



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

DIRECTION DES LABORATOIRES
ET DES CONTRÔLES

UNITÉ PHARMACOPÉE

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOPÉE

ASSEMBLÉE PLÉNIÈRE

Réunion du Lundi 8 Juin 2009

SOMMAIRE

1. Liste des participants	2
.....	
2. Point 1 : Conflits d'intérêts – Ouverture de la séance	4
.....	
3. Point 2 : Pharmacopée française, 10^{ème} édition	4
.....	
4. Point 3 : DLC : sujets scientifiques d'actualités	15
.....	
5. Point 4 : Groupes nationaux apportant leur avis à la PE	17
.....	
6. Point 5 : Suppression de textes nationaux	20
.....	
7. Point 6 : Publication de la Pharmacopée française	21
.....	
8. Point 7 : Questions diverses	21
.....	
9. Relevé d'Avis	22
.....	
10. Liste des Abréviations	23
.....	

LISTE DES PARTICIPANTS

Présents :

1) Membre de droit :

M. le Pr. NICOLAS
(représentant le Directeur général de l'Afssaps)

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 :

M. BELLENOT
Mme BRUM
M. CHAMINADE
Mme CHAUVÉ
M. COSTENTIN
Mme DUFAT
Mme FOURASTE
M. FOURNEAU
M. FOURNIER
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 ARMEL
- Mme DUCLOS
- Mme CLEMENCIN
- Mme ROGEAU
- Mme SAINT REQUIER
- Mme VILAIN

Invités :

M. CORTEZ (Microbiologie)
Mme ERTLE (Technologie de Contrôle des Procédés)

Excusés :**1) Membres de droit :**

Mme COHEN

(représentant le Directeur Général de la Santé)

Mme CHIAPPINI

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

Mme DERBICH

(représentant le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens)

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'ONIPPAM)

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

Mme BAILLET

M. BAILLEUL

M. CHAUMEIL

M. DUBOST

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

Mme GUIRAL-TREUIL

(Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire)

RÉUNION du 8 Juin 2009 - Salle N° 331

POINT 1 : Ouverture de la séance par le Président de la Commission

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.

Après vérification du quorum, le président ouvre la séance en félicitant M. le Pr Alain NICOLAS de sa nomination comme Directeur des Laboratoires et des Contrôles depuis le mois d'Avril 2009.

M. NICOLAS souligne son soutien constant, tout au long de ces années, aux Laboratoires de Contrôles de l'Afssaps et au Réseau des laboratoires officiels de contrôle européen (Official Medicinal Control Laboratories -OMCLs-). Il rappelle l'investissement et l'intérêt de Mme Marie-Hélène TISSIER, ancienne directrice, pour les travaux de la commission et la remercie tout comme les agents de l'Unité Pharmacopée. Il rappelle les nouveaux enjeux de la commission : les préparations hospitalières et d'une manière générale la qualité des préparations à petite échelle, et les plantes médicinales de la Pharmacopée des Outre-mer.

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

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

2.1.1. DROGUES ET EXTRAITS D'ORIGINE VÉGÉTALE ET LISTE DES PLANTES MÉDICINALES : *Plantes médicinales des Outre-Mer et programme de travail.*

Un évaluateur présente la modification récente du Code de la santé publique (CSP) faisant suite à l'adoption de la Loi N° 2009-594 du 27 mai 2009 (publiée au Journal Officiel le 28 mai 2009) pour le développement économique des Outre-mer. Cette loi prévoit dans son article 12 d'intégrer à la Pharmacopée française les textes relevant de la Pharmacopée des Outre-mer qui remplissent les conditions de la réglementation en vigueur dans le domaine. Son article 13 renvoie à l'adoption d'un décret en Conseil d'Etat la mise en œuvre de cette disposition, par la fixation des adaptations de la pharmacopée française nécessitées par les particularités des plantes médicinales d'usage traditionnel dans les départements et collectivités d'Outre-mer.

L'Afssaps a initié un premier travail permettant de clarifier le sens du libellé « la Pharmacopée des Outre-mer ». Il apparaît de grandes difficultés quand à la validation des références bibliographiques et scientifiques permettant d'identifier les plantes médicinales d'Outre-mer. *A priori* plus de 3000 plantes médicinales seraient identifiées. Les critères de choix au regard de l'identification, de l'ethnobotanique, du rapport bénéfice/risque et des conditions d'utilisation de ces plantes sont en cours d'élaboration.

Le programme de travail suivant est proposé :

- Inventorier les références, ouvrages et publications ainsi que les différentes Pharmacopées traditionnelles relatives aux plantes médicinales d'Outre-mer afin d'identifier celles qui relèvent de la Pharmacopée des outre-mer et de définir leurs critères de sélection.
- Sélectionner les plantes d'Outre-mer les plus utilisées. Ainsi, il est proposé de saisir le Ministère de l'intérieur et de l'Outre-mer afin de répertorier les plantes prioritaires à inscrire à la Pharmacopée française en sollicitant les collectivités territoriales et les associations,
- Identifier les personnes ressources au sein des associations locales ou académiques spécialistes dans le domaine pour consolider le travail.
- Evaluer les 16 plantes de la Pharmacopée caribéenne potentiellement toxiques afin de prévoir leur inscription sur la liste A ou B des plantes médicinales de la Pharmacopée française.

Il est rappelé que lors de la révision de la Liste des plantes médicinales (2000-2005), les associations défendant l'utilisation des plantes d'Outre-mer avaient été contactées pour donner leur avis sur les plantes inscrites à la Pharmacopée française qui étaient utilisées, et éventuellement commercialisées dans les départements et les régions d'Outre-mer. Dix-neuf plantes avaient alors été répertoriées. Depuis, deux autres plantes ont été inscrites sur la liste A des plantes médicinales de la pharmacopée française (*Senna alata* et *Lippia alba*). Ces dernières sont également publiées sous forme de monographie à la suite de travaux financés par le Conseil scientifique de l'Afssaps.

Les pharmacopées traditionnelles actuellement identifiées sont les suivantes :

- la Pharmacopée caribéenne résultant des travaux de scientifiques selon la méthodologie TRAMIL. Elle compte 99 plantes dont certaines sont réputées toxiques. Certaines plantes sont caribéennes mais beaucoup sont originaires d'Amérique centrale (notamment Guatemala, Honduras, Barbade). De nombreuses plantes de cette pharmacopée ne sont pas nécessairement utilisées en Guadeloupe ou en Martinique.
- la Pharmacopée traditionnelle de Guyane préparée par l'IRD et de nombreux scientifiques qui compte plus de 500 plantes.
- différentes Pharmacopées de Nouvelle-Calédonie et de nombreux ouvrages utiles pour constituer un fichier de base permettant de référencer les plantes utilisées dans cette région.

Les membres de la Commission émettent les commentaires suivants :

- Les plantes de la Pharmacopée des Outre-mer sont nombreuses et ne sont pas toutes référencées dans la Pharmacopée caribéenne. Il faut parler plutôt des Pharmacopées des Outre-mer.
- Une des particularités des plantes d'outre-mer relève du fait qu'elles sont souvent employées fraîches et non sèches.
- Ces plantes médicinales sont le plus souvent vendues en dehors du circuit pharmaceutique.
- Les monographies de la Pharmacopée caribéenne ne sont pas des monographies de qualité pharmaceutique telles que définies dans les textes opposables de la Pharmacopée européenne ou française.
- Les plantes médicinales d'outre-mer sont aussi des plantes de traditions orales et ne sont pas systématiquement décrites dans la littérature.
- La drogue végétale n'est pas une entité en soi puisque, d'une part, seule une partie de la plante est utilisée le plus souvent et d'autre part, des études sont faites sur certains composés actifs ou toxiques de la plante.
- Il est aussi souligné que le travail mis en œuvre sur les plantes d'outre-mer ne doit pas limiter le travail en cours sur les plantes de métropole et les plantes européennes.
- Le renouvellement des experts des groupes de travail rattachés à la CNP devrait permettre de rassembler des experts supplémentaires pour consolider le travail à venir.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents aux orientations proposées pour le programme du groupe de travail.

2.1.2. FORMULAIRE NATIONAL : *politique d'inscription de formules à base de plantes médicinales et programme de travail.*

Définition de la politique d'inscription de formules à base de plantes

Depuis 2007, la procédure d'inscription d'une nouvelle formule dans le Formulaire National prévoit que le demandeur soumette un dossier (dont le format est disponible sur le site internet de l'Afssaps) qui est examiné par un rapporteur. Le groupe de travail statue ensuite sur l'inscription ou non de la formule.

Pour les formules à base de plantes, le groupe de travail « Drogues et extraits d'origine végétale » de la pharmacopée française est sollicité pour avis. Le cas échéant il peut être demandé à la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques de l'Afssaps de donner une position relative à l'intérêt thérapeutique ou aux risques d'utilisation (commission d'AMM, commission de pharmacovigilance par exemple).

En 2008 les demandes d'inscription de nouvelles formules à base de plantes émanent d'une pharmacie d'officine et de 2 experts du GT « Pharmacopée-Formulaire National ».

Les formules proposées sont les suivantes : **gélule de racine de ginseng blanc (0,50 g), gélule de feuille d'artichaut (0,35 g), gélule de racine de rhubarbe (0,45 g), potion antigrippale contenant des extraits fluides de cônes de *Cupressus sempervirens* et de racines d'*Echinacea purpurea*.**

Pour ces quatre formules, le groupe de travail « Formulaire national » a rendu un avis défavorable qui a été conforté par l'avis du groupe « Drogues et extraits d'origine végétale » aux motifs, pour chacune de ces formules, de l'existence de spécialités pharmaceutiques similaires disponibles, d'interactions médicamenteuses possibles, d'effets indésirables importants et d'une durée de traitement à encadrer.

Le bilan des formules à base de plantes étudiées au cours des années 2002 à 2009 montre que le groupe de travail a proposé la suppression de 8 formules contenant des plantes ou des extraits de plantes, en raison de leur caractère obsolète et que les 10 formules soumises pour avis au groupe de travail Pharmaceutique de la Direction de l'Évaluation de l'Afssaps ont fait l'objet d'un avis négatif.

En conséquence le groupe de travail « Formulaire national » propose à la Commission les critères suivants pour l'intégration d'une nouvelle formule à base de plantes dans le formulaire national :

- la formule doit répondre à un besoin d'intérêt général et non pas satisfaire uniquement la demande d'une seule officine ;
- aucun des constituants de la formule ne doit avoir fait l'objet d'une mesure de police sanitaire ;
- il ne doit pas exister sur le marché français une spécialité pharmaceutique de composition équivalente.

De plus les éléments suivants doivent être pris en considération :

- l'inscription sur la Liste B (bénéfice/risque défavorable) des plantes médicinales de la Pharmacopée française d'un des composants de la formule est un élément défavorable pour l'inscription.
- les avis rendus par le groupe HMPC (Herbal Medicinal Products Committee) de l'EMA sont pris en compte lorsqu'ils existent, notamment pour les formes d'emploi, les conditions d'utilisation et les indications reconnues.

Il est envisagé que ces règles d'inscription figurent dans le préambule du Formulaire national.

La Commission adopte à l'unanimité des membres présents les règles d'inscription proposées pour toute nouvelle demande de formule à base de plante, et émet un avis défavorable à l'unanimité des membres présents à l'inscription des 4 formules proposées ci-dessus.

Point d'information sur l'état d'avancement du programme de travail

Préparations officinales (PO) :

Les formules à l'étude sont les suivantes :

- Mélange de Bonain
- Potion gommeuse
- Solution buvable de glycérol à 0,634 g/ml
- Alcool coloré au bleu patenté V

Des demandes d'inscription ont été reçues pour :

- Poudre digestive (carbonate de calcium, bicarbonate de sodium, hydrogénocarbonate de magnésium)
- Potion sédative (extrait fluide passiflore, extrait fluide valériane)
- Crème pour l'érythème fessier du nourrisson
- Pommade pour les lésions sèches hyperkératosiques (1% dithranol, 1 % acide salicylique, 1% acide ascorbique).

Préparations hospitalières (PH)

Les formules à l'étude sont les suivantes :

- Gélules d'amiodarone (10 mg à 200 mg)
- Gélules de bétaxolol (0,5 à 8,75 mg)
- Gélules décontaminantes (colistine 100 à 200 mg + gentamicine 80 à 100 mg)
- Gélules d'hydrochlorothiazide (0,5 à 25 mg)
- Gélules d'hydrocortisone (base) (0,5 à 9 mg)
- Gélules de mercaptopurine (5 à 50 mg)
- Gélules de nadolol (1 à 50 mg)
- Gélules de nicardipine (0,5 à 15 mg)
- Gélules de spironolactone (0,5 à 15 mg)
- Solution buvable de midazolam à 2 mg/ml
- Solution stérile de céfuroxime à 10 mg/ml pour injection intracaméculaire

Il est rappelé que la définition des PO a été revue par le législateur à la suite de graves accidents survenus lors de la réalisation dans une officine de préparations à base d'extraits thyroïdiens. Cette définition résulte de propositions contenues dans le rapport publié par l'IGAS en 2006 sur les préparations pharmaceutiques à l'hôpital et à l'officine. Il y est préconisé de limiter le champ de la préparation officinale à celles uniquement décrites dans la Pharmacopée ou le Formulaire national dans un souci de sécurité sanitaire et d'harmonisation des préparations réalisées en France.

Le Président de la CNP précise que le groupe de travail s'est fixé comme ligne de conduite de n'accepter que des formules pour lesquelles il n'existe pas de spécialités pharmaceutiques équivalentes sur le marché français, les spécialités ayant été autorisées sur la base d'un dossier justifiant notamment de leur intérêt thérapeutique et des conditions de leur utilisation, des procédés de fabrication et de contrôle ainsi que des études de stabilité du produit fini. Il rappelle également que le programme de travail étant chargé, il est nécessaire de prioriser les activités du groupe notamment dans le domaine de la pédiatrie. Par ailleurs le bilan du programme de travail montre une proportion équivalente de formules de PH et de PO étudiées.

La représentante du LEEM informe la Commission qu'une réflexion sur les Produits Officinaux Divisés (POD) est en cours et pose la question du devenir de ces produits.

Il est rappelé la réglementation du code de la santé publique, et notamment les articles R5125-60 et R5125-61, précisant la liste des POD autorisés, correspondant à l'index des formules du formulaire national, ainsi que la nécessaire conformité aux exigences de la pharmacopée pour ces produits.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents sur le programme de travail et les orientations proposées par le groupe concernant l'équilibre du programme entre préparations officinales et préparations hospitalières.

2.1.3. HOMÉOPATHIE : proposition d'ajout au programme de travail :

Le décret du 29 novembre 2006 N° 2006-1498 fixant les règles selon lesquelles certaines catégories de préparations magistrales peuvent être exclues du remboursement a prévu que les préparations magistrales sont prises en charge par l'Assurance maladie, sauf lorsque ces préparations contiennent des matières premières ne répondant pas aux spécifications de la Pharmacopée.

Avant la publication de ce décret, les préparations magistrales prescrites étaient susceptibles d'être prises en charge par l'Assurance maladie dès lors que les souches faisaient partie de la liste des souches enregistrées.

Les spécialités pharmaceutiques restent régies par les dispositions de l'arrêté du 12 septembre 1984 listant les produits homéopathiques remboursables, soit 1163 souches.

Dans le cas des préparations homéopathiques, seules les souches pour préparations homéopathiques dont une monographie est inscrite à la Pharmacopée peuvent dorénavant faire l'objet d'une prise en charge.

Actuellement, la Pharmacopée française comporte 302 souches et la Pharmacopée européenne 15 souches, soient 317 souches remboursables sous forme de préparations magistrales.

Le Syndicat National des Médecins Homéopathes Français (SNMHF) a proposé l'inscription de 10 nouvelles monographies de souches dans la Pharmacopée, soit deux liste de 5 souches prioritaires choisies en fonction de leur volume d'utilisation et de l'intérêt thérapeutique de ces préparations.

1 ^{ère} liste	2 ^{ème} liste
- Actaea spicata	- Lachesis
- Ferrum phosphoricum	- Phosphorus
- Kalium bichromatum	- Momordica balsamica
- Mercurius solubilis	- Natrum muriaticum
- Petroleum	- Acidum succinicum

Compte tenu du programme de travail en cours, 2 nouvelles souches sont proposées pour adoption à la Commission.

La procédure d'ajout de nouvelles souches au programme de travail prévoit que, dans le cas de souches non enregistrées ni notifiées auprès des autorités d'enregistrement, cette inscription soit envisagée en concertation avec la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques dans le respect de la procédure adoptée précédemment par la Commission.

1^{ère} souche : Actae spicata ou Actée en épi dont la partie utilisée est la partie souterraine fraîche.

La souche est sur la liste des 1163 produits homéopathiques remboursés.

L'usage homéopathique a été démontré dans le cadre des demandes d'enregistrement déposées à la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques et l'examen préclinique de ces dossiers a permis de statuer dans le cadre d'un enregistrement à une innocuité à partir de la 7DH (= 0,15 µg /jour conformément au guideline du HMPWG (Homeopathic Medicinal Product Working Group), en l'absence de données permettant de calculer une PDE (Permitted Daily Dose).

Le groupe « Homéopathie » de la Pharmacopée française a proposé un avis favorable à l'ajout de cette souche au programme de travail le 21 Avril 2009.

2^{ème} souche : Ferrum phosphoricum ou Phosphate ferrique hydraté.

La souche est sur la liste des 1163 produits homéopathiques remboursés.

L'usage homéopathique a été démontré dans le cadre des demandes d'enregistrement déposées à la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques et l'examen préclinique de ces dossiers a permis de statuer dans le cadre d'un enregistrement sur l'innocuité à partir de la 2CH.

Le groupe « Homéopathie » de la Pharmacopée française a proposé un avis favorable à l'ajout de cette souche au programme de travail le 6 Janvier 2009.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents, à l'ajout des deux monographies de souche pour préparation homéopathique Actéa spicata et Ferrum phosphoricum au programme de travail.

2.1.4. PHARMACIE CHIMIQUE A, B et C : Point d'information concernant l'avancement des travaux sur les projets de révision des monographies de substances chimiques.

La mise en application de la monographie générale «Substances pour usage pharmaceutique (2034)» et du chapitre 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique dans la 5^{ème} édition de la Pharmacopée européenne rend indispensable la révision de certaines monographies de la Pharmacopée française. En effet il est nécessaire de répondre à ces nouvelles exigences, notamment en termes de seuil de détection, d'identification et de qualification des impuretés.

Dans ce contexte, la Commission avait adopté la suppression de 30 monographies de substances chimiques lors de sa séance de mai 2006, du fait de l'absence d'usage identifié de ces substances.

Sont actuellement publiées dans la Pharmacopée française 60 monographies de substances chimiques dont 12 pour usage vétérinaires et 8 pour prémélanges médicamenteux.

Sur les 40 monographies de substances utilisées en médecine humaine, 4 d'entre elles concernent des principes actifs contenus dans des spécialités commercialisées, dont des génériques (d'où une multiplicité des sources). Pour ces substances, il est envisagé de demander à la commission de la pharmacopée européenne d'inscrire au programme de travail l'élaboration d'une monographie européenne à partir des données recueillies auprès des titulaires et producteurs enregistrés en France.

Il pourrait être proposé de supprimer 13 autres monographies de substances qui ne sont plus utilisées dans des spécialités de médecine humaine. Un avis de suppression sera publié au Journal Officiel après avoir consulté l'ANMV et la Cellule des Préparations Hospitalières de l'Afssaps.

Mis à part la monographie THIOCOLCHICOSIDE en cours de révision, des enquêtes complémentaires de l'Afssaps auprès de producteurs et utilisateurs permettront de statuer sur le cas des autres monographies.

Concernant les substances pour usage vétérinaire et pour prémélanges médicamenteux, il est prévu de contacter l'ANMV pour connaître leur utilisation effective, les sources enregistrées, puis de contacter les titulaires et producteurs afin de recueillir les informations techniques nécessaires en vue de réviser ces monographies ou de demander l'élaboration d'une monographie européenne.

2.1.5. PHARMACIE GALENIQUE

Compte tenu de l'adoption du terme « sphéroïde » dans le glossaire de la Pharmacopée européenne en mars 2009, de l'évolution des procédés de fabrications des différents sphéroïdes et de leurs tailles variables, le groupe de travail « pharmacie galénique et pharmacotechnie » propose une révision de fond de la monographie française « **Sphéroïdes médicamenteux** ».

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents pour la révision de la monographie « Sphéroïdes médicamenteux ».

2.2. TEXTES : ADDITIONS

2.2.1.. PRÉAMBULE AUX ESSAIS IV.1.A ET IV.1.B

IV.1.A. ESSAI DE DETERMINATION DE L'ACTIVITÉ BACTERICIDE.

IV.1.B. ESSAI DE DETERMINATION DE L'ACTIVITÉ LEVURICIDE.

Les chapitres généraux de la pharmacopée française ou européenne décrivent des méthodes générales analytiques. Les chapitres ci-dessus ont été élaborés dans le but de remplacer la monographie française PREPARATIONS ANTISEPTIQUES qui n'était plus adaptée à la politique actuelle d'évaluation des médicaments antiseptiques, notamment dans le cadre européen.

Ils renvoient aux normes du Comité Européen de Normalisation NF EN 1040 et NF EN 1275 couvrant respectivement l'activité bactéricide et lévuricide de base *in vitro* des antiseptiques et des désinfectants chimiques et s'appliquent aux médicaments antiseptiques d'administration locale.

Un membre souligne que les normes du CEN sont payantes et s'inquiète de leur disponibilité à titre gratuit dans le cadre d'une norme de référence de la pharmacopée.

Un membre met un avis défavorable à l'adoption de ces normes au motif que ces normes ne sont pas à ce jour, disponibles gratuitement.

La Commission émet un avis favorable à l'adoption des ces chapitres généraux à l'unanimité des membres présents moins une voix contre.

2.3. TEXTES : MODIFICATIONS

2.3.1. DROGUES ET EXTRAITS D'ORIGINE VEGETALE

Avis d'Instruction du 24 janvier 2009 (parution au Journal Officiel)

- **GUARANA (GRAINE DE)**
- **MATÉ**
- **THÉ VERT**

Ces trois monographies décrivent des plantes à caféine publiées depuis de nombreuses années dans la Pharmacopée française. La révision proposée porte sur la méthode de dosage, afin d'y introduire une conformité du système avec ajout d'un deuxième témoin, permettant ainsi de définir une résolution entre les pics de l'épicatéchol et de la caféine, en plus des corrections rédactionnelles.

Ces monographies révisées seront notifiées à la Commission de la Pharmacopée européenne afin d'être intégrées dans le programme de travail européen. En effet, ces plantes sont de plus en plus utilisées, en particulier dans les régimes amaigrissants.

Des remarques sont faites sur le fait que le titre des monographies du thé vert et du maté ne mentionne pas la partie de plante utilisée alors que le titre en latin y fait référence.

Un membre rappelle que les noms « Thé vert » ou « Maté » sous-entendent que la feuille est utilisée. Sinon le nom serait « Théier (feuille de) » et « Ilex paraguariensis (feuille de) ». Il s'agit ici du nom traditionnel de la plante. De plus dans le cas de ces deux plantes, seule la feuille est utilisée, aucune autre partie n'est utilisée traditionnellement. Les règles de rédaction dans ce cas, prévoient que la partie utilisée ne soit pas forcément mentionnée dans le titre de la monographie. Dans le cas du Guarana, la pâte ou la graine sont utilisées, il est donc mentionné « graine de » dans le titre.

Après débat, les membres de la Commission s'accordent pour ne pas modifier le titre des deux monographies précitées.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption des trois monographies : Guarana (graine de), Maté et Thé vert.

2.3.2. HOMÉOPATHIE

– VESSE DE LOUP POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

Un membre présente les modifications proposées à cette monographie.
Le dosage de l'azote qui avait été initialement proposé pendant l'enquête publique n'a finalement pas été jugé satisfaisant dans le cadre d'une monographie.

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

– GUI DU POMMIER POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

Un membre présente les modifications proposées à la monographie.

A une question d'un membre concernant la distinction possible avec le gui d'autres arbres comme le peuplier, il est répondu que la distinction est effectivement très difficile à faire et repose surtout sur la traçabilité de l'échantillon depuis le moment de la récolte.

Pour le moment seule une monographie sur le gui du pommier est décrite à la Pharmacopée française.

Dans le dosage, l'*acétonitrile R* sera remplacé par l'*acétonitrile R₁* plus approprié à l'essai.

Le profil de l'acide syringique sera intégré au profil de la teinture mère.

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

– SUMAC VENENEUX POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

Un membre présente des modifications techniques relatives à l'essai des urushiols et au dosage de la monographie.

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

2.3.3. PRÉPARATIONS ALLERGENIQUES

– VENINS D’HYMENOPTERES POUR PRODUITS ALLERGENES

Un membre présente les modifications proposées à la monographie.

En réponse à une question sur l'utilisation de méthodes plus actuelles comme la détection spectrale, il est précisé que les techniques décrites correspondent aux techniques utilisées par les industriels.

Un membre confirme que le recueil de venin d'abeille se fait par électrostimulation sur support.

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



2.4. TEXTES CORRECTIONS MINEURES

Sans objet.

2.5. TEXTES : SUPPRESSIONS

2.5.1. PRÉPARATIONS ANTISEPTIQUES

Les chapitres généraux, IV.1.A. ESSAI DE DETERMINATION DE L'ACTIVITÉ BACTERICIDE et IV.1.B. ESSAI DE DETERMINATION DE L'ACTIVITÉ LEVURICIDE ont été adoptés en vue de remplacer cette monographie française.

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

POINT 3 : SUJETS SCIENTIFIQUES D'ACTUALITÉS

TENEUR EN ALUMINIUM DANS LES PREPARATIONS INJECTABLES

Ce point avait été discuté par la Commission lors de sa séance du 6 novembre 2007

En effet, Il était apparu qu'une contamination des solutions pour usage parentéral par l'aluminium pouvait survenir au cours du processus de fabrication et de conservation de ces produits.

Données toxicologiques

Il est reconnu que la présence d'aluminium dans ce type de médicaments, administrés de manière chronique sous de grands volumes, peut par accumulation conduire à des effets secondaires graves de type atteintes neurologiques (encéphalopathies) et troubles du métabolisme osseux (ostéomalacie). C'est notamment le cas des solutions pour dialyse ou pour nutrition parentérale. Le risque est plus particulièrement aigu chez les patients présentant une fonction rénale altérée et chez les nouveau-nés prématurés.

En 1990, l'American Society for Clinical Nutrition et le Groupe de travail de l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition ont proposé trois niveaux de risque toxicologique relatifs à l'exposition à l'aluminium :

- sans danger : 1-2 µg/kg/j
- à risque : 15-30 µg/kg/j
- toxique : 60 µg/kg/j.

Données publiées dans les Pharmacopées

Depuis 2006, la Pharmacopée américaine fixe une limite de 25 µg/L en aluminium pour les solutions pour nutrition parentérale de volume supérieur à 100 ml (= grands volumes). Cette limite est basée sur une exposition en aluminium à un niveau « sans danger » selon les risques toxicologiques définis ci-dessus. Pour les solutions de volumes inférieurs à 100 ml, la concentration en aluminium, à péremption doit être indiquée sur l'étiquette.

La Pharmacopée européenne fixe les limites suivantes en aluminium pour les produits administrés en grands volumes et destinés à la dialyse :

- Eau pour hémodialyse : 10 µg/L
- Eau Pour Préparations Injectables : 10 µg/l, si destinée à dialyse
- Solution pour dialyse péritonéale : 15 µg/L
- Solutions pour hémofiltration : 10 µg/L
- Solutions concentrées pour hémodialyse (destinées à être diluées) : 100 µg/L.

Ces limites reprennent celles de la Résolution du Conseil de l'UE du 16 Juin 1986 relative à la protection des patients en dialyse par une réduction maximale de l'exposition à l'aluminium. Elles permettent d'écarter les risques pour les patients dialysés.

Il n'existe pas de monographie spécifique sur les solutions pour nutrition parentérale ou d'exigences spécifiques.

Au niveau de l'EMA, cette limite avait été discutée en 2003-2004 par le groupe de travail préclinique (Safety Working Party) et par le Quality Working Party. Il n'existe pas de limite européenne proposée.

Analyses effectuées par la Direction des Laboratoires et des Contrôles de l'Afssaps

Les mesures de concentration en aluminium effectuées par spectrométrie d'absorption atomique dans différentes spécialités pharmaceutiques (sels de calcium, solutions pour nutrition parentérale....) ont montré des concentrations élevées en aluminium dans le cas de conditionnement de faible volume, notamment pour le gluconate de calcium (solution à 10 pour cent) conditionné dans des ampoules de verre de 10 ml : il renferme des teneurs comprises entre 1780 et 7400 µg/L. En revanche, pour les solutions conditionnées en grands volumes, les limites sont inférieures à 10 µg/L dans le cas de conditionnement en matière plastique. Elles ne dépassent pas 37 µg/L si le conditionnement est en verre.

Groupe de travail Pharmaceutique rattaché à la Commission d'AMM

Au niveau de l'enregistrement des médicaments, depuis octobre 2007, les demandes nationales d'enregistrement pour des solutions injectables en grand volume doivent apporter la preuve que ces solutions ne contiennent pas plus de 25 µg/L d'aluminium à libération et à péremption. Deux cas sont présentés :

- un substitut volémique conditionné en poche de polypropylène de 500 mL : la limite maximale en aluminium administré est de 5 µg/kg/j
- une solution pour hémofiltration conditionnée dans une poche en matériau plastique : la limite figurant dans le dossier d'enregistrement en cours d'évaluation est celle fixée dans la monographie de la Pharmacopée européenne.

Le Président de la CNP fait état d'une analyse menée dans un service de pédiatrie du CHU de Montpellier dans lequel des nouveaux nés ont reçu du gluconate de calcium dans le cadre d'une nutrition parentérale.

Il apparaît que

- le nombre de jours moyen où la dose de 5 µg/kg/j en aluminium est dépassée est voisin de 16.
- la quantité quotidienne moyenne administrée en aluminium est comprise entre 10 et 42 µg/kg/j pour des nouveaux nés de poids de naissance inférieur à 1500 g, et entre 8,5 et 40 µg/kg/j pour des nouveaux nés de poids de naissance supérieur à 1500 g. Cette quantité est également variable en fonction de la source de la matière première.

Au vu de ces éléments, la Commission demande à l'unanimité des membres présents qu'une information soit faite à la Commission européenne de Pharmacopée pour attirer son attention sur des teneurs élevées en aluminium dans des solutions à usage parentéral, l'origine pouvant être :

- le relargage du verre en tant que matériau de conditionnement et la possibilité d'utiliser des qualités verre adapté pauvre en aluminium.
- la matière première (gluconate de calcium, pour lequel il existe une monographie à la Pharmacopée européenne).

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents pour une demande de révision à la Commission de la Pharmacopée européenne de la monographie « Gluconate de calcium ».

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

Les points d'informations suivants sont présentés à la commission :

QUALITÉ MICROBIOLOGIQUE DES PLANTES MÉDICINALES

Un rapporteur présente le sujet.

L'objectif était d'élaborer des monographies spécifiques pour les médicaments à base de plantes administrés par voie orale, ces exigences n'étant pas couvertes par les monographies harmonisées au plan international.

Au niveau éditorial : création de la monographie 2.6.31 à partir des monographies 2.6.12 et 2.6.13 « Contrôles microbiologiques des médicaments non stériles » et de l'annexe de la monographie 5.1.4 harmonisée, portant sur les médicaments à base de plantes.

Au niveau des critères de qualité : création de la monographie 5.1.8 complétant la monographie 5.1.4 harmonisée par des dispositions spécifiques pour les médicaments à base de plantes.

CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS À BASE DE DROGUES VÉGÉTALES (2.6.31)

Essais de dénombrements microbiens

Germes aérobies viables totaux

- Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) est effectué selon le chapitre 2.6.12.
- Le dénombrement des levures/moisissures totales (DMLT) : compte-tenu de la forte charge naturelle des plantes, l'utilisation du milieu Sabouraud agar avec antibiotiques permet d'inhiber les bactéries.

Microorganismes spécifiés

Escherichia coli

La méthode du nombre le plus probable est retenue (identique à l'annexe 5.1.4 sur les plantes). L'essai qualitatif de présence/absence est identique au 2.6.13.

Bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires

La méthode du nombre le plus probable est retenue mais les dilutions prescrites sont modifiées pour couvrir un nombre probable de bactéries supérieure à 10^4 /g ou ml de produit. Le temps de pré-incubation est modifié de « 2 h à 3 h » au lieu de « 2 h à 5 h ».

Salmonelles

La taille de l'échantillon est adaptée aux plantes (prise d'essai 25 ml ou 25 g).

QUALITÉ MICROBIOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS À BASE DE DROGUES VÉGÉTALES (5.1.8)

Il a été décidé de modifier les titres des trois catégories afin d'explicitier leur champ d'application :

Catégorie A : médicaments contenant des drogues végétales, avec ou sans excipients, destinés à la préparation d'infusions ou décoctions avec de l'eau bouillante (exemple : les tisanes, avec ou sans aromatisants - ancienne catégorie 4 .A).

Catégorie B : médicaments contenant, par exemple, des extraits et/ou des drogues végétales, avec ou sans excipients, dont le procédé de production (par exemple l'extraction) ou de prétraitement (par exemple à la vapeur), dans le cas des drogues végétales, permet de réduire le nombre de microorganismes présents jusqu'à un niveau inférieur aux critères spécifiés pour la catégorie (ancienne catégorie 3.B).

Catégorie C : médicaments contenant, par exemple, des extraits et/ou des drogues végétales, avec ou sans excipients, dont le procédé de production (par exemple l'extraction à l'alcool de faible concentration ou à l'eau non bouillante, concentration à basse température) ou de prétraitement dans le cas des drogues végétales, ne permet pas de réduire suffisamment le nombre de microorganismes présents pour satisfaire aux critères spécifiés pour la catégorie B. (ancienne catégorie 4.B)

Catégorie A

DGAT Critère d'acceptation **10⁷ UFC/g**
Nombre maximum admissible : **50 000 000 UFC/g**

DMLT Critère d'acceptation **10⁵ UFC/g**
Nombre maximum admissible : **500 000 UFC/g**

Escherichia coli Critère d'acceptation **10³ UFC/g**

Salmonelles **Absence (25g)**

Catégorie B

DGAT Critère d'acceptation : **10⁴ UFC/g**
Nombre maximum admissible : **50 000 UFC/g**

DMLT Critère d'acceptation : **10² UFC/g**
Nombre maximum admissible : **500 UFC/g**

Bactéries Gram (-)
résistantes aux sels biliaries. Critère d'acceptation : **10² UFC/g**

Escherichia coli Absence (1 g ou 1 ml)

Salmonelles Absence (25 g ou 25 ml)

Catégorie C

DGAT Critère d'acceptation : **10⁵ UFC/g**
 Nombre maximum admissible : **500 000 UFC/g**

DMLT Critère d'acceptation **10⁴ UFC/g**
 Nombre maximum admissible : **50 000 UFC/g**

Bact Gram (-)
 résistantes aux sels biliaires. Critère d'acceptation : **10⁴ UFC/g**

E. coli Absence (1 g ou 1 ml)

Salmonelles Absence (25 g ou 25 ml)

Il est souligné que dans un dossier de médicament à base de plantes, il est toujours possible de déroger à ces normes sur la base d'une évaluation du risque et de l'usage auquel est destiné le médicament considéré. Le chapitre 5.1.8 est toujours publié sous forme de recommandations.

PHARMACIE CHIMIQUE A – B - C

La demande de la Délégation française visant à mentionner systématiquement le degré d'hydratation de la substance dans le titre de la monographie est présentée, ainsi que l'avancement des réflexions au niveau de la DEQM.

PHARMACIE GALENIQUE ET PHARMACOTECHNIE

L'avancement des travaux concernant l'harmonisation du chapitre 2.9.40 est présenté. Il met en évidence les difficultés d'harmonisation et de compréhension du texte par les utilisateurs et les autorités notamment la définition de la valeur de T, et prend en compte les commentaires présentés par les industriels européens.

La Délégation française a proposé de limiter le nombre de révisions intermédiaires de la monographie afin de prendre en compte une révision harmonisée, directement au niveau des groupes de travail de l'International Conference on Harmonisation (ICH). Cette demande de révision plus globale avait été adoptée en mars 2009 par la Commission de la Pharmacopée européenne à l'issue de l'enquête publiée dans Pharmeuropa auprès des industriels.

PRODUITS DÉRIVÉS DU PLASMA – PRODUITS BIOLOGIQUES

La nouvelle procédure d'élaboration P4-Biologie des monographies européennes a été adoptée par la Commission de la Pharmacopée européenne en novembre 2008.

Cette procédure est en phase pilote pour deux années.

SÉRUMS ET VACCINS À USAGE VÉTÉRINAIRE

Des difficultés pour satisfaire aux 11 critères de validation de l'essai d'activité chez la souris prévus dans la monographie « Vaccin rabique inactivé pour usage vétérinaire » ont été rapportés par quatre OMCLs en mai 2007 lors de leur Meeting annuel

La monographie a été révisée à la demande des autorités françaises

TECHNOLOGIE DE CONTRÔLE DES PROCÉDÉS

Un rapporteur présente le sujet.

Un nouveau groupe de travail PAT « Technologie de contrôle des procédés » a été mis en place par la commission de la pharmacopée européenne en juin 2008.

Ce groupe a pour objectif d'identifier les besoins dans le domaine des technologies de contrôle des procédés, d'élaborer de nouvelles monographies générales et de mettre à jour certains chapitres généraux dans ce contexte.

Dans un premier temps, deux sous-groupes de travail ont été constitués :

- un sous groupe de travail « proche infrarouge » chargé de compléter le chapitre général « 2.2.24 Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge »
- un sous-groupe de travail « uniformité de teneur » qui étudie notamment l'impact de l'approche statistique de l'essai 2.9.40 Uniformité des préparations unidoses dans un système de PAT.



POINT 5 : SUPPRESSION DE TEXTES NATIONAUX

(Au motif de leur intégration dans la Pharmacopée européenne).

– *ADDENDUM 6.4.de la Pharmacopée française*

Aucune suppression.

– *ADDENDUM 6.5.*

HUILE ESSENTIELLE D'ASPIC.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à cette suppression.

POINT 6 : PUBLICATION DE LA PHARMACOPEE FRANÇAISE**- BILAN DE L'ÉDITION 2008 et INFORMATION SUR LA MISE À JOUR 2009**

La Pharmacopée française est mise à disposition depuis 2005 sous la forme d'un ouvrage papier et d'un CD Rom. Les mises à jour annuelles, depuis 2007, comprennent également un CD Rom.

La Mise à Jour 2009 sera disponible fin juillet 2009 ; la date de mise en application est fixée au 1^{er} septembre 2009. Cette mise à jour contient notamment :

- 29 monographies
- 14 textes anglais de monographies pour préparations homéopathiques
- le chapitre « Réactifs » révisé dans sa globalité.

Le président de la commission suggère que le Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens assure la diffusion de la pharmacopée française auprès de tous les pharmaciens par le biais de leur cotisation annuelle.

POINT 7 : QUESTIONS DIVERSES

Néant

- **CALENDRIER** : *prochaine séance* : **Mardi 10 Novembre 2009.**

La séance est levée à 16 h 30.

Le Président de la Commission

La Secrétaire de la Commission

Patrick RAMBOURG

An LÊ

PHARMACOPÉE FRANÇAISE – 10^{ème} EDITION –

RELEVÉ D'AVIS

MONOGRAPHIES DE LA 10^{ÈME} ÉDITION DONT LA MODIFICATION EST ADOPTÉE

- GUARANA (GRAINE DE)
- GUI DU POMMIER POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES
- MATÉ
- SUMAC VENENEUX POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES
- THÉ VERT
- VENINS D'HYMENOPTERES POUR PRODUITS ALLERGENES
- VESSE DE LOUP GÉANTE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

MONOGRAPHIES DE LA 10^{ÈME} ÉDITION A SUPPRIMER

- HUILE ESSENTIELLE D'ASPIC
- PRÉPARATIONS ANTISEPTIQUES

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.
DGAT :	Dénombrement des germes aérobies totaux
DGCCRF :	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes.
DLC :	Direction des Laboratoires et des Contrôles.
DMLT ;	Dénombrement des moisissures/levures totales
EMA :	European Medicines Agency.
HMPWG :	Homeopathic Medicinal Products Working Group
ICH :	International Conference on Harmonisation
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.
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.