

CHAPITRE 2.3.2

ROLE DES AUTORITES OFFICIELLES DANS LA REGLEMENTATION INTERNATIONALE DES PRODUITS BIOLOGIQUES A USAGE VETERINAIRE

RESUME

Diverses organisations nationales et régionales sont investies du contrôle officiel des produits biologiques à usage vétérinaire. Leurs approches sont différentes en ce qui concerne la façon de garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité des produits. L'harmonisation internationale des réglementations en matière de produits biologiques a commencé bien après celle des produits chimiques. Les premiers produits biologiques à usage vétérinaire ont été fabriqués et distribués dès la fin du dix-neuvième siècle. Ils étaient souvent produits dans des conditions rudimentaires avant d'être distribués ou vendus sans autre contrôle que celui des fabricants. Plus tard, chaque fabricant a élaboré ses propres normes. En Europe, celles-ci ont été soumises au contrôle des États dès 1895 pour certains produits diagnostiques (ex. : malléine, tuberculine) ou vaccins. Progressivement, les conditions de l'harmonisation internationale des normes ont évolué, à commencer par les analyses comparatives de produits provenant de différents laboratoires européens. Ce n'est que dans la seconde moitié du vingtième siècle que des lois nationales relatives aux produits biologiques à usage vétérinaire ont été imposées. Celles-ci exigeaient que des techniques précisément définies soient suivies pour que les produits biologiques vétérinaires soient approuvés par les organismes de réglementation. Des efforts considérables se sont ensuivis pour harmoniser ces réglementations nationales, d'abord au niveau régional (notamment en Europe et dans les Amériques), puis au niveau mondial, en particulier grâce à l'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA, fondée comme OIE) avec la publication de la première édition du Manuel des normes pour les tests de diagnostic et les vaccins de l'OMSA en 1989.

L'harmonisation à l'échelle mondiale des normes concernant les produits biologiques à usage vétérinaire doit aider les chefs des Services vétérinaires à suivre les instructions données dans le Code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OMSA, dans la mesure où elles s'appliquent à tous les produits biologiques destinés aux échanges commerciaux internationaux. Elle bénéficiera également aux producteurs de vaccins, qui ont exprimé le souhait d'une harmonisation mondiale des règles en matière d'autorisations par les organismes de réglementation afin de simplifier et de faciliter la commercialisation de leurs produits. Évidemment, l'harmonisation profitera aussi aux éleveurs et aux consommateurs en leur faisant bénéficier d'un niveau élevé et homogène de qualité, d'innocuité et d'efficacité des produits qu'ils utilisent.

Les différentes sections du présent chapitre examinent et comparent les réglementations des régions du monde qui ont fait le plus de progrès dans ce domaine et décrivent les tentatives actuelles d'harmonisation des réglementations à l'échelle internationale.

Remarque : dans le présent chapitre, le terme « produit biologique vétérinaire » inclut les vaccins et les antisérums destinés à être utilisés chez les animaux ainsi que les préparations pour diagnostic in vivo.

A. REGLEMENTATION DES PRODUITS BIOLOGIQUES A USAGE VETERINAIRE : SITUATION ACTUELLE

1. Au Japon

1.1. Introduction

Les médicaments utilisés exclusivement chez les animaux, dont les produits biologiques vétérinaires, relèvent du ministère de l'Agriculture, des Forêts et de la Pêche. La loi vise à garantir la qualité, l'efficacité et l'innocuité des produits, y compris des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (Loi sur les produits pharmaceutiques et les dispositifs médicaux, Gouvernement japonais, Loi n° 145 du 10 août 1960). Depuis 1972, des procédures d'enregistrement ont été élaborées en vue de rationaliser la procédure d'examen et de faciliter l'obtention de l'autorisation. Ces procédures sont détaillées dans la Loi sur les produits pharmaceutiques et les dispositifs médicaux ainsi que dans d'autres réglementations connexes. C'est ce qui a permis d'aboutir à une procédure d'examen simple et rapide mettant l'accent sur les garanties de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Une Commission de sécurité sanitaire des aliments a été instituée au Bureau du Conseil des ministres du Gouvernement du Japon en juillet 2003. Dans le cas de l'examen, du réexamen et de la réévaluation du dossier de demande d'AMM, tous les vaccins vétérinaires, à l'exception des produits destinés aux chiens et aux chats, doivent se conformer à la Loi fondamentale sur la sécurité sanitaire des aliments.

1.2. Réglementations régissant l'homologation et les garanties de qualité des produits biologiques à usage vétérinaire

1.2.1. Demande d'autorisation par l'organisme de réglementation

Toute personne souhaitant distribuer des produits biologiques vétérinaires doit obtenir du ministère de l'Agriculture, des Forêts et de la Pêche l'autorisation qui concerne les titulaires d'AMM ainsi qu'une autorisation de mise sur le marché pour chaque produit biologique ; avant cela, un examen approfondi est effectué par le NVAL, National Veterinary Assay Laboratory (laboratoire national d'analyse vétérinaire). La demande d'AMM doit être soumise en y annexant les documents indiqués, par exemple ceux concernant les essais cliniques. Lorsque les études d'innocuité et les études cliniques font appel aux espèces animales cibles, elles doivent avoir été réalisées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et aux bonnes pratiques cliniques (BPC). Pour obtenir l'AMM, le contrôle de la fabrication et de la qualité du produit doit également être conforme aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). Le détenteur d'une autorisation de mise sur le marché doit respecter les bonnes pratiques de qualité (BPQ) et de vigilance (BPV).

L'autorisation officielle accordée pour la fabrication de produits biologiques vétérinaires est émise par le ministère de l'Agriculture, des Forêts et de la Pêche et doit être renouvelée tous les 5 ans.

1.2.2. Essais nationaux

Après réception de l'autorisation de mise sur le marché, chaque lot du produit biologique vétérinaire doit être examiné par le NVAL selon les procédures normalisées d'analyse des produits biologiques à usage vétérinaire (« Assay Standard for Veterinary Biological Products »), à l'exception de ceux autorisés en qualité de produits basés sur des « systèmes de lots de semences » (Anon, 2002b ; Makie, 1998). Le détenteur d'une autorisation de mise sur le marché doit se référer aux essais nationaux.

1.2.3. Réexamen et réévaluation

Un réexamen a lieu pour les produits biologiques vétérinaires récemment homologués. Généralement, une évaluation des vaccins vétérinaires est réalisée sur le terrain sur une période de 6 ans suivant leur autorisation initiale. Au cours de cette enquête, l'efficacité et l'innocuité sont réexaminées.

Une réévaluation est réalisée sur ordre du ministère de l'Agriculture, des Forêts et de la Pêche en fonction de la disponibilité des produits autorisés après leur mise sur le marché. Cela peut arriver lorsqu'un produit biologique vétérinaire est soupçonné de ne pas être conforme aux normes les plus récentes concernant les produits biologiques à usage vétérinaire.

1.2.4. Exigences minimales pour les produits biologiques à usage vétérinaire

Les examens donnent des informations sur la constance du processus de fabrication et sur la qualité du produit : méthodes de fabrication, propriétés des souches utilisées pour la fabrication, procédures de contrôle de la qualité, méthodes de stockage et durée de conservation, en accord avec les normes exposées dans les « *Minimum Requirements for Veterinary Biological Products* » (Anon, 2002a). Les produits qui ne respectent pas ces critères ne peuvent pas être fabriqués, importés ou commercialisés.

1.2.5. Cas de rejet de la demande d'autorisation

Lorsque la qualité du produit biologique vétérinaire pour lequel une demande d'AMM a été soumise est considérée comme insatisfaisante ou que les effets indésirables sont prononcés par rapport aux indications, le produit est jugé comme ayant peu de valeur et la demande d'autorisation est rejetée.

1.2.6. Annulation d'autorisations

Au moment d'octroyer l'autorisation de mise sur le marché, la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit sont examinées soigneusement au regard des dernières technologies disponibles. Cependant, si les connaissances scientifiques acquises après l'octroi de l'autorisation indiquent que le produit présente un risque potentiel pour la santé, un réexamen et une réévaluation auront lieu et pourront entraîner un ordre d'« annulation de l'autorisation ».

1.3. Procédure d'autorisation de mise sur le marché

Lorsqu'une personne souhaite commercialiser des produits biologiques vétérinaires, elle doit soumettre une demande d'autorisation pour la mise sur le marché du médicament vétérinaire au moyen d'un formulaire prévu à cet effet à un représentant du ministère de l'Agriculture, des Forêts et de la Pêche responsable des produits biologiques vétérinaires. Si le dossier est satisfaisant, la demande d'autorisation de mise sur le marché est envoyée pour examen, accompagnée des documents annexés, au Secrétariat du ministère de l'Agriculture, des Forêts et de la Pêche. À ce stade, des auditions peuvent être organisées si nécessaire. Le dossier est alors discuté au Sous-conseil des Affaires pharmaceutiques du Conseil des Affaires pharmaceutiques et de l'Hygiène des denrées alimentaires ; si aucun problème n'est identifié, un avis d'autorisation pour la mise sur le marché du produit vétérinaire est envoyé au demandeur.

2. Dans l'Union européenne

2.1. Introduction

La législation pharmaceutique de l'Union européenne (UE), qui a évolué en l'espace de 45 ans, couvre à la fois les médicaments à usage humain et vétérinaire. L'harmonisation des exigences dans le domaine des médicaments vétérinaires a commencé en 1981 avec l'adoption des directives 81/851/CEE et 81/852/CEE, qui formulaient des exigences communes en matière de fabrication et d'autorisations de mise sur le marché, sur la base de l'évaluation de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité du médicament. Ces directives, ainsi que la législation pharmaceutique vétérinaire et humaine ultérieure, ont été consolidées par les directives 2001/82/CE et 2001/83/CE, portant respectivement sur les médicaments vétérinaires et à usage humain. Une série de lignes directrices détaillées ont été publiées pour la première fois en 1994 sous le titre « La réglementation des médicaments dans l'Union européenne » (Union européenne, 1999). Celles-ci ont été mises à jour depuis et décrivent en détail les bases légales régissant l'obtention des AMM, la façon de monter un dossier et la manière dont les dossiers doivent être évalués. Ces règles servent de publications de référence très utiles pour toutes les autorités cherchant à mettre en place un système d'autorisation pour les produits biologiques vétérinaires. Ces règles ont été officiellement adoptées et appliquées spécifiquement aux produits biologiques vétérinaires à partir de 1993. De nombreuses mesures complémentaires ont été prises

pour poursuivre l'harmonisation des procédures et des critères d'évaluation des médicaments vétérinaires, telles que conditions cadres et lignes directrices relatives à l'interprétation de cette évaluation, principes et lignes directrices des BPF ou procédure communautaire pour l'évaluation des produits de haute technologie. Cependant, l'octroi des autorisations restait du ressort de chaque pays. Ainsi, même si les demandes étaient évaluées sur la base de critères et de procédures harmonisées, voire, dans certains cas, simultanément par les autorités des États membres, des différences subsistaient dans les décisions prises par ceux-ci pour certains produits. C'est pourquoi, en 1990, la Commission a proposé un nouveau système d'autorisation pour la mise sur le marché des médicaments, qui a été adopté par le Conseil des ministres en 1993 avant d'entrer en vigueur le 1^{er} janvier 1995.

L'une des premières conséquences a été la création de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) à Londres, au Royaume-Uni, devenue aujourd'hui l'Agence européenne des médicaments (EMA).

La législation sur les médicaments vétérinaires (règlement 726/2004 et directive 2004/28/CE) a été publiée en mai 2004. Cette législation est entrée en vigueur, pour la majeure partie, en 2005 et a entraîné un certain nombre de changements visant à améliorer la santé publique et animale ainsi que la protection de l'environnement en renforçant les exigences et les contrôles. La directive 2001/82/CE indiquait déjà que les autorités compétentes ne pouvaient accorder une autorisation de mise sur le marché (AMM) sans avoir procédé à une analyse bénéfices-risques. Le dossier d'AMM doit « démontrer que le bénéfice lié à l'efficacité l'emporte sur les risques potentiels ». Néanmoins, la relation entre bénéfice et risque n'était pas définie dans cette directive. La nouvelle directive donne la définition du « rapport risque/bénéfice », qui est « l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament vétérinaire au regard des risques ».

Les risques concernent :

- i) l'animal ;
- ii) l'utilisateur du médicament ;
- iii) le consommateur susceptible d'ingérer des aliments d'origine animale contenant des résidus du médicament ;
- iv) l'environnement.

En vertu de la directive révisée, si un médicament n'est pas disponible pendant 3 années consécutives, son AMM est retirée. Avant la révision, l'AMM était renouvelée tous les 5 ans. Désormais, un seul renouvellement est nécessaire et la pharmacovigilance est renforcée.

Le titre IV du règlement 726/2004 relatif aux responsabilités et à la structure administrative de l'Agence européenne des médicaments est entré en vigueur en avril 2004 afin de faire face aux conséquences de l'élargissement de l'UE.

L'annexe I de la directive 2001/82/CE a été de nouveau amendée pour tenir compte des progrès scientifiques et techniques. En particulier, deux nouveaux systèmes ont été introduits pour certains médicaments immunologiques vétérinaires, par dérogation aux dispositions du titre II, deuxième partie, section C sur les substances actives.

- i) Le premier repose sur le concept de dossier permanent (dossier permanent de l'antigène vaccinant), celui-ci devenant une partie autonome du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin, qui contient toutes les informations pertinentes concernant la qualité de chacune des substances actives composant ce médicament vétérinaire. La partie autonome peut être commune à un ou plusieurs vaccins monovalents et/ou combinés présentés par le même demandeur ou titulaire d'autorisation de mise sur le marché.
- ii) Le second est destiné à l'autorisation des vaccins dirigés contre des virus présentant une variabilité antigénique, de façon à garantir que les mesures les plus efficaces puissent être prises rapidement par la Communauté contre l'incursion ou la propagation de trois maladies épizootiques (fièvre aphteuse, influenza aviaire et fièvre catarrhale ovine), amenant au concept de dossier « multi-souches ». Il s'agit de constituer un seul dossier contenant toutes les données pertinentes en vue d'une évaluation scientifique unique et approfondie des différentes options

de souches ou combinaisons de souches permettant l'autorisation des vaccins dirigés contre des virus présentant une variabilité antigénique.

En septembre 2015, la Commission européenne a entamé une révision du cadre juridique pour les médicaments vétérinaires dans l'UE (directive 2001/82/CE). Cette révision avait pour objectifs d'augmenter la disponibilité des médicaments vétérinaires, de réduire la charge administrative pesant sur les producteurs commerciaux, d'améliorer le fonctionnement du marché intérieur dans le domaine des médicaments vétérinaires et d'évaluer les possibilités d'améliorer la réponse à l'antibiorésistance en lien avec l'utilisation des médicaments vétérinaires. Cette révision contribuera à la réalisation de certaines mesures de la stratégie de santé animale.

2.2. Rôle de l'Agence européenne des médicaments

En 1995, un nouveau système européen est entré en vigueur pour l'autorisation des médicaments. Après 10 ans de coopération entre les autorités nationales d'enregistrement au niveau de l'UE et 4 ans de négociations, le Conseil de l'Union européenne a adopté, en juin 1993, trois directives et un règlement, qui forment ensemble les bases juridiques du système (Brunko, 1997).

L'EMA a été établie par le règlement du Conseil 2309/93/CEE du 22 juillet 1993 (*Journal officiel* n° L214 du 24.8.1993). En décembre 2009, l'EMA a officiellement inauguré sa nouvelle structure organisationnelle et son identité visuelle pour devenir l'Agence européenne des médicaments (EMA). Il s'agissait de la seconde réorganisation majeure des services de l'Agence depuis ses débuts en 1995, qui a abouti à l'élargissement de ses tâches et de ses responsabilités tout en renforçant son rôle en matière de protection de la santé publique et animale en Europe.

Cette agence formule des avis et, en dehors du personnel administratif et du conseil d'administration, elle est composée de deux comités scientifiques : le comité responsable des médicaments à usage humain (CHMP pour « Committee for Human Medicinal Products ») et le comité responsable des médicaments à usage vétérinaire (CVMP pour « Committee for Veterinary Medicinal Products »).

Le CVMP est responsable de l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché des produits dérivés des biotechnologies, des améliorateurs de performance, des nouvelles entités chimiques ainsi que des autres produits innovants. Il émet en outre des recommandations concernant les limites maximales de résidus (LMR) pour les substances utilisées chez les animaux de rente et gère les renvois lorsque des questions portant, par exemple, sur des inquiétudes en matière de sécurité ou de rapport bénéfice-risque d'un médicament ou d'une classe de médicaments doivent être résolues au niveau européen. Pour soutenir ses activités, le CVMP s'appuie sur un ensemble d'experts mis à sa disposition par les États membres de l'UE. Ces experts peuvent participer à n'importe quel groupe de travail du CVMP. Parmi ces groupes de travail, celui sur les médicaments vétérinaires immunologiques conseille le CVMP sur les questions de politique générale telles que l'élaboration et la révision des lignes directrices sur les médicaments immunologiques vétérinaires (MIV). Un groupe de travail Conseil scientifique prévu par le règlement 726/2004 a été créé, dont l'objectif est de conseiller les demandeurs pendant la phase de développement d'un médicament vétérinaire. Le CVMP élabore les lignes directrices scientifiques en concertation avec les autorités nationales compétentes des États membres de l'UE afin d'aider les demandeurs à monter leur dossier de demande d'AMM pour les médicaments à usage vétérinaire.

Les lignes directrices sont destinées à fournir une base pour l'harmonisation pratique de l'interprétation et de l'application par les États membres et par l'Agence des exigences détaillées contenues dans les directives communautaires et concernant la démonstration de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité. Ces lignes directrices permettent également de garantir que les demandes d'AMM sont préparées de telle sorte qu'elles soient reconnues comme valables par l'Agence.

Des lignes directrices dans le domaine de l'immunologie existent, par exemple, pour les aspects généraux, la qualité, la stabilité, l'efficacité, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), les dossiers multi-souches ou encore la disponibilité (indications mineures/espèces mineures); elles peuvent être consultées sur le site Internet de l'EMA à l'adresse suivante : www.ema.europa.eu.

2.3. Procédures européennes actuelles pour une autorisation de mise sur le marché

Lors de la révision du Code communautaire en 2004, les difficultés rencontrées dans la pratique aussi bien qu'en matière de précision jurisprudentielle ont été prises en considération et des modifications ont été adoptées pour plusieurs procédures communautaires : durcissement des conditions d'examen et renforcement de la clause de sauvegarde, reconnaissance officielle du Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée (médicaments à usage vétérinaire), arbitrage et création d'une nouvelle procédure (décentralisée, voir ci-dessous). Ces dispositions ont été introduites par la directive 2004/28/CE modifiant la directive 2001/82/CE.

Selon cette nouvelle législation, il existe quatre procédures d'enregistrement pour les médicaments à usage humain et vétérinaire.

1. La procédure centralisée permet d'obtenir une seule autorisation de mise sur le marché (AMM) pour tous les États membres. Elle s'applique aux produits de haute technologie définis dans l'annexe du Règlement. Elle est facultative pour les médicaments innovants. Cette procédure a été étendue aux vaccins vétérinaires couvrant les maladies animales soumises à des mesures prophylactiques communautaires.
2. La procédure nationale permet d'obtenir une AMM pour un médicament dans un seul pays ou dans un pays qui sera l'État d'origine pour une procédure de reconnaissance mutuelle.
3. La procédure de reconnaissance mutuelle : les demandes d'autorisation pour un produit peuvent toujours être obtenues dans un seul État membre (l'« État membre de référence ») au moyen d'une procédure nationale. Une fois l'autorisation obtenue dans l'État membre de référence, des demandes peuvent être adressées, s'il y a lieu, à d'autres États membres « concernés » en vue de recevoir une autorisation identique sur la base d'une « reconnaissance mutuelle ».
4. La procédure décentralisée, qui a été introduite par la directive 2004/28/CE, associe la procédure nationale et la procédure de reconnaissance mutuelle, c'est-à-dire qu'elle repose sur le principe de la reconnaissance mutuelle des autorisations nationales. Tous les États membres sont associés au début de la procédure, mais l'évaluation est menée par un seul État membre de référence, choisi par le demandeur.

Le changement majeur réside dans l'aspect obligatoire d'un *arbitrage* en cas de désaccord entre les États membres au cours des procédures décentralisées ou de reconnaissance mutuelle. Si un État membre considère qu'un risque sérieux pour la santé publique existe, une procédure de pré-arbitrage doit être menée. Dans une telle situation, un détenteur d'AMM ne peut pas retirer sa demande. L'arbitrage permet de prendre une décision concernant l'existence ou non d'un « risque sérieux » lié à l'utilisation du médicament. Enfin, la décision (d'accorder ou non l'AMM) est harmonisée dans toute l'Union.

2.4. Autorisation de fabrication et contrôle de libération des lots

En vertu de la directive 2001/82/CE, une autorisation est également nécessaire pour produire des médicaments vétérinaires, dont les produits immunologiques. Cette directive prévoit des inspections régulières et stipule que la fabrication doit être supervisée par une « personne qualifiée » qui certifie que chaque lot est conforme aux spécifications approuvées pour le produit. Pour la mise en œuvre de ces exigences, la Commission a adopté la directive 91/412/CEE, qui concerne le principe et les lignes directrices des BPF, et a publié un guide détaillé sur le sujet, élaboré par un groupe d'inspecteurs pharmaceutiques des États membres (Union européenne, 1999, volume 4).

La directive établit également les BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières des médicaments. Cette disposition est renforcée par celle sur la possibilité offerte aux États membres de procéder à des inspections des substances actives destinées aux fabricants de médicaments vétérinaires.

Les fabricants doivent impérativement bénéficier des services d'une personne qualifiée, à leur disposition pour certifier que chaque lot de produit a été fabriqué et contrôlé conformément aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché. Il s'agit là d'une exigence de base de la législation pharmaceutique. Dans le cas de lots importés de pays tiers, chaque lot doit subir une analyse

qualitative et quantitative complète, au moins en ce qui concerne les principes actifs, dans le premier État membre importateur de l'Union, sous le contrôle d'une personne qualifiée. Aucun lot ne peut circuler dans l'Union avant ce contrôle ; une fois qu'il a été effectué, aucun contrôle supplémentaire n'est requis. Dans le cas particulier des médicaments immunologiques vétérinaires, une étape supplémentaire peut être ajoutée. L'article 82 de la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil, tel qu'amendé par la directive 2004/28/CE, permet à un État membre de l'Union de demander, pour des motifs de santé humaine ou animale, des échantillons de chaque lot d'un MIV donné pour les soumettre à une Autorité compétente (AC) en vue d'une analyse officielle par un laboratoire officiel de contrôle des médicaments (OMCL) avant leur mise sur le marché ; la directive établit également les conditions dans lesquelles il est possible d'appliquer une liste restreinte d'essais. Cette procédure s'appelle la libération officielle des lots par les autorités de contrôle (OCABR). Une OCABR effectuée par un État membre donné doit être reconnue mutuellement par tous les autres États membres exigeant une OCABR pour ce produit.

L'article 81 de la directive 2001/82/CE permet à un État membre, si nécessaire, de demander au titulaire d'une AMM de fournir à une autorité de contrôle ou à un OMCL les documents prouvant que les essais de contrôle ont été effectués conformément aux méthodes décrites dans le dossier d'AMM. Il s'agit de l'évaluation officielle des protocoles de contrôle des lots (OBPR). Le réseau chargé de la libération des lots de médicaments vétérinaires (VBRN) a adopté un accord de bonne volonté qui permet la reconnaissance mutuelle des certificats OBPR entre les États membres, à condition que la procédure et les règles codifiées par le réseau aient été suivies. Cette législation concerne les États membres de l'UE/EEE ; elle est également appliquée par tout État ayant signé un accord formel avec l'UE comprenant la reconnaissance des OCABR. C'est actuellement le cas de la Suisse, qui a conclu un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) (source : La Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé).

2.5. Rôle de la Pharmacopée européenne

La Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne (ou traité international), adoptée par le Conseil de l'Europe en 1964, a jeté les bases de la Pharmacopée européenne comme garantie de la qualité des médicaments produits en Europe.

À ce jour, la Convention de la Pharmacopée européenne a été signée par 37 États membres¹ et l'Union européenne ; de plus, 27 pays européens et non européens², ainsi que l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ont un statut d'observateur. Des relations étroites sont entretenues avec les autorités chargées de la réglementation dans l'Espace économique européen, où l'intégration se développe à travers les contacts avec l'EMA et la mise en œuvre de directives et de lignes directrices communes relatives aux médicaments à usage humain et vétérinaire.

La Pharmacopée européenne est composée de monographies qui décrivent les normes de qualité individuelles (série d'essais de contrôle s'appliquant à un ingrédient), les normes de qualité générales s'appliquant aux familles d'ingrédients ou aux formes galéniques ainsi que les méthodes générales d'analyse. Elle définit les normes minimales acceptables pour les produits destinés à la mise sur le marché dans l'Union européenne dans la mesure où la conformité à ces monographies est imposée par la directive 2001/82/CE. Les produits doivent donc impérativement respecter la monographie spécifique concernée lorsqu'elle existe ou les monographies générales dans le cas contraire.

1 Allemagne, Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Croatie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, ex-République yougoslave de Macédoine, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Monténégro, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse, Turquie, Ukraine et Union Européenne. Les États Membres doivent appliquer les normes de la Pharmacopée Européenne.

2 Afrique du Sud, Albanie, Algérie, Argentine, Arménie, Australie, Azerbaïdjan, Bélarus, Brésil, Canada, Chine (Rép. populaire de), Corée (Rép. de), États-Unis d'Amérique, Fédération de Russie, Géorgie, Guinée, Israël, Kazakhstan, Madagascar, Malaisie, Maroc, Moldavie, Sénégal, Singapour, Syrie, Taipei chinois (Food and Drug Administration), Tunisie et l'Organisation mondiale de la Santé. Les États observateurs n'ont pas à appliquer les normes de la Pharmacopée Européenne. Certains le font sur une base volontaire.

La Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM) est l'entité administrative du Conseil de l'Europe qui assure le secrétariat de la Pharmacopée européenne. L'EDQM crée, conserve et distribue les réactifs servant d'étalons internationaux cités en référence dans les monographies de la Pharmacopée européenne, notamment les étalons pour les produits biologiques vétérinaires.

En 1990, la Pharmacopée européenne a fondé le Groupe de Discussion des Pharmacopées (GDP) conjointement avec la Pharmacopée japonaise et la Pharmacopée des États-Unis ; ce groupe travaille assidûment à l'harmonisation au niveau mondial.

La Commission européenne de Pharmacopée a adopté plusieurs textes harmonisés sur les vaccins vétérinaires. Les essais portant sur l'innocuité et l'augmentation de la virulence, qui sont effectués au cours du développement des vaccins, ont été harmonisés avec les lignes directrices VICH 41 et 44 (Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires ; voir ci-dessous) afin de garantir leur cohérence avec les réglementations européennes.

3. Aux États-Unis d'Amérique

3.1. Introduction

Aux États-Unis, les médicaments et produits biologiques vétérinaires sont définis comme étant tous les virus, sérums, toxines (hormis les substances qui sont toxiques de manière sélective pour certains micro-organismes, par exemple les antibiotiques) ou produits analogues, quel que soit le stade de la production, de l'expédition, de la distribution ou de la vente, qui sont destinés à être utilisés dans le traitement (prévention, diagnostic, prise en charge ou guérison) de maladies animales et qui agissent principalement par stimulation directe, supplémentation, renforcement ou modulation du système immunitaire ou de la réponse immunitaire. Le terme « produits biologiques » inclut, sans toutefois s'y limiter, les vaccins, bactérines, allergènes, anticorps, antitoxines, anatoxines, immunostimulants, certaines cytokines, les composants antigéniques ou agents immunisants d'organismes vivants ainsi que les composants diagnostiques d'origine naturelle, synthétique ou dérivés de la synthèse ou de la transformation de diverses substances ou composants de substances comme les micro-organismes, les gènes ou séquences génétiques, les glucides, les protéines, les antigènes, les allergènes ou les anticorps.

3.2. Bases légales

La « loi VST » de 1913 sur les Virus/Sérums/Toxines, telle qu'amendée aux sections 151 à 159 du titre 21 du Code des États-Unis (U.S.C.), sert de base juridique pour la réglementation des produits immunologiques et biologiques à usage vétérinaire aux États-Unis. Le programme réglementaire destiné à l'application des exigences de cette loi est administré par le centre des produits biologiques vétérinaires (« Center for Veterinary Biologics » ou CVB) du service d'inspection de la santé animale et végétale (« Animal and Plant Health Inspection Service » ou APHIS) rattaché au ministère de l'Agriculture (« United States Department of Agriculture » ou USDA). Les règlements administratifs, dûment promulgués et ayant force de loi, sont publiés sous le titre 9 du *Code of Federal Regulations*, parties 101 à 118 (2006). De plus, l'APHIS a émis des orientations concernant ce programme dans diverses publications : avis du CVB, *Veterinary Services Memoranda*, *Veterinary Biologics General Licensing Considerations* ou encore le *Veterinary Biologics Program Manual*. Ces documents sont accessibles sur le site Internet du CVB à l'adresse suivante : www.aphis.usda.gov/vs/cvb.

Les produits régis par la loi VST qui entrent dans les circuits commerciaux ne doivent être 'ni inutiles, ni contaminés, ni dangereux ou nocifs'. Le mécanisme réglementaire pour l'application de ces normes est structuré de façon à exiger des fabricants de ces produits qu'ils demandent des autorisations avant de les mettre sur le marché ; il s'agit également de faire porter la charge de la preuve aux demandeurs, les fabricants devant démontrer la pureté, l'innocuité, l'activité et l'efficacité de leurs produits en soumettant un certain nombre d'informations, de données de recherche et de résultats de tests. Le programme de l'APHIS pour les produits immunologiques et biologiques à usage vétérinaire réglemente la fabrication et la mise sur le marché des produits par un système d'autorisations, d'inspections, de tests et de surveillance post-AMM qui garantit le respect des normes législatives et réglementaires.

3.3. Autorisation et inspection initiale

Toute personne ou entreprise souhaitant fabriquer un produit immunologique ou biologique à usage vétérinaire aux États-Unis doit obtenir de l'APHIS à la fois une autorisation de fabrication dans un établissement spécifié (« Establishment Licence ») et une autorisation pour chacun des produits à fabriquer (« Product Licence »). Ces exigences en matière d'autorisations s'appliquent que le produit soit destiné au marché nord-américain des États-Unis ou à l'exportation. Généralement, le demandeur sollicite simultanément une autorisation pour son installation de production et pour son premier produit. Après obtention d'une autorisation pour l'installation et pour un produit, l'entreprise qui souhaite fabriquer et commercialiser de nouveaux produits n'aura plus qu'à demander des autorisations supplémentaires pour les produits en question. Toute personne ou entreprise se trouvant à l'étranger qui souhaite commercialiser l'un de ses produits aux États-Unis doit également demander une autorisation de mise sur le marché. Dans le cas d'un produit importé, le terme utilisé pour désigner l'autorisation est « permit » (« permis ») plutôt que « licence ».

Afin d'obtenir une autorisation pour une installation de production, le demandeur doit soumettre pour approbation le plan (des bâtiments, dessiné par l'architecte) accompagné des légendes concernant l'installation. L'APHIS examine ces plans et légendes afin de s'assurer que l'installation fonctionnera dans le respect des BPF. Si, par la suite, le demandeur apporte des modifications physiques ou opérationnelles à l'installation, il doit soumettre sans délai les plans révisés accompagnés de leurs légendes.

Pour obtenir une autorisation pour un produit, le demandeur doit établir la pureté et l'identité de toutes les semences primaires et lots de semence cellulaire primaire qui seront utilisés pour fabriquer le produit et doit soumettre pour approbation une description détaillée de la production. Celle-ci comprend non seulement les détails de la méthode de fabrication du produit, mais aussi une description des procédures employées pour collecter et soumettre les échantillons ainsi que pour la libération des lots. Le demandeur doit également fournir des informations concernant les compétences professionnelles et techniques du personnel de l'entreprise et doit nommer une personne qualifiée (appelée « agent de liaison avec le gouvernement » dans la réglementation américaine) qui sera le contact officiel du CVB pendant le processus d'autorisation et aura par la suite la responsabilité de soumettre les rapports concernant les tests effectués par l'entreprise en relation avec la mise sur le marché du produit. Le demandeur a l'obligation de soumettre des résultats d'essais qui prouvent que le produit fabriqué conformément à la description est pur, sans danger, actif et efficace. Le demandeur est tenu de soumettre aux laboratoires du CVB des échantillons de trois lots successifs du produit afin de confirmer les résultats qu'il a communiqués concernant les tests effectués sur le produit.

Enfin, avant l'émission des autorisations relatives à l'installation ou aux produits, des inspecteurs de l'APHIS effectuent une inspection complète des locaux du demandeur. Cette inspection est là pour garantir que l'installation fonctionne dans le respect des BPF en confirmant que l'établissement est bien configuré de la manière présentée dans les plans et légendes ayant reçu l'approbation, que la chaîne de production est installée et fonctionne conformément à la description approuvée de la production et que les dossiers sont tenus et conservés de manière adéquate pour chaque étape de la production. L'inspection doit également confirmer que le demandeur suit des procédures respectueuses des BPL, que le programme des tests réalisés en cours de fabrication ainsi que sur le produit final est conduit correctement et documenté de manière appropriée, que l'échantillonnage est effectué convenablement et que des procédures adéquates sont en place pour déterminer et documenter la mise sur le marché du produit.

3.4. Inspections après autorisation

Une fois que l'entreprise dispose des autorisations pour son installation ainsi que pour son ou ses produits, l'APHIS procède régulièrement à des inspections de suivi approfondies de l'installation en vue de s'assurer que le détenteur de l'autorisation continue à exploiter son établissement conformément aux réglementations du programme et de la manière présentée au moment de l'autorisation. Les inspections après autorisation ont lieu périodiquement sans notification préalable. Si le titulaire de l'autorisation propose de modifier de manière significative l'installation ou la méthode de production d'un produit autorisé, l'APHIS se réserve le droit de procéder à une inspection spéciale avant d'accepter les modifications.

3.5. Contrôle

Tout détenteur d'une autorisation est tenu de procéder au contrôle approfondi de tous ses processus de production et de chaque série (ou lot) de tous les produits avant leur mise sur le marché. Le type et la quantité de tests nécessaires varient en fonction du produit, mais ces éléments sont déterminés et approuvés par l'autorité régulatrice avant l'émission de l'autorisation pour chaque produit. Une personne qualifiée employée par le titulaire de l'autorisation ('agent de liaison avec le gouvernement') est responsable de la sélection des échantillons à analyser, de la surveillance du programme de contrôle mis en place par le détenteur de l'autorisation et de la certification des résultats des tests auprès de l'autorité régulatrice.

Au moment de sélectionner les échantillons pour ses essais de contrôle internes, l'entreprise sélectionne également ceux qui seront soumis aux laboratoires du CVB. Ce dernier se réserve le droit de procéder à des essais de confirmation. Pour ce faire, il choisit un pourcentage des échantillons soumis, pour lesquels il vérifie la précision des tests et leur maîtrise par le fabricant. Ces contrôles sont effectués avant l'émission de l'autorisation de mise sur le marché pour chaque série de produits. La politique réglementaire du CVB stipule qu'il a 14 jours pour procéder aux analyses sur les échantillons sélectionnés à partir de la date de leur réception ; d'ordinaire, les échantillons sont testés avant la limite des 14 jours, si bien que, dans les faits, les contrôles de la production menés par l'entreprise et le programme de tests du CVB ont lieu en même temps.

Lorsque l'entreprise reçoit les résultats de ses propres essais de contrôle, l'agent de liaison soumet ces résultats à l'autorité régulatrice en y joignant un formulaire de libération des lots, ce qui marque le début de la procédure de mise sur le marché. Si le lot n'a pas été sélectionné par le CVB pour son programme de contrôle, ou s'il a été sélectionné et que les essais du CVB confirment les résultats de l'entreprise, le formulaire est contresigné par l'autorité compétente, ce qui achève la procédure de mise sur le marché. Si les essais de l'entreprise ou ceux du CVB indiquent une insuffisance potentielle du lot, ce dernier ne peut être mis en circulation.

Si le détenteur de l'autorisation propose de modifier son installation ou son fonctionnement d'une façon qui serait susceptible de nuire à la pureté, à l'innocuité, à l'activité ou à l'efficacité du produit, l'autorité régulatrice est en droit d'exiger du détenteur de l'autorisation qu'il fournisse des données démontrant la pureté, l'innocuité, l'activité et l'efficacité du produit et qu'il soumette des échantillons de ce dernier aux laboratoires du CVB afin que des essais de confirmation soient menés.

3.6. Surveillance post-AMM

Le CVB gère un programme de surveillance post-AMM afin de contrôler la performance des produits sur le marché. Grâce à ce programme, le CVB est généralement informé de tous les problèmes liés à la qualité des produits par l'intermédiaire des rapports ou réclamations de consommateurs, même si le règlement du programme oblige également le titulaire de l'autorisation à informer le CVB de tout problème porté à son attention en matière de pureté, d'innocuité ou d'activité du produit. Le CVB dispose de l'autorité juridique pour intervenir sur le marché lorsque des préoccupations sérieuses existent en ce qui concerne la pureté, l'innocuité, l'activité ou l'efficacité d'un produit.

B. COMPARAISON DES REGLEMENTATIONS DE L'UNION EUROPEENNE ET DES ETATS-UNIS

Les produits biologiques vétérinaires doivent remplir certains critères de base et ce, quel que soit l'organe de réglementation qui supervise leur production. Ces critères comprennent les éléments suivants :

- la sécurité/l'innocuité : le produit doit être sans danger pour les espèces cibles et, s'il s'agit d'un produit vivant, inoffensif pour les espèces exposées aux organismes excrétés ;
- l'efficacité : le produit doit être efficace conformément aux propriétés indiquées sur l'étiquette ;
- la qualité : inclut la pureté, l'activité et l'uniformité ;
- la pureté : le produit doit être exempt d'agents contaminants ;
- l'activité : chaque lot de produit doit être formulé et testé en vue de garantir l'efficacité et la reproductibilité de l'activité de la manière démontrée dans les données d'enregistrement.

Même si, à l'échelle mondiale, les réglementations et les autorités responsables de leur application diffèrent, elles s'efforcent toutes de garantir que les produits proposés au consommateur final soient conformes à ces normes de base.

L'UE dispose d'un système complet qui associe BPF, notamment des processus validés et des spécifications concernant les matières, et méthodes de production garantissant la qualité du produit final. Les contrôles en cours de production et sur les lots constituent des garanties supplémentaires de qualité pour les MIV. Les essais d'innocuité sont menés conformément aux BPL et les essais d'efficacité sur le terrain suivent les BPC. Les États-Unis définissent les processus de fabrication acceptables dans le schéma de production et la description détaillée de l'installation (plans et légendes des plans) et s'appuient sur les inspections et les essais de confirmation pour atteindre le même objectif. Bien que différents, les deux systèmes sont conçus pour que seuls des produits biologiques purs, sans danger, actifs et efficaces puissent être mis sur le marché.

Outre les données communiquées par le demandeur, dans l'Union européenne, les rapports des experts doivent être inclus dans les dossiers d'AMM. Chacune des grandes parties du dossier, dont la partie analytique, celle sur l'innocuité et celle sur l'efficacité, doit être examinée par un expert indépendant, dont l'évaluation est incluse dans le dossier d'AMM. Un tel système de revue par des tiers n'existe pas dans le système d'enregistrement de l'USDA, si ce n'est pour certains produits dérivés des biotechnologies.

Il existe de nombreuses différences dans les méthodes utilisées par l'UE et les États-Unis. Il serait bon d'harmoniser les deux systèmes lorsque cela est possible, et d'aboutir à la reconnaissance mutuelle d'équivalence pour les tests et procédures servant à l'évaluation des vaccins et garantissant la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit. Des accords de reconnaissance mutuelle (ARM) concernant les produits biologiques vétérinaires ont été signés entre l'UE et l'Australie ainsi qu'entre l'UE et la Nouvelle-Zélande. Ces ARM ont atteint le stade opérationnel. Il est probable que la conclusion d'un ARM sur les produits biologiques vétérinaires entre l'UE et les États-Unis prenne plus de temps.

C. RÔLE DES ORGANISATIONS INTERNATIONALES

La plupart des pays disposent d'une série de lois officielles qui réglementent la vente et l'utilisation des produits biologiques vétérinaires. Presque toutes ces lois stipulent des « exigences minimales » en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité des produits biologiques vétérinaires (principalement des vaccins), qui doivent être testés dans des laboratoires indépendants, généralement sous contrôle de l'État. Ces lois et ces tests peuvent varier d'un pays à l'autre et ils sont synonymes de coûts et de restrictions pour les producteurs, les utilisateurs et les techniciens effectuant les tests.

De nombreux vaccins décrits dans ce *Manuel terrestre* sont produits et/ou utilisés dans des pays qui, à l'heure actuelle, n'appliquent pas des régimes d'autorisation et de contrôle aussi stricts que ceux exposés dans le présent chapitre. Néanmoins, il est utile d'avoir connaissance des réglementations en vigueur dans les différentes régions et donc des analyses et inspections auxquelles les produits biologiques vétérinaires ont probablement été soumis en fonction de leur origine.

L'idée d'harmoniser les contrôles pour simplifier et réduire les coûts à l'échelle régionale, voire mondiale, n'est pas nouvelle et de grands progrès ont été accomplis en ce sens au cours des 20 dernières années. Cette partie se propose d'examiner la situation actuelle en décrivant le rôle des organisations internationales dans la réglementation des vaccins vétérinaires.

Dans la partie qui suit, le terme « organisation internationale » fait référence aux organisations concernées par la santé animale à l'échelle mondiale (l'OMSA, la FAO [Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture] et l'OMS).

1. Rôle de l'OMSA (Organisation mondiale de la santé animale)

L'OMSA a été fondée à Paris en 1924 pour incarner l'organisation mondiale de la santé animale et comprenait 182 Pays Membres en 2018. Ses objectifs principaux sont les suivants : assurer la transparence sur la situation mondiale des maladies animales et des zoonoses ; collecter, analyser et diffuser les informations scientifiques vétérinaires ; apporter son expertise et encourager la solidarité internationale en matière de contrôle des maladies

animales; conformément à son mandat en vertu de l'Accord sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires (Accord SPS) de l'Organisation mondiale du commerce (OMC), encadrer le commerce international en publiant des normes sanitaires relatives aux échanges commerciaux d'animaux et de produits animaux; améliorer le cadre juridique et les ressources des Services vétérinaires nationaux; fournir une meilleure garantie de la sécurité des aliments d'origine animale; promouvoir le bien-être animal par une approche scientifique (Truszczyński et Blancou, 1992).

L'OMSA compte quatre Commissions spécialisées: la Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres, qui s'occupe du *Code sanitaire pour les animaux terrestres*, la Commission des normes biologiques, la Commission Scientifique pour les maladies animales et la Commission des normes sanitaires pour les animaux aquatiques (incluant les maladies des mollusques et des crustacés). Il existe par ailleurs un Groupe de travail: le Groupe de travail sur la faune sauvage.

Parmi les Commissions spécialisées, celle qui est la plus étroitement liée à la normalisation est la Commission des normes biologiques. Cette Commission établit les normes concernant les méthodes de diagnostic (dont les préparations diagnostiques) et les vaccins. Son mandat reflète l'obligation qu'a la Commission de participer à la normalisation des produits biologiques, notamment des vaccins utilisés à des fins prophylactiques. La Commission des normes biologiques est responsable de la préparation du *Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres* de l'OMSA ainsi que de l'organisation des Laboratoires de référence pour de nombreuses maladies de la Liste de l'OMSA.

Cependant, une normalisation complète des essais de vaccins ne pourra aboutir que lorsque les normes nécessaires auront été élaborées. On peut espérer atteindre cet objectif de normalisation et de diffusion à large échelle des normes grâce à la participation des Laboratoires de référence de l'OMSA. En 2018, l'OMSA comptait 182 Pays Membres et un réseau mondial de 246 Laboratoires de référence couvrant 105 maladies ou sujets dans 35 pays ainsi que 55 Centres collaborateurs couvrant 49 sujets dans 28 pays. Les fonctions et responsabilités des experts des Laboratoires de référence de l'OMSA incluent la mise en place d'un centre d'excellence pour une activité désignée: normalisation des méthodes, préparation, stockage et distribution d'antisérums, d'antigènes et d'autres réactifs étalons.

Parmi les Centres collaborateurs de l'OMSA, sept peuvent jouer un rôle à un moment donné dans l'harmonisation ou le contrôle des vaccins vétérinaires: l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire de Fougères (France), le Centre collaborateur spécialisé dans le diagnostic des maladies animales par l'ELISA (méthode immuno-enzymatique) et les techniques moléculaires de Vienne (Autriche), le Centre collaborateur spécialisé dans le diagnostic et le contrôle des maladies animales et l'évaluation des produits vétérinaires en Asie de Tokyo (Japon), le Centre collaborateur spécialisé dans le diagnostic des maladies animales et l'évaluation des vaccins dans les Amériques d'Ames (USA), le Centre collaborateur spécialisé dans le développement et la production de vaccins, produits pharmaceutiques et dispositifs de diagnostic vétérinaire utilisant la biotechnologie du Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Havane (Cuba), le Centre collaborateur spécialisé dans le contrôle qualité des vaccins vétérinaires du Centre panafricain des vaccins vétérinaires (Éthiopie) et le Centre collaborateur spécialisé dans la validation, l'assurance qualité et le contrôle qualité des épreuves diagnostiques et des vaccins pour les maladies vésiculeuses en Europe du Centre d'Etudes et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques situé à Uccle (Belgique).

En 1994, à l'issue de discussions avec la Consultation technique internationale sur l'enregistrement des médicaments vétérinaires (ITCVDR), l'OMSA a mis en place un groupe *ad hoc* sur l'harmonisation des médicaments vétérinaires, première étape de la création du programme VICH (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products/Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires) (voir section C.4. ci-dessous).

En mai 2003, le Comité international de l'OMSA (aujourd'hui l'Assemblée mondiale) a adopté une Résolution avalisant la procédure de l'OMSA pour la validation et la certification des épreuves de diagnostic (les tests) pour les maladies animales infectieuses. Cette Résolution demandait au Directeur général de l'OMSA de mettre en place un registre des épreuves spécifiant les niveaux de validation. L'aptitude à l'emploi constitue un critère de validation.

2. Rôle de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture

La FAO, créée en 1945, est responsable du développement de l'agriculture et de la production alimentaire au sein des Nations Unies. La Division de la production et de la santé animales (AGA) du Département de l'Agriculture est responsable du développement de l'élevage et comprend le Service de la santé animale (AGAH), dont le rôle principal est d'aider les Pays Membres à lutter contre les maladies animales dans le but d'améliorer la production animale, élément à part entière du développement social, économique et agricole en général. L'implication de la FAO dans le contrôle des produits biologiques vétérinaires passe essentiellement par son système d'assistance technique aux Pays Membres pour les aider à mettre en place et même à exécuter un contrôle de la qualité indépendant pour les vaccins et les autres produits biologiques. Citons comme exemple l'aide de la FAO à l'Union africaine pour mettre en place un système d'essais à l'échelle continentale pour les vaccins vétérinaires, par le Centre panafricain des vaccins vétérinaires (PANVAC). À la demande des Pays Membres, la FAO prend également des initiatives concernant l'assurance de la qualité des vaccins et d'autres produits biologiques ou commande des consultations d'experts sur le sujet ou la publication de manuels portant sur la production et le contrôle de la qualité des vaccins. Deux services auxiliaires peuvent par ailleurs être sollicités pour intervenir sur des questions en lien avec ces produits, à savoir le Codex Alimentarius et la Division des techniques nucléaires dans l'alimentation et l'agriculture. Cette dernière est gérée conjointement par la FAO et l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) se trouvant à Vienne (Autriche). Elle dispose d'une Section de la production et de la santé animales, qui aide les Services vétérinaires et les instituts de recherche dans les pays en développement à établir les techniques RIA (dosages radio-immunologiques) et ELISA. En lien avec cette activité, un système d'assurance qualité impose aux laboratoires recevant des kits ELISA de la Division mixte FAO/AIEA de procéder en routine à des contrôles internes de la qualité et d'analyser périodiquement (une ou deux fois par an) un lot d'échantillons inconnus, puis de transmettre les résultats à l'AIEA. L'objectif global est de garantir à tous les acteurs concernés que les résultats obtenus en utilisant ces kits normalisés et validés à l'échelle internationale sont fiables.

3. Rôle de l'Organisation mondiale de la Santé

Actuellement, l'OMS ne participe pas directement à l'élaboration de préparations de référence internationales (antigènes ou anticorps) destinées à un usage purement vétérinaire, mais elle a mis au point et conserve toujours certains matériels concernant des maladies purement vétérinaires (ex. : vaccin vivant contre la maladie de Newcastle, sérum contre la peste porcine classique) au National Institute for Biological Standards and Control (Institut national des normes et du contrôle biologiques) de Potters Bar au Royaume-Uni. L'OMS souhaite garder un rôle dans ce domaine lorsque les préparations de référence vétérinaires et les documents d'orientation présentent un intérêt direct pour la santé humaine (Comité mixte FAO/OMS d'experts de la brucellose, 1986 ; Meslin et al., 1996 ; Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique, 1992 ; Comité OMS d'experts de la rage, 1992). Cela concerne les agents zoonotiques et potentiellement zoonotiques ainsi que les autres agents infectieux d'origine animale qui sont des contaminants potentiels de produits biologiques, qu'il s'agisse de vaccins produits en cultures cellulaires ou d'organes pour la xénotransplantation. Lors de la réunion du Comité d'experts de la Standardisation biologique en octobre 1998, les normes internationales retenues à l'époque ainsi que les préparations de référence pour la médecine vétérinaire ont été passées en revue et une liste de candidats a été proposée pour suspension, remplacement ou révision (Comité mixte FAO/OMS d'experts de la brucellose, 1986). Le Comité d'experts a cependant décidé de reporter la prise de mesures concernant la préparation de matériels de référence vétérinaires dans l'attente d'une évaluation, par l'OMS et ses partenaires du domaine vétérinaire, des besoins relatifs à ces divers produits biologiques. De plus, l'actualité de certaines préparations, particulièrement celle des vaccins vétérinaires contre des zoonoses connues (ex. : anthrax, brucellose), adoptée et/ou révisée dans les années 1960 et 1970, doit également être réévaluée.

Le format de la liste des exigences concernant les matières biologiques, publiée sous forme d'annexe à chaque rapport du Comité d'experts de la Standardisation biologique, a été révisé en 1998, ce qui devrait faciliter la récupération d'informations et permettre d'atteindre l'objectif d'amélioration de la transparence.

4. Rôle du VICH

4.1. Qu'est-ce que le VICH ?

4.1.1. Brève description du VICH

La Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH) est un programme international destiné à

donner des orientations dans ce domaine. Le VICH a été créé en 1996 en tant qu'outil de collaboration, principalement entre les autorités chargées de la réglementation et l'industrie de la santé animale de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis. Les autorités chargées de la réglementation et l'industrie de la santé animale d'Australie, de Nouvelle-Zélande, du Canada et d'Afrique du Sud prennent également part activement au VICH en qualité d'observateurs. L'OMSA participe en tant que membre associé au processus VICH dans le but de soutenir et diffuser les résultats au niveau mondial.

4.1.2. Genèse et historique

L'initiative de lancer un processus d'harmonisation a été prise en 1983 lors de la tenue de la première Consultation technique internationale sur l'enregistrement des médicaments vétérinaires (ITCVDR). Dès lors, une série de mesures proposées par les gouvernements ou l'industrie ont été élaborées, aboutissant à la création du VICH.

Le Codex Alimentarius a créé un Comité sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments en 1985. Des exigences normalisées pour l'enregistrement des produits vétérinaires ont été adoptées en Europe en 1981.

La Food and Drug Administration aux États-Unis et la Commission européenne organisent régulièrement des réunions bilatérales depuis une dizaine d'années afin de discuter des domaines d'intérêt commun, ce qui a donné lieu à l'échange mutuel de lignes directrices pour consultation.

La première Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) s'est tenue à Bruxelles en novembre 1991. Elle rassemblait des représentants de l'industrie ainsi que des autorités de réglementation venant des États-Unis, de l'UE et du Japon pour aborder les exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité dans ces trois régions.

Des réunions portant sur l'harmonisation des produits biologiques vétérinaires ont eu lieu à Ploufragan (France) en janvier 1992, à Arlington (États-Unis) en 1994 et à Singapour en 1995.

En janvier 1993, la FEDESA³ a publié le document de discussion GHOST sur l'harmonisation mondiale des normes. Celui-ci présentait un programme d'harmonisation internationale en matière d'exigences pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques et biologiques vétérinaires.

À la suite de discussions à l'occasion de l'ITCVDR et de conférences de l'OMSA, cette dernière a mis en place un groupe *ad hoc* sur l'harmonisation des médicaments vétérinaires en 1994.

4.1.3. Création et domaine de compétence du VICH

Les travaux préparatoires ayant abouti à la création du VICH ont été menés par ce groupe *ad hoc* de l'OMSA. En 1994 et 1995, deux réunions ont été organisées pour discuter du champ d'application de l'harmonisation vétérinaire et proposer la composition (membres) et les objectifs de VICH.

En ce qui concerne les normes de sécurité sanitaire des aliments, il a été décidé que le VICH viendrait compléter le travail du Codex et du JECFA⁴. Les questions relevant des BPL et des BPF faisant déjà l'objet d'accords mutuels, elles ne doivent normalement pas entrer dans les attributions de VICH. En revanche, il a semblé pertinent que les questions liées aux produits biologiques soient du ressort du VICH.

3 FEDESA : Fédération Européenne de la Santé Animale. En 2002, FEDESA devient la Fédération internationale de la santé animale (IFAH), puis HealthforAnimals. Remplit aujourd'hui le rôle de Secrétariat de VICH.

4 JECFA : Comité d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires.

Le document de discussion préparé par la COMISA pour le Comité directeur a servi de base à la sélection des sujets prioritaires à traiter par le VICH. Ce rapport inclut les éléments suivants :

- une évaluation des lignes directrices de l'ICH susceptibles d'être adaptées pour le programme VICH ;
- une définition précise des domaines non harmonisés entre l'UE, les États-Unis et le Japon ainsi que la remise d'une série de « documents de réflexion » sur des thèmes clés ; et
- la mise en avant de suggestions préliminaires autour de sujets prioritaires.

Une fois ces travaux fondateurs achevés, le Comité directeur du VICH a tenu sa première réunion en avril 1996, qui a permis d'établir la composition des membres ainsi que les procédures et le programme de travail.

En novembre 2011, le Forum élargi VICH a été créé pour servir de base à une plus vaste harmonisation internationale des exigences d'enregistrement, au-delà des membres du VICH et des régions et pays observateurs. Le Forum cherche à améliorer l'échange d'informations et la sensibilisation au VICH et à la compréhension de ses lignes directrices, facilitant ainsi leur adoption plus large. Le Forum élargi VICH est actuellement composé de représentants des autorités de réglementation de nombreux pays et de trois organisations régionales représentant l'Afrique, l'Asie et les Amériques.

4.1.4. Objectifs du VICH

Les objectifs du VICH s'inscrivent dans la lignée de ceux de l'ICH.

- i) Établir et mettre en œuvre des exigences réglementaires harmonisées pour les médicaments vétérinaires dans les régions VICH, qui répondent à des normes de qualité, d'innocuité et d'efficacité élevées et permettent de minimiser le recours à l'expérimentation et les coûts de développement des produits.
- ii) Fournir une base pour une harmonisation internationale plus vaste des exigences pour l'enregistrement.
- iii) Surveiller et tenir à jour les lignes directrices VICH existantes, en prenant particulièrement note du programme de travail de la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) et, si nécessaire, en actualisant les lignes directrices VICH.
- iv) Garantir des processus efficaces pour maintenir et contrôler l'interprétation cohérente des données exigées à la suite de l'application des lignes directrices VICH.
- v) Grâce à un dialogue constructif entre les autorités chargées de la réglementation et l'industrie, donner des orientations techniques permettant de répondre aux questions mondiales émergentes importantes et de réagir aux phénomènes scientifiques ayant des répercussions sur les exigences réglementaires dans les régions VICH.

4.1.5. Progrès accomplis dans la réalisation des objectifs du VICH

- i) Pour les médicaments immunologiques vétérinaires, il existe un programme d'harmonisation en cours dans un certain nombre de domaines incluant les études d'innocuité chez les espèces animales cibles, la réversion vers la virulence et les essais visant à détecter la présence de *Mycoplasma*. À ce jour, seul un nombre relativement limité de lignes directrices VICH ont été élaborées pour les produits biologiques vétérinaires, ce qui met en lumière les difficultés à trouver un accord sur ce type de produits entre les trois régions.
- ii) Les deux premières lignes directrices VICH sur les produits biologiques vétérinaires ont été adoptées en mai 2003 ; l'une concerne le titrage du formaldéhyde résiduel et l'autre celui de l'humidité résiduelle. Plusieurs autres lignes directrices qui s'appliquent aux produits biologiques vétérinaires ainsi qu'à tous les autres médicaments vétérinaires ont également été adoptées.

- a) En 2013 et en 2015, deux nouvelles lignes directrices ont été adoptées : l'une porte sur l'harmonisation des critères permettant de renoncer aux essais d'innocuité sur l'animal cible (« target animal batch safety testing » ou TABST) pour les vaccins inactivés à usage vétérinaire (GL50) et l'autre concerne l'harmonisation des critères permettant de renoncer aux TABST pour les vaccins vivants (GL55).
- b) En 2016, le Comité directeur a adopté un document de réflexion sur l'élaboration de nouvelles orientations concernant les essais de vaccins vétérinaires portant sur l'absence de virus étrangers ainsi qu'une liste de virus. Ces deux futures lignes directrices VICH seront élaborées en tenant compte du nouveau Chapitre 1.1.9. *Contrôle de la stérilité et de l'absence de contamination des matériels biologiques à usage vétérinaire* révisé du Manuel terrestre de l'OMSA.

Après la conférence « VICH5 » qui s'est tenue à Tokyo (Japon) en 2015, le document des priorités de la phase 4 du VICH a été publié, en dévoilant la vision à horizon 2016-2020. Pour promouvoir la collaboration déjà étroite avec l'OMSA et en vue de réaliser l'objectif plus large de l'harmonisation internationale, le VICH soutient les activités stratégiques de l'OMSA qui ciblent la bonne gouvernance des médicaments vétérinaires dans les Pays Membres de l'OMSA.

De plus amples informations sont disponibles à l'adresse suivante : <http://vich.eudra.org>.

CONCLUSION

Il existe une volonté évidente de parvenir à une plus grande harmonisation internationale des exigences réglementaires pour les produits biologiques vétérinaires (Vannier *et al.*, 1997). Des progrès ont déjà été accomplis grâce aux organisations internationales, permettant une concurrence loyale sur le marché des produits vétérinaires. Même si les efforts passés de ces organisations n'ont pas abouti à un niveau d'harmonisation suffisant pour faciliter les échanges commerciaux internationaux, ils ont jeté les bases des efforts actuels. Les autorités nationales reconnaissent les avantages de l'harmonisation et s'engagent maintenant à travailler pour atteindre ce but.

Les efforts des organisations internationales ont rendu cet objectif d'harmonisation réalisable et ont créé une forme d'organisation et une méthode pour poursuivre sur cette voie. La réussite de la démarche dépendra de la volonté des autorités nationales participantes de travailler ensemble et d'accepter les compromis nécessaires pour résoudre les questions scientifiques et politiques épineuses.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANON (2002a). The Minimum Requirements for Biological Products for Animal Use. Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries Notice No. 1567 in 2002, as amended ON 3 May 1993. Japan Association of Veterinary Biologics, Tokyo, Japan, 1-680 (in Japanese).

ANON (2002b). The Assay Standard for Biological Products for Animal Use. Ministry of agriculture, Forestry and Fisheries Notice No. 1568 in 2002, as amended at 25 September 1997. Japan Association of Veterinary Biologics, Tokyo, Japan, 1-507 (in Japanese).

BRUNKO P. (1997). Procedures and technical requirements in the European Union. *In: Veterinary Vaccinology*, Pastoret P.P., Blancou J., Vannier P. & Verschuere C., eds. Elsevier Science, Amsterdam, the Netherlands, 705-717.

CODE OF FEDERAL REGULATIONS (2006). Animals and Animal Products, Title 9, Parts 1-199. The Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration. US Government Printing Office, Washington DC, USA.

EUROPEAN UNION (1999). The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Eudralex, Vols 4-9. Office Publications of the European Communities, Luxembourg.

GOVERNMENT OF JAPAN (1960). The Law on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical devices. Japan Law No. 145 in 1960, as amended on 26 June 2015.

<http://www.japaneselawtranslation.go.jp/law/detail/?ft=1&re=01&dn=1&co=01&ia=03&x=27&y=16&ky=%E5%8C%BB%E8%96%AC%E5%93%81&page=2> (Accessed 14 August 2017).

JOINT FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO)/WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) EXPERT COMMITTEE ON BRUCELLOSIS (1986). Sixth Report. WHO Technical Report Series No. 740, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 132 pp.

MAKIE H. (1998). The activities of veterinary vaccine control laboratories. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.*, **17**, 578–584.

MESLIN F.-X., KAPLAN M.M. & KOPROWSKI H. (1996). Laboratory Techniques in Rabies. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 476 pp.

TRUSZCZYNSKI M. & BLANCOU J (1992). The role of the Office International des Epizooties in the standardisation of biologicals. *In: Symposium on the First Steps Towards an International Harmonization of Veterinary Biologicals and Free Circulation of Vaccines within the EEC, Ploufragan, 1992. Dev. Biol. Stand.*, **79**, 95–98.

VANNIER P., TRUSZCZYNSKI M. & ESPESETH D. (1997). Implementing International harmonisation. *In: Veterinary Vaccinology, Pastoret P.P., Blancou J., Vannier P. & Verschuereen C., eds. Elsevier Science, Amsterdam, the Netherlands, 712–717.*

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDISATION (1992). Forty-second Report. WHO Technical Report Series No. 822, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 84 pp.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) EXPERT COMMITTEE ON RABIES (1992). Eighth Report. WHO Technical Report Series No. 824, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 75 pp.

*
* *

N. B. : ADOPTE POUR LA PREMIERE FOIS EN 2000 ; DERNIERES MISES A JOUR ADOPTEES EN 2018.