



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

SAINT DENIS, le 12 Septembre 2008

DIRECTION DES LABORATOIRES
ET DES CONTROLES

UNITÉ PHARMACOPÉE

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOPÉE

ASSEMBLÉE PLÉNIÈRE

Réunion du Mardi 10 Juin 2008

SOMMAIRE

1.	Liste des participants	2
2.	Point 1 : Ouverture de la séance par le Président	4
3.	Point 2 : Pharmacopée française, 10 ^{ème} édition	4
4.	Point 3 : Sujets scientifiques d'actualités (DLC)	15
5.	Point 4 : Groupes nationaux apportant leur avis à la Pharmacopée européenne	17
6.	Point 5 : Questions diverses	18
7.	Relevé d'avis	19
8.	Liste des Abréviations	20

LISTE DES PARTICIPANTS

1) Membres de droit :

Mme TISSIER (représentant le Directeur général de l'Afssaps)

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

Mme CARPENTIER (Les Entreprises du Médicament)

M. VILLATTE (Union des Industries Chimiques)

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

M. BAILLEUL

M. BELLENOT

Mme BRUM

Mme CHAUVE

M. COSTENTIN

M. DUBOST

Mme DUFAT

M. FOURNEAU

Mme GAYOT

M. MOULIS (Vice-président)

M. RAMBOURG (Président)

M. WENIGER

Secrétariat scientifique de la Commission :

Mme LÊ

Mme CLEMENCIN

Mme ROGEAU

Mme SAINT REQUIER

Mme VILAIN

Invités :

M. COMPAGNON (Monographie CURCUMA LONGA)

M. BAYOL (Monographies HEPARINES)

M. BOUDET-DALBIN (Nomenclature)

M. CHENIVESSE (Thérapie génique)

Excusés :

- Mme COHEN (Direction générale de la Santé)
 M. POSTAIRE (Ministère chargé de la Recherche)
 M. Le Directeur (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale)
 M. Le Directeur (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes)
 Mme CHIAPPINI (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments)
 Mme DERBICH (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens)
 M. GARNON (Office national interprofessionnel des plantes à parfum, aromatiques et médicinales.
 M. VILLATTE (Union des Industries Chimiques)

Membres choisis en raison de leur compétence scientifique ou technique :

- Mme BAILLET-GUFFROY
 M. CHAMINADE
 M. CHAUMEIL
 Mme FOURASTE
 M. NICOLAS

La séance est ouverte à 10 heures, Salle N° 1 de l'Afssaps.

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

POINT 1 : OUVERTURE DE LA SÉANCE par le Président de la Commission, M. Patrick RAMBOURG.

Après vérification du quorum, le Président informe la Commission du report de la discussion sur les Tableaux de posologie en l'absence de la représentante de l'Ordre des Pharmaciens. Une réunion s'est tenue le 28 mai dernier dans les locaux de l'Ordre afin de faire un point sur l'avancement de la réflexion et des besoins.

Les propositions de l'Ordre sont attendues pour la prochaine réunion de la Commission prévue le 4 novembre 2008.

POINT 2 : PHARMACOPEE FRANÇAISE : 10^{ème} Edition.

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

DROGUES ET EXTRAITS D'ORIGINE VÉGÉTALE

Le groupe de travail a entamé un programme de révision des monographies de plantes à caféine qui connaissent un regain d'intérêt : thé vert, maté vert et guarana. Elles seront publiées prochainement en Notes techniques Pro Pharmacopoea (NTPP) pour enquête publique.

Le groupe poursuit l'étude des projets européens publiés dans Pharmeuropa, principalement des plantes chinoises, dans le cadre du nouveau groupe d'experts européens, spécialistes en Médecine Traditionnelle Chinoise (MTC). Les projets développés au niveau national comme celui du Curcuma sont finalisés.

La Commission est informée de l'élaboration de deux chapitres importants de la Pharmacopée européenne : chapitre général sur la qualité microbiologique des médicaments à base de plantes et un chapitre général sur le dosage de l'ochratoxine A dans les drogues végétales.

La Commission approuve le programme de travail à l'unanimité des membres présents.

LISTE DES PLANTES MEDICINALES

Le groupe de travail poursuit le travail d'inscription des plantes chinoises qui font l'objet de monographies ou de projets de monographies à la Pharmacopée européenne.

Le format de dossier proposé en vue de l'inscription sur la liste des plantes médicinales a été discuté au sein du groupe de travail et soumis à la Commission.

Des informations complémentaires relatives à l'origine traditionnelle des plantes vont être ajoutées sur la Liste des Plantes médicinales car elles paraissent utiles à ceux qui la consultent. Un travail préliminaire a été entrepris en particulier sur les plantes chinoises afin de clarifier leur origine traditionnelle qui peut être chinoise exclusivement ou avoir également une tradition d'utilisation européenne.

La Commission approuve le programme de travail à l'unanimité des membres présents.

HUILES ESSENTIELLES

La commission a adopté en juillet 2007 le programme de travail relatif à la constitution de dossiers bibliographiques permettant l'inscription sur la liste des substances vénéneuses des huiles essentielles listées dans l'article D. 4211-13. Ainsi seraient encadrés non seulement le circuit de distribution sous monopole pharmaceutique de ces huiles essentielles mais également leurs conditions de délivrance et de prescription. Le groupe poursuit l'élaboration de dossiers bibliographiques afin de formaliser la demande d'inscription auprès de la commission d'autorisation de mise sur le marché compétente dans ce domaine. Plusieurs dossiers sont finalisés : huile essentielle de Sassafras, Huile essentielle d'armoise arborescente et Huile essentielle d'armoise blanche

Par ailleurs, deux nouvelles monographies sont en cours d'élaboration : huile essentielle de myrte, huile essentielle d'hysope.

La Commission est informée des résultats suivants : dans le cadre d'une étude de marché du Réseau des Laboratoires de contrôles européens (OMCLs) sur les huiles essentielles, trois huiles essentielles ont été contrôlées : l'huile essentielle de lavande, l'huile essentielle de menthe poivrée et l'huile essentielle de coriandre. Peu de non-conformités ont été constatées, les prélèvements ont été effectués en milieu pharmaceutique.

La Commission approuve le programme de travail à l'unanimité des membres présents.

HOMÉOPATHIE

Concernant le programme de travail et à la demande d'un laboratoire, l'ajout de sept nouvelles souches PPH a été examiné et jugé recevable par le groupe de travail. Les Autorités d'enregistrement des souches homéopathiques de l'Afssaps ont confirmé l'intérêt de disposer de monographies sur ces souches qui sont de grands remèdes homéopathiques. Le groupe de travail propose à la commission d'adopter cette liste de 7 souches PPH.

Un membre fait observer que ce sujet est sensible au sein de la Commission d'Autorisation de Mise sur le marché et notamment les questions relatives à l'évaluation de la toxicologie des souches homéopathiques.

Un évaluateur précise que cet aspect concerne l'évaluation des dossiers d'enregistrement et que l'objectif des monographies est de définir la qualité des drogues de départ et des teintures mères utilisées pour les dilutions dès lors qu'elle sont reconnues et autorisées le cadre d'un traitement homéopathique. Cependant, il est rappelé que la Commission propose régulièrement que les souches homéopathiques publiées dans la Pharmacopée française et pour lesquels le risque de toxicité intrinsèque est bien connu, soient inscrites sur la liste des substances vénéneuses afin de garantir leurs conditions de délivrance ; le groupe de travail participe également à la constitution des dossiers scientifiques permettant cette inscription.

Le représentant du DG de l'Afssaps fait observer que la Commission doit se prononcer sur l'ajout de monographies de souches au programme de travail du groupe d'experts et qu'il est nécessaire de préciser la procédure motivant ces inscriptions. Il convient formellement que le groupe de travail en charge de l'évaluation des médicaments homéopathiques soit saisi pour émettre un avis avant le passage devant la Commission des prochaines demandes.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'inscription au programme de travail des sept souches pour préparations homéopathiques suivantes :

- *Cantharis*
- *Lachesis mutus*
- *Mandragora* (intégrant un dosage par CLHP de l'hyoscyamine)
- *Mercurius solubilis*
- *Petroleum*
- *Secale cornutum*
- *Vipera redi*

PRÉPARATIONS ALLERGÉNIQUES

La Note technique Pro Pharmacopoea (NTPP) « POLLENS » en fin d'enquête publique a été étudiée par le groupe de travail. La monographie sera proposée pour adoption lors de la séance du mois de novembre de la Commission.

Deux autres monographies sont en cours de révisions : ACARIENS et VENINS D'HYMENOPTERES.

La Commission approuve le programme de travail à l'unanimité des membres présents.

FORMULAIRE NATIONAL

- *Point d'information sur la mise en place du réseau de laboratoires de contrôles des PUI*

Une enquête sur les contrôles des préparations hospitalières (PH) a été menée en 2006 par la Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC) de l'Afssaps. Le but était de faire un inventaire des contrôles réalisées par les pharmacies à usage intérieur (PUI) sur les préparations qu'ils réalisent (matières premières et produits finis).

Cette enquête a porté sur 20 PH : il s'agissait de celles réalisées par le plus grand nombre de PUI en France. La liste a été établie par la Cellule des Préparations Hospitalières de l'Afssaps : elle est issue de la déclaration par les PUI à l'Afssaps des préparations effectuées en milieu hospitalier, cette démarche étant obligatoire depuis 2005.

133 PUI ont été contactées et 48 ont répondu au questionnaire. Celui-ci portait sur les contrôles effectués sur le produit fini pour l'identification des composants, le dosage en substance active, la stabilité de la préparation, ainsi que sur l'analyse microbiologique dans le cas des formes liquides.

Cette enquête a montré une grande hétérogénéité des pratiques et des moyens déployés, et a révélé la nécessité de mettre en place des référentiels communs sur les formules à utiliser et les méthodes de contrôle à mettre en œuvre sur le produit fini dans le but de les inclure à terme dans le Formulaire National.

Le réseau a été mis en place par l'Afssaps (DLC) au vu des expériences en contrôle de Préparations Hospitalières qui ont pu être relevées dans les réponses au questionnaire. Cette sollicitation a été ciblée en fonction des résultats de l'enquête, et notamment du nombre de préparations hospitalières réalisées, et des équipements de laboratoires dont disposent les PUI.

Les PUI qui intègrent le réseau appartiennent aux organismes suivants : AGEPS, CHU Lyon, AP-HP Henri Mondor, CHU Caen, CHU Angers, CHU Montpellier, CHU Reims, CHU Lille, AP-HP Robert Debré, CHU Bordeaux, CHU Clermont-Ferrand, CHU Nancy, AP-HP Trousseau, soit au total 14 PUI.

Une 1^{ère} réunion a déjà eu lieu et une deuxième devrait avoir lieu en octobre prochain.

Ce réseau a pour vocation :

- d'éprouver les méthodes de dosage déjà disponibles dans une Pharmacopée pour la matière première et de les mettre en série et les valider sur le produit fini après adaptation ;
- d'éprouver les méthodes de dosage déjà utilisées dans une ou plusieurs PUI et de les standardiser ;
- de mettre au point puis valider des méthodes de dosage quand il n'existe aucun référentiel disponible.

Les travaux du réseau seront rapportés au Groupe « *Pharmacopée - Formulaire National* » responsable de l'élaboration des monographies.

Le programme de travail proposé porte sur les 10 PH suivantes :

- Gélules d'amiodarone : de 10 mg à 200 mg.
- Gélules d'hydrocortisone : de 0,5 à 9 mg.
- Gélules de spironolactone : de 0,5 à 15 mg.
- Gélules d'hydrochlorothiazide : de 0,5 à 25 mg.
- Gélules de bétaxolol : de 0,5 à 8,75 mg.
- Gélules de nifédipine : de 0,5 à 15 mg.
- Gélules de mercaptopurine : de 1 à 45 mg.
- Gélules de nadolol : de 1 à 50 mg.
- Gélules décontaminantes (colistine 100 à 200 mg + gentamicine 80 à 100 mg).
- Gélules de dexaméthasone : de 1 à 40 mg.

Un grand nombre d'entre elles sont à usage pédiatrique.

Il a également été proposé de travailler sur des monographies générales convenant au contrôle de préparations réalisées en petite série (maximum 300 unités galéniques par lot), en adaptant les méthodes suivantes publiées dans la Pharmacopée Européenne :

- 2.9.40 : « Uniformité des préparations unidoses »
- 2.9.5 : « Uniformité de masse des préparations unidoses »
- 2.9.6 : « Uniformité de teneur des préparations unidoses »

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'inscription au programme de travail des huit monographies et des chapitres généraux tels que mentionnés ci-dessus.

NOMENCLATURE

- Le point et les perspectives concernant les « DENOMINATIONS COMMUNES ».

Le rapporteur présente :

- les différentes dénominations nationales et internationales utilisées
- les principes généraux des dénominations communes internationales (DCI)
- plusieurs exemples d'utilisation des segments clés dans la formulation des DCI
- les caractéristiques des DCI modifiées ainsi que des exemples
- la procédure de sélection des DCI.

Un évaluateur présente l'état des lieux et la réglementation relative aux dénominations communes et scientifiques des médicaments (DC).

La Pharmacopée française comprend une liste de 2938 dénominations communes.

Cette liste comprend :

- 93 DC qui sont des dénominations de la Pharmacopée française ou européenne
- 2388 dénominations communes internationales (DCI)
- 457 autres DC.

Il est proposé à la commission d'abroger de cette liste :

- les DC pour lesquelles une monographie à la Ph. française ou européenne existe.
- les DC qui sont des DCI recommandées (qui sont des DC publiées par l'OMS et pour lesquelles le Code de la santé publique fait directement référence).
- Les DC qui ne sont plus référencées dans les dossiers d'AMM.

En effet, ces dénominations communes seraient publiées sous un nouveau format, proche de celui des DCI publiées par l'OMS. Ce format est présenté à la Commission. Il est encore nécessaire de statuer sur le point de la republication des DC qui ne sont pas mentionnées dans un dossier d'AMM.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'inscription au programme de travail de la révision de la liste des dénominations communes de la Pharmacopée française.

2.2. TEXTES : ADDITIONS

2.2.1. DROGUES ET EXTRAITS D'ORIGINE VÉGÉTALE

CURCUMA LONG (RHIZOME DE)

L'élaboration de cette monographie a été entreprise dans le cadre des travaux du 1^{er} groupe de travail franco-chinois (accord de coopération entre l'Afssaps et la State Food and Drug Administration chinoise).

Différentes monographies et normes existent déjà à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), à l'Association Française de Normalisation (AFNOR), la Deutsche Arzneimittel Codex (DAC) et à la Pharmacopée chinoise. La monographie présentée a été élaborée à partir de ces monographies déjà existantes.

Le dosage mis au point consiste à définir une teneur en huile essentielle selon la méthode décrite à la Pharmacopée européenne et un dosage spectrophotométrique des dérivés du diccinnamoylméthane comme décrit dans la norme AFNOR du curcuma.

Un essai par CCM permet de différencier le *Curcuma longa* du *Curcuma xanthorrhiza*.

La monographie et les normes proposées ont été vérifiées sur des échantillons fournis par les Autorités chinoises et sur des échantillons issus du marché français.

Des commentaires rédactionnels mineurs sont mentionnés.

Sous réserve des corrections rédactionnelles proposées, la Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à l'adoption de la monographie.

2.2.1. LISTE DES PLANTES MEDICINALES

– FORMAT DE DOSSIER A ADOPTER

Le rappel suivant concernant la liste des Plantes médicinales est présenté à la Commission.

La Liste des Plantes Médicinales fait partie intégrante de la Pharmacopée française. Elle rassemble des plantes médicinales au sens de la Pharmacopée, à condition qu'au moins une partie de la plante possède des propriétés médicamenteuses ; cependant elles peuvent être utilisées également pour d'autres usages (condimentaires, alimentaires ou hygiéniques). Ces plantes ont un usage thérapeutique traditionnel et leur inscription sur la liste permet une reconnaissance officielle de leur caractère médicinal. Elle est présentée en deux parties :

- Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement (chapitre IV.7.A)
- 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 (chapitre IV.7.B)

Compte-tenu de l'évolution de l'utilisation de certaines plantes, un programme de révision a été entrepris en 2002 et a permis de valider l'usage traditionnel médicinal, de définir les termes et les parties de plantes utilisées et de distinguer parmi ces plantes celles ayant d'autres usages notamment alimentaire et condimentaire. Ainsi, ce travail a été un support technique permettant la révision du décret n°2004-802 publié le 8 août 2004 qui permet la vente, par des personnes autres que les pharmaciens de 34 plantes en l'état. Le projet de modification du décret doit permettre de porter le nombre de plantes concernées à 148 plantes. Ce projet de révision est en cours de signature auprès du Ministère de la Santé,

Lors d'une précédente Assemblée plénière de la Commission en 2006, il avait été proposé au groupe de travail de définir une évaluation scientifique fondée principalement sur des critères de santé publique afin de se dissocier clairement de l'utilisation alimentaire : risques liés à la plante (falsifications), toxicité intrinsèque (due aux composants de la plante), pharmacovigilances, alertes, données du Résumé des Caractéristiques du Produit du dossier d'enregistrement (précautions d'emploi, interactions, contre-indications, effets indésirables), statut de médicament par fonction (activités pharmacologiques démontrées).

Sur la base de ces critères, le format de dossier en vue de l'inscription sur la Liste des Plantes Médicinales a été révisé et est proposé pour adoption à la Commission.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres à l'adoption de ce format de dossier qui sera mis à disposition des utilisateurs sur le site internet de l'Afssaps dans la rubrique Pharmacopée-Liste des plantes médicinales.

- INSCRIPTION SUR LA LISTE A DES PLANTES MEDICINALES ET SUR LA LISTE B. DES PLANTES MEDICINALES UTILISEES TRADITIONNELLEMENT EN L'ETAT OU SOUS FORME DE PREPARATION DONT LES EFFETS INDESIRABLES POTENTIELS SONT SUPERIEURS AU BENEFICE THERAPEUTIQUE ATTENDU.

Dans le cadre du programme de travail de la Pharmacopée européenne, un certain nombre de plantes chinoises sont à l'étude et des projets de monographie sont publiés dans Pharmed. Europe.

Les projets de monographie des trois plantes qui sont présentées à la Commission sont en cours de finalisation. Elles s'ajouteront aux autres plantes chinoises déjà inscrites sur la Liste des plantes médicinales : *Notoginseng*, *Bistorte*, *Carthame*, *Sanguisorbe*, *Schisandra*, *Fraxinus rhynchophyllus*, *Arnebia euchroma*, *Astragalus mongholicus*.

Un dossier élaboré selon le format de dossier présenté précédemment a été examiné par le groupe de travail. Ces plantes sont utilisées en médecine traditionnelle chinoise et sont déjà connues et utilisées en Europe.

- POLYGONUM MUTIFLORUM (RACINE DE)

Le rapporteur présente le dossier.

Il précise tout d'abord que le nom scientifique de la plante est *Fallopia multiflora* (Thunb.) Haraldson. Le nom *Polygonum multiflorum* Thunb. est un synonyme.

La partie utilisée est la racine de plus de 3 ans, lavée, débitée en tranches épaisses récoltée en automne ou hiver et séchée.

L'origine géographique est principalement la Chine et Taiwan mais également le Vietnam et le Japon.

Une monographie est publiée dans la Pharmacopée chinoise et un projet, pour enquête publique, a déjà été publié par la Pharmacopée européenne (Pharmeuropa 20.1, janvier 2008).

Les constituants qui semblent responsables de l'activité thérapeutique sont les dérivés anthracéniques et les stilbènes.

En médecine traditionnelle chinoise, cette plante est utilisée pour le traitement des signes psychiques et physiques du vieillissement, du paludisme, des constipations et de l'eczéma en usage externe.

Les effets secondaires, contre-indications, précautions d'emplois et interactions médicamenteuses sont les mêmes que ceux mentionnés pour les drogues à dérivés anthracéniques.

La pharmacologie *in vivo* met en évidence de nombreuses activités : hypocholestérolémiant, anti-inflammatoire, hépato-protectrice, anti-oxydante, sur le système nerveux central (amélioration des performances cognitives).

En 2006, l'Agence britannique (MHRA) a fait état de toxicité hépatique chez plusieurs personnes et a recommandé l'utilisation de cette plante uniquement après avis médical.

En 2007, les Autorités australiennes ont indiqué 10 cas d'hépto-toxicité liée à l'emploi de cette plante.

Par ailleurs, l'émodine, un des composants de la plante, est connue pour sa génotoxicité et mutagénicité. De plus les dérivés anthracéniques ont déjà montré leurs effets toxiques en cas d'utilisation prolongée (perte d'électrolytes, albuminurie, hématurie, baisse de la motilité intestinale).

Cette plante n'a pas d'usage traditionnel en alimentaire.

En conclusion, le groupe de travail propose à la commission, que cette plante qui présente des activités pharmacologiques évidentes mais également une toxicité avérée soit inscrite sur la Liste B des Plantes Médicinales de la Pharmacopée française.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres à l'inscription de la plante Fallopi multiflora (Thunb.) Haraldson (syn. Polygonum multiflorum Thunb.) (Racine de) sur la Liste B des Plantes Médicinales de la Pharmacopée française.

- SOPHORA JAPONICA (BOUTON FLORAL DE)

En l'absence du rapporteur, un évaluateur présente le dossier.

Il s'agit du bouton floral séché, cultivé au centre et nord de la Chine.

Une monographie existe déjà à la Pharmacopée chinoise et un projet pour enquête publique, a déjà été publié par la Pharmacopée européenne (Pharmeuropa 19.1, janvier 2007).

Les molécules présentes dans la plante sont des polyphénols du groupe des flavonoïdes avec pour principal constituant la rutine (rutoside) : de 15 à 20 pour cent.

Cette plante est une source de rutoside industrielle obtenue par extraction par l'eau bouillante puis recristallisation dans l'alcool.

Tous les aspects pharmaco-toxico-cliniques peuvent se rapporter avec une grande fiabilité à ceux relatifs aux flavonoïdes et dans ce cas particulier, au rutoside.

La littérature ne met pas en évidence de toxicité ni pour la rutine ni pour le Sophora. Les activités pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* ont montré des activités principalement dues aux flavonoïdes : antiradicalaire, diminution de la perméabilité capillaire, anti-inflammatoire, anti-allergique, hépatoprotecteur, antispasmodique...

En conclusion, et compte-tenu de l'usage médicinal de cette plante, il est proposé son inscription sur la Liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française.

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres à l'inscription de la plante Sophora japonica L. (bouton floral de) sur la Liste A des Plantes Médicinales de la Pharmacopée française.

– SINOMENIUM ACUTUM (TIGE DE)

Le rapporteur, présente le dossier.

La partie utilisée est la tige volubile récoltée à la fin de l'automne et au début de l'hiver. Les tiges sont liées en bottes ou coupées en longues lames, puis séchées au soleil.

Cette plante est inscrite à la Pharmacopée chinoise et un projet a déjà été publié pour enquête publique par la Pharmacopée européenne (Pharmeuropa 19.3).

Les constituants chimiques principaux sont des alcaloïdes, en particulier le plus important d'entre eux, la sinoménine (0,5 pour cent).

De très nombreux essais pharmacologiques sont publiés sur des extraits de *Sinomenium acutum* et sur la sinoménine. Les plus importants sont en rapport avec l'activité anti-rhumatoïde de la plante.

Cette plante est traditionnellement utilisée en médecine chinoise pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde, de la douleur et des arythmies. L'alcaloïde principal, la sinoménine est utilisée en Chine et au Japon dans le traitement des symptômes d'origine rhumatismale.

Une toxicité suspectée pour cette plante est une toxicité rénale liée à présence de l'acide aristolochique qui serait consécutive à des falsifications connues avec d'autres plantes (*Stephania tetrandra*, *Aristolochia fangchi* et *Cocculus orbiculatus*). Néanmoins, les nombreuses études phytochimiques effectuées sur la plante *Sinomenium* n'ont jamais mentionné la présence d'acides aristolochiques.

Des recherches de falsifications doivent être mises en œuvre dans le projet de monographie européenne.

Aucune utilisation alimentaire traditionnelle n'est connue pour cette plante.

En conclusion, le groupe de travail propose que cette plante soit inscrite sur la Liste A des Plantes Médicinales de la Pharmacopée française.

*La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres à l'inscription de la plante *Sinomenium acutum* (tige de) sur la Liste A des Plantes Médicinales de la Pharmacopée française.*

2.3. TEXTES : MODIFICATIONS

2.3.1. HOMÉOPATHIE (publiée dans l'Avis d'Instruction du 21 août 2007)

Le rapporteur présente simultanément les deux monographies suivantes.

Ces monographies décrivent deux plantes du genre *Berberis* qui sont très proches et pour lesquelles la différenciation se fait uniquement par l'analyse de la section transversale de la drogue végétale de départ.

Il semble toutefois préférable de développer deux monographies, les pathogénésies des deux espèces étant distinctes.

Dans l'essai « *Berberis vulgaris* » de la monographie MAHONIA PPH, la présence d'une zone subéro-phéllodermique épaisse sera ajoutée.

– EPINE-VINETTE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

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

– MAHONIA POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

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

2.4 1. HOMÉOPATHIE.

– ACONIT NAPEL POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

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

– DOUCE-AMERE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

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

2.5. TEXTES : SUPPRESSIONS

2.5 1. FORMULAIRE NATIONAL

- ALCOOL MODIFIÉ POUR USAGES MÉDICAUX (Ph.fr. 10^{ème} éd.)
- SOLUTION AQUEUSE STÉRILE D'EOSINE à 2 pour cent (Ph.fr. 10^{ème} éd.)
- SOLUTION NEUTRE DILUÉE D'HYPOCHLORITE DE SODIUM (Ph.fr. 10^{ème} éd.)
- COMPRIMÉS DE SULFAGUANIDINE à 0,50 g (FN 1974)
- POMMADE DE DALIBOUR (FN 1974)
- Soluté de MERBROMINE SODIQUE à 2 pour cent (FN 1974)
- SIROP DE CHLORAL (5 pour cent) (FN)
- SIROP DE CHLORHYDRATE DE MORPHINE (0,05 pour cent) (FN 1974)
- SIROP DE CODÉINE (PHOSPHATE) à 0,2 pour cent (FN 1974)
- COMPRIMÉS DE CARBONATE DE CALCIUM à 0,50 g (FN 1974)
- COMPRIMÉS DE CHLORHYDRATE DE QUININE à 0,25 g (FN 1974)
- SIROP DE BROMURE DE POTASSIUM (FN 1974)

Ces formules correspondent soit à des spécialités enregistrées, soit à des ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation), soit elles ne présentent plus d'intérêt dans la thérapeutique actuelle.

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

2.5 2. ADDENDUM 6.3 DE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE

Aucune suppression de textes n'est proposée.

POINT 3 : SUJETS SCIENTIFIQUES D'ACTUALITÉS POUR LA DIRECTION DES LABORATOIRES ET DES CONTROLES

– DOSAGE DES HUILES ESSENTIELLES : *notion de profil chromatographie et utilisation du mélange test.*

Le rapporteur présente à la Commission un développement relatif à l'importance de la notion de profil chromatographique. Ce profil permet, par un procédé de normalisation et par l'utilisation du mélange test, de définir des normes lors de l'élaboration des monographies d'huiles essentielles.

La méthode par normalisation représente une estimation, réalisée par la mesure des aires puis le calcul des pourcentages relatifs de chacune d'elle par rapport à l'ensemble.

Ainsi il est supposé que les composés présents répondent de la même façon au niveau du détecteur (la même quantité donne la même surface), ce qui n'est pas le cas.

Le calcul des droites de régression des courbes d'étalonnage de plusieurs composés (par rapport à un étalon interne), fournit des coefficients de réponse variables selon les composés. De plus, l'estimation par normalisation donne des proportions fausses car on ne peut pas assimiler un pourcentage d'aire à un pourcentage massique.

Intérêt de cette méthode par normalisation :

- le nombre important (plusieurs dizaines) de constituants dans les huiles essentielles souvent présents en quantité très variable. Il ne paraît donc pas possible de tous les doser dans chaque échantillon.
- le pourcentage de surfaces qui fournit une assez bonne représentation des proportions massiques (un grand pic en pourcentage signale la présence d'un composé majoritaire en masse).
- la possibilité de caractériser l'ensemble du produit sous forme d' « empreinte ».

Reproductibilité de la méthode :

Après analyse d'un mélange avec trois constituants en quantité égale (33 pour cent massique) et en fonction du type de colonne, du type d'injection, de la longueur de la colonne et du type de détecteur, les pourcentages d'aires sont très variables (Coefficient Moyen de Variation de 11 à 22 pour cent).

Il est nécessaire d'utiliser un mélange test afin de régler l'appareil et de le calibrer pour que les résultats du profil et des quantités de constituants soient les mêmes quel que soit l'appareil utilisé. Cette méthode publiée dans les normes ISO (NF ISO 11024-1 ; 2) est déjà largement utilisée dans le secteur de la production et du négoce des huiles essentielles, de la parfumerie, et de l'aromatisation alimentaire.

Le mélange test est composé de 9 constituants en proportion fixe et précise, de qualités physicochimiques différentes et donc de comportements chromatographiques différents afin de regrouper toute la gamme des produits retrouvés dans les huiles essentielles. Les fourchettes des pourcentages d'aire sont définies pour chaque composé.

Ce mélange test sert non seulement à qualifier l'appareil mais également à identifier certains défauts d'installation et d'appareillage (en fonction des spécificités de chaque composé).

L'analyse des moyennes statistiques des données de plusieurs laboratoires, montre que certains appareils ne sont pas qualifiables avec ce mélange test. C'est au laboratoire qui souhaite effectuer le contrôle des huiles essentielles de s'assurer qu'il possède un appareil qualifiable par cette méthode.

Conditions permettant d'utiliser cette méthode avec le mélange test :

- Injection split
- détecteur FID
- huile essentielle pure
- valeurs de chaque composé dans les fourchettes définies.

L'opérateur a le choix pour tous les autres paramètres, dès lors que les résolutions sont suffisantes sur les pics d'intérêt.

Résultats :

Cette méthode fournit des valeurs estimées, mais non quantifiées. Elle permet d'avoir des résultats reproductibles d'une installation par rapport à une autre et de pouvoir ainsi établir des normes sur les huiles essentielles permettant de comparer leur qualité.

Le calibrage par le mélange test est à vérifier lorsqu'un paramètre sur l'appareil est modifié ou s'il n'est pas utilisé depuis longtemps.

Au niveau de la Pharmacopée européenne, une confusion semble persister entre l'objectif de ce mélange test et l'utilisation d'une Substance Chimique de Référence (SCR). Ce mélange test sert à qualifier l'installation et ne peut pas être utilisé comme une SCR classique.

Il est précisé que la grande majorité des monographies d'huiles essentielles de la Pharmacopée européenne a été élaborée à partir des normes ISO qui utilisent déjà ce mélange test.

Afin de clarifier l'utilisation de ce mélange test, il est proposé de porter cette problématique au niveau européen (dans le groupe 13A en charge des monographies d'huiles essentielles).

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres sur cette proposition.

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

PRODUITS D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET ISSUS DE BIOTECHNOLOGIES

– Point sur les héparines dans le contexte de l'alerte.

La Directrice de la DLC présente un point sur les Héparines en précisant l'origine de l'alerte mondiale et les actions nationales qui ont été menées par l'AFSSAPS en lien notamment avec l'EMA et la DEQM.

Les contrôles effectués au sein des laboratoires de contrôle de la DLC (par électrophorèse capillaire) et en partenariat avec l'OMCL suédois (pour la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN)) sont détaillés. Ils ont concerné quatre fabricants d'héparine sodique et quatre fabricants d'héparines de basse masse moléculaire.

Les conditions d'accès des héparines sur le marché français, les décisions prises au niveau français et européen ainsi que les actions en cours sont précisées.

Le rapporteur, expert du groupe 6 de la Pharmacopée européenne, présente l'état des travaux réalisés par ce groupe d'experts de la Pharmacopée européenne.

Un évaluateur rappelle que la révision des monographies HEPARINE SODIQUE et HEPARINE CALCIQUE s'effectuera en deux étapes. Une première étape permettant la mise en œuvre des techniques de RMN du proton et d'électrophorèse capillaire dans une rubrique Production sous la responsabilité de l'Autorité compétente. Une deuxième étape permettra de revoir l'ensemble des monographies, de définir des spécifications et des méthodes harmonisées pour l'identification et les essais notamment en définissant un profil d'impureté approprié.

THÉRAPIE GÉNIQUE

– Point sur la mise en place d'un pôle d'expertise OMCL (DLC – Site de Vendargues).

Le rapporteur présente :

- un bilan des essais de thérapie génique en clinique humaine dans le monde (vecteurs utilisés, vecteurs en phase III).
- l'organisation des contrôles de thérapie génique (TG) au sein de la Direction des Laboratoires et des Contrôles de l'AFSSAPS et ses interactions avec les partenaires extérieurs.

Le réseau TG (Thérapie génique) des OMCLs dont la première réunion a eu lieu les 26 et 27 Mars 2008 à Vendargues (France). Cette réunion a permis de faire un bilan des travaux effectués dans les 5 OMCLs présents (France, Allemagne, Suède, Suisse et Portugal) et d'élaborer un programme quinquennal axé tout d'abord sur le contrôle des plasmides et les Adénovirus avec une mise en place des standards biologiques correspondants.

POINT 5 : QUESTIONS DIVERSES.

- Publication de la Pharmacopée française : préambule du Formulaire National

Un préambule au Formulaire National a été publié dans la Mise à Jour 2007 de la Pharmacopée française. Postérieurement à sa publication, de Bonnes Pratiques de Préparation, s'appliquant à l'ensemble des préparations pharmaceutiques notamment magistrales, officinales et hospitalières, ont été publiées et mises en application par l'Afssaps, en novembre 2007. Pour intégrer cette information réglementaire et pour expliciter le contenu du Formulaire national, le préambule a été revu.

Les corrections à apporter sont les suivantes :

Page 1 : 3^{ème} paragraphe

Lire :

« Toute substance utilisée dans les formules du Formulaire national doit être **conforme aux monographies individuelles** correspondantes publiées dans la Pharmacopée, **ainsi qu'à toutes les exigences décrites** dans les monographies de formes pharmaceutiques..... »

Avant dernière ligne

Remplacer

« production » par « préparation » car il s'agit de préparation à petite échelle et non de production industrielle.

Page 2 : avant dernière ligne

Supprimer « spécifications ».

Sous réserve des corrections rédactionnelles proposées, la Commission émet un avis favorable à l'unanimité des membres présents à la publication du texte.

- **CALENDRIER** : prochaines séances :

- **Mardi 4 novembre 2008**

- **Mardi 10 février 2009.**

La séance est levée à 16 h 30.

Le Président de la Commission

La Secrétaire de la Commission

Patrick RAMBOURG

An LE

PHARMACOPÉE FRANCAISE – 10^{ème} EDITION –

RELEVÉ D'AVIS

LISTE DES PLANTES MEDICINALES (10^{EME} EDITION)

INSCRIPTION SUR LA LISTE A :

- SOPHORA JAPONICA (BOUTON FLORAL DE)
- SINOMENIUM ACUTUM (TIGE DE)

INSCRIPTION SUR LA LISTE B :

- POLYGONUM MUTIFLORUM (RACINE DE)

MONOGRAPHIES DE LA 10^{EME} EDITION ADOPTÉES

- CURCUMA LONG (RHIZOME)
- EPINE-VINETTE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES
- MAHONIA POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

MONOGRAPHIES DE LA 10^{EME} EDITION ADOPTÉES : CORRECTIONS MINEURES

- ACONIT NAPEL POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES
- DOUCE-AMERE POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

MONOGRAPHIES DU FORMULAIRE NATIONAL (10^{EME} EDITION) A SUPPRIMER

- ALCOOL MODIFIÉ POUR USAGES MÉDICAUX
- SOLUTION AQUEUSE STÉRILE D'EOSINE à 2 pour cent
- SOLUTION NEUTRE DILUÉE D'HYPOCHLORITE DE SODIUM
- COMPRIMÉS DE SULFAGUANIDINE à 0,50 g (1974)
- POMMADE DE DALIBOUR (FN 1974)
- SOLUTÉ DE MERBROMINE SODIQUE à 2 pour cent (1974)
- SIROP DE CHLORAL (5 pour cent) (FN)
- SIROP DE CHLORHYDRATE DE MORPHINE (0,05 pour cent) (FN 1974)
- SIROP DE CHLORHYDRATE DE MORPHINE (0,05 pour cent) (FN 1974)
- COMPRIMÉS DE CARBONATE DE CALCIUM à 0,50 g (FN 1974)
- COMPRIMÉS DE CHLORHYDRATE DE QUININE à 0,25 g (FN 1974)
- SIROP DE BROMURE DE POTASSIUM (FN 1974)

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.
MHRA :	Medicines and 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.
PPH	Pour préparation homéopatique
PH :	Préparations hospitalières.
PUI :	Pharmacies à usage intérieur.
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit.
SCR :	Substance chimique de référence.