

## Compte-rendu

**Direction :** Direction des Métiers Scientifiques

**Pôle :** Pharmacopée et Préparations pharmaceutiques

**Personnes en charge :**

Natacha Charlier-Bret / Tél. : 01 55 87 41 34

E-mail : natacha.charlier-bret@ansm.sante.fr

Agnès Bertocchi/ Tél. : 01 55 87 42 25

E-mail : agnes.bertocchi@ansm.sante.fr

### Comité Français de Pharmacopée « Produits biologiques et thérapies innovantes [CFP BIO] »

Séance du vendredi 24 janvier 2025 9h15 – 16h00

### Ordre du jour

	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
9h30	<b>Introduction</b> - Tour de table - Déclarations Publiques d'Intérêt	
9h45	<b>Dialyse</b> Présentation sur la qualité de l'eau en hémodialyse, hémofiltration Dr A Ragon	Pour Information
	Informations Pharmacopée Dialyse	Pour information et Discussion
	Echanges avec des pharmaciens d'hémodialyse parties prenantes - auditions	Pour Discussion
	Délibération membres CFP et ANSM	Pour Avis
12h	<b>Pharmeuropa 36.4</b> Insuline Glargine (Préparation injectable d') [3129] PA/PH/Exp. 6/T (20) 15 ANP	Pour Avis
14h	<b>Activités de la Pharmacopée Eur / Retour d'informations &amp; Prochains Pharmeuropa</b>	Pour Information

14H15	<b>Méthodes Rapides en Microbiologie</b> - Retour CFP BIO 3 octobre 2024 - Retour sur la Pharmacopée Européenne et son projet de certification Résumé de l'atelier de réflexion des 15 &16 octobre 2024	Pour information et discussion
-------	--	--------------------------------

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio		Absent /excusé
			Matin	Ap midi	
BLOUIN Véronique	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COLIAT Pierre	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COLIN Thierry	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DAYAN-KENIGSBERG Jacqueline	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DECOUSSER Jean- Winoc	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DOUZIECH-EYROLLES Laurence	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUFOUR Nicolas	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUVAL Raphael	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FAIVRE Lionel	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LORTEAU Céline	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MONRIBOT-ALBINO Anthia	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
NIEL Philippe	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIROT Fabrice	Membre CFP Bio	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOIVIN Pierre-Nicolas	Membre CFP préparations	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Présent visio	Absent /excusé
			Matin	Ap midi	
RAGON Alain	Membre CFP Préparations + Expert Ph Eur DIA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BLOUET Elham	auditionné Expert Ph Eur DIA Roquette France	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DARDIM Karim	auditionné partie prenante Président Association des pharmaciens d'hémodialyse à domicile + ALURAD PUI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LANGOUET Anne-Marie	Auditionné partie prenante GH Sud IDF- Site de Melun PUI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRETON Vincent	auditionné partie prenante CHU ANGERS PUI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SADOU YAYE Hassane	Auditionné partie prenante APHP La Pitié Salpêtrière PUI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOULEY Martine	ANSM DMS : Cheffe de pôle Pharmacoprep	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERTOCCHI Agnès	ANSM DMS Pharmacopée Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHARLIER-BRET Natacha	ANSM DMS Pharmacopée Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALEC Laurence	ANSM DMS Pharmacopée	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MENDES Clara	ANSM Stagiaire DMS Pharmacoprep	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOGUET RUBIO Perrine	ANSM DMS pole 1 - SV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUFFOUR Marie-Thérèse	ANSM DMS pole 1 EQPB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAITENAZ Solène	ANSM DEI PEPITHE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Présent visio	Absent /excusé
			Matin	Ap midi	
BERTIN Flore	ANSM DI Cheffe de pôle INSBIO1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOULAY MAYLISS	ANSM DI IPPLF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRUN Brigitte	ANSM DI INSBIO 1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SEZER Rudi	ANSM Stagiaire DI IPPLF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MORGEAUX Sylvie	ANSM CTROL Lyon Vaccins	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GARCIA Dominique	ANSM CTROL Lyon Vaccins	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MESLIER Yann	ANSM CTROL Montpellier microbio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RIDOUX Valérie	ANSM CTROL Montpellier TG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SALOMON Valérie	ANSM DMS Directrice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

## Introduction

### - Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Toutes les DPI étaient à jour, le jour du CFP et les formulaires des parties prenantes invitées / auditionnées toutes réceptionnées ainsi que les autorisations d'enregistrement.

Il est rappelé l'enregistrement sonore des débats, ainsi que l'obligation de disposer d'une Déclaration Publique d'Intérêts à jour sur le site « DPI Santé » pour pouvoir assister à la séance.

La thématique des auditions consistait en la qualité de l'eau pour hémodialyse et hémodiafiltration.

Pour les dossiers à l'ordre du jour de la séance du 24 janvier 2025 aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

Cinq pharmaciens de PUI dont le président de l'association des pharmaciens d'hémodialyse à domicile ont été auditionnés pour leur expérience dans le domaine de l'hémodialyse et de l'hémodiafiltration.

### - Tour de table

9 membres sur 13 étaient présents le matin et l'après-midi.

Le quorum est donc bien atteint.

## Informations sur le CFP

Pour rappel la création du CFP BIO a eu lieu par **Décision n° 2021-156** du **21 juin 2021** « Pour une durée de 4 ans » et la nomination des experts a pris effet par **Décision n° 2021-157** du **04 octobre 2021**. Le CFP et ses membres arrivent donc à la fin du mandat.

Les prochains CFP BIO sont prévus le **mardi 6 mai 2025** et le **mardi 1<sup>er</sup> juillet 2025**.

Les CFP seront renouvelés en 2025 puisque les mandats arrivent à échéance, une prorogation de création de ce CFP et des mandats des membres « **Produits biologiques et thérapies innovantes** » va être demandée. La question est posée aux membres de ce Comité de préciser s'ils souhaitent proroger leur mandat jusqu'au 31 décembre 2025. Tous les membres présents donnent leur accord pour proroger leur mandat jusqu'au 31 décembre 2025. Il a été demandé de faire un mail dans le cas contraire, avant le 31 janvier 2025.

Les experts absents ont été prévenus et sollicités par e-mail après la réunion.

Pour information, le renouvellement des experts dans les groupes de Ph Eur se fera lors de la commission européenne de pharmacopée en novembre 2025. Un appel à candidature sera effectué dans l'année.

Note post CFP : 12 avis favorables - 1 absence de réponse

Le matin a été essentiellement consacré à la **Dialyse**

Deux experts du CFP Formation restreinte préparations pharmaceutiques et pharmacotechnie étaient invités pour leur compétence dans la thématique traitée. L'un d'eux est expert français dans le groupe DIA (dialyse) de la Ph Eur.

Un autre expert français dans le groupe DIA a été invité, le sujet concernant la position de la France sur la qualité de l'eau pour hémodiafiltration.

Quatre pharmaciens de PUI spécialisés en hémodialyse et/ou Hémodiafiltration ont été auditionnés. L'audition portait sur leur pratique relative à la qualité de l'eau nécessaire à ces thérapies.

Ils représentaient :

- Le Groupe Hospitalier Sud Ile-de-France, site de Melun : 2 services : 1 service de dialyse et 1 service de réanimation ;
- Le Groupe Hospitalier La Pitié Salpêtrière AP-HP: 2 unités : service de dialyse qui pratique l'hémodiafiltration essentiellement et la réanimation cardiaque ;
- Le CHU d'Angers : laboratoire de contrôle dont l'eau pour Hémodialyse ;
- Le CHU de Rennes : contrôle des eaux de dialyse. Une unité en néphrologie et une en réanimation.

Le président de l'association des pharmaciens d'hémodialyse à domicile (APDD) qui compte 110 adhérents du domaine privé et associations, était également présent en tant que parties prenantes.

Des experts du CFP BIO (médecin et pharmacien) ont rapporté leur expérience au sein :

- Des HCL de Lyon : une partie des contrôles est réalisée aux HCL (ex : Endotoxines), d'autres sont externalisés.

- Du CHG de Pontoise, service de réanimation. La centrale de production d'eau est différente de celle utilisée dans le bâtiment de néphrologie.

L'après-midi était en grande partie consacré **aux méthodes rapides en microbiologie**.

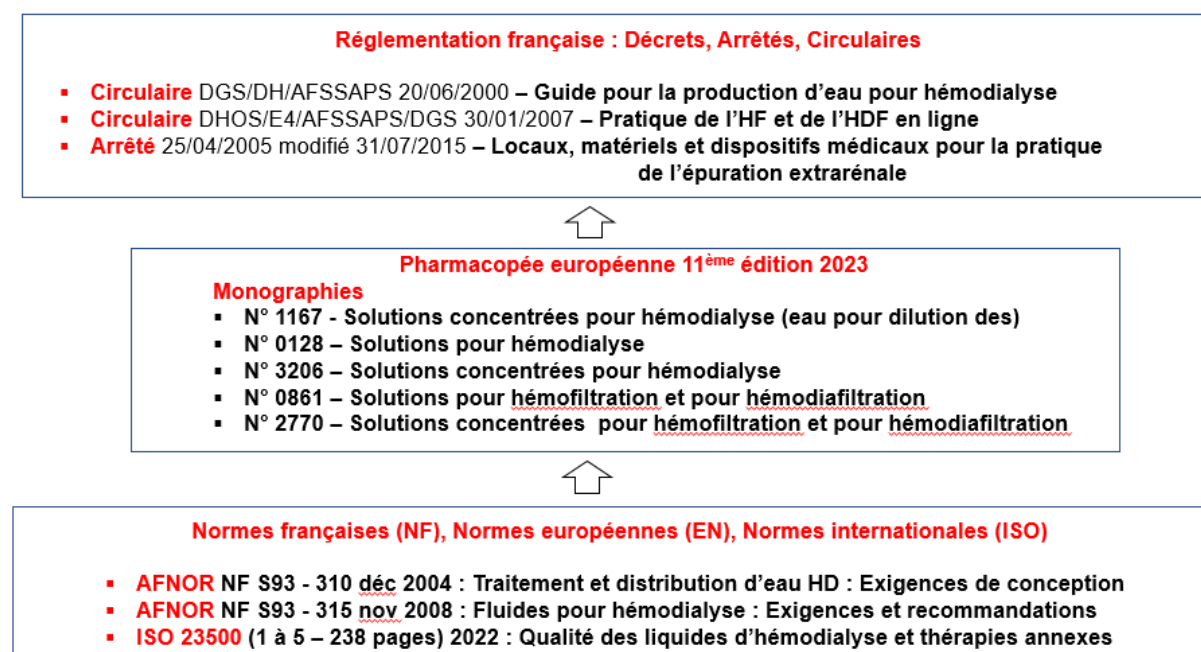
## I. Dialyse

### Présentation sur la qualité de l'eau en hémodialyse, hémodiafiltration

Une présentation « **Quelle qualité d'eau pour hémofiltration et l'hémodiafiltration** », a été présentée par le Dr Alain Ragon.

Seuls quelques points sont reportés ci-dessous la présentation étant très complète (40 diapositives).

Un rappel des différents textes réglementaires concernant l'hémodialyse, a été présenté :



Il est rappelé les 3 principes des techniques de dialyse :

- **Diffusion** par gradient de concentration (phénomène passif) qui est le principe essentiel en **hémodialyse** classique.

En hémodialyse, il y aura ultra filtration du sang vers le dialysat avec diffusion des petites molécules du sang vers le dialysat (urée, créatinine, ac urique, électrolytes ...).

- **Convection** qui est un phénomène actif avec une pression exercée sur le compartiment sanguin. Cela correspond à l'**ultrafiltration**. On parle d'**hémofiltration**. Il n'y a pas de dialysat dans ce cas. On obtient un ultrafiltrat plasmatique.

Cela permet d'éliminer les molécules de haut poids moléculaire.

- l'**hémodiafiltration** est la combinaison des deux. L'hémodiafiltration en ligne entraînant beaucoup de perte, nécessite l'injection d'un **liquide de substitution** par voie parentérale. Celui-ci nécessite une deuxième ou troisième ultrafiltration.

Il est mentionné que les membranes utilisées en 2025 sont majoritairement des **membranes de haute perméabilité** en hémodiafiltration. Elles remplacent les **membranes de basse perméabilité** utilisées auparavant en hémodialyse.

Avec ces nouvelles membranes perméables, dans l'hémodiafiltration, il y aura nécessité de compenser par un **liquide de substitution**.

Une **rétrofiltration** sera possible compte tenu de la haute perméabilité qui peut concerner 3 litres par heure donc non négligeable dans une séance complète (12 l par séance). La qualité de l'eau en termes d'endotoxines prend ici toute son importance.

L'hémodiafiltration n'est pas utilisée dans tous les pays, notamment aux USA en raison de la qualité de l'eau. En France, c'est une technique qui tend à se développer.

D'après l'analyse bibliographique de l'expert, un volume convectif au-delà de 23 litres, est corrélé avec une diminution de la mortalité. Ce volume peut être prévu lors des séances avec différentes techniques possibles qui ont été expliquées en séance (en mode dit Pré dilution, Post dilution, Mix dilution) Ceci ne sera pas développé ici.

Une comparaison de l'eau pour préparation injectable (0169) et l'eau pour hémodialyse (1187) a été présentée. Du point de vue physico-chimie la pharmacopée a des normes plus basses que dans la norme ISO sauf pour le mercure, 5 fois plus basse dans l'ISO. Dans la monographie 0169 de l'eau PPI, le dosage des électrolytes a été remplacé assez récemment par la mesure de la conductivité sauf concernant l'eau pour hémodialyse pour laquelle il y a nécessité du dosage de l'aluminium (0,01 mg/L).

L'osmose inverse est une technique de choix. Une double osmose est courante en France.

La production d'un dialysat ultrapur est assurée par des ultrafiltres, majoritairement 2 sur le dialysat et 1 sur l'eau.

Le contrôle microbiologique et la recherche d'endotoxines permet de contrôler la qualité de l'eau avec des variabilités selon les pays.

Concernant l'**eau pour hémodialyse**, il semble y avoir consensus pour avoir moins de 100 UFC/ml et moins de 0,25 UI d'endotoxines/ml. Le Japon exige moins de 0,05 UI d'endotoxines /ml comme le rappelle l'Annexe A de la norme ISO 23500-5 et d'après la Japanese Society for Dialysis Therapy (JSdT).

Concernant l'**eau ultrapure**, pour la France : moins de 0,1 UFC/ml (100 UFC/L) et moins de 0,25 UI d'endotoxines/ml. Le Japon (JSdT) préconise moins de 0,03 UI d'endotoxines/ml.

Concernant le concentré pour le dialysat standard, la teneur en endotoxines, en France, est fixée également à 0,25 UI/ml. La norme ISO 23500-5, a contrario, prescrit 0,5 UI/ml impossible en France et en Europe, grâce à la Ph.Eur qui la fixe à 0,25 UI/ml.

L'eau PPI (0169) est apyrogène et doit avoir moins de 0,25 UI d'endotoxines /ml.

En hémodiafiltration, il convient de considérer les volumes utilisés d'eau. En effet, en raisonnant en débit, sachant que 5 UI/ Kg/h est la limite considérée comme entraînant un effet pyrogène chez l'homme (Voir [5.1.10 Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes](#)). On aura, par exemple, pour un homme de 70 kg, 1,4 L/h comme volume maximal injectable pour une eau avec 0,25 UI d'endotoxines /ml et 11,6 litres si le taux d'endotoxines est < 0,03 UI/ml. Le taux d'endotoxines devrait être idéalement pour le dialysat bien plus bas que 0,25 UI/ml.

*Dialysis Fluid Endotoxin Level and Mortality in Maintenance Hemodialysis: A Nationwide Cohort Study, Takeshi Hasegawa & al, Am J Kidney Dis. 2015; 65(6):899-904*

Une étude japonaise sur 130761 patients (soit la quasi-totalité des patients japonais dialysés) montre un rapport inversement proportionnel du taux d'endotoxines avec le taux de mortalité. Au vu des conclusions, il apparaît que la limite pour le taux d'endotoxines < 0,25 UI/ml devrait être améliorée à la baisse. **L'expert suggère aux pharmaciens en charge du contrôle de l'eau pour hémodialyse de ne pas se contenter d'une conformité à cette limite mais de demander le taux exact d'endotoxines dans les liquides contrôlés.**

L'équipe pharmacopée de l'ANSM réalise également une présentation dont le résumé figure *en infra*. Ce sujet a été mis à l'ordre du jour, compte tenu de l'actualité de la Ph.Eur.

Présentation des principaux textes en vigueur :

[CIRCULAIRE N°DHOS/E4/AFSSAPS/DGS/2007/52 du 30 janvier 2007 relative aux spécifications techniques et à la sécurité sanitaire de la pratique de l'hémofiltration et de l'hémodiafiltration en ligne dans les établissements de santé :](#)

*Il est conseillé de la consulter parallèlement à ce compte rendu et notamment le tableau (en annexe 1A).*

En résumé, on retiendra les points importants:

▶ Connaissance de la qualité de l'eau alimentant le site. (Se renseigner auprès du responsable de la distribution publique d'eau.

▶ Il est conseillé d'utiliser le procédé de **double osmose inverse** ou tout autre à efficacité similaire ou supérieure.

▶ Les contrôles :

- Contrôle physico-chimique,
- Contrôle microbiologique : 20-22°C au moins 7 jours R2A ou TGEA
- Contrôle des endotoxines

▶ L'eau d'alimentation des générateurs prélevée en départ de boucle doit répondre, au minimum, aux indications de la monographie n° 1167 de la Pharmacopée européenne (taux d'endotoxines inférieur à **0,25 UI/ml**). Microbio: < **100 UFC / litre** [Prélèvement d'1 litre]

▶ Dialysat « Ultrapur » avant le dialyseur (après première ultrafiltration) < **0,25 UI d'endotoxines/ml**, microbio < **10 UFC/100 ml**, [Prélèvement de 100 ml]

▶ Solution de substitution (ultrafiltration du dialysat ultrapur = après la seconde ultrafiltration du dialysat). Elle ne doit contenir **aucune bactérie** dans l'échantillon prélevé et doit contenir **moins de 0,05 UI/ml d'endotoxines**. [Prélèvement de 500 ml ou filtration in situ du volume injecté sur membrane à 0,45µm]

La [circulaire N°DHOS/E4/AFSSAPS/DGS/2007/52 du 30 janvier 2007](#) et la [circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000-337 du 20 juin 2000](#) relative à la diffusion d'un guide pour la production d'eau pour l'hémodialyse des patients insuffisants rénaux fixent la périodicité des contrôles à avoir, au démarrage, en routine, en cas d'intervention sur la ligne.

La **Pharmacopée Européenne (Ph Eur)**, 6 textes relatifs au domaine de la dialyse ou leurs révisions [pharmeuropa 34.1 Janvier 2024 – CFP BIO] ont été adoptés en Commission européenne de pharmacopée (COM 180) de Novembre 2024 :

**1167** Solutions concentrées pour hémodialyse (eau pour dilution des)

**0128** Solutions pour hémodialyse

**3206** Solutions concentrées pour hémodialyse (Nouveau)



**0861** Solutions pour hémofiltration et pour hémodiafiltration  
**2770** Solutions concentrées pour hémofiltration et pour hémodiafiltration  
**0862** Solutions pour dialyse péritonéale [Notre discussion ne parlera pas de ce dernier texte]

Ces textes deviendront obligatoires **en janvier 2026**.

Remarque :

La monographie [1167 / Eau pour dilution des concentrés pour hémodialyse](#) a été révisée de manière conséquente et un chapitre « surveillance microbiologique » est désormais détaillé et préconise dans sa version finale une incubation de 7 jours à 20 25°C sur milieu R2A. Pour rappel, il s'agit d'une proposition française proposée lors du **CFP BIO 17 mai 2022** et ajoutée au programme de travail du groupe DIA de la Ph Eur en COM 173 de Juin 2022 sur le contrôle microbiologique.

**Points à discuter en séance :**

La monographie [0861 / Solutions pour hémofiltration et pour hémodiafiltration](#), dans sa version 2025-2026, comporte la définition suivante :

**DEFINITION** « En raison des grands volumes utilisés, les solutions pour hémofiltration et pour hémodiafiltration sont généralement préparées par le générateur d'hémofiltration ou d'hémodiafiltration par dilution d'une solution concentrée (voir Solutions concentrées pour hémofiltration et pour hémodiafiltration (2770) avec de **l'eau de qualité appropriée** ».

Le terme « **eau de qualité appropriée** » a fait l'objet de demande d'éclaircissement au moment du pharmeuropa 34.1 Janvier 2024 (CFP BIO de mai 2024) et récemment, lors de l'avis de la suppression de la monographie [2784 / Haemofiltration and haemodiafiltration solutions, concentrated, water for diluting](#) à l'ODJ de la COM 180 de Novembre 2024.

Pour information, cette monographie n'a pu trouver de consensus selon les pratiques locales qui peuvent différer d'un pays à l'autre et il a donc été décidé de la retirer du programme de travail du groupe DIA.

L'ANP française a demandé de modifier cette expression trop vague et ce, malgré l'explicitation des prescriptions générales de la Ph Eur. Ces dernières expliquent ce terme en précisant que s'il n'y a pas de critères proposés, c'est l'Autorité nationale compétente qui tranche.

Il est donc proposé aux participants d'échanger sur leurs pratiques puis de proposer une définition d' « une eau de qualité appropriée » en hémodiafiltration.

**Questions aux pharmaciens de dialyse présents : état des lieux**

Résumé des échanges sur les pratiques.

Chaque participant a présenté son activité ainsi que les résultats obtenus concernant le contrôle microbiologique et le dosage des endotoxines.

On retiendra :

- la conformité à la circulaire du 30 janvier 2007 par tous les centres ;
- le respect de la conformité aux monographies de la Ph Eur (Attention, dernière version 2025 ci-dessous):

**Pour rappel :**

**Extrait 1167/ eau pour dilution des Solutions concentrées pour hémodialyse Endotoxines bactériennes (2.6.14 ou 2.6.32) : moins de 0,25 UI/mL.**

### **Extrait 0128/ Solutions pour hémodialyse**

**Stérilité** (2.6.1). Si l'étiquette indique que la solution ▶ concentrée ◀ pour hémodialyse est stérile, celle-ci satisfait à l'essai.

**Pyrogénicité.** La préparation ▶ diluée pour l'emploi ◀ ▶ à examiner ◀ satisfait à un essai de pyrogénicité approprié. Des orientations relatives à la sélection d'un essai figurent dans le chapitre général 5.1.13.

La préparation à examiner contient **moins de 0,25** équivalent-endotoxines par millilitre.

Lorsque l'essai des endotoxines bactériennes est sélectionné, la limite est exprimée en **UI d'endotoxines par millilitre.**

### **Extrait 3206 / Solutions concentrées pour hémodialyse**

**Pyrogénicité.** Une fois diluée pour obtenir la solution finale, la préparation à examiner satisfait à un essai de pyrogénicité approprié. Des orientations relatives à la sélection d'un essai figurent dans le chapitre général 5.1.13.

La solution finale contient **moins de 0,25** équivalent-endotoxines par millilitre.

Lorsque l'essai des endotoxines bactériennes est sélectionné, la limite est exprimée en **UI d'endotoxines par millilitre**

### **Extrait 0861/ Solutions pour hémofiltration et pour hémodiafiltration**

**Stérilité** (2.6.1). La préparation à examiner satisfait à l'essai.

**Pyrogénicité.** La préparation à examiner satisfait à un essai de pyrogénicité approprié. Des orientations relatives à la sélection d'un essai figurent dans le chapitre général 5.1.13.

La préparation à examiner contient **moins de 0,05** équivalent-endotoxines par millilitre.

Lorsque l'essai des endotoxines bactériennes est sélectionné, la limite est exprimée en **UI d'endotoxines par millilitre.**

### **Extrait 2770/ Solutions concentrées pour hémofiltration et pour hémodiafiltration**

**Stérilité** (2.6.1). Si l'étiquette indique que la solution concentrée pour hémofiltration ou pour hémodiafiltration est stérile, celle-ci satisfait à l'essai.

**Pyrogénicité.** Une fois diluée pour obtenir la solution finale, la préparation à examiner satisfait à un essai de pyrogénicité approprié. Des orientations relatives à la sélection d'un essai figurent dans le chapitre général 5.1.13. ◀

La solution finale contient **moins de 0,25** équivalent-endotoxines par millilitre.

Lorsque l'essai des endotoxines bactériennes est sélectionné, la limite est exprimée en **UI d'endotoxines par millilitre.** ◀

Il est noté une différence dans le rendu des résultats (seuil de détection):

- Les taux d'endotoxines, toujours en conformité, sont rendus **< 0,005 UI/ml** pour plusieurs centres, ce qui en fait un objectif atteignable.
- D'autres centres ont des résultats **< 0,05 UI/ml.**

Ce dosage est effectué, selon les cas, par les centres hospitaliers eux-mêmes ou par des prestataires spécialisés dans le contrôle de l'eau.

Après discussion, il est conseillé de préciser un résultat quantitatif et de ne pas se contenter des limites <0.25 UI/ml pour l'eau d'hémodialyse et < 0.05 UI/ml pour le liquide de substitution.

**Compte tenu d'études publiées, la plus basse des teneurs en endotoxines est à rechercher pour le bénéfice du patient.**

En dehors du sujet strictement « pharmacopée », on retiendra :

- La conformité à la Circulaire du 20 juin 2000 avec respect au minimum du rythme des contrôles préconisés dans cette circulaire.

- Des différences entre les services de néphrologie et ceux de réanimation médicale.
- L'utilisation de la désinfection thermique plus efficace que la désinfection chimique et pouvant être pratiquée plus fréquemment.
- La désinfection thermique quotidienne étant optimale.

**Questions aux pharmaciens de dialyse présents** : Pour vous qu'est-ce qu'une eau de qualité appropriée dans le cadre de l'hémofiltration et hémodiafiltration ?

- Il y a injection, l'eau doit être doublement osmosée, stérile et apyrogène.

- L'eau PPI (0169) serait appropriée mais les volumes injectés ici ne sont pas du tout du même ordre. En conséquence, dans le cadre d'injectables classiques (médicament, préparations de nutrition parentérale par exemple), on injecte des petits volumes et un taux d'endotoxines < 0,25 UI/ml n'entraînera pas d'effet pyrogène. Pour l'hémodiafiltration où 20, 50 litres sont injectés par séance, plusieurs tonnes par an, les conséquences sont totalement différentes. Il faut donc une eau équivalente concernant les propriétés physicochimiques mais avec un taux d'endotoxines beaucoup plus bas. En France, d'ailleurs dans la circulaire 2007, pour le liquide de substitution est préconisé <0,05 UI/ml comme dans la Ph Eur (0861).

Un des pharmaciens hospitalier souhaiterait que même en hémodialyse, avec les membranes de haute perméabilité, il y ait harmonisation pour le bien-être et la sécurité des patients car il y a, avec ces nouvelles membranes, de la rétrofiltration avec une quinzaine de litres d'eau refluant chez le patient.

Un expert microbiologiste mentionne que la qualité du liquide de substitution injecté doit répondre à des normes de qualité supérieures à celui de l'hémodialyse et est en faveur d'un taux d'endotoxines le plus bas possible. Les preuves et les relations entre la mortalité et la qualité du liquide de substitution sont prouvées.

Autres remarques :

- Il est important de s'assurer que les conditions de culture en microbiologie, utilisées par le prestataire, soient conformes. Attention si certains rendent un résultat à 48h. Les prestataires sont souvent habitués au contrôle de l'eau potable et c'est différent.
- Un expert fait remarquer que la réglementation française mentionne la durée de vie des générateurs mais pas des osmoseurs qui peuvent être anciens dans certains hôpitaux et très consommateurs d'eau. Il recommande aux utilisateurs concernés de remplacer ces osmoseurs vieillissant. Un autre expert précise que les membranes qui font les performances de l'appareil sont changées régulièrement.

### **Conclusion et proposition :**

En France, une large majorité des centres de dialyse sont équipés de double osmoseurs. L'eau PPI (0169) est de l'eau osmosée, toutefois, le CO<sub>2</sub> de l'air se dissolvant dans l'eau donne de l'acide carbonique pouvant entraîner une conductivité plus élevée que celle demandée dans la monographie 0169. L'eau produite en ligne est sinon de même qualité. La difficulté consiste à garantir que la qualité microbiologique de l'eau produite en sortie du double osmoseur soit maintenue jusqu'au générateur d'hémodiafiltration.

Sortie de la réunion des parties prenantes qui sont remerciées pour leurs partages d'expériences.

**Délibération membres CFP et ANSM**

Compte tenu que l'hémodiafiltration, est assimilée à une administration parentérale.  
Il est proposé de demander de revoir dans la monographie **0861 / solution concentrée pour hémofiltration et hémodiafiltration** la terminologie « eau de qualité appropriée »  
Soit en le remplaçant par  
« [Eau de qualité injectable dont le taux d'endotoxines est <0,05 UI/ml](#) »  
Soit en la proposant comme exemple :  
« [eau de qualité appropriée : par exemple, de l'eau de qualité injectable avec un taux d'endotoxines <0,05 UI/ml convient](#) »

## II. Pharmeuropa 36.4

*Insuline Glargine (Préparation injectable d')* [3129] PA/PH/Exp. 6/T (20) 15 ANP

Il s'agit d'une monographie de produit fini (solution injectable). La monographie de substance active est déjà à la Ph.Eur, 07/2018 : 2571.

Actuellement sur le marché français, trois spécialités sont disponibles en cartouche, stylo ou flacon, commercialisées par 2 fabricants Sanofi et Lilly.

Il s'agit ici d'une préparation aqueuse stérile pour injection qui satisfait donc la monographie préparations parentérales 0520.

L'identification repose sur les chromatogrammes du dosage.

Dans les essais, on retrouve l'essai sur les impuretés de masse moléculaire supérieure à l'insuline glargine, présent dans la monographie de substance active mais une nouvelle méthode est introduite pour l'essai des protéines apparentées.

Le choix de la colonne de chromatographie est très important pour l'obtention de résultats reproductibles et différentes colonnes ont été comparées lors de la vérification du test.

Des commentaires ont été reçus d'un fabricant sur ce sujet. Ils seront transmis au groupe de la Ph.Eur.

Aucun commentaire sur la technique n'a été fait en séance.

### III. Activités de la Pharmacopée Eur / Retour d'informations

A la Commission européenne de Pharmacopée en novembre 2024 les décisions suivantes ont été prises :

▶ 3Rs [Remplacement, Réduction, Raffinement / Remplacer, Réduire et Affiner] : Suppression de 3 chapitres de la Ph Eur :

- **2.6.8** *Pyrogènes* (sur lapin), mise en application 1er janvier 2026,
- **2.6.10** *Histamine* (sur cobaye)
- **2.6.11** *Substances hypotensives* (sur le chat)

▶ Adoption des 3 textes sur les vaccins à ARNm :

- **5.36.** *Vaccins à ARNm pour usage humain*
- **5.39** *Substances à ARNm pour la production de vaccins à ARNm*
- **5.40** *Matrice d'ADN pour la préparation de substances à ARNm*

Publication juillet 2025, Mise en application Janvier 2026

▶ Adoption des 6 monographies concernant la Dialyse (voir sujet du matin)

- **1167** *Solutions concentrées pour hémodialyse (eau pour dilution des)*
- **0128** *Solutions pour hémodialyse*
- **3206** *Solutions concentrées pour hémodialyse*
- **0861** *Solutions pour hémofiltration et pour hémodiafiltration /*
- **2770** *Solutions concentrées pour hémofiltration et pour hémodiafiltration*
- **0862** *Solutions pour dialyse péritonéale*

▶ Un retour d'enquête sur le devenir du groupe **MAB (anticorps monoclonaux)** de la Ph.Eur a été présenté : Ce groupe est actuellement en phase pilote. Il travaille suivant deux axes :

- Une approche horizontale consiste à rédiger des chapitres techniques décrivant des méthodes testées sur différents Anticorps monoclonaux et pouvant donc être utilisées avec ces anticorps.

- Ce groupe élabore également des monographies de produits suivant une approche plus classique mais en respectant une grande flexibilité.

L'enquête avait pour but de recueillir l'avis des utilisateurs des techniques, laboratoires de contrôle, évaluateurs et des industriels. Cet avis a été favorable, il a été souligné la nécessité d'une flexibilité dans les monographies et les spécifications. La démarche horizontale est très appréciée surtout des fabricants. La poursuite des travaux actuels a donc été décidée. La sortie de la phase pilote se fera après proposition d'un nouveau programme de travail.

- Point sur les dossiers étudiés en CFP :

- **5.31** *Médicaments utilisés en phagothérapie* est applicable au 01/2025 (Pharmeuropa 35.2, CFP BIO du 29 juin 2023)
- **2.7.24** *Cytométrie en flux* vient d'être publié et sera applicable en 07/2025 (Pha 35.4, CFP BIO 19 Jan 2024)

Au prochain Pharmeuropa 37.1 (de janvier 2025)

Le chapitre **2.5.43** *Chromatographie d'exclusion pour les anticorps monoclonaux recombinants à usage thérapeutique* est en enquête publique.

Dans les mois qui viennent les chapitres **2.7.38 Détermination de la qualité des bactériophages** et **5.1.6 Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique** devraient paraître en enquête publique également.

Retour du gp 15 / Vaccins pour usage humain par l'expert ANSM dans le groupe

▶ Passage prévu en COM 181 [Pha 36.2, CFP BIO 25 juin 2024]

### ▶ **5.37 Vaccins à vecteur viral recombinant pour usage humain**

Initialement développé lors de la pandémie de covid pour guider les développeurs, Le présent projet de texte général décrit la production et le contrôle des vaccins à vecteur viral pour usage humain et donne des orientations au sujet des stratégies de contrôle/d'analyse de leurs principaux attributs qualité. Il s'applique à la fois aux vaccins contenant des vecteurs viraux compétents pour la réplication (vecteurs viraux ayant comme structure de base le virus de la fièvre jaune, le virus de la rougeole ou le virus de la stomatite vésiculaire, par exemple) et aux vaccins contenant des vecteurs viraux incompétents pour la réplication (vecteurs viraux ayant comme structure de base un adénovirus ou le virus modifié de la vaccine Ankara, par exemple).

▶ **0153 Vaccins pour usage humain.** Prise en compte des nouvelles catégories de vaccins en particulier ceux à mRNA, renvoi dans pyrogénicité au nouveau chapitre 2.6.40 concernant les vaccins naturellement pyrogéniques, autorisation au niveau du vrac final de procéder à une biocharge plutôt qu'à un test de stérilité sous condition d'une filtration stérilisante.

Les commentaires français retenus ont été exposés

- Concernant la purification réalisable avant et après détoxification ;
- Définition : on ne parlera pas de vaccins recombinants mais de Vaccins basés sur des antigènes protéiques recombinants ;
- Une demande de révision pour modifier le calcul du début de la date d'expiration qui ne se détermine plus forcément à partir d'un essai d'activité a été demandé (car pas dans le scope de la révision). **La demande de révision a été depuis envoyée par l'ANP France.**

▶ Les textes impactés par la révision du chapitre 2.6.7 Mycoplasmes sont en attente des décisions du côté vétérinaire, notamment du VICH guideline 34, avant publication attendue prochainement.

▶ Proposition française de révision de la monographie **2067 Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite b (adnr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé**

L'objectif de la demande de révision de la monographie 2067 était d'adapter la stratégie pyrogénicité/ endotoxines à un produit hexavalent formulé avec un composant *Haemophilus influenzae b* (HIB) conjugué à l'OMP (Outer Membrane Proteins).

Le composant HIB peut, en effet, être conjugué à différentes protéines porteuses, par exemple l'anatoxine tétanique ou l'OMP.

Le composant OMP peut interférer avec le dosage des endotoxines bactériennes, ce qui rend ce test non pertinent pour traiter la pyrogénicité du composé HIB-OMP et la pyrogénicité du produit final contenant le composant HIB-OMP.

En conséquence, le test est à faire avant conjugaison ou bien doit être remplacé par un test d'activation des monocytes (2.6.30). Ce texte devrait être publié au pharmeuropa 37.2.

▶ L'introduction de la NGS dans plusieurs chapitres et monographies de la Ph Eur est à l'étude.

▶ Ajout au programme de travail d'une monographie concernant les vaccins VRS recombinants. Il y a 2 fabricants commercialisant ces vaccins.

## IV. Méthodes Rapides en Microbiologie

Retour CFP BIO 3 octobre 2024

Une synthèse sur les différentes techniques rapides alternatives en microbiologie présentées lors du CFP a été faite.

Voir compte rendu CFP BIO du **3 Octobre 2024** en ligne :

<https://ansm.sante.fr/evenements/comite-francais-de-pharmacopee-produits-biologiques-et-therapies-innovantes-9>

Retour sur la Pharmacopée Européenne et son projet de certification

### **Pour rappel :**

- Les prescriptions générales définissent les « Procédures analytiques alternatives »
- Les méthodes alternatives en microbiologie reposent sur le chapitre **5.1.6 : Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique.**

Son but est de faciliter la mise en œuvre et l'utilisation de méthodes microbiologiques rapides alternatives. Le chapitre décrit les méthodes et les validations : la validation primaire, la validation spécifique pour l'usage prévu et l'équivalence. Ce chapitre est en cours de révision.

Le chapitre **5.1.9 Indications sur l'essai de stérilité** a été révisé pour inclure les méthodes alternatives.

Le chapitre **2.6.27 Contrôle microbiologique des produits cellulaires** mentionne qu'il est utilisé lorsque « le 2.6.1. Stérilité, est nécessaire mais ne peut être effectué pour des raisons techniques ou du fait des caractéristiques du produit cellulaire à examiner. » Il est utilisé seulement pour les produits cellulaires.

### **Projet de certification de la Ph Eur :**

Depuis 2017, des discussions ont lieu à la Pharmacopée Européenne pour valoriser l'utilisation des méthodes rapides alternatives en microbiologie. Un système reposant sur une base de données de validation a été proposé.

Ces validations seraient revues par un groupe d'experts pour obtenir une certification par rapport au 5.1.6. Une démonstration d'une équivalence est nécessaire. Cette certification devra être approuvée par la Commission Ph.Eur et reconnue par les Autorités compétentes.

Ce principe a été approuvé en Commission 177 en novembre 2023.

Un atelier de réflexion sur ce système de certification a eu lieu à l'EDQM les 15 et 16 octobre 2024.

Lors de la première journée, une agence de réglementation et des utilisateurs ont présenté leur point de vue et leur expérience sur cette proposition de certification. Des fabricants d'appareils ont eux aussi présenté leur expérience sur la validation de ces techniques et leur questionnement par rapport au système proposé.

Le second jour a été consacré aux discussions entre les participants et à recueillir l'avis des participants (essentiellement des fabricants et des utilisateurs), à partir de questions posées par l'EDQM autour de la certification.

L'ensemble des participants s'accordent pour reconnaître le bénéfice de cette certification dans la reconnaissance et la promotion des techniques rapides alternatives en microbiologie. Fabricants comme utilisateurs feraient confiance à ce système, s'il est bien précisé, et s'inscrir

dans un cadre juridique reconnu par les autorités compétentes. Ils sont prêts à participer à sa mise en place pour la validation primaire dans un premier temps. Des résumés des validations, les protocoles et des listes d'utilisations possibles pourraient être partagés.

Le groupe d'experts qui établira la certification devrait être constitué essentiellement de spécialistes des méthodes et de statisticiens. La question se pose sur la présence possible d'industriels dans ce groupe et dans quelles conditions, uniquement pour la validation primaire.

La question du test d'équivalence doit être précisée. Il pourrait être fait en partie par le fabricant pour la validation primaire mais la validation spécifique du produit reste de la responsabilité de l'utilisateur.

De nombreuses questions se posent encore pour l'établissement de cette certification qui sera élaborée suivant un calendrier qui devrait être établi en premier pour la validation primaire. Le chapitre 5.1.6 est en révision et devrait être publié en enquête publique prochainement. Il permettra de répondre à certaines questions posées.

Il a été demandé aux membres du CFP Bio s'ils sont intéressés pour faire partie du groupe d'expert lorsqu'il sera constitué.

Les évaluateurs ou inspecteurs présents seraient susceptibles de faire confiance à un système de certification qui faciliterait leur évaluation mais cela ne doit pas se substituer à la validation spécifique du produit par l'utilisateur et peut-être en fonction d'une analyse de risque.

Prochain CFPBIO prévu le 6 Mai 2025



