

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOPÉE

ASSEMBLÉE PLÉNIÈRE

Réunion du Mardi 9 Mars 2010

SOMMAIRE

1.	Liste des participants	2-3
2.	Point 1 : Conflits d'intérêts – Ouverture de la séance	4
3.	Point 2 : Pharmacopée française, 10 ^{ème} édition	4
4.	Point 3 : Sujets d'actualités	13
5.	Point 4 : Groupes nationaux apportant leur avis à la Pharmacopée européenne	14
6.	Point 5 : Suppression de textes nationaux	14
7.	Point 6 : Questions diverses	15
8.	Liste des Abréviations	16

LISTE DES PARTICIPANTS

1) **Membre de droit** :

- M. NICOLAS
(représentant le Directeur général de l’Afssaps)
- Mme COHEN
(représentant le Directeur Général de la Santé)
- Mme DERBICH (remplacée par Mme ANTOINE)
(représentant le Conseil National de l’Ordre des Pharmaciens)

2) **Membres, avec voix consultative, représentant les secteurs d’activités concernés** :

- Mme CARPENTIER
(Les Entreprises du Médicament - LEEM)
- M. VILLATTE
(Union des Industries Chimiques)

3) **Membres choisis en raison de leur compétence scientifique ou technique** :

- Mme BAILLET
M. BAILLEUL
M. BELLENOT
Mme BRUM
M. CHAMINADE
M. CHAUMEIL
M. COSTENTIN
M. DUBOST
Mme DUFAT
Mme FOURASTÉ
M. FOURNEAU
Mme GAYOT
M. MOULIS (Vice Président)
M. RAMBOURG (Président)
M. WENIGER

Secrétariat scientifique de la Commission :

- Mme LÊ

Au titre des dossiers les concernant respectivement :

- Mme CLEMENCIN
- Mme DUCLOS
- Mme SAINT REQUIER
- Mme VILAIN

Excusés :**1) Membres de droit :**

Mme CHIAPPINI

(représentant le Directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments - AFSSA).

M. le Directeur de la technologie au Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

M. le Directeur de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

M. le Directeur Général de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes.

M. GARNON

(représentant le Président du Conseil de Direction de l'Office National Interprofessionnel des Plantes à Parfum, Aromatiques et Médicinales).

2) Membre(s) choisi(s) en raison de leur compétence scientifique ou technique :

M. FOURNIER – suppléant de M. NICOLAS.

3) Membre, avec voix consultative, représentant les secteurs d'activités concernés :

Mme GUIRAL-TREUIL

(Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire).

REUNION du 9 Mars 2010 - Salle N° 1

POINT 1 :

Après vérification du quorum, le président ouvre la séance.

Aucun conflit d'intérêt important de nature à faire obstacle à la participation des membres et des experts aux débats n'a été relevé ou déclaré pour cette réunion.



POINT 2 : PHARMACOPÉE FRANÇAISE, 10^{ème} Edition.

2.1. GROUPES RATTACHÉS A LA COMMISSION NATIONALE DE LA PHARMACOPÉE: Programme de travail.

2.1.1. DROGUES ET EXTRAITS D'ORIGINE VEGETALE.

Élaboration de nouvelles monographies de drogues végétales

Compte tenu de leur intérêt en usage traditionnel, il est proposé à la Commission d'élaborer les trois monographies de plantes de la Pharmacopée caribéenne suivantes afin de garantir leur qualité :

– **CATHARANTHUS ROSEUS** (pervenche de Madagascar)

C'est une plante dont la racine est déjà décrite dans la Pharmacopée française. Cependant, la composition de la racine est différente de celle de la fleur, dont la décoction est utilisée traditionnellement dans les Antilles, en application ophtalmique.

– **CHENOPODE VERMIFUGE**

L'utilisation de l'huile essentielle qui en est extraite est bien connue en Europe. La vente de cette huile essentielle est réservée aux pharmaciens (décret N° 2007-1198 du 3 Août 2007). Compte tenu de la variabilité de la composition de l'huile essentielle en fonction de l'espèce, des variétés, et des lieux de récolte du chénopode vermifuge utilisé pour la préparer, il est important de standardiser la qualité de cette plante.

– MOMORDICA CHARANTIA

C'est une plante utilisée traditionnellement en application cutanée. Ses constituants chimiques très variables dans les différentes parties de la plante devront être clairement définis.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents, à l'ajout des monographies de ces trois drogues végétales au programme de travail.

2.1.2. HUILES ESSENTIELLES.

Élaboration d'une monographie générale « HUILES ESSENTIELLES MEDICINALES »

Il est proposé à la Commission l'élaboration d'une monographie générale permettant de caractériser une huile essentielle médicinale dans la Pharmacopée française au même titre qu'une plante médicinale dans la Pharmacopée française. En effet les huiles essentielles étant dans le champ de compétence de l'Afssaps (Article L.5311-1 du Code de la Santé publique), il importe d'en définir les contours.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents, à l'ajout de la monographie « Huiles essentielles médicinales » au programme de travail.

2.1.3. FORMULAIRE NATIONAL.

Point d'information à la Commission : Formules de SIROPS à base plantes.

Les neuf formules suivantes de sirops contenant des extraits de plantes sont encore en vigueur dans le formulaire national et ont été évaluées par le groupe de travail au regard de leur intérêt thérapeutique et de leur sécurité d'emploi :

- Sirop d'espèces pectorales
- Sirop d'eucalyptus
- Sirop d'ipécacuanha
- Sirop d'ipécacuanha composé
- Sirop d'orange amère
- Sirop de baume de Tolu
- Sirop de bourgeons de pin
- Sirop de fleur d'oranger
- Sirop de polygala

Ces formules comprennent généralement la description du sirop, ainsi que celle d'un concentré permettant de préparer le sirop correspondant par dilution.

Le sirop d'ipécacuanha est déclaré à l'Afssaps en tant que préparation hospitalière et est toujours utilisé comme vomitif dans le circuit hospitalier.

Différents groupes de travail de l'Afssaps ont été sollicités sur ce sujet :

Le groupe « *GTPH Plantes* » de la Direction de l'Évaluation des Médicaments et des Produits Biologiques (DEMEB), rattaché à la Commission d'autorisation de mise sur le marché a rendu en mars 2008 un avis défavorable au maintien de ces formules dans le Formulaire, en raison de l'existence de spécialités pharmaceutiques de compositions voisines, bénéficiant de meilleures garanties de fabrication et de contrôle.

Le groupe « *Pharmacopée-Drogues et Extraits* », consulté en septembre 2009, a proposé de supprimer deux sirops (orange amère et polygala), de faire une enquête sur l'utilisation de deux autres sirops (ipécacuanha composé et fleur d'oranger), de conserver le sirop d'espèces pectorales en supprimant l'extrait d'opium de sa composition, et enfin de réviser les quatre sirops restant.

Le groupe de travail « *Pharmacopée-Formulaire national* » a examiné la formule du sirop d'ipécacuanha composé, toujours très utilisé comme anti-glaireux. Parmi les composants de ce sirop, trois extraits fluides ne font pas l'objet de monographies à la Pharmacopée (séné, serpolet, coquelicot). La révision de cette formule nécessiterait d'élaborer au préalable ces trois monographies, puis de revoir ensuite la formule du sirop.

Il est rappelé les décisions de principe prises par le Groupe « *Pharmacopée-Formulaire National* » validées par la Commission, notamment :

- de ne pas réviser ou élaborer de formules s'il existe une spécialité commercialisée équivalente
- de travailler sur des formules correspondant à des préparations hospitalières déclarées à l'Afssaps.

La Commission propose de réaliser une enquête sur l'utilisation de ces sirops et que la problématique soit discutée lors de la journée d'étude sur les préparations officinales organisée par l'Afssaps.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents, à la révision du sirop d'ipécacuanha.

2.1.4. HOMÉOPATHIE.

Il est proposé pour certaines souches homéopathiques préparées à partir de produits chimiques et non encore décrites à la Pharmacopée française, de faire une référence croisée à des monographies de la Pharmacopée européenne afin de préciser leur usage y compris pour les préparations magistrales.

Les souches suivantes sont reconnues comme souches homéopathiques au regard de leur pathogénésie par le groupe de travail de la DEMEB en charge de l'évaluation des médicaments homéopathiques.

En conséquence il est proposé à la Commission les références croisées suivantes :

- pour L'ACETICUM ACIDUM PPH, une référence à la monographie de la Pharmacopée européenne « Acide acétique glacial (0590) ».
- pour ACETONUM PPH, une référence à la monographie de la Pharmacopée européenne « Acétone (0872) ».
- pour ATROPINUM PPH, une référence à la monographie de la Pharmacopée européenne « Atropine (2056) ».

- pour CAMPHORA PPH, une référence à la monographie de la Pharmacopée européenne « D-Camphre (1400) ».
- pour CARBOLICUM ACIDUM PPH-PHENOLUM PPH, une référence à la monographie de la Pharmacopée européenne « Phénol (0631) ».
- pour CHLORALUM PPH, une référence à la monographie de la Pharmacopée européenne « Chloral (hydrate de) (0265) ».

Les projets de monographies devront faire l'objet d'une enquête publique préalable.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents, à l'ajout de ces références croisées dans les monographies.

2.2. TEXTES : ADDITIONS

2.2.1.. LISTE DES PLANTES MEDICINALES.

A titre préliminaire, il convient de préciser que la Liste des plantes médicinales de la Pharmacopée française se compose de la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement et de la liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu.

PLANTES MÉDICINALES D'ORIGINE ULTRAMARINE

Il est proposé à la Commission l'inscription de six plantes parmi les 16 qui avaient été proposées dans le cadre du programme de travail des plantes de la pharmacopée caribéenne.

Le rapporteur, spécialiste des plantes ultramarines, présente les conclusions suivantes :

- **AMBROSIA PERUVIANA (FEUILLE FRAICHE ET SECHE DE)** : inscription sur la liste A avec la mention « tous organes » dans la colonne parties toxiques de la plante car le pollen très allergisant peut se déposer sur toutes les parties de la plante.
- **CORNUTIA PYRAMIDATA (FEUILLE FRAICHE)** : inscription sur la liste A. En l'absence de données concernant la racine, seule la feuille fraîche est prise en compte.
- **LANTANIER (FEUILLE, FLEUR ET PARTIES AERIENNES DE)** : inscription sur la liste B, compte tenu de son hépatotoxicité et de ses effets sensibilisants.

- MOMORDICA CHARANTIA (PARTIES AERIENNES, FRUIT DE) : inscription sur la liste A avec mention d'une utilisation en usage cutané exclusif compte tenu des effets et de l'usage traditionnel comme antimicrobiens et cicatrisants décrits pour les parties aériennes de la plante. Compte tenu des données concernant la toxicité du fruit, seule la partie aérienne peut être prise en compte.
- PIPER AURITUM (FEUILLE FRAICHE ET SECHE DE) : inscription sur la liste B, compte tenu d'une part, du risque de confusion avec une plante toxique et, d'autre part, du fait de la présence de safrole, molécule hépatocarcinogène.
- TRADESCANTIA SPATHACEA (FEUILLE FRAICHE DE) : inscription sur la liste A.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'inscription de ces 6 plantes sur la Liste des Plantes Médicinales en prenant en compte les restrictions d'utilisation précitées.

PLANTES MEDICINALES D'ORIGINE CHINOISE

Des plantes sont à l'étude dans le cadre du programme de travail de la Pharmacopée européenne du groupe d'experts spécialistes en Médecine traditionnelle chinoise (MTC). Les projets de monographies sont en cours de finalisation.

Ces plantes sont utilisées en médecine traditionnelle chinoise, sont déjà connues en Europe et utilisées dans certains Etats membres de l'Union européenne.

La présidente du groupe de travail, présente les conclusions :

- PAEONIA (RACINE ROUGE DE) appelée aussi Paeonia rubra : inscription sur la liste A.
- PAEONIA SUFFRUTICOSA (ECORCE DE RACINE DE) appelée aussi Moutan : inscription sur la liste A.
- SCUTELLARIA BAICALENSIS (RACINE DE) : inscription sur la liste A.
- STEPHANIA TETRANDRA (RACINE DE) : inscription sur la liste B, compte tenu des risques de falsification avec *Aristolochia fangchi* et en raison du décret n°98-397 du 20 mai 1998 qui en interdit l'utilisation.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'inscription de ces 4 plantes sur la Liste des Plantes Médicinales en prenant en compte les restrictions d'utilisation précitées.

2.2.2.. HOMÉOPATHIE.

– FER III (PHOSPHATE DE) POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

Le rapporteur présente cette nouvelle monographie. Le dosage est effectué sur la substance desséchée et l'absence de fer II est contrôlée.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie.

– PRÉSENTATION DU GUIDE AUX EXPERTS POUR L'ELABORATION DES MONOGRAPHIES DE SOUCHES HOMEOPATHIQUES.

La présidente du groupe présente les grandes lignes du guide qui décrit uniquement les spécificités propres aux monographies pour préparations homéopathiques.

Le guide décrit presque exclusivement les souches végétales qui sont très majoritairement les souches décrites dans la Pharmacopée française. Il a pour vocation d'harmoniser la rédaction et les exigences des différentes monographies.

La Commission valide le document à l'unanimité des membres présents sous réserve de la prise en compte des commentaires rédactionnels.

2.2.3.. PRÉPARATONS ALLERGÉNIQUES

– MOISSURES POUR PRODUITS ALLERGÈNES

Le rapporteur précise qu'il s'agit d'une monographie générale donnant un cadre aux spécifications qui seront requises dans les dossiers d'évaluation des produits allergènes.

Pour l'essai de la teneur en protéines une référence à la méthode d'analyse correspondante publiée dans la pharmacopée européenne (2.5.33. *PROTEINES TOTALES*) sera ajoutée.

Il est rappelé que le groupe européen, à la demande de la délégation française, a intégré dans son programme de travail l'élaboration de monographies de famille de produits allergènes sur le modèle des monographies de la Pharmacopée française.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie.

2.3. TEXTES : MODIFICATIONS

2.3.1. HOMEOPATHIE.

– LAURIER ROSE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

Le rapporteur présente les principales révisions de la monographie et notamment l'essai limite en oléandrine.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie.

– LESPEDEZA CAPITATA FRAIS POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

et LESPEDEZA CAPITATA SEC POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

Le rapporteur présente les deux monographies qui remplacent la monographie LESPEDEZA CAPITATA qui décrivait à la fois la drogue fraîche et la drogue sèche.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption des deux monographies.

– MERCURE (SULFURE NOIR DE) POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

Le rapporteur présente la révision de la monographie.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie.

– REINE DES PRÉS POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

Le rapporteur présente les révisions apportées à la monographie et notamment les nouvelles chromatographies sur couche mince haute performance servant à l'identification et le dosage des flavonoïdes totaux exprimés en spiraéoside par spectrophotométrie d'absorption dans le visible.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie.

– SAUGE OFFICINALE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

Le rapporteur présente les révisions apportées à la monographie et notamment l'identification botanique et la nouvelle chromatographie sur couche mince haute performance servant à l'identification.

Un essai limite la teneur en thuyone à 0,1 pour cent m/m et un dosage des flavonoïdes totaux, exprimés en lutéoline-7-glucoside a été ajouté.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie.

2.4. TEXTES CORRECTIONS MINEURES

2.4.1. HOMÉOPATHIE.

– LOTIER CORNICULÉ POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

Dans le dosage, la formule de calcul est modifiée.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie.

POINT 3 : SUJETS D'ACTUALITÉS.

– SUBSTANCES DE REFERENCE UTILISEES DANS LA PHARMACOPEE FRANCAISE.

Les substances chimiques de référence françaises (SCRfr) sont nécessaires pour réaliser un contrôle adéquat de l'identité et de la qualité des substances et préparations ayant une monographie dans la Pharmacopée française Xème édition. Ces substances font partie intégrante de la monographie.

Toute substance de référence constitue la norme officielle qui fait autorité en cas de doute ou de litige.

Les SCRfr sont préparées, contrôlées et distribuées par la Direction des Laboratoires et des Contrôles de l'Afssaps (Montpellier/Vendargues).

Leur préparation et leur utilisation se font selon des critères définis dans la Pharmacopée européenne, notamment dans le chapitre 5.12. Etalons de référence.

Aucun certificat d'analyse ni données autres que celles requises pour l'utilisation prévue par la monographie ne sont fournis lors de la délivrance de la substance de référence. De même aucune date de péremption n'est indiquée car les substances sont conformes aux exigences de la monographie correspondante et font l'objet de vérifications régulières.

Le lot en cours de validité est mentionné sur le catalogue publié sur le site internet de l'Afssaps.

Les substances de référence sont utilisées pour l'identification, le contrôle de la pureté et /ou le dosage des substances à usage pharmaceutique et des préparations pharmaceutiques. Ce sont des lots spécialement sélectionnés et vérifiés, appropriés à l'usage prescrit dans la pharmacopée. Elles ne sont pas nécessairement adaptées à d'autres usages et leur utilisation pour d'autres usages que ceux prescrits dans la monographie relève de la responsabilité de l'utilisateur.

Chaque flacon fourni contient une quantité de produit suffisante pour l'utilisation prescrite et tout flacon est délivré pour une utilisation immédiate.

41 SCRfr dont 5 spectres de référence peuvent être délivrées par l'Afssaps sauf en cas de rupture de stock.

Les perspectives sont les suivantes :

1- Utilisation de nouvelles substances de référence titrées dans le cadre du Formulaire national. En effet le contrôle de la qualité de certaines formules de préparations hospitalières à usage pédiatrique, notamment le dosage de la substance active, nécessite l'utilisation de substances de référence titrées qui n'existent pas à ce jour à l'Afssaps et qui doivent être préparées et rendues disponibles. Ces formules seront bientôt publiées pour enquête publique. Il s'agit du chlorhydrate d'amiodarone (gélules d'amiodarone), du nadolol (gélules de nadolol), de l'hydrocortisone (gélules d'hydrocortisone) et de l'hydrochlorothiazide (gélules d'hydrochlorothiazide).

2- Mise à jour du site internet avec des informations générales, bon de commande, catalogue, numéro de lots, tarifs....

3- Validation et adoption des rapports de contrôle pour les nouveaux lots et de recontrôle des lots en cours de validité par la Commission nationale de la Pharmacopée qui constitue une harmonisation avec la politique de la Pharmacopée européenne.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à ces trois propositions.

POINT 4 : GROUPES NATIONAUX APPORTANT LEUR AVIS À LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

– SOLUTIONS POUR DIALYSE PERITONEALE : TOLERENCES AUTORISEES SUR LES LIMITES EN SODIUM.

Une monographie européenne est en vigueur depuis plusieurs années sur les solutions pour dialyse péritonéale. Il s'agit ici d'un produit fini, à la différence de la majorité des monographies de la Pharmacopée.

Il est à noter que le sodium est un des composants majoritaires des liquides de dialyse.

Récemment, la technique du dosage du sodium par la spectrométrie d'absorption atomique a été remplacée par la spectrométrie d'émission atomique, plus adaptée dans ce cas. A cette occasion, certains experts du groupe « *Dialyse* » de la Pharmacopée européenne ont souhaité que la tolérance sur la limite en sodium soit élargie à $\pm 5,0$ pour cent.

Pour des raisons d'ordre thérapeutique et notamment au regard du développement de la dialyse péritonéale automatisée, la délégation française a soumis un argumentaire visant à prévenir les risques potentiels d'hypo ou d'hypertension qui pourraient être liés à une variabilité trop grande des concentrations de sodium. En l'état actuel des connaissances, il a été proposé de conserver la tolérance de $\pm 2,5$ pour cent ».

La Délégation française a été suivie sur cette position par la Commission européenne de Pharmacopée lors de sa session de novembre en 2009 et la tolérance sur la concentration en sodium reste fixée à $\pm 2,5$ pour cent dans le prochain texte publié.

POINT 5 : SUPPRESSION DE TEXTES NATIONAUX

– SANS OBJET.

POINT 6 : QUESTIONS DIVERSES.

– *FORMULAIRE NATIONAL ET PREPARATIONS OFFICINALES.*

Pour faire suite à la décision prise par la Commission, l’Afssaps organise une journée d’étude le 17 Septembre 2010, sur invitation.

La séance est levée à 15 h 30.

Le Président de la Commission

La Secrétaire de la Commission

Patrick RAMBOURG

An LÊ

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFNOR :	Association française de Normalisation.
AGEPS :	Agence générale des Equipements et Produits de Santé.
AP-HP :	Assistance publique – Hôpitaux de Paris.
CCM :	Chromatographie sur couche mince.
CLHP :	Chromatographie liquide haute performance.
CPG :	Chromatographie en phase gazeuse.
CSP :	Code de la Santé Publique.
DAC :	Deutsche Arzneimittel Codex.
DCI :	Dénominations communes internationales.
DEQM :	Direction européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé.
DGCCRF :	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes.
DLC :	Direction des Laboratoires et des Contrôles.
EMA :	European Medicines Agency.
IRD :	Institut de Recherche pour le Développement.
MHRA :	Medicines Healthcare Products Regulatory Agency.
MTC :	Médecine Traditionnelle Chinoise.
NTPP :	Note technique Pro Pharmacopoeia.
OMCLs :	Réseau des Laboratoires de Contrôles européens.
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé.
ONIPPAM :	Office national interprofessionnel des plantes à parfum, aromatiques et médicinales.
PDCO :	Paediatric Committee.
PH :	Préparations hospitalières.
PUI :	Pharmacies à usage intérieur.
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit.
SCR :	Substance chimique de référence.
SNMHF :	Syndicat National des Médecins Homéopathes Français.