vis des médicaments contrefaits. L'Organisation Mondiale de la Santé a rappelé en 2017 [42] que les médicaments contrefaits ou falsifiés représentent une menace grandissante avec la complexification des chaînes d'approvisionnement dans le monde et le développement du e-commerce. A titre d'exemple, l'artesunate⁶ peut se révéler être, en fonction de la partie du monde où l'on se retrouve, falsifié ou sous-optimal à des fréquences allant de 38% jusqu'à 90% [43] [44] [45].

⁶ L'artesunate est une molécule indiquée dans le traitement de première intention du paludisme sévère (commercialisé en France sous le nom MALACEF). Il entre dans la composition de la majorité des médicaments anti-paludéens, et représente la molécule la plus délivrée dans le monde dans cette indication. Son utilisation fréquente dans les Pays les Moins Avancés (principalement en Afrique et en Asie du Sud-Est) a mené à l'émergence d'un marché de médicaments contrefaits particulièrement important.

Le médicament falsifié est défini en France par le Code de la Santé Publique comme :

« tout médicament [...] comportant une fausse présentation :

1° De son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de son nom ou de sa composition s'agissant de n'importe lequel de ses composants, y compris les excipients, et du dosage de ces composants ;

2° De sa source, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, de son pays d'origine ou du titulaire de son autorisation de mise sur le marché ;

3° Ou de son historique, y compris des autorisations, des enregistrements et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés. » [46]

Il est à mentionner que les défauts de qualité non intentionnels de la part du fabricant ou de l'exploitant ne font pas considérer le produit comme falsifié, mais comme non conforme : les considérations sur ce produit ne relèvent donc pas de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement mais de la qualité du produit fini.

Contre ce fléau qui constitue à la fois un risque humain, sanitaire et économique, le Pharmacien Responsable a, en France, une obligation de déclaration des médicaments falsifiés dont l'établissement peut avoir connaissance. Cette obligation se retrouve dans le Code de la Santé Publique :

« [Le Pharmacien Responsable] signale à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé toute mise sur le marché national d'un médicament qu'il estime falsifié [...], dont il assure la fabrication, l'exploitation et la distribution. » [32].

Cette obligation de vigilance et de déclaration se matérialise également dans la déclaration annuelle des établissements pharmaceutiques :

- Pour les établissements Exploitants, la Sous-section B.13 « Contrefaçon/falsification de produits » impose la déclaration de tous les cas de falsifications ou de contrefaçon des médicaments qu'ils exploitent, en France ou à l'étranger ;
- Pour les établissements Fabricants/Importateurs, la Sous-section C.2.3 permet à l'établissement de décrire les mesures qu'il a adoptées en cas de suspicion ou de confirmation de produits contrefaits ou falsifiés, qu'il s'agisse de produits finis, en vrac, ou de matériaux de base (e.g. principes actifs, excipients, articles de conditionnement) ;

- Pour les établissements Dépositaires, les Sous-sections D.4.2 et D.4.3 imposent la mise en place de procédures pour la détection, le signalement et la mise en quarantaine des produits soupçonnés de falsification/contrefaçon, ainsi que leur signalement systématique aux autorités de santé. Cette exigence est également issue des exigences européennes de qualité en matière de Fabrication et de Transport [47]. Il en est de même pour les Etablissements Grossistes-Répartiteurs, avec les Sous-sections E.4.2 et E.4.3, pour les Etablissements Distributeurs avec les Sous-sections F.4.2 et F.4.3, pour les Etablissements Distributeurs en gros de plantes médicinales avec les Sous-sections G.4.2 et G.4.3, les Etablissements distributeurs de gaz à usage médical avec les Sous-sections H.4.2 et H.4.3, les Distributeurs en gros du Service de Santé des Armées (SSA) avec les Sous-sections I.4.2. et I.4.3, et les Centrales d'achats pharmaceutiques avec les Sous-sections J.4.2 et J.4.3.

Section III : Délégations du Pharmacien Responsable : Pharmacien Responsable Intérimaire, Pharmacien Délégué et Pharmacien Adjoint

Le Pharmacien Responsable Intérimaire (PRI) peut être considéré comme un remplaçant : lors d'une absence du PR (congé, maladie...), il s'y substitue dans ses missions et dans ses pouvoirs durant toute la durée du remplacement [48], pour une durée maximale d'une année. Si le PR est contraint de cesser ses activités (e.g. maladie invalidante), alors un nouveau PR est nommé pour le remplacer. Tout comme le PR, la nomination du PRI est conditionnée à la validation et inscription à la Section correspondante par le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens (Section B de l'industrie, ou Section E de l'outre-mer le cas échéant), selon les mêmes conditions de qualifications et d'expérience que les PR [49]. Les dates et durées du remplacement, ainsi que l'identité du PRI, sont archivées pendant cinq années et doivent être mentionnées dans les rapports d'activité annuels rendus par l'établissement à l'ANSM.

Le remplacement est une obligation du PR [50] : un établissement doit toujours disposer d'un PR (ou d'un PRI en cas d'absence), sauf en cas de décès ; dans ce dernier cas, l'Agence Régionale de Santé (ARS) compétente sur le territoire de la commune où s'est établi le laboratoire désigne pour une durée maximale de deux années un Pharmacien pour faire gérer l'établissement, le temps de la nomination d'un nouveau PR.

Une délégation formelle entre le PR et le PRI n'est réglementairement par nécessaire : en effet, le PRI se substitue au PR lors de son absence, en pouvoir et en responsabilité.

« le PRI tient ses pouvoirs de la loi et non du PR » [51]

Néanmoins cette délégation formelle est fortement recommandée, puisqu'un écrit permet de fixer de manière claire les missions confiées au PRI et l'autorité dont il dispose pour les assurer.

Si le PRI se trouve être un Pharmacien Délégué de cette entreprise, alors un Pharmacien Délégué Intérimaire est nommé pour remplacer ce dernier dans les fonctions qu'il abandonne temporairement.

A la différence du PR, le PRI peut exercer ses fonctions en tant que consultant ; de plus, il ne dispose pas nécessairement de mandat social pour l'entreprise que constitue l'établissement pharmaceutique.

Le Pharmacien Délégué (PD) est nommé selon les mêmes exigences d'expérience et de formation que le Pharmacien Responsable. Il doit également être inscrit à la Section B Industrie de l'Ordre des Pharmaciens.

La délégation a pour but de transférer les pouvoirs et la responsabilité du PR vers le PD. En effet, le Code de Déontologie des Pharmaciens le prévoit :

« L'exercice personnel auquel est tenu le pharmacien consiste pour celui-ci à exécuter lui-même les actes professionnels ou à en surveiller attentivement l'exécution s'il ne les accomplit pas lui-même. » [52].

Notamment pour les établissements pharmaceutiques de grande taille, il est prévu que le PR ne puisse pas assurer seul la gestion, la surveillance et le contrôle de toutes les opérations pharmaceutiques qui sont réalisées. En particulier lorsqu'ils étendent leurs activités sur plusieurs sites distincts géographiquement, les établissements peuvent procéder à la nomination d'un Pharmacien Délégué auquel le PR transfère à la fois ses missions et sa responsabilité pénale (dans la limite des opérations réalisées sur le site en question). Cette opération juridique vise à transférer la responsabilité du PR vers le PD : sa mise en œuvre est conditionnée au fait que le PD désigné dispose des pouvoirs nécessaires pour mener sa mission à bien. Ainsi, la délégation de responsabilité s'accompagne systématiquement d'une délégation d'autorité et de pouvoir au PD. Les opérations pharmaceutiques sont ainsi réalisées sous la supervision du PD, afin de préserver

la qualité de l'exécution en assortissant un nombre suffisant de pharmaciens à des opérations sensibles. Il est à noter qu'il n'est pas possible pour le PR de déléguer des opérations identiques à plusieurs personnes (e.g. il ne peut pas exister deux PD pour un même site de fabrication, sauf si les opérations déléguées sont parfaitement séparées) : l'interdiction de cette « co-délégation » permet, entre autres, d'éviter le brouillage et la dilution des responsabilités et des pouvoirs de chacun.

A l'instar du Pharmacien Adjoint d'Officine qui seconde le Pharmacien Titulaire, le Pharmacien Adjoint (PA) assiste le Pharmacien Responsable dans ses tâches. A contrario du Pharmacien Délégué, le PA ne dispose pas de délégation de responsabilité, de mission ou de pouvoir. Comme le PD, le PA justifie des mêmes qualifications et expérience que le PR, et s'inscrit à l'Ordre des Pharmaciens.

Pour s'assurer que le nombre de pharmaciens soit proportionnel à la taille de l'établissement, le nombre de Pharmaciens Adjoints est conditionné à l'effectif du personnel de l'entreprise [53], cf. Figure 2.

| Effectif minimal obligatoire | | Effectif total de l'entreprise |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Pharmacien Responsable | Pharmacien(s) Adjoint(s) | |
| Un | Aucun | ≤ 39 personnes |
| | Un | De 40 à 100 |
| | Deux | De 101 à 175 |
| | Trois | De 176 à 275 |
| | +1 par tranche de 100 salariés | ≥ 276 |

Fig. 2 - Tableau récapitulatif du nombre minimal obligatoire de Pharmaciens Adjoints dont un établissement pharmaceutique doit disposer, en fonction de l'effectif total de l'entreprise.

Au final, le but est de doter les établissements pharmaceutiques de suffisamment de Pharmaciens (Adjoints ou Délégués) pour assister le PR dans ses tâches. Ainsi, le monopole

pharmaceutique est mis en œuvre de manière uniforme à l'ensemble des opérations pharmaceutiques, afin de protéger la qualité et la sécurité de l'exécution ces dernières.

Chapitre II : Garantir la sécurité du site et des opérations

Section I : Classification SEVESO

A- Présentation et historique

Le 10 juillet 1976 dans le nord de l'Italie, un nuage toxique d'herbicides s'échappe de l'usine ICMESA et s'étend aux villages alentours, notamment celui de Seveso à 25 kilomètres au nord de Milan. Les vapeurs chlorées contaminent la région, provoquant l'hospitalisation de 19 enfants [54] et l'abattage préventif de 77 000 animaux d'élevage [55]. Parfois qualifié de « Plus gros accident industriel du XXème siècle en Europe », cet accident a poussé le législateur communautaire européen à adopter une série de Directives qui prendront le nom du village le plus touché. Ces Directives ont été adoptées successivement, renforçant à chaque fois les contraintes réglementaires et donc réhaussant le niveau d'exigences et de sécurité : tout d'abord la Directive 82/501/CEE dite « Seveso-1 » du 24 juin 1982 [56] ; celle-ci a été ensuite amendée par la Directive 96/82/CE dite « Seveso-2 » du 9 décembre 1996 [57], qui a été modifiée par la Directive 2003/105/CE le 16 décembre 2003, et qui a enfin remplacée par la Directive 2012/18/UE du 4 juillet 2012 dite « Seveso-3 » [58].

La Directive Seveso-3 actuellement en vigueur crée de multiples obligations pour les industriels, afin notamment d'améliorer la maîtrise des risques et augmenter le niveau de sécurité, à la fois vis-à-vis des populations humaines, mais également de l'environnement (faune et flore, domestique et sauvage).

A- Caractérisation et classification des sites

Quelle que soit son activité, un établissement est défini par la Directive comme :

« l'ensemble du site placé sous le contrôle d'un exploitant où des substances dangereuses se trouvent [...] » [58]

Ces établissements ont une obligation de déclaration et de mise à jour des informations qui les concernent. Ces informations regroupent :

- Des données administratives : nom et raison sociale de la société exploitante, nom et fonction du responsable du site exploité ;
- Des données sur les substances : toutes les informations permettant d'identifier les produits présents ou susceptibles d'être présents sur le site, ainsi que les quantités qu'il est prévu de stocker ;
- Des données sur les activités exercées, e.g. stockage, transformation, destruction ;
- Des données sur l'environnement du site, ainsi que les éléments risquant de causer un accident majeur (ou d'aggraver les conséquences de ce dernier), y compris les sites voisins qui seraient également concernés par la réglementation Seveso. Cette partie a vocation d'empêcher les « effets boule de neige » où un incident grave en provoque d'autres sur des sites proches.

Ces déclarations doivent être effectuées avant la construction du site, à l'occasion de tout changement sur les informations mentionnées ci-dessus, et lors de la fermeture définitive du site (démantèlement).

Les sites doivent également mettre en œuvre une politique de prévention des accidents majeurs, en adoptant une approche basée sur le risque et sur sa maîtrise proportionnelle. Le système de gestion des risques doit tenir compte des éléments suivants, ainsi que de leur potentielle évolution au cours du temps :

- La proportionnalité face aux dangers présents, aux activités exercées et à la complexité de l'architecture organisationnelle du site et de la société qui l'exploite ;
- La formation du personnel, notamment vis-à-vis de la sensibilisation à l'amélioration permanente ;
- L'identification et l'évaluation des risques : des procédures doivent être mises en œuvre afin d'identifier systématiquement les événements indésirables et d'analyser les risques qui en découlent au regard de leur probabilité de survenue et de la gravité prévisible en cas d'accident ;
- Le contrôle de l'exploitation, via la mise en œuvre de procédures et d'instructions qui doivent être appliquées afin de réduire les risques de défaillances liées aux équipements et aux systèmes de surveillance et de détection ;

- La gestion des changements, afin de planifier en amont les modifications et de réévaluer les risques qui peuvent apparaître ou évoluer ;
- La planification des scénarii d'urgence pour anticiper de telles situations, organiser des mesures de protection et faciliter leur mise en œuvre, notamment via des programmes de formations pour le personnel du site ;
- La surveillance des événements indésirables, l'investigation systématique des déviations et des accidents, et la création d'indicateurs pertinents pour mesurer les performances des sites en matière de sécurité. Cette surveillance vise à maintenir un niveau élevé de sécurité des sites en créant des bases de connaissances issues de l'expérience et de l'amélioration continue ;
- Les procédures d'audit et de réexamen : les procédures en place doivent être régulièrement réévaluées, au regard des indicateurs de performance mentionnée ci-dessus, mais également des retours d'expérience des exploitants, des autorités/agences et des sociétés tierces.

Enfin, les exploitants doivent préparer des plans d'urgence adaptés aux sites et à leurs contraintes, et sur lesquels le personnel devra être formé et audité régulièrement. Ces plans d'urgence ont vocation à être mis en œuvre lorsque les systèmes de surveillance détectent un événement qui a été associé à un risque d'accident grave. Ces plans d'urgence sont composés de deux parties : un plan d'urgence interne et un plan d'urgence externe :

- Le plan d'urgence interne est mis en œuvre par le personnel du site exploitant : il liste le personnel habilité à déclencher des procédures d'urgence, ainsi que les mesures à prendre en fonction de chaque situation afin d'éviter la survenue d'un accident ou d'en atténuer les conséquences à la fois pour le personnel, mais également pour le site et pour son environnement (sites tiers à proximité, populations, faune et flore environnantes). Ces mesures de prévention et d'atténuation sont mises en œuvre à la fois sur le site, mais également en dehors (e.g. information des populations) ;
- Le plan d'urgence externe est mis en œuvre par des personnes en dehors du site exploitant (e.g. forces l'ordre, services de secours, établissements de santé). Ces personnes sont listées, habilitées et formées à intervenir spécifiquement sur chaque site, en fonction des risques et contraintes de chaque site, et en fonction du plan d'urgence interne [58]. Les professionnels des établissements de santé sont également informés et formés à la prise en charge des blessures pouvant survenir à la suite d'un incident (e.g. blessures chimiques pour les sites contenant des substances corrosives, syndromes d'irradiation pour les sites exploitant des radio-isotopes...).

B- Classification des sites d'activités pharmaceutiques

En 2018, les sites exploitants de chimie et de l'industrie pharmaceutique arrivaient en tête par rapport au nombre d'incidents et d'accidents survenus en France sur des sites classés Seveso, avec 76 cas sur les 161 déclarés en France [59]. En 2020, la majorité des accidents déclarés dans l'industrie chimique et pharmaceutique étaient liés à des rejets de matières dangereuses ou polluantes [60].

Dans l'industrie pharmaceutique, les sites classés Seveso sont surtout des établissements fabricants, notamment ceux réalisant des activités de chimie fine. Trois risques sont établis pour ces sites :

- Le risque d'explosion : beaucoup de procédés de fabrication incluent des étapes de séchage ou utilisant des gaz sous pression (e.g. azote utilisé pour dégazer des suspensions injectables). Les ondes de pression générées lors d'un accident créent un risque non seulement pour le personnel opérateur, mais également pour l'intégrité structurelle du site ;
- Le risque d'incendie : des composés inflammables sont souvent présents sur les sites de fabrication (e.g. méthane naturel brûlé pour chauffer une cuve de liquide) ;
- Le risque de rejet de substance toxique dans l'environnement immédiat.

Ces risques sont d'autant plus importants qu'ils sont cumulatifs et créent des scénarii « d'effet domino ». Ces risques sont d'autant plus grands que certains sites de fabrication exploitent des substances dangereuses, tels que les sites de fabrication de médicaments radiopharmaceutiques : les risques d'explosion et d'incendie mentionnés ci-dessus augmentent alors le risque de dispersion des matières contaminées/contaminantes radioactives dans l'environnement du site d'exploitation.

Même si la gestion des accidents ne relève pas spécifiquement de la responsabilité du Pharmacien Responsable/Délégué des sites de fabrication mais plutôt du Chef d'exploitation, la protection de l'environnement – notamment vis-à-vis des rejets de matières dangereuses – est prise en compte dans les inspections BPF réalisées par les agences, d'autant plus dans le cadre des évaluations d'impact environnemental (cf. Chapitre III : Impact environnemental des activités de l'industrie pharmaceutique). Le Pharmacien Responsable intègre ainsi les mesures de protection « Seveso » aux formations dites « BPF » des équipes d'opérateurs dont il a la charge sur l'établissement fabricant.

Section II : Principes actifs dits « Petites molécules »

A- Règlement REACH : contrôler la chimie

1- Historique du Règlement REACH et implémentation

A la fin du XX^{ème} siècle, les produits chimiques qui circulent au sein de l'Union Européenne sont principalement soumis aux Directives Européennes 67/548/EEC du 27 juin 1967 (dite Directive des Substances Dangereuses) et 1999/45/EC du 31 mai 1999 (dite Directive des Compositions Dangereuses). Mais au début des années 2000, l'accélération des échanges liée à la mondialisation et les catastrophes successives (e.g. Accident de Seveso en Italie, Accident de l'usine AZF à Toulouse) mettent en lumière l'incapacité de ces Directives à répondre efficacement aux problèmes contemporains et à assurer un niveau de sécurité élevé du public, des travailleurs et de l'environnement.

Entré en vigueur le 1^{er} juin 2007, le « *Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals* » (REACH) est un Règlement européen (UE/1907/2006) adopté dans une optique de protection des populations et de l'environnement, tout en assurant la compétitivité des entreprises de l'industrie chimique européenne. Il met en place un système de collecte et d'évaluation obligatoire des données sur les substances commercialisées au sein de l'UE, basé sur un principe d'exclusion : « *No data, no market* »⁷.

Les contraintes réglementaires européennes dans le secteur de l'industrie pharmaceutique ont vocation à se concentrer quasi-exclusivement sur le risque pour les populations, mais la prise de conscience publique sur les problématiques environnementales a poussé les autorités à intégrer le développement durable dans les politiques d'évaluation des médicaments issus de la chimie. La réglementation REACH harmonise les analyses de risques pour la santé humaine et pour l'environnement, et les place sur un pied d'égalité.

REACH est complété par la suite par le Règlement CE/1272/2008 du 16 décembre 2008 sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des produits chimiques. Néanmoins, cette dernière

⁷ « Pas de données, pas de marché »

s'applique aux substances chimiques et aux produits finis, alors que REACH ne s'applique qu'aux substances chimiques (i.e. aux ingrédients de base). Dans son implémentation, la réglementation REACH a nécessité une évaluation complète de tous les produits qui circulaient alors déjà au sein de l'UE depuis des années : un « *mapping* »⁸ complet a été effectué au fur et à mesure des années et a permis d'évaluer la sécurité d'une grande quantité de produits communs.

2- Obligations vis-à-vis des fabricants et impact sur l'industrie pharmaceutique

Par définition, toute substance chimique commercialisée au sein de l'Union Européenne doit avoir été préalablement enregistrée par l'industriel auprès de l'*European Chemicals Agency* (ECHA, Agence Européenne des Produits Chimiques). Ces dispositions sont applicables à tous les produits chimiques ainsi qu'à leurs déchets, tout au long de leur cycle de vie, y compris pour les ingrédients individuels des médicaments (principes actifs, excipients...) dès lors que leur volume fabriqué ou importé au sein de l'UE est supérieur ou égal à une tonne par année d'exploitation [61]. Ces substances seules, compositions ou polymères doivent être enregistrés par leur fabricant (si fabriqués au sein de l'UE) ou leur importateur (si fabriqués hors de l'UE).

L'avantage de ce Règlement est de faciliter la commercialisation de ces produits en créant un système d'enregistrement unique : chaque substance n'a besoin d'être enregistrée qu'une seule fois par son fabricant ou son importateur. Pour la même raison, il est possible pour plusieurs déclarants (fabricants ou importateurs) de réaliser un enregistrement conjoint pour une même substance.

Il est possible pour l'ECHA de délivrer des autorisations conditionnelles pour les substances à haut risque (*Substances of Very High Concern SVHC*) : la fabrication, l'importation et l'utilisation de ces substances est réservée à des industriels agréés qui s'engagent à respecter des mesures strictes sur leur manipulation. De plus, ces industriels s'engagent également à fournir régulièrement à l'ECHA des données de sécurité actualisées afin de maintenir à jour les connaissances sur ces SVHC, et ainsi adapter les mesures de protection qui incombent à leur détention.

Enfin, certaines substances extrêmement dangereuses peuvent faire l'objet d'une interdiction totale de fabrication et de détention au sein de l'UE ; il s'agit notamment de pesticides

⁸ « cartographie »

particulièrement persistants dans l'environnement et dans les organismes (notion de bioaccumulation⁹).

Le dossier d'enregistrement d'une substance auprès de l'ECHA comporte deux sections :

- Un dossier technique qui détaille l'identité de la substance, son(s) fabricant(s)/importateur(s), l'étiquetage, les recommandations d'utilisation, et les résumés d'études réalisées concernant la sécurité, l'usage et la fabrication ;
- Un rapport de sécurité chimique, qui indique notamment les mesures de sécurité à prendre lors de l'utilisation de la substance.

Ce dossier est fourni à l'ECHA, qui l'utilise pour alimenter sa base de données sur les caractéristiques et les profils de sécurité des substances déclarées au sein de l'UE. Si la substance est considérée comme suffisamment bien identifiée et que les mesures de sécurité proposées sont acceptables, alors l'ECHA enregistre la substance. Cette dernière devient *de facto* autorisée. La charge réglementaire de la preuve réside systématiquement chez le fabricant ou l'importateur : c'est à ces derniers de prouver la conformité et la sécurité de leurs produits.

Les dossiers de demandes d'enregistrement sont évalués par l'ECHA selon sa doctrine en se basant sur les données fournies par les industriels et sur son expérience dans l'évaluation d'autres substances similaires. De plus, les autorités nationales compétentes peuvent réaliser des audits sur leur territoire (e.g. en France, il s'agit de la Direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement (DREAL)), ou via des agences étrangères par délégation. Ensuite, les douanes européennes et les agences nationales anti-fraude (e.g. en France, il s'agit de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF)) ont un rôle clé dans le contrôle des substances qui entrent dans l'UE et y transitent.

Pour les substances dont les volumes de fabrication/importation dépassent dix tonnes par an, le dossier d'enregistrement s'accompagne d'un rapport de sécurité chimique ainsi que d'une obligation de mise en place et/ou de recommandation de mesures de réduction des risques. Les risques pris en considération sont relatifs à la santé humaine, mais également physico-chimiques et environnementaux ; de plus, le caractère bio-accumulatif doit être évalué et pris en compte dans ces mesures de réduction des risques.

⁹ Bioaccumulation : Accumulation d'une substance toxique (métaux lourds par exemple) dans une chaîne alimentaire. [62]

La Réglementation REACH fonde ainsi une politique de « *Data Hunger* »¹⁰ : les données sont accumulées de manière massive, à la fois sur l'analytique, la toxicité, mais également les évaluations de risques. Le but de ces données est de soutenir les enregistrements auprès des autorités avec des données brutes pertinentes, qu'on pourrait qualifier de « *Real Life Chemistry* »¹¹.

Quid des substances destinées à la Recherche ?

Cette obligation d'enregistrement ne s'applique pas aux substances en phase de recherche et développement si les volumes fabriqués/importés sont strictement réservés à cet usage et n'excèdent pas une durée de cinq années ; l'enregistrement est alors remplacé par une notification qui est réalisée par le fabricant/importateur auprès de l'ECHA. Cette dernière délivre ainsi un numéro de notification pour Recherche et Développement Axées sur les Produits et les Processus (RDAPP). Pour ces substances, l'ECHA a la possibilité de demander des informations complémentaires, et le cas échéant d'imposer au fabricant/importateur des mesures de sécurité supplémentaires pour leur fabrication, leur transport et leur utilisation. Sur demande du fabricant/importateur qui en justifie la nécessité, cette période d'exemption de cinq années peut être renouvelée par l'ECHA une fois, ou deux fois pour les médicaments à usage humain ou vétérinaire, ou qui ne sont pas encore sur le marché.

Puisque REACH ne s'applique pas aux produits finis, on ne peut pas considérer que les médicaments en tant que tels soient soumis à cette réglementation. De plus, les usines européennes de fabrication de médicaments réalisent rarement la synthèse des excipients ou des principes actifs, ces dernières étant souvent réalisées dans des pays d'Asie de l'Est (e.g. Chine, Inde, Bangladesh) où la chimie fine représente un secteur d'activité prédominant [63]. Néanmoins, l'importation de ces matériaux de base au sein de l'UE est soumise à REACH (puisque ces substances transitent sur le territoire européen), et impose aux industriels les contraintes qui y affèrent. Les établissements pharmaceutiques fabricants peuvent déléguer cette tâche à des centrales d'importation, mais la manipulation de ces produits chimiques reste de la responsabilité de l'établissement pharmaceutique. Ainsi, l'origine et la qualité des composants d'un médicament sont évalués dans le dossier de demande d'AMM, et peuvent donner lieu à des demandes

¹⁰ « Faim de données » (litt.) : une avidité de l'ECHA vis-à-vis de la collecte systématique de nouvelles données pour les substances chimiques impactées par REACH.

¹¹ « Chimie de la Vraie Vie » (litt.) : néologisme appliqué au domaine de la chimie, similaire aux Données de Vie Réelle (*Real Life Data*) collectées dans le cadre de la surveillance post-commercialisation des médicaments afin de réévaluer leur rapport bénéfice-risque en se basant sur des données collectées auprès de patients de profils diversifiés, et non pas seulement de cas standardisés issus d'études cliniques.

d'inspection en dehors du territoire de l'UE dans les usines qui fabriquent des matières premières dites « *pharmaceutical grade* »¹². Ces dernières posent alors la question de la reconnaissance par les autorités européennes des inspections faites à l'étranger par des agences dont les standards diffèrent de la réglementation européenne (qui se révèle souvent plus contraignante).

Section III : Médicaments biologiques

A- Définition du médicament biologique et droit applicable

Historiquement, les médicaments biologiques sont apparus avec la première synthèse d'insuline humaine par des bactéries recombinantes en 1982, et ce sont développés rapidement par la suite. Aujourd'hui, les biotechnologies représentent 24% des nouvelles AMM accordées aux Etats-Unis, et 22% au sein de l'UE [64].

Le médicament biologique est défini au niveau européen par la Directive 2003/63/CE du 25 juin 2003 qui modifie la Directive 2001/83/CE :

« Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique » [65]

Les substances biologiques sont considérées comme issues d'une entité biologique ou d'une fraction de celle-ci. La Directive Européenne 2003/63/CE définit ainsi :

- Les médicaments immunologiques, notamment les vaccins, toxines, sérums ou allergènes [27] ;
- Les médicaments dérivés du sang et du plasma humains, notamment l'albumine, les facteurs de coagulation et les immunoglobulines humaines [27] ;
- Les médicaments issus de procédés biotechnologiques [66], notamment issus :
 - o De la technologie de l'ADN recombinant ;
 - o De l'expression contrôlée de gènes codants pour des protéines biologiquement actives ;
 - o De méthodes d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux.
- Les médicaments vétérinaires améliorateurs de performances pour promouvoir la croissance et la productivité des animaux traités [66] ;

¹² « de grade/de qualité pharmaceutique »

- Les médicaments dits de « thérapie innovante » (MTI) :

« [ils se] fondent sur des procédés de fabrication axés sur différentes biomolécules produites par transfert de gènes, et/ou sur des cellules dont les propriétés biologiques ont été modifiées [...] » [65]

On distingue parmi les MTI :

- Les médicaments de thérapie génique qui visent à transférer (depuis un vecteur administré au patient) un gène d'intérêt pour qu'il soit exprimé *in vivo* par l'organisme du patient ;
- Les médicaments de thérapie cellulaire somatique qui sont des cellules prélevées chez un donneur, modifiées génétiquement, puis réinjectées au patient. Ces cellules peuvent alors exprimer des gènes d'intérêt. Le type de thérapie varie selon l'identité du donneur :
 - Si le donneur est différent du patient, on parle de thérapie allogénique ;
 - Si le donneur est le patient lui-même, on parle de thérapie autologue ;
 - Si le donneur est un animal, on parle de thérapie xénogénique.

Le caractère unique de ces médicaments, notamment liés à leurs procédés de fabrication, crée des obligations supplémentaires en matière de qualité et de sécurité.

B- Nouveaux Risques et Bio-sécurité

Puisque les principes actifs des médicaments biologiques sont généralement obtenus par génie génétique (e.g. modifications génétiques, techniques d'ADN/ARN recombinant, modifications d'expression), leur fabrication comporte une forme de variabilité difficilement contrôlable inhérente à leur nature : les erreurs aléatoires de transcription ou de traduction au sein des vecteurs d'expression biologiques et de synthèse provoquent des modifications souvent imprévisibles sur le principe actif, et donc sur la nature du produit fini. Puisque la nature - et donc la qualité - du médicament devient difficile à garantir, alors sa sécurité pour les patients devient incertaine. A la suite des scandales sanitaires des années 80-90 liés à des produits biologiques (e.g. crise du prion dans la maladie de la vache folle, crise du sang contaminé), la capacité des médicaments biologiques à reproduire une action physiologique sur l'organisme humain a nécessité l'adoption de mesures de sécurité afin d'assurer la protection des populations cibles.

« [...] le fait que leur action soit ciblée et spécifique, et qu'elle mime des mécanismes physiologiques, pourrait laisser à penser que les répercussions indésirables de ces médicaments sont modestes, voire inexistantes. On sait cependant qu'il n'en est rien » [67]

Face au développement rapide des médicaments biologiques et à la grande diversité de leurs natures respectives, l'EMA a dû adopter à une série de Lignes directrices (*Guidelines*) spécifiques à chaque type de médicament biologique, afin de sécuriser leurs méthodes de fabrication et assurer la qualité des produits mis sur le marché.

Afin d'assurer la stabilité dans le temps des lignées cellulaires utilisées, un système de Banques de Cellules à deux Sections (« *two-tiered cell bank* » [68]) s'est développé et représente maintenant un standard de l'industrie pour les produits dérivés de protéines recombinantes [69]. On construit tout d'abord une Banque Cellulaire Maître (*Master Cell Bank MCB*) constituée des cellules originelles reprogrammées, conservées dans différentes conditions pour assurer leur stabilité. Diverses mesures et techniques d'analyses sont régulièrement mises en œuvre pour confirmer la stabilité de cette lignée cellulaire, et donc sa capacité à produire de manière stable une protéine d'intérêt qui sera utilisée dans le médicament biologique. Les résultats de ces analyses en cours de production sont portés au dossier de lot qui sera revu par le Pharmacien responsable de la libération.

A partir de prélèvements de cette MCB, on crée une nouvelle banque dérivée qui servira pour les opérations de fabrication : cette Banque Cellulaire de Travail (*Working Cell Bank WCB*) va être contrôlée puis placée dans les fermenteurs industriels qui lui permettront de traduire la protéine d'intérêt.

Les opérations de contrôle réalisées sous la supervision du Pharmacien Responsable sont critiques pour assurer l'identité et la pureté des lignées cellulaires utilisées : ces contrôles varient notamment selon les vecteurs d'expression utilisés (e.g. cellules métazoaires, cellules microbiennes) et selon les caractéristiques de la protéine d'intérêt (e.g. poids moléculaire, propriétés physico-chimiques, réactions avec le milieu de production).

Enfin, les opérations de purification de la protéine d'intérêt visent à s'assurer que le produit fini ne comporte pas d'impuretés issues du procédé de fabrication, dont :

- Issues du milieu réactionnel : substrat nutritif pour l'organisme recombinant ou antibiotiques utilisées pour empêcher la contamination par d'autres pathogènes ;

- Issues de l'organisme recombinant : autres protéines traduites plus ou moins apparentées à la protéine d'intérêt, fragments d'ADN ou d'ARN ;
- Contaminants extérieurs : bactéries, virus, champignons ou parasites ayant proliféré dans le milieu de culture.

Section IV : Médicaments radiopharmaceutiques et générateurs d'isotopes

A- Définition et droit applicable

Le CSP définit le « médicament radiopharmaceutique » dans son article L5121-1, 7° comme :

« tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales »

Cette notion de « radiopharmaceutique » est d'abord apparue en 1965, mais les produits radiopharmaceutiques ont été incorporés à la définition du médicament seulement en 1989 par la Directive UE 89/343 du 3 mai 1989. Ces définitions ont enfin été harmonisées par la Directive 2001/83/CE.

Ces médicaments sont utilisés en médecine nucléaire, à des fins d'imagerie (e.g. produits de contraste) ou de traitement (e.g. radiothérapie *in situ*). On peut considérer les médicaments radiopharmaceutiques comme bi-appartenants :

- De par leur fonction et leur destination, comme des médicaments. Ils sont donc soumis au monopole pharmaceutique et à toute la législation et réglementation qui incombent à ce statut ;
- De par leur teneur en isotopes radioactifs, ils sont soumis à la législation sur les rayonnements ionisants, notamment sur la radioprotection des travailleurs, des patients et de l'environnement. Leur fabrication, détention et utilisation sont donc soumis à l'Avis de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) et à l'Autorisation de l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN).

Les produits radiopharmaceutiques peuvent revêtir deux formes :

- Isotopes simples, administrés tels quels, comme le technétium-99m (^{99m}Tc) utilisé en imagerie pour la détection de certains cancers ;
- Isotopes liés à des vecteurs (e.g. molécules organiques, anticorps monoclonaux) pour qu'ils atteignent une cible d'intérêt dans l'organisme, comme le samarium (^{153}Sm) lexicodronam pentasodium, utilisé dans le traitement de la douleur des cancers osseux [70].

En fonction de la demi-vie et du profil de décroissance du produit, les médicaments radiopharmaceutiques peuvent être livrés prêts à l'emploi, ou sous forme de générateurs (aussi appelés « trousse ») contenant un précurseur radioactif utilisé dans une préparation magistrale ou hospitalière destinée à un patient.

B- Contraintes de sécurité des processus de fabrication et protection des travailleurs

Il existe en France 34 centres de fabrication de radionucléides, dont un exclusivement dédié à la recherche. La majorité d'entre eux produit des isotopes à des fins de marquage et d'imagerie médicale, principalement le fluor 18 (^{18}F) et le carbone 11 (^{11}C) qui sont incorporés à des véhicules moléculaires d'affinité pour une cible biologique d'intérêt, notamment dans la tomographie par émission de positons (TEP). L'iode 131 (^{131}I) est également un excellent candidat dans la création de thérapies ciblées dans le traitement des cancers. A des fins d'imagerie médicale, les isotopes émetteurs de positons (fluor 18 (^{18}F), carbone 11 (^{11}C), oxygène 15 (^{15}O)) sont produits par irradiation d'une cible par un flux de neutrons généré dans un cyclotron. Une fois créés, ils sont utilisés pour la fabrication de radiopharmaceutiques. [71]

Au-delà de l'évidente contrainte de protection des travailleurs et des installations face au risque radiologique, les contraintes de radioprotection sur ces sites de fabrication de produits radiopharmaceutiques visent également à protéger les populations. En effet, la demi-vie courte de ces isotopes (110 minutes pour le ^{18}F [72], 20 minutes pour le ^{11}C [73]) oblige ces établissements à s'implanter à proximité de lieux d'utilisation (e.g. centres hospitaliers, centres de radiothérapie, centres d'imagerie médicale spécialisés), et donc à proximité immédiate de zones urbaines et d'habitation.

Lors de la fabrication de ces produits, on retrouve principalement trois sources d'exposition radiologique pour les opérateurs de fabrication et pour les populations :

- Le procédé de fabrication (bombardement par flux neutronique) représente en soi un risque radiologique d'exposition du personnel travaillant sur le site ;
- Les isotopes générés commencent à se désintégrer dès leur « naissance » : leur manipulation lors de la fabrication et leur transport représente également un risque d'exposition radiologique, que ce soit pour les opérateurs de fabrication ou de transport, pour les professionnels de santé qui le manipulent (e.g. pharmaciens qui préparent les doses, infirmiers qui les administrent au patient), et pour l'entourage du patient qui reçoit le produit ;
- Le procédé de fabrication est également générateur de sous-produits parasites qui peuvent contaminer non-seulement le produit final, mais également l'environnement de fabrication (e.g. l'azote 13 (^{13}N)). Selon l'état physico-chimique de ces impuretés, des mesures de réduction des risques doivent être mises en place afin de limiter leur rejet dans l'environnement :
 - Filtres à très haute efficacité (THE) pour les particules liquides ou solides en suspension dans l'air ;
 - Pièges à charbon (PAC), notamment pour les formes gazeuses d'iode ;
 - Dispositifs pour piéger les gaz, le temps qu'ils se décomposent naturellement en éléments stables (i.e. non-radioactifs) ; e.g. bouteilles de stockage, cartouches échangeuses d'ions, boucles de décroissance, pièges froids ou « *cold traps* » [74].

Les opérations de qualification et de validation sous la responsabilité du Pharmacien Responsable doivent satisfaire aux deux réglementations, en privilégiant « *une combinaison du Guide des bonnes pratiques de fabrication et des exigences en vigueur en matière de protection contre les radiations.* » [47]. Le personnel opérateur doit disposer des qualifications nécessaires en matière de radioprotection, mais sans atténuer la responsabilité qui incombe au Pharmacien Responsable ; ce dernier porte alors la responsabilité de la qualité du produit fini mais également celle du respect des règles en matière de radioprotection. Puisque les mesures de radioprotection font partie intégrante du dispositif d'assurance qualité/sécurité du processus de fabrication du médicament, on peut alors considérer que le Pharmacien Responsable est également redevable de la sécurité des travailleurs lorsque les opérations de fabrication représentent un risque substantiel pour leur santé.

Section V : Médicaments à base de plantes

A- Une médecine ancestrale qui s'adapte à la modernité

Les plantes ont représenté historiquement la toute première source de remèdes : dès l'Antiquité, le traité d'Hippocrate « Régime des maladies aiguës » recommandait l'usage de décoctions d'orge, et le traité de Discoride « *De materia medica* » décrivait 600 plantes médicinales ainsi que leurs utilisations thérapeutiques. Aujourd'hui, on recense plus de 650 plantes utilisées régulièrement dans l'Union Européenne à des fins de phytothérapie. On définit les médicaments à base de plantes comme ceux qui comportent dans leurs substances actives au moins une plante ou un extrait de cette dernière.

En application de l'art. L4211-1, 5° du CSP, le commerce des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée est réservé aux seuls Pharmaciens. Certaines plantes constituent une exception à cet article car elles ont été « libérées » du monopole pharmaceutique en application de l'article D4211-11 modifié par le Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 et peuvent être ainsi vendues par des non-pharmaciens en ce que leur usage est considéré comme connu et sûr.

La Pharmacopée Française est disponible dans sa Onzième Edition depuis 2012 : elle est élaborée et maintenue à jour par un groupe d'experts de l'ANSM (Unité Pharmacopée de l'Agence). Cette Pharmacopée contient une section entière sur les plantes médicinales, organisée entre deux listes ayant chacune son glossaire :

- Liste A : Plantes médicinales utilisées traditionnellement ;
- Liste B : Plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique.

Pour les médicaments à base de plantes, trois procédures d'autorisation de mise sur le marché sont possibles, en fonction du profil de risques et de la composition du médicament proposé :

- Autorisation accordée sur la base d'un dossier de demande d'AMM complet (procédure standard d'autorisation des médicaments en France) ;
- Autorisation accordée sur la base de l'usage médical bien établi ;
- Autorisation accordée sur la base de l'usage traditionnel.

A- AMM sur la base de dossier complet

Cette procédure est la plus contraignante, puisque le médicament à base de plantes doit fournir la totalité des données nécessaires à l'accord d'une AMM : comme tous les médicaments, il doit faire la preuve de son efficacité, sa qualité et sa sécurité.

Ces médicaments dits de « phytothérapie » sont assez rares, étant donné la lourdeur du dossier à fournir, mais également du fait du déremboursement récent de nombreuses spécialités à cause d'une réévaluation négative de leur rapport bénéfice/risque. Pour ces produits, l'ANSM délivre une Autorisation de Mise sur le Marché, comme pour n'importe quel autre médicament.

B- Demande d'AMM sur la base de l'usage médical bien établi

Pour ces produits, l'établissement demandeur fait la preuve de l'efficacité et de la sécurité du médicament en se basant sur une documentation bibliographique :

- Les modules 1 (Administratif), 2 (Résumé) et 3 (Qualité) sont identiques à ceux de n'importe quelle autre spécialité. Pour les médicaments à base de plantes, la qualité est notamment évaluée sur la pureté des extraits de plantes utilisés ainsi que sur les procédés d'extraction et de purification (e.g. élimination des solvants résiduels) ;
- Les modules 4 (Rapports Non-Cliniques) et 5 (Rapport d'Etudes Cliniques) contiennent une bibliographie scientifique détaillée qui doit prouver l'innocuité et l'efficacité de la ou les substance(s) active(s) en se basant sur un usage d'au moins dix années au sein du territoire français ou de l'Union Européenne.

Cette procédure est décrite dans la Directive Européenne 2001/83 modifiée et peut ainsi prendre le nom de "procédure article 10a". Pour ces médicaments d'usage médical bien établi, il est possible de demander une inscription au répertoire des génériques à base de plantes, dans les mêmes conditions que les autres spécialités [75] [76].

Ainsi, l'ANSM délivre pour ces spécialités une Autorisation de Mise sur le Marché.

C- Médicaments traditionnels à base de plantes

Le médicament traditionnel à base de plantes doit répondre à un ensemble de critères, notamment sur ses indications et voies d'administration. Ce type de médicament à base de plantes se démarque par son allégation d' "usage traditionnel" : cette notion est définie par la Directive Européenne 2001/83 modifiée et peut ainsi prendre le nom de "procédure d'enregistrement article 16a(1)". En effet, le médicament candidat doit faire la preuve d'un usage médical historique d'au moins 30 ans, dont au moins 15 ans au sein de l'Union Européenne, grâce à des éléments bibliographiques et des rapports d'experts.

Il est possible pour les médicaments à base de plantes plus "jeunes" (i.e. qui ne disposent pas de l'ancienneté d'utilisation nécessaire pour prétendre à l'allégation d'usage traditionnel) d'accéder à cette dénomination : le requérant doit soumettre une demande d'enregistrement auprès de l'autorité compétente (i.e. l'ANSM en France) qui contacte alors le Comité des Médicaments à Base de Plantes de l'EMA. Ce dernier examine le dossier transmis par le requérant à l'autorité compétente de l'État Membre. Si ce Comité estime que la/les plante(s) candidate(s) sont d'un usage suffisamment documenté et sûr, alors il peut décider de l'élaboration d'une monographie communautaire pour le produit concerné. Cette nouvelle monographie est rédigée et approuvée en collaboration avec la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé (*European Directorate for the Quality of Medicines EDQM*). Cette nouvelle monographie est ensuite prise en compte par l'autorité compétente de l'État Membre dans l'examen de la demande d'enregistrement du médicament d'usage traditionnel à base de plantes.

Comparativement à une demande d'AMM pour un médicament « classique », cette demande d'enregistrement de l'usage traditionnel doit comporter :

- Les mêmes informations générales de qualification du requérant (établissement pharmaceutique demandeur de l'enregistrement de l'usage traditionnel) et de définition du médicament (composition qualitative et quantitative) mais sans les données cliniques standard nécessaires à l'établissement de son profil d'efficacité pharmacologique ;
- Les résultats d'essais toxicologique et pharmacologiques sur les différents composants du médicament, et sur le médicament en lui-même ;
- Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), mais sans les données pharmacologiques ;

- Toute AMM ou enregistrement pour ce médicament traditionnel à base de plantes préalablement accordé(s) dans un autre État Membre ou un pays tiers, et les refus motivés s'il y a lieu ;
- Les éléments bibliographiques et les rapports d'experts qui attestent de l'usage médical traditionnel, tel que définit précédemment ;
- Une étude bibliographique des données de sécurité sur les différents composants et sur le médicament, tels que destinées à être utilisés.

L'examen du dossier de demande d'enregistrement du médicament d'usage traditionnel à base de plantes doit permettre à l'autorité compétente de s'assurer à la fois de l'innocuité du produit, mais également de considérer comme plausible son efficacité ou son effet pharmacologique au vu de l'usage historique qui en est fait et de l'expérience qui en découle. Cet examen est principalement réalisé sur la base des données bibliographiques et des avis des experts consultés.

Le médicament traditionnel à base de plantes peut comporter (en plus de substances actives d'origine végétale) des vitamines ou des minéraux. Leur innocuité doit être établie et leur action doit être uniquement accessoire à celle des substances actives végétales du médicament traditionnel, dans le cadre de l'indication revendiquée.

La Directive Européenne 2001/83 modifiée instaure également une procédure d'enregistrement simplifiée¹³ pour les médicaments traditionnels à base de plantes : une liste positive recense les plantes dont l'usage traditionnel est déjà établi et qui peuvent donc déjà être incorporées à de nouveaux médicaments. Cette demande d'enregistrement à l'usage traditionnel est systématiquement introduite auprès des agences nationales de santé¹⁴ des États Membres concernés. En revanche, pour les médicaments traditionnels à base de plantes contenant des substances végétales inscrites sur la liste établie par la Commission Européenne, alors le médicament traditionnel à base de plantes peut faire l'objet d'un enregistrement via la procédure de reconnaissance mutuelle ou via la procédure décentralisée.¹⁵

En France, les médicaments traditionnels à base de plantes sont soumis aux articles R.5121-107-3 à R.5121-107-15 du CSP. Comme disposé dans l'art. L.5121-14-1 du CSP, ils ne sont pas

¹³ Directive 2004/24/CE, article 16 bis, 1.

¹⁴ Directive 2004/24/CE, article 16 bis, 2.

¹⁵ CSP, art. R.5121-107-12

soumis à une AMM mais à une demande d'enregistrement, sur la base du dossier et des critères mentionnés précédemment. Comme pour l'AMM, l'enregistrement est réalisé pour une première durée de 5 années, puis peut être renouvelé pour une période non définie (sauf décision du DG de l'ANSM qui requiert une nouvelle demande de renouvellement dans un délai de 5 années).

La réglementation française complète la Directive Européenne 2001/83, en demandant que des données supplémentaires soient ajoutées au dossier de demande d'enregistrement, notamment sur les processus de fabrication, les contre-indications, les effets indésirables, les méthodes de contrôle qualité, ainsi que des échantillons ou maquettes de la notice et des conditionnements primaire et secondaire¹⁶.

Lorsqu'une demande d'enregistrement d'un médicament traditionnel à base de plantes comporte une ou des plantes inscrites sur la liste prévue à cet effet établie par la Commission Européenne, alors le requérant est dispensé de fournir les études bibliographiques relatives à la justification de l'usage traditionnel et celles relatives aux données de sécurité.

Lorsqu'une monographie existe, le DG de l'ANSM doit s'y référer lors de son examen du dossier de demande d'enregistrement, qu'elle soit issue de la Pharmacopée Européenne, la Pharmacopée Française, ou n'importe quelle autre monographie, publication ou donnée issue d'un pays tiers. Si l'Agence identifie un manquement dans la rédaction du dossier, il lui est possible de demander au requérant de réaliser des essais supplémentaires ou de fournir des données additionnelles [77].

Ainsi, pour ces médicaments d'usage traditionnel, l'ANSM ne délivre pas une AMM mais réalise un enregistrement.

Section VI : Excipients et Additifs

Les excipients entrent dans la composition de tout médicament en garantissant l'action du principe actif :

« tout composant d'un médicament autre qu'une substance active et que les matériaux d'emballage. » [78]

Cette définition est faite de manière soustractive : ce qui n'est ni une substance active, ni un matériau d'emballage, devient de facto un excipient. Ainsi, tous les composants du médicament

¹⁶ CSP, art. R5121-107-4, 17°

qui n'ont pas d'« action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (cf. CSP art. L.5111-1 et CSP art. L5138-2) et qui ne font pas partie de l'emballage primaire (i.e. au contact du médicament) ou secondaire sont systématiquement considérés comme des excipients, quelle que soit leur fonction.

Ensuite, ces excipients n'ont pas vocation à être neutres de toute action car leur présence dans la formulation du médicament doit être justifiée : leur tâche est de garantir l'efficacité, la qualité et/ou la sécurité du médicament, tout en restant accessoires à son action.

Les excipients peuvent avoir plusieurs fonctions, notamment :

- Intérêt dans le processus de fabrication du médicament (e.g. talc pour que les comprimés n'adhèrent pas aux poinçons de compression) ;
- Intérêt pour la stabilité du médicament (e.g. benzoate de sodium pour assurer la conservation des sirops) ;
- Intérêt pour l'adhésion du patient au traitement (e.g. colorants ou exhausteurs de goût) ;
- Intérêt pour l'action du médicament (e.g. matrices de polymères pour assurer une diffusion lente du principe actif dans l'organisme et allonger la durée d'action du médicament).

Beaucoup de ces excipients sont issus de l'industrie de chimie fine et sont additionnés au(x) principe(s) actif(s) par les usines des établissements fabricants. Ainsi, des produits chimiques qui étaient jusqu'alors soumis à la réglementation REACH (cf. chapitre dédié) se retrouvent également soumis à la réglementation sur les Excipients des médicaments et aux normes de qualité pharmaceutiques (e.g. Bonnes Pratiques de Fabrication). Cet usage pharmaceutique de substances est automatiquement présumé dès lors qu'ils sont achetés par :

- Un établissement pharmaceutique, y compris pour des médicaments destinés à l'investigation clinique ou pour des médicaments vétérinaires ;
- Une pharmacie d'officine ou hospitalière (i.e. Pharmacie à Usage Intérieur PUI) ;
- Un professionnel de santé réalisant des préparations à usage vétérinaire [78].

Pour définir l'usage pharmaceutique ou non d'une substance (qui devient alors un excipient), l'acheteur doit pouvoir justifier de l'utilisation qui sera faite de ces produits ; l'acheteur doit donc justifier sa commande auprès du vendeur.

Concernant la qualité des excipients, ceux-ci sont mentionnés dans les Lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les Bonnes Pratiques de Fabrication appropriées pour les excipients utilisés dans les médicaments à usage humain¹⁷. Le

¹⁷ Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, 06/05/2019, Chapitre II, page 152

Pharmacien Responsable qui représente le titulaire de l'AMM doit justifier du recours à chaque excipient contenu dans un médicament, et également mettre en place un système de gestion de la qualité et de la sécurité de chaque excipient, depuis sa synthèse jusqu'à son ajout dans le médicament. Cette obligation inclut notamment des éléments sur :

- La prévention de la contamination de l'excipient par des éléments biologiques (e.g. bactéries, virus, champignons, prion) ou impuretés (e.g. solvants résiduels, pesticides) ;
- La stérilité des médicaments et préparations stériles ;
- Le transport et le stockage des excipients, notamment vis-à-vis des environnements contrôlés (e.g. hygrométrie, basse température) ;
- La stabilité des produits et l'intégrité de leur conditionnement.

Chapitre III : Impact environnemental des activités de l'industrie pharmaceutique

Les préoccupations liées non seulement au réchauffement climatique, mais également à l'impact global des activités humaines sur l'environnement, sont grandissantes ; les industries doivent également mettre en œuvre des mesures de protection de l'environnement. Au-delà d'une simple politique RSE (Responsabilité Sociale des Entreprises), la maîtrise des risques liés à la consommation de matières premières et l'efflux de contaminants dans l'environnement fait partie intégrante des lois de protection de l'environnement. Ces dernières complètent les réglementations liées à la sécurité des populations et des travailleurs (e.g. réglementations REACH et Seveso) et apportant une dimension environnementale.

L'industrie pharmaceutique fait partie des plus polluantes de la planète, et pollue même plus que le secteur automobile : dans son rapport d'avril 2023, le ThinkTank *The Shift Project* estimait que le secteur de la santé générait en France près de 49 millions de tonnes de CO₂ par an, soit entre 6,6 et 10% de l'empreinte carbone du pays. [79]

Au-delà des gaz à effet de serre, l'industrie pharmaceutique rejette également beaucoup de polluants dans l'environnement, notamment en lien avec les activités pétrochimiques. Le rapport de l'OCDE de novembre 2019 sur le sujet mettait en exergue ces effluents dont les quantités augmentent, et pour lesquels les systèmes d'épuration ne sont pas adaptés, alors que la France est le plus gros consommateur de médicaments en Europe après l'Allemagne, avec des volumes de ventes estimés entre 33 et 37 milliards de dollars pour 2021 [80].

Section I : Etudes d'impact environnemental du dossier de demande d'AMM

L'évaluation de l'impact environnemental des médicaments est une considération récente et n'est apparue au sein de la réglementation européenne qu'à partir des années 90, d'abord via la Directive Européenne 93/39/CEE du 14 juin 1993 [81], puis de façon plus claire dans la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 qui amende la Directive 2001/83/CE [82]. Néanmoins ces mesures ont dû attendre décembre 2006 avec la publication par l'EMA de lignes directrices claires pour l'évaluation d'impact environnemental. Conformément au Pacte Vert pour l'Europe, l'EMA a proposé des modifications de la réglementation actuelle sur les produits de santé afin d'y inclure définitivement et en profondeur la contrainte de l'impact environnemental et des mesures de réduction de ce dernier [83] :

« [...] *les incidences des médicaments sur l'environnement doivent faire l'objet d'une attention particulière.* » [84]

L'évaluation du risque environnemental (ERE) fait partie du Module 1.6 du dossier CTD de demande d'AMM, et se définit par une procédure échelonnée par étapes : si un médicament satisfait aux conditions de la première étape, alors l'industriel s'exonère des étapes d'évaluation suivantes. Chaque étape se fonde sur le calcul de la concentration prévisionnelle dans l'environnement (*Predicted Environmental Concentration PEC*), calculée selon les données sur la persistance, le transport et la biodégradation du composé [85].

Le Comité des médicaments à usage humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use CHMP*)¹⁸ a publié des lignes directrices pour l'ERE, et définit trois phases successives [86] :

- Phase I : pré-évaluation

On évalue la PEC dans les eaux de surface à partir des données prédictives de consommation maximale du médicament par habitant, de la pénétration du marché, et de données environnementales standardisées. En dessous du seuil de 0.01 µg/L (microgramme par litre), le médicament est considéré comme ne présentant pas de risque environnemental : le demandeur d'AMM est exonéré des étapes d'évaluation suivantes, et l'ERE s'arrête à ce point. Au-delà de ce seuil, on passe à l'évaluation de Phase II A.

¹⁸ Comité de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) chargé de l'évaluation des dossiers de demandes initiales, renouvellements et variations d'AMM au niveau communautaire européen pour les produits soumis à la procédure d'AMM centralisée.

- Phase II A : évaluation

On affine le calcul de la PEC avec des données supplémentaires, et on la compare à la PNEC (*Predicted No Effect Concentration*) qui est calculée à partir de données d'études sur modèles *in vivo* et *in vitro* standardisés au sein de l'OCDE, dans les modèles des trois compartiments environnementaux : eaux de surface, eaux profondes et microorganismes.

En fonction des rapports PEC/PNEC dans ces compartiments, on considère la substance comme peu susceptible d'avoir un impact environnemental (et l'ERE s'arrête à ce point) ou on réalise une étude approfondie de Phase II B.

- Phase II B : évaluation approfondie

On réévalue le rapport PEC/PNEC dans plusieurs compartiments, avec des données d'études standardisées. En fonction des résultats, des mesures de réduction des risques doivent être mises en place par le titulaire de l'AMM.

Section II : Mesures de réduction du risque d'impact environnemental

Pour les médicaments dont les substances ont été évaluées comme présentant un risque potentiel pour l'environnement, des mesures de réduction du risque doivent être proposées par le Pharmacien Responsable au nom du demandeur d'AMM et mises en place lors de la mise sur le marché dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) à destination des professionnels de santé et dans la Notice à destination des patients :

- Une mention standardisée est obligatoire sur les notices de tous les médicaments : « *Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.* »
- Une mention standardisée est obligatoire sur les notices des médicaments radiopharmaceutiques et remplace la précédente : « *Vous n'aurez pas à conserver ce médicament. Ce médicament est conservé sous la responsabilité du spécialiste dans des locaux appropriés. Les produits radiopharmaceutiques doivent être conservés conformément à la réglementation nationale sur les matériaux radioactifs.* »

Il est à noter que ces mentions concernent également les médicaments combinés à des dispositifs médicaux (e.g. inhalateurs pour suspensions).

Des Mesures Additionnelles de Réduction du Risque (MARR) peuvent être requises après l'approbation du dossier de demande d'AMM, notamment à l'issue d'un signal recueilli par l'agence via les réseaux de vigilance. Elles visent notamment à informer les acteurs du secteur des risques et des mesures à prendre :

- Lettres aux professionnels de santé ;
- Programmes d'accès restreint et distribution conditionnelle/contrôlée ;
- Documents éducatifs et d'information pour les professionnels, les patients et leurs tiers.

Ces mesures sont mises en place par le titulaire de l'AMM et sont réalisées sous sa responsabilité, et sous le contrôle de l'ANSM qui s'assure que les mesures sont effectives et adaptées. Les documents éventuellement remis ne sont pas soumis à la réglementation sur la publicité des médicaments car leur finalité n'est pas promotionnelle, mais uniquement informative et sécuritaire.

Quelles évolutions à venir pour les contraintes environnementales sur le médicament ?

Les instances européennes se sont prononcées au cours de l'été 2023 en faveur d'une refonte de la réglementation pharmaceutique européenne, et notamment d'un renforcement des contraintes pesant sur l'industrie pharmaceutique en matière de protection de l'environnement et d'évaluation des risques. Il est néanmoins proposé que les autorités réglementaires devront assumer les coûts supplémentaires liés à cette évaluation des risques environnementaux, non seulement pour les médicaments dits « chimiques », mais également vis-à-vis de la dissémination des substances des médicaments biologiques et notamment des Organismes Génétiquement Modifiés (OGM).

Les propositions actuelles sur les modifications de la réglementation européenne mentionnent la possibilité qu'un dossier de demande d'AMM soit refusé par l'autorité compétente sur la base d'une évaluation d'impact environnemental insuffisante :

« l'évaluation des risques pour l'environnement est incomplète ou insuffisamment étayée par le demandeur ou que les risques mentionnés dans l'évaluation des risques pour l'environnement n'ont pas été suffisamment pris en compte par le demandeur » [84]

En France, des amendements au Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2024 (PLFSS 2024) proposaient que le taux de remboursement d'un médicament puisse être diminué

si « le conditionnement est « inadapté » ou générateur de déchets de soins supplémentaires, ou de gaspillage. » [87]

De plus, il devient possible pour une agence de suspendre une AMM dans le cas où un risque grave pour l'environnement est constaté. Enfin, cette obligation de surveillance des risques pour l'environnement pourrait s'ajouter aux obligations du titulaire de l'AMM : ces derniers devraient alors (au même titre que la pharmacovigilance étudie l'évolution du rapport bénéfice/risque pour le patient après l'obtention de l'AMM) veiller à la surveillance et à la réévaluation régulière de l'impact environnemental du médicament. Il est prévu que ces exigences environnementales s'appliquent également aux médicaments disposant d'une autorisation temporaire de mise sur le marché d'urgence pour faire face à un problème grave de santé publique. S'il n'est pas possible pour un demandeur d'AMM de fournir des études complètes d'impact environnemental, des conditions pourraient fixer une obligation à réaliser ou achever de telles études afin de garantir une utilisation respectueuse de l'environnement.

En ce qui concerne les médicaments sans AMM utilisés dans le cadre d'essais cliniques, les Etats Membres devraient également mettre en place des systèmes de compensation des dommages occasionnés à l'environnement si des dommages devaient être constatés par les autorités ou au cours d'un contentieux.

Ce nouveau règlement a pour but à la fois d'harmoniser les Règlements et Directives Européens qui se sont multipliés depuis l'adoption de la Directive 2001/83 le 6 novembre 2001, mais également de renforcer les mesures de protection des populations. Enfin, elle renforce les mesures de protection de l'environnement.

Ce dernier point est le plus marquant, en ce qu'il élève les mesures d'impact environnemental des produits de santé (et plus particulièrement des médicaments) au même niveau que les dispositions relatives à la sécurité, à l'efficacité et à la qualité.

Des dispositions particulières sont prévues notamment pour les médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM) ; entre autres, les Etats Membres devront mettre en œuvre des mesures afin de limiter les conséquences négatives sur l'environnement à la suite d'une dissémination d'OGM en son sein. De plus, le dossier de demande d'autorisation sur le marché devra comporter une évaluation complète des risques liés à l'utilisation de médicaments à base d'OGM, notamment sur l'environnement, la santé animale et la santé humaine, ainsi que les l'exposition et la caractérisation de ces risques.

Les demandeurs devront proposer et mettre en œuvre des stratégies de réduction des risques basées sur les résultats de ces études, afin de faire face aux risques identifiés et, le cas échéant, appliquer des « *mesures de confinement spécifiques pour limiter le contact avec le médicament.* » [84].

Ces dossiers d'évaluation d'impact des risques environnementaux et des mesures d'atténuation feront partie intégrante de l'évaluation par l'EMA et les agences nationales des Etats Membres. Si besoin, l'autorité pourra faire appel à des organismes indépendants et à des comités experts pour fonder son Avis/sa Décision.

Les agences pourront également demander au fabricant du médicament de se soumettre à une inspection (y compris sans préavis), afin de s'assurer que les sites de fabrication se conforment aux exigences réglementaires, notamment en matière d'impact environnemental et de mise en pratique des mesures de réduction des risques. Ces inspections feraient partie intégrante du processus de certification des organismes de fabrication des médicaments.

Ensuite, il pourrait être de la responsabilité du titulaire de l'AMM de fournir de manière régulière des données d'étude actualisées sur l'impact environnemental du médicament, et de l'évolution de ce profil de sécurité au regard des nouvelles données et « *y compris la résistance aux antimicrobiens* » [84] ; cette réévaluation a, entre autres, vocation à anticiper l'émergence de résistance aux antibiotiques et maintenir un haut niveau de protection des populations face aux agents infectieux multi-résistants. On pourrait ainsi assister à l'avènement de la mise en œuvre de l'éco-vigilance¹⁹ au sein des vigilances dans le domaine des produits de la santé.

D'un point de vue réglementaire, les propositions du Parlement Européen prévoient également qu'un dossier de demande d'AMM d'un médicament puisse être rejeté sur le fondement que « *l'évaluation des risques pour l'environnement est incomplète ou insuffisamment étayée par le demandeur ou que les risques mentionnés dans l'évaluation des risques pour l'environnement n'ont pas été suffisamment pris en compte par le demandeur ;* » [84]. Si les données d'impact environnemental sont considérées comme insuffisantes mais que le médicament candidat répond à une demande urgente de protection des populations ou de la santé publique, il est possible pour l'Agence d'attribuer une autorisation temporaire de mise sur le marché d'urgence : le demandeur qui obtient cette AMM conditionnelle s'engage à achever ou réaliser des études suffisantes, dans un temps imparti, et à en fournir les données et les conclusions à l'Agence afin de garantir son utilisation sûre, ou d'en réduire au maximum l'impact environnemental (ou l'impact sur la population via l'environnement).

¹⁹ Surveillance organisée des risques de toute nature résultant des activités anthropiques ou de phénomènes naturels, affectant à court et long termes les écosystèmes et les processus écologiques fondamentaux[88].

Pour les médicaments disposant d'une AMM octroyée par procédure centralisée, l'EMA publie et maintient à jour un rapport européen public d'évaluation (*European Public Assessment Report* EPAR) qui reprend toutes les données destinées au public (patients et professionnels de santé) afin d'assurer le partage d'informations, en application de l'article 13(3) du Règlement Européen 726/2004. Les propositions du Parlement Européen prévoient que les EPAR publiés puissent également présenter un « *résumé des études d'évaluation des risques pour l'environnement et de leurs résultats, soumis par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que l'évaluation faite par l'Agence des risques pour l'environnement* » [84]. L'impact environnemental ferait alors partie des informations publiques sur le médicament autorisé via procédure centralisée, et ces informations pourraient être utilisées pour modifier le profil de sécurité d'un médicament.

Cet argument environnemental devient également une raison valable pour le titulaire de l'AMM de demander le non-renouvellement ou le retrait d'une AMM : au même titre qu'un défaut de qualité, de sécurité ou d'efficacité du médicament, le « *risque grave pour l'environnement ou pour la santé publique par l'intermédiaire de l'environnement* » [84] devient une raison suffisante pour suspendre ou retirer une AMM.

Les mesures d'urgence de protection de l'environnement (e.g. la suspension d'urgence de l'AMM d'un médicament suspecté d'avoir un impact grave sur l'environnement) pourraient également être prises par les Etats Membres de l'Union Européenne, de leur propre initiative ou sur recommandation de la Commission Européenne. Lorsqu'un Etat Membre prendrait une de ces mesures de sa propre initiative, il devrait en informer l'EMA, qui transmettrait alors l'information aux autres Etats Membres. Après consultation de l'EMA, la Commission pourrait par la suite, à des fins conservatoires et en attendant l'obtention de données d'impact environnemental complémentaires, décider d'étendre ces mesures à tous les Etats Membres.

Les propositions de la Commission Européenne prévoient enfin la mise en place par l'EMA d'un « *Portail web européen sur les médicaments et registre des études d'évaluation des risques pour l'environnement* » [84]. Ce portail serait construit en collaboration avec les Etats Membres de l'Union Européenne et leurs agences sanitaires respectives. Il aurait pour but de centraliser les données de sécurité, de pharmacovigilance et d'impact environnemental des médicaments disposant d'AMM au sein de l'UE. De nombreuses données administratives et réglementaires y seraient conservées à des fins de méta-analyse, dont entre autres :

- Les ordres du jour et les procès-verbaux des comités d'évaluation en matière de pharmacovigilance ;

- Les protocoles et résumés publics des résultats des études de sécurité menées après l'attribution d'une AMM à un médicament ;
- Les données recueillies par l'EMA dans le cadre de l'évaluation des données de sécurité, de qualité, d'efficacité et d'impact environnemental des médicaments enregistrés par procédure centralisée.

En ce qui concerne les essais cliniques, les Évaluations des Risques pour l'Environnement (ERE) feraient partie intégrante des demandes d'autorisation d'essais cliniques réalisés sur la nouvelle plateforme CTIS, dans la continuité de la mise en œuvre progressive du nouveau Règlement Européen n°536/2014 sur les essais cliniques.

Chapitre IV : Bonnes Pratiques de Fabrication

Section I : Présentation et historique

Apparues à la fin des années 70, les Bonnes Pratiques découlent directement de la notion d'assurance qualité qui fait partie des opérations pharmaceutiques sous la responsabilité du Pharmacien Responsable. Rédigées par la Commission Européenne puis traduites et adaptées par l'ANSM, elles se déclinent notamment sur le sujet de la fabrication des médicaments dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Elles sont rédigées et appliquées en accord avec les recommandations du Conseil International d'Harmonisation (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*).

Les BPF se présentent en quatre Parties :

- Partie I : Les BPF pour les médicaments à usage humain. Ces dispositions définissent les grandes lignes de la gestion du risque (issue de l'ICH Q9) et décrivent le système de qualité pharmaceutique (issu de l'ICH Q10) qui doit être en œuvre au sein des établissements ;
- Partie II : Les BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières. Cette partie s'impose principalement aux éléments considérés comme les cinq variables de la qualité de fabrication, dits « 5 M » : Matériaux, Méthodes, Main d'œuvre, Matières, Milieu. Au fur et à mesure des versions, cette Partie s'est étoffée pour intégrer des éléments variés, notamment relatifs au stockage, aux contrôles, et au système de réclamation qualité et de rappels de lots ;
- Partie III : Les documents relatif aux BPF. Le système qualité au sein d'un établissement fabricant est fondé sur une documentation exhaustive qui décrit toutes les opérations

réalisées, et la méthodologie basée sur le risque mise en œuvre. Issu directement des ICH Q9 et Q10, le système de qualité pharmaceutique est l'implication directe de la responsabilité de la direction de l'établissement fabricant, et donc du Pharmacien Responsable ;

- Partie IV : Les BPF pour les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI). Les dispositions de cette Partie sont adaptées aux nouvelles méthodes nécessaires à la fabrication des médicaments innovants, majoritairement issus du génie génétique.

Enfin, ces quatre Parties sont complétées d'Annexes (ou Lignes Directrices) orientées sur des thèmes, des sujets ou des types de médicaments spécifiques (e.g. Ligne Directrice 1 sur la fabrication des médicaments stériles, ou Annexe 16 sur la certification par une personne qualifiée et libération des lots).

Section II : Opérations de contrôles, libération des lots et responsabilité pharmaceutique

La fabrication des médicaments est réalisée par lots. La taille des lots est fixée dans le dossier d'AMM et fait donc l'objet d'une évaluation et d'une autorisation dans le cadre de l'obtention de l'AMM. Chaque lot est suivi par un Dossier de Lot, qui reprend l'intégralité des informations en lien avec un lot fabriqué :

- Sur les matières premières utilisées et les articles de conditionnement : numéros de lots, fournisseurs, opérations réalisées (e.g. pesées, inspections visuelles et qualitatives) ;
- Sur les équipements : bilans signés des opérations de nettoyage et de maintenance par les opérateurs du site de fabrication ;
- Sur l'environnement : relevés environnementaux (e.g. température, hygrométrie) ;
- Sur la main d'œuvre : liste des opérateurs ayant participé et détail des tâches de chacun ;
- Sur les méthodes : le procédé de fabrication est précisément décrit dans le module 3.2.P du dossier CTD. Sa mise en œuvre à chaque étape est précisément décrite dans sa théorie (ce qui doit être fait) et dans son exécution (ce qui a été fait).

Tout au long du processus de fabrication, des contrôles sont réalisés et leurs résultats sont portés au dossier de lot.

Enfin, des essais sont réalisés sur un échantillon de produit fini du lot en question qui est mis en quarantaine. Les résultats de ces essais doivent être compris dans des limites de spécifications qui sont également décrites dans le module 3 (Qualité) du dossier CTD.

La description des opérations réalisées, les résultats des essais en cours de production et les résultats des tests sur les échantillons de produit fini sont compilés dans le dossier de lot qui est alors revu par le Pharmacien libérateur (i.e. Pharmacien Responsable ou Délégué qui réalise la revue de dossier de lot). Ce dernier va s'assurer que les procédures de fabrication et de contrôle sont conformes aux procédures écrites, et que les résultats des essais en cours et finaux sont cohérents avec les limites définies dans l'AMM. En fonction des résultats, le Pharmacien procède ou non à la libération du lot, c'est-à-dire à la sortie de quarantaine du lot de produit fini, en vue de sa distribution et de sa vente. Le pharmacien qui libère un lot signe le dossier de lot correspondant, et engage ainsi sa responsabilité de mettre sur le marché des produits répondant aux normes de qualité telles que décrites dans les BPF et dans le dossier d'AMM.

Seconde partie : le Pharmacien Responsable des établissements exploitants

Chapitre I : Statut d'établissement pharmaceutique et rôles des Pharmaciens

L'établissement pharmaceutique exploitant se livre aux opérations suivantes :

- Stockage, vente en gros ou cession à titre gratuit, c'est-à-dire qu'il réalise une opération commerciale de l'exploitation d'une AMM d'un médicament (à titre onéreux ou gracieux). Les médicaments dont l'usage est encadré par des procédures d'accès anticipé (accès compassionnel, accès précoce) sont également concernés ;
- Publicité et information, c'est-à-dire la communication externe qui vise à informer le public ou les professionnels de santé sur un médicament, que ce soit dans un but d'amélioration des pratiques et de bon usage, ou dans un but commercial d'augmentation des parts de marché ;
- Pharmacovigilance, suivi et retrait des lots, c'est-à-dire des opérations visant à assurer la qualité et la sécurité du médicament après sa mise sur le marché.

Les établissements exploitants sont généralement les titulaires des AMM des médicaments qu'ils exploitent, même s'il est possible qu'une AMM soit détenue par un établissement titulaire qui en confie l'exploitation à un établissement tiers. C'est souvent le cas pour les médicaments développés conjointement entre plusieurs laboratoires, ou en partenariat entre un établissement pharmaceutique et une structure de recherche (e.g. partenariat historique entre les laboratoires Sanofi-aventis et l'institut de recherche Pasteur).

Comme pour tous les autres établissements pharmaceutiques, les opérations réalisées au sein d'un établissement exploitant sont sous le contrôle et sous la responsabilité du Pharmacien Responsable, assisté si besoin de Pharmaciens Délégués ou Adjoints. Le PR Exploitant est ainsi le point de contact privilégié avec les autorités de santé (notamment l'ANSM) en ce qui concerne l'exploitation des AMM.

Chapitre II : Systèmes de pharmacovigilance et alertes qualité

La Pharmacovigilance est un domaine de l'exercice pharmaceutique exploitant qui consiste au signalement des effets indésirables dus à un médicament, ainsi qu'à l'exploitation de ces informations (dits « signaux ») dans un but de prévention ou de réduction des risques pour la sécurité des patients tout au long du cycle de vie du médicament [89]. La Pharmacovigilance est mise en place par les établissements exploitants pour tous les médicaments dont ils sont titulaires de l'AMM, ainsi que les produits sous investigation clinique et les médicaments en accès précoce ou compassionnel. Elle s'organise sous la forme d'un système organisé qui doit permettre un signalement des effets indésirables, leur traitement, et éventuellement leur déclaration auprès des autorités.

A ces fins, l'ANSM édite un guide sous la forme des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance [90]. De plus, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV, rattachés à l'ANSM) créent un maillage sur le territoire français pour augmenter la proximité entre les acteurs du système de pharmacovigilance : autorités de santé, industriels, centres hospitaliers publics et privés, professionnels de santé et patients.

Au niveau européen, l'EMA a mis en place une base de données commune à la communauté européenne pour centraliser les données de PV et ainsi améliorer leur traitement. Un comité rattaché à l'EMA, le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), ré-évalue régulièrement les profils de sécurité des produits commercialisés en Europe au regard des nouvelles données collectées en temps réel et des Rapports Périodiques Actualisés de Sécurité (*Periodic Safety Update Report* (PSUR)) publiés par les exploitants.

Les agences nationales et supranationales collaborent également entre elles, notamment via l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), pour l'investigation à grande échelle des signaux de PV.

Le titulaire (et l'exploitant) de l'AMM ont un rôle clé dans le système de PV, notamment en faisant remonter aux autorités les signaux de PV qui leur sont présentés. Ces activités des établissements pharmaceutiques en matière de PV sont sous la responsabilité du Pharmacien

Responsable, qui prend alors également le titre de Personne Qualifiée Responsable en Matière de Pharmacovigilance (*Qualified Person responsible for Pharmacovigilance* (QPPV)). Ce titre peut également être attribué à un employé distinct du PR, qui peut être médecin ou pharmacien. De la même manière que pour le PR, la nomination de la QPPV doit être déclarée en ligne au Directeur Général de l'ANSM via la plateforme de démarches simplifiées.

Au sens de l'article R.5121-164 du CSP, la QPPV dispose de plusieurs missions au sein de l'établissement, notamment :

- La mise en place et gestion du système de PV ;
- La surveillance sur le territoire national ;
- La maîtrise du système de PV ;
- Le respect des obligations qui lui incombent, notamment :
 - o La déclaration des effets indésirables et production des PSUR auprès des autorités ;
 - o La mise en place et mise en œuvre d'un système de gestion des risques, et surveillance des résultats produits ;
 - o La réalisation et le suivi des études de sécurité post-AMM telles qu'imposées par l'ANSM.

En conformité avec le module VI des Bonnes Pratiques de PV, l'exploitant/le titulaire (via la QPPV ou le PR le cas échéant) doit enregistrer et traiter informatiquement tous les effets indésirables survenus dans le cadre de l'utilisation d'un médicament dont il est détenteur de l'AMM, quelle que soit l'origine de la déclaration (patient, professionnel de santé, tiers) y compris lors des études cliniques réalisées post-AMM. A la suite de leur enregistrement, l'établissement procède à l'analyse d'imputabilité entre le médicament concerné et l'effet indésirable déclaré. Il doit également assurer la traçabilité et la durabilité des données et des traitements réalisés, afin notamment de garantir la qualité du système de PV mis en œuvre. Enfin, il constitue une base de données de PV qui permet de centraliser les déclarations : les données ainsi collectées sont analysées régulièrement au regard de l'état actuel des connaissances scientifiques, de la bibliographie, de l'état de l'art, et des demandes éventuelles des autorités compétentes dans le but de générer de nouvelles données sur la sécurité du médicament.

Afin de synthétiser les nouvelles données acquises par l'exploitant/le titulaire, celui-ci transmet, sous la responsabilité de la QPPV (ou du PR le cas échéant), à l'EMA les PSUR qu'il rédige périodiquement. Ces derniers synthétisent les informations essentielles du médicament, et ont pour but de dresser un état actuel des connaissances en matière de sécurité d'utilisation et d'effets indésirables pour un médicament donné, et ainsi mettre en lumière d'éventuels nouveaux effets

indésirables ou risques pour la santé qui n'auraient pas été détectés lors des études pré-AMM (études pré-cliniques de phase II et cliniques de phase III).

Chapitre III : Publicité médicale et relations avec le Patient

Les activités de publicité du médicament permettent d'informer aussi bien le patient que les professionnels de santé sur les produits proposés par un laboratoire exploitant. Cette publicité est définie comme :

« toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments [...] » [91]

Même si les produits de santé revêtent un caractère particulier indéniable par leur utilité de santé publique et individuelle, il est difficile de séparer leur nature commerciale. Cette notion marchande est d'autant plus importante dans un pays tel que la France où le prix (et donc la rémunération liée) des médicaments est strictement encadrée par la Commission de la Transparence de la HAS, et où cette dépense fait souvent l'objet d'un remboursement par l'Assurance Maladie, déplaçant ainsi une activité de soin individuelle vers une logique de dépenses à visée de protection de la santé publique.

Ce caractère commercial implique légitimement que la publicité qui en est faite soit exacte et ne comporte pas d'informations trompeuses ; en tant que produit de consommation, cette notion s'applique également aux médicaments via le Code de la Consommation [92] et s'inscrit dans une logique d'information loyale par le vendeur au consommateur. Ainsi, le caractère déloyal des publicités relève principalement de la répression des fraudes et entre donc dans le champ de compétences de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF).

Néanmoins, la dimension de protection de santé individuelle (pour le patient qui se soigne) et publique (pour la société qui prend soin de ses citoyens) implique un contrôle plus poussé que la simple exactitude des informations.

La complexité des thématiques en jeu dans le domaine de la santé (e.g. médecine, pharmacie, stratégies de soin, rapport bénéfice/risque) crée un décalage entre les connaissances entre les acteurs privés du secteur (e.g. médecins, pharmaciens, industriels) et le consommateur

raisonnablement informé. Cette asymétrie dans la relation « soigneur/soigné » crée une faiblesse pour le patient, impliquant l'apparition d'un risque pour ce dernier.

Puisque les réclames publicitaires ont vocation à être diffusées au plus grand nombre, alors le défaut d'information des patients crée un risque pour la santé publique : ce risque est minimisé par l'implication des autorités de santé, en l'espèce par l'ANSM (ou par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) pour les médicaments vétérinaires).

Quel que soit le médicament à usage humain impliqué, l'intégralité des documents promotionnels (qu'ils soient destinés aux patients ou aux professionnels de santé) est soumise à un contrôle préalable par l'ANSM. Ce contrôle donne lieu à la délivrance d'une autorisation, dite « Visa de publicité » ; son but est d'assurer que les supports promotionnels, quelle que soit leur forme, sont en accord avec les recommandations des autorités, avec les programmes de santé publique et avec l'état actuel des connaissances sur le médicament.

L'ANSM fonde sa doctrine de décision sur les critères énoncés dans le Code de la Santé Publique [93] :

- Le respect du contenu de l'AMM et des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur les stratégies de traitement ;
- La représentation objective du médicament et sa vocation à privilégier son bon usage ;
- L'absence d'atteinte à la sauvegarde de la santé publique ou de représentation trompeuse [94]. Ce dernier critère peut s'évaluer conjointement avec la DGCCRF qui possède des compétences en matière de pratiques publicitaires trompeuses et/ou frauduleuses.

Pour les médicaments dont le rapport bénéfice/risque est en cours de réévaluation, la publicité est interdite, et les Visas préalablement accordés sont automatiquement suspendus [95].

En fonction de leur destinataire, on définit deux types de Publicité, et donc deux types de Visas :

- Pour la publicité à destination des professionnels de santé, on parle de Visa Publicité Médicale (Visa PM), d'une durée de validité de deux années ;
- Pour la publicité à destination du grand public (i.e. des patients/consommateurs), on parle de Visa Grand Public (Visa GP), d'une validité de validité de deux années.

Section I : Publicité auprès des Professionnels de Santé : le visa Publicité Médicale

La publicité médicale a vocation à être dispensée aux professionnels de santé par les Visiteurs Médicaux (VM), en s'appuyant sur une plaquette qui reprend les informations essentielles du produit qui est présenté. Ces VM ne sont en revanche pas chargés d'établir des bons de commande ou de participer à des opérations commerciales. De plus, les visiteurs médicaux doivent collecter les informations sur les évènements indésirables dont le professionnel de santé pourrait avoir eu connaissance.

Les pratiques des visiteurs médicaux sont encadrées par la « charte de l'information par démarchage ou prospection visant la promotion des médicaments », dite « charte de l'information promotionnelle » et rédigée conjointement par le Leem et le CEPS.

La pratique courante de la visite médicale fait l'objet d'une mesure et d'une évaluation régulière par l'Observatoire national de l'information promotionnelle ; ce dernier a été créé en octobre 2014 à l'occasion de la refonte de la « charte de la visite médicale » de la même année. Cette structure assure la traçabilité et la qualité de l'information promotionnelle dispensée par les visiteurs médicaux de chaque entreprise et peut, via un tiers de confiance, effectuer des signalements au Leem et au CEPS des éventuels écarts dont elle pourrait avoir connaissance. En revanche, les opérations de certification et d'audit restent de la compétence de la Haute Autorité de Santé (HAS) dont elles sont la mission.

Les visiteurs médicaux ont également un rôle dans le respect des règles de prescription des médicaments : lorsque le CEPS constate, notamment via les réseaux de pharmacovigilance, une augmentation de l'usage d'un médicament en dehors du cadre des indications approuvées de son AMM, il peut alors demander à une (ou plusieurs) entreprise(s) de s'engager à modifier l'information promotionnelle dispensée aux professionnels de santé pour y inclure des informations et des rappels sur le cadre de prescription et de bon usage des médicaments [96]. Si le CEPS constate un manquement d'une société à ces engagements, il peut alors prononcer à son encontre une sanction financière pouvant atteindre 10% du chiffre d'affaires national des 12 derniers mois d'exploitation du(des) médicament(s) dont l'engagement a fait l'objet. Cette amende est versée au bénéfice de l'Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM) [97] et est reconductible chaque année dans les mêmes conditions tant que le manquement persiste.

Le Pharmacien Responsable de l'établissement exploitant est responsable de la préparation, la soumission et la validation par les autorités de santé des matériels promotionnels qui seront

utilisés. Le but est d'harmoniser les orientations marketing de la société pour les accorder avec les règles édictées par l'ANSM. A ces fins, l'ANSM édite et maintient à jour des Recommandations sur la publicité médicale selon les sujets, thématiques, voire classes thérapeutiques dont la publicité fait l'objet, comme par exemple :

- Recommandations relatives à des classes thérapeutiques à risque : en raison des risques liés à leur usage ou à leur mésusage, certaines classes thérapeutiques font l'objet de recommandations particulières, e.g. :
 - Pour les contraceptifs hormonaux combinés [98] : il est important de rappeler aux prescripteurs les risques thromboemboliques afférents aux oestroprogestatifs. Un document d'aide à la prescription a donc été rédigé, et son existence doit être systématiquement rappelée [99] ;
 - Pour les antibiotiques [100], afin de limiter leur sur-prescription et de garantir leur usage raisonné, les documents promotionnels à destination des professionnels de santé doivent porter la mention obligatoire :
« Toute prescription d'antibiotique a un impact sur les résistances bactériennes. Elle doit être justifiée ».
- Recommandations relatives aux médicaments génériques et à la substitution : les publicités concernant des médicaments génériques doivent mentionner le groupe générique auquel il appartient :
« Cette spécialité est un générique de [...] », ainsi que la possibilité de substitution
« Médicament inscrit au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant. » [101]

Afin d'assurer un taux de substitution élevé, et donc assurer la maîtrise des dépenses et l'équilibre des comptes de la sécurité sociale, des mesures ont été mises en place pour empêcher les exploitants de médicaments princeps d'argumenter sur la qualité des médicaments génériques. Ainsi, il n'est pas possible d'arguer des différences pharmacologiques entre génériques, ou entre générique et princeps [102]. De la même manière, il n'est pas possible pour un exploitant génériqueur de mettre en avant des similarités de qualité ou de méthodes de fabrication par rapport à la spécialité princeps. Ces mesures évitent que le professionnel de santé ne soit conduit à prescrire une spécialité plutôt qu'une autre pour des raisons concurrentielles.

Quid de la nature des informations dispensées par les visiteurs médicaux ?

Les documents présentés par les visiteurs médicaux aux professionnels de santé sont élaborés sous le contrôle du Pharmacien Responsable et font l'objet d'une validation a priori par l'ANSM sous la forme de l'émission d'un visa numéroté et d'une durée de validité limitée.

Lorsqu'ils sont rédigés, ces supports ne doivent reprendre que les informations dont les sources sont considérées comme fiables et pertinentes, notamment :

- Les informations contenues dans les documents d'information produit :
 - o Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ;
 - o Etiquetage ;
 - o Notice.
- Les Avis et Recommandations des autorités de santé et conseils scientifiques, e.g. :
 - o Avis de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS ;
 - o Recommandations vaccinales de la HAS ;
 - o Mesures de réduction des risques adoptées par l'ANSM dans le cadre de prescription des médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE).

Ces informations doivent être maintenues à jour et tenir compte des évolutions de l'état de l'art, des connaissances scientifiques et des recommandations des autorités sanitaires, notamment au regard des résultats des études post-AMM menées par l'industriel ou de l'évaluation des signaux de PV par le PRAC au niveau communautaire. Les visiteurs médicaux doivent également signaler aux professionnels de santé qu'ils rencontrent qu'une étude clinique présentée a été retenue dans le dossier d'évaluation par la CT de la HAS ou dans le dossier d'AMM par l'ANSM [103].

La publicité comparative entre dans le cadre de la concurrence entre entreprises qui exploitent des médicaments similaires ou dont les finalités thérapeutiques sont proches : lorsque des spécialités pharmaceutiques entrent dans le cadre d'une même stratégie thérapeutique (définie par la CT de la HAS), alors la publicité comparative doit obligatoirement les comparer sur la base de critères objectifs, comparables, vérifiables et pertinents dans la prise en charge et dont le prix peut faire partie. Les pratiques trompeuses, visant à discréditer un concurrent ou à tirer profit de la notoriété d'un établissement pharmaceutique sont sévèrement sanctionnées par les autorités dans le cadre de leur mission de surveillance des pratiques.

Section II : Publicité auprès des Patients : le visa Publicité Grand Public

Les règles de publicité auprès des patients s'évaluent selon l'interprétation qu'une personne normalement avertie pourrait en avoir : les informations que la publicité GP contient doit être loyale, exacte, et ne pas induire le consommateur en erreur.

Là encore, l'ANSM édite des lignes directrices thématiques afin d'aider les exploitants à respecter la doctrine sur la publicité GP. La publicité GP n'est possible que pour les médicaments qui ne font pas l'objet d'une prescription médicale, afin de ne pas inciter les patients à consommer des médicaments dont l'utilisation doit être encadrée par un professionnel de santé. De la même manière, un médicament (délivré avec ou sans ordonnance) ne peut pas faire l'objet d'une publicité GP s'il est inscrit sur l'une des listes de prises en charge par la sécurité sociale (i.e. liste des médicaments remboursables, médicaments délivrés en sus ou en rétrocession). Cette restriction s'applique afin de limiter le nombre de prescriptions remboursables, et donc éviter d'impacter négativement les comptes de la sécurité sociale [104]. Ce dernier principe trouve une exception pour deux types de produits [105] :

- Les vaccins, à la condition :
 - Qu'ils figurent sur une liste établie par arrêté du ministre en charge de la santé, après Avis de la HAS, et ce pour des motifs de sauvegarde de la santé publique ;
 - Que ces campagnes soient accompagnées des mentions minimales obligatoires et conformes à l'Avis émis par la HAS.
- Les produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac [106].

La publicité GP ne peut mentionner que des médicaments ayant obtenu une AMM en France : pour les médicaments en cours de développement, il est néanmoins possible de les mentionner dans des campagnes de publicité institutionnelle.

Section III : Publicité institutionnelle

La publicité institutionnelle désigne la communication publique réalisée par un établissement pharmaceutique qui vise à promouvoir l'entreprise dans son fonctionnement, ses résultats et sa présence sur un marché ; ce type de publicité ne fait pas l'objet d'un contrôle par les

autorités de santé [107]. Les médicaments peuvent être évoqués si l'information dispensée n'a pas de vocation commerciale ou promotionnelle, mais uniquement informative. Ne peuvent ainsi être mentionnés que le nom de la spécialité, sa classe thérapeutique ou sa dénomination commune internationale ; toute autre information sur le médicament est réputée être de nature promotionnelle et ne peut donc pas être incluse dans une publicité institutionnelle. La publicité institutionnelle ne peut également pas mentionner les bénéfices thérapeutiques d'un médicament pour établir une communication comparative, mais elle peut en revanche évoquer une hiérarchie par rapport à la concurrence en se basant sur des résultats financiers (e.g. chiffre d'affaire) ou des parts de marchés [108]. Ce type de publicité n'est pas strictement sous la responsabilité du PR, mais ce dernier doit s'assurer que la publicité institutionnelle diffusée par l'établissement respecte strictement les règles de l'ANSM qui s'y appliquent, afin de ne pas risquer qu'elle soit re-qualifiée en publicité sur un médicament et n'expose le laboratoire à des sanctions.

Conclusion

Même si la France n'est pas le seul pays à limiter l'accès au rôle de Personne Qualifiée, elle est le seul pays à le réserver aux seuls Docteurs en Pharmacie. Cette particularité historique s'est confirmée par la suite avec les nombreux scandales sanitaires qui ont eu lieu lors de la grande expansion de l'industrie pharmaceutique lors du XXème siècle et qui ont mis en lumière la nécessité absolue de la responsabilisation du secteur par la désignation d'un Pharmacien Responsable. Avec les évolutions constantes des réglementations applicables, notamment au secteur du médicament, le rôle de Pharmacien Responsable s'est structuré pour assurer un niveau élevé de qualité et de sécurité du médicament en France. Cette figure centrale assure le respect des normes et de la réglementation, mais représente également la caution morale et la figure de sauvegarde de l'éthique des activités pharmaceutiques réalisées au sein des laboratoires qui officient sur le territoire français.

Les évolutions prévues de la réglementation pharmaceutique laissent entrevoir un renforcement des obligations vis-à-vis de l'impact environnemental du secteur du médicament ; de plus, la jurisprudence et les affaires présentées devant les tribunaux ouvrent la voie à des responsabilités civiles partagées lorsque des instances publiques ont, par leur approbation ou leur silence, permis des atteintes à la santé publique ou la sécurité des patients.

Bibliographie

- [1] « Marché français » Fiche thématique, Leem, 23 janvier 2023.
- [2] L. Irissou, « Les apothicaires et les épiciers à Paris avant la loi de germinal : F. Champion, Les relations entre les apothicaires et les épiciers depuis les origines jusqu'à la loi de germinal », *Rev. Hist. Pharm.*, vol. 39, n° 130, p. 217-217, 1951.
- [3] « Article 1832 - Code civil - Légifrance ». Consulté le: 20 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006444041
- [4] « Article L210-6 - Code de commerce - Légifrance ». Consulté le: 20 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006222358
- [5] « Article L5124-7 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 20 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024040276
- [6] « Article 1833 - Code civil - Légifrance ». Consulté le: 20 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038589931
- [7] « Article L5311-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 20 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046126182
- [8] « Article R5124-2 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 20 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032481760/2016-08-05
- [9] M.-D. Campion, « Les résonances actuelles de la loi de Germinal. Monopole pharmaceutique et exercice illégal de la pharmacie », *Rev. Hist. Pharm.*, vol. 91, n° 339, p. 395-406, 2003, doi: 10.3406/pharm.2003.6296.
- [10] « Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 20 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
- [11] « Pharmacopée française : préambule », ANSM, 2012.
- [12] « Magazine Repères édité par l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), n°51, Novembre 2021, Pages 10 à 15, ISSN : 2103-3811 et 2491-8776 ». Consulté le: 20 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.irsn.fr/sites/default/files/2023-02/IRSN_magazine-reperes51-202111.pdf
- [13] « Accès précoce à un médicament », Fiche thématique, Haute Autorité de Santé, 27 novembre 2023

- [14] DGOS ; DGS, « Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle », Ministère de la Santé et de la Prévention. Consulté le: 5 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
- [15] DGS_Céline.M et DGS_Céline.M, « FAQ - La sérialisation en officine », Ministère de la Santé et de la Prévention. Consulté le: 5 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/faq-la-serialisation-en-officine>
- [16] « Dépositaires », France MVO - Sérialisation. Consulté le: 21 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.france-mvo.fr/depositaires/>
- [17] « Article L3135-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 20 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046126044
- [18] « Rapport d'information sénatorial n°388 par M. Jean-Jacques JÉGOU, Annexe au procès-verbal du 6 mai 2009 ». Consulté le: 1 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r08-388/r08-3881.pdf>
- [19] « Etablissement pharmaceutique ». Fiche thématique, Santé Publique France, 6 juillet 2019.
- [20] « Article L5124-3 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 20 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104764
- [21] « Fiches techniques d'aide à la constitution des dossiers », ANSM. Consulté le: 21 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/fiches-techniques-daide-a-la-constitution-des-dossiers>
- [22] « Article R5124-10 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 21 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043544670
- [23] « Notice explicative : Utilisation de l'application demarches-simplifiees.fr », ANSM, Février 2023.
- [24] « Article L5124-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 21 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028655444

- [25] « Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 4 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029719721/2012-11-28
- [26] « Décision du 1er octobre 2019 du Directeur Général de l'ANSM relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques.pdf ».
- [27] Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
- [28] Versions consolidées du traité sur l'Union européenne et du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne Traité sur l'Union européenne (version consolidée) Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (version consolidée) Protocoles Annexes du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne Déclarations annexées à l'acte final de la Conférence intergouvernementale qui a adopté le traité de Lisbonne signé le 13 décembre 2007 Tableaux de correspondance. 2016. Consulté le: 5 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A12016ME%2FTXT>
- [29] « Article R5124-24 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 21 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032481626
- [30] « Article R5124-20 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 21 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038446086
- [31] « Article R5124-32 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 21 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915119
- [32] « Article R5124-36 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 21 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038446019/2023-09-21
- [33] G. Guttierrez, « Rôle et responsabilité du pharmacien responsable en France vs qualified person en 2021 », p. 193, sept. 2022.
- [34] Cour de Cassation, Chambre civile 1, du 8 avril 1986, 84-11.443, Publié au bulletin. Consulté le: 7 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/juri/id/JURITEXT000007016308>
- [35] « Levothyrox : changement de formule et de couleurs des boîtes et blisters, Questions/Réponses, ANSM, Version 2, Mise à jour de Août 2017 ». Consulté le: 22

- septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/01/qr-levothyrox-2017-v3-aout-2017.pdf>
- [36] « Levothyrox Vrai ? Faux ? Merck répond., communication publique des laboratoires Merck, 27 avril 2022 ». Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.merckgroup.com/fr-fr/levothyrox/Levothyrox-Vrai-Faux-Merck-22052022.pdf>
- [37] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), « Levothyroxine tablets 12.5 mcg, 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 100 mcg and 200 mcg (and additional strengths within the range) product-specific bioequivalence guidance », déc. 2020.
- [38] « Décision - Pourvoi n°20-19.786 | Cour de cassation ». Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.courdecassation.fr/decision/62318cc3bbb52634840950d1>
- [39] « Levothyrox : après le laboratoire Merck, l'Agence du médicament mise en examen pour tromperie », Ouest-France.fr. Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sante/medicaments/levothyrox-apres-le-laboratoire-merck-l-agence-du-medicament-mise-en-examen-pour-tromperie-7ab8d795-4bb9-4ef8-9ba9-2e7c4ab786e9>
- [40] « Actualité - Levothyrox - Communiqué », ANSM. Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/levothyrox-communique>
- [41] « Article L441-1 - Code de la consommation - Légifrance ». Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032225327
- [42] World Health Organization, WHO global surveillance and monitoring system for substandard and falsified medical products. Geneva: World Health Organization, 2017. Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/326708>
- [43] P. Newton et al., « Fake artesunate in southeast Asia », *Lancet*, vol. 357, n° 9272, p. 1948, juin 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(00)05085-6.
- [44] P. N. Newton et al., « A Collaborative Epidemiological Investigation into the Criminal Fake Artesunate Trade in South East Asia », *PLoS Med.*, vol. 5, n° 2, p. e32, févr. 2008, doi: 10.1371/journal.pmed.0050032.
- [45] « A stratified random survey of the proportion of poor quality oral artesunate sold at medicine outlets in the Lao PDR -- implications for therapeutic failure and drug resistance », *Malar. J.*, vol. 8, p. 172-181, janv. 2009, doi: 10.1186/1475-2875-8-172.

- [46] « Article L5111-3 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026806740
- [47] « Guide des Bonnes pratiques de Fabrication, Décision du Directeur général de l'ANSM du 29 décembre 2015, modifiée par les décisions des 30 décembre 2016 et 6 mai 2019 ». Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
- [48] « Article R5124-23 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026592337
- [49] « Article R5124-31 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915118
- [50] « Article L5124-4 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021940856
- [51] « Les essentiels de la section B - Les délégations pharmaceutiques.pdf », n°3, Ordre National des Pharmaciens, Avril 2018.
- [52] « Article R4235-13 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 7 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913664
- [53] « Article R5124-39 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 7 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000020776259
- [54] S. Signorini et al., « Environmental exposure to dioxin: The Seveso experience », *Andrologia*, vol. 32, n° 4-5, p. 263-270, 2000, doi: 10.1046/j.1439-0272.2000.00394.x.
- [55] G. Dessaix, « Affreux, sales et méchants », *Usine Nouv.*, vol. 3577, n° 3577, p. 93, sept. 2018.
- [56] « Directive n° 82/501/CEE du 24/06/82 concernant les risques d'accidents majeurs de certaines activités industrielles | AIDA ». Consulté le: 9 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://aida.ineris.fr/reglementation/directive-ndeg-82501cee-240682-concernant-les-risques-daccidents-majeurs-certaines>
- [57] Directive 96/82/CE du Conseil du 9 décembre 1996 concernant la maîtrise des dangers liés aux accidents majeurs impliquant des substances dangereuses, vol. 010. 1996. Consulté le: 9 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1996/82/oj/fra>

- [58] Directive 2012/18/UE du Parlement européen et du Conseil du 4 juillet 2012 concernant la maîtrise des dangers liés aux accidents majeurs impliquant des substances dangereuses, modifiant puis abrogeant la directive 96/82/CE du Conseil Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE, vol. 197. 2012. Consulté le: 9 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2012/18/oj/fra>
- [59] L. Nouvelle, « [Repères] De plus en plus d'accidents sur les sites Seveso », oct. 2019, Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/reperes-de-plus-en-plus-d-accidents-sur-les-sites-seveso.N891679>
- [60] « Inventaire des incidents et accidents technologiques survenus en 2020 », BARPI, Médiathèque interactive de référence en accidentologie industrielle, Cédric Bourillet, 2021.
- [61] Règlement (CE) n o 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n o 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n o 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). 2014. Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/2014-04-10/fra>
- [62] É. Larousse, « Définitions : bioaccumulation - Dictionnaire de français Larousse ». Consulté le: 22 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/bioaccumulation/186208>
- [63] « Les groupes d'Asie, leaders du Top 100 de la chimie mondiale en 2017 », francechimie. Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.francechimie.fr/les-groupes-d-asie-leaders-du-top-100-de-la-chimie-mondiale-en-2017>
- [64] T. J. Giezen, A. K. Mantel-Teeuwisse, S. M. J. M. Straus, H. Schellekens, H. G. M. Leufkens, et A. C. G. Egberts, « Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union », JAMA, vol. 300, n° 16, p. 1887-1896, oct. 2008, doi: 10.1001/jama.300.16.1887.
- [65] Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), vol. 159. 2003. Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/63/oj/fra>

- [66] Règlement 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments, JOUE L 214 du 24 août 1993, p.1.
- [67] P.-A. Bart, « Allergo-immunologie. 2. Faut-il se méfier des agents biologiques ? », Rev Med Suisse, vol. 278, n° 2, p. 106-107, janv. 2011.
- [68] « Q 5 D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products », 2006.
- [69] « Q 5 B Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cell Lines Used for Production of r-DNA Derived Protein Products », 2006.
- [70] I. G. Finlay, M. D. Mason, et M. Shelley, « Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review », Lancet Oncol., vol. 6, n° 6, p. 392-400, juin 2005, doi: 10.1016/S1470-2045(05)70206-0.
- [71] S. Van Ryckeghem, « Caractérisation des formes physico-chimiques des deux radionucléides principaux (^{18}F et ^{11}C) produits par irradiation de cible et du principal radionucléide parasite (^{13}N) rejetés par les installations françaises de fabrication de radiopharmaceutiques au moyen d'un cyclotron », Radioprotection, vol. 56, n° 2, p. 127-135, avr. 2021, doi: 10.1051/radiopro/2021008.
- [72] « IRSN-fiche_Fluor18.pdf ». Consulté le: 10 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.irsn.fr/sites/default/files/documents/professionnels_sante/documentation/IRSN-fiche_Fluor18.pdf
- [73] « Livechart - Table of Nuclides - Nuclear structure and decay data ». Consulté le: 10 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html>
- [74] A. Cordelle, S. Van Ryckeghem, et A. Fallot, « État des lieux en France des rejets radioactifs gazeux émis par les installations détenant un cyclotron », Radioprotection, vol. 52, n° 4, p. 291-296, oct. 2017, doi: 10.1051/radiopro/2017030.
- [75] « Article R5121-6 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032412305
- [76] Décret n° 2016-469 du 14 avril 2016 portant dispositions relatives à l'inscription au répertoire des groupes génériques des spécialités dont le principe actif est d'origine végétale ou minérale. 2016.

- [77] « Réglementation relative aux AMM et Enregistrements », ANSM. Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/reglementation-relative-aux-amm>
- [78] « Article L5138-2 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 28 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404943
- [79] « Décarboner la santé pour soigner durablement », The Shift Project, Rapport final v2, Avril 2023
- [80] « Médicaments et environnement », Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie, Mars 2019
- [81] Directive 93/39/CEE du Conseil du 14 juin 1993 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant les médicaments, vol. 214. 1993. Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1993/39/oj/fra>
- [82] Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), vol. 136. 2004. Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/27/oj/fra>
- [83] « Union européenne de la santé: la Commission propose une réforme des produits pharmaceutiques pour des médicaments plus accessibles, plus abordables et plus innovants ». Consulté le: 25 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://france.representation.ec.europa.eu/informations/union-europeenne-de-la-sante-la-commission-propose-une-reforme-des-produits-pharmaceutiques-pour-des-2023-04-26_fr
- [84] Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing rules governing the European Medicines Agency, amending Regulation (EC) No 1394/2007 and Regulation (EU) No 536/2014 and repealing Regulation (EC) No 726/2004, Regulation (EC) No 141/2000 and Regulation (EC) No 1901/2006. 2023. Consulté le: 25 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52023PC0193>
- [85] B. m Peake, R. Braund, et A. Tong, *The Life-Cycle of Pharmaceuticals in the Environment*. Elsevier Science, 2015. Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/book/88831072>
- [86] « Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use », European Medicines Agency (EMA), 1er juin 2006.

- [87] Assemblée nationale, « Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2024 (no 1682) Amendement n°1844 », Assemblée nationale. Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/amendements/1682/AN/1844>
- [88] « Écovigilance - Définition », AcadPharm, Université de Strasbourg, 15 janvier 2016.
- [89] « Article R5121-151 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 7 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026596747
- [90] « Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance », ANSM, mai 2022.
- [91] « Article L5122-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689929
- [92] « Article L121-1 - Code de la consommation - Légifrance ». Consulté le: 7 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032227301/
- [93] « Article L5122-2 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025124474/
- [94] « Le contrôle de la publicité des médicaments », Fiche thématique, ANSM, 2020.
- [95] « Article L5122-3 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032906192/2018-07-01
- [96] « Article L162-17-4-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance ». Consulté le: 16 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028393759
- [97] « Article L213-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance ». Consulté le: 16 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044996820
- [98] « Publicité pour les Contraceptifs hormonaux combinés (CHC) », Fiche thématique, ANSM, 25 mai 2021.
- [99] « Document d'aide à la prescription - Contraceptifs hormonaux combinés », ANSM, février 2014.
- [100] « Antibiotiques », Fiche thématique, ANSM, octobre 2017.

- [101] « Article R5122-8 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 5 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025853172
- [102] « Médicaments génériques et substitution », Fiche thématique, ANSM, 25 mai 2021.
- [103] « Charte de l'information promotionnelle », Fiche thématique, Leem, 15 février 2018.
- [104] J. Peigné, « La publicité des produits de santé », Trib. Santé, vol. 45, n° 4, p. 69-78, 2014, doi: 10.3917/seve.045.0069.
- [105] « Article L5122-6 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 7 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034079699
- [106] « Article L5121-2 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 7 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689878
- [107] « Article R5124-67 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le: 16 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915156
- [108] « Information institutionnelle des entreprises pharmaceutiques », Fiche thématique, ANSM, 25 mai 2021.

Glossaire

| | |
|---------|--|
| AAC | Autorisation d'Accès Compassionnel |
| AAP | Autorisation d'Accès Précoce |
| ADN | Acide DésoxyriboNucléique |
| Afssaps | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ANSES | Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| ARN | Acide RiboNucléique |
| ASN | Autorité de Sûreté Nucléaire |
| BPD | Bonnes Pratiques de Distribution |
| BPF | Bonnes Pratiques de Fabrication |
| BPPV | Bonnes Pratiques de PharmacoVigilance |
| CE | Commission Européenne ; Communauté Européenne |
| CEPS | Comité Economique des Produits de Santé |
| CHMP | Comité des médicaments à usage humain |
| CNOP | Conseil Nationale de l'Ordre des Pharmaciens |
| CRPV | Centres Régionaux de PharmacoVigilance |
| CSP | Code de la Santé Publique |
| CT | Commission de la Transparence |
| CTD | Common Technical Document |
| CTIS | Clinical Trials Information System |
| DG | Directeur Général |
| DGCCRF | Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes |
| DM | Dispositif Médical |
| DM-DIV | Dispositif Médical de Diagnostic <i>In Vitro</i> |
| DREAL | Direction Régionale de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement |
| ECHA | European Chemicals Agency |
| EDQM | European Directorate for the Quality of Medicines |
| EEE | Espace Economique Européen |
| EM | Etat Membre |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPRUS | Établissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires |
| ERE | Evaluation du Risque Environnemental |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| ICH | International Council for Harmonisation |
| IRSN | Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire |
| LEEM | Les entreprises du médicament |
| MARR | Mesures Additionnelles de Réduction du Risque |
| MCB | Master Cell Bank |
| MTE | Marge Thérapeutique Etroite |
| MTI | Médicament de Thérapie Innovante |
| OCDE | Organisation de Coopération et de Développement Economiques |
| OGM | Organisme Génétiquement Modifié |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé ; Organisations Management System |
| PA | Pharmacien Adjoint |
| PAC | Pièges A Charbon |

| | |
|---------|---|
| PD | Pharmacien Délégué |
| PEC | Predicted Environmental Concentration |
| PLFSS | Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale |
| PMS | Product Management Service |
| PNEC | Predicted No Effect Concentration |
| PR | Pharmacien Responsable |
| PRAC | Pharmacovigilance Risk Assessment Committee |
| PRI | Pharmacien Responsable Intérimaire |
| PSUR | Periodic Safety Update Report |
| PUI | Pharmacie à Usage Intérieur |
| PV | PharmacoVigilance |
| QP | Qualified Person |
| QPPV | Qualified Person in PharmacoVigilance |
| RCP | Résumé des Caractéristiques du Produit |
| RDAPP | Recherche et Développement Axées sur les Produits et les Processus |
| REACH | Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals |
| RIPH | Recherche Impliquant la Personne Humaine |
| RMS | Referentials Management Service ; Reference Membre State |
| SIREN | Système d'Identification du Répertoire des Entreprises |
| SIRET | Système d'Identification du Répertoire des Etablissements |
| SMS | Substance Management Service |
| SPF | Santé Publique France |
| SPOR | Substance, Product, Organisation, Referentials |
| SRAS | Syndrome Respiratoire Aigu Sévère |
| SSA | Service de Santé des Armées |
| SVHC | Substances of Very High Concern |
| TFUE | Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne (dit « traité de Rome ») |
| THE | Très Haute Efficacité |
| TUE | Traité sur l'Union Européenne (dit « traité de Maastricht ») |
| UE | Union Européenne |
| UNCAM | Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie |
| VISA GP | Visa Grand Public |
| VISA PM | Visa Publicité Médicale |
| WCB | Working Cell Bank |

Résumé en français

Le domaine de la santé croît constamment, et celui de l'industrie pharmaceutique encore plus. Suite aux catastrophes sanitaires et aux scandales politiques du XX^{ème} siècle, il est apparu comme indispensable de construire une réglementation claire et exhaustive afin d'assurer la qualité des produits de santé, leur sécurité vis-à-vis du patient et de la santé publique, et l'efficacité des thérapeutiques proposées. D'abord nationale puis communautaire (européenne), la réglementation pharmaceutique applicable en France a rapidement mis en place le concept de personne responsable : loin d'être le seul en charge des opérations ayant lieu au sein du laboratoire, le Pharmacien Responsable reste une exception française. Dans cette thèse d'exercice, nous nous efforçons de mettre en lumière le rôle du Pharmacien Responsable, ainsi que toutes les obligations qui incombent à cette charge. Véritable sommet des activités pharmaceutiques, nous abordons ici en quoi ce rôle représente la caution réglementaire des activités du laboratoire, la garantie d'un haut niveau de qualité et de sécurité, et une sauvegarde de l'éthique du monde pharmaceutique.

Titre de la thèse en anglais

“The Responsible Pharmacist: What requirements for maintaining a high level of Quality and Safety in France ?”

Résumé en anglais

The healthcare sector is constantly expanding, and the pharmaceutical industry even more so. Following the health disasters and political scandals of the 20th century, it became clear that legible and comprehensive regulations were needed to ensure the quality of health products, their safety for patients and public health, and the effectiveness of the therapies on offer. Pharmaceutical regulations, first national and then community (European) rapidly introduced the concept of the qualified person: far from being the only person in charge of operations within the laboratory, the Responsible Pharmacist remains a French exception. In this thesis, we seek to highlight the role of the Responsible Pharmacist, as well as all the obligations incumbent upon this position. As the pinnacle of pharmaceutical activities, we discuss how this role represents the regulatory safeguard of the laboratory's activities, the guarantee of a high level of quality and safety, and a guardian of the ethics of the pharmaceutical world.

Mots-clés

Pharmacien, Pharmacien Responsable, Réglementation, Médicament, France, Europe, Qualité, Sécurité, Efficacité, Santé, Produit de santé.