

Direction des Métiers Scientifiques DMS
Pôle 2 Pharmacopée, qualité pharmaceutique des
Médicaments chimiques, homéopathiques,
à base de plantes et préparations
Personne en charge : Claire CLEMENCIN

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE
FORMATION RESTREINTE
«Homéopathie»
Réunion n°3
Séance du lundi 12 décembre 2022 par visio-conférence

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/discussion /avis
<p align="center">9h00 – Ouverture de la session en visioconférence</p> <p>I – 9h15 Début de la séance :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Introduction 	
<p>II – Point sur les déclarations publiques d'intérêts</p>	Information
<p>III – 9h30 Dossiers à examiner en séance : Pharmacopée Européenne</p> <p>Révisions : monographies en enquête publique Pharmeuropa 34.4 (octobre 2022)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration (2371) - Préparations homéopathiques (1038) - Granules homéopathiques enrobés (2786) <p>Audition des parties prenantes : Sociétés Boiron, Weleda, Lehning</p> <p>Programme de travail des GT européens HOM et HMM en présence de l'expert français, partie prenante, membre du groupe européen homéopathie.</p>	Pour discussion
<ul style="list-style-type: none"> - Délibération membres CFP et ANSM 	Pour avis

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/discussion /avis
<p>IV – 11h00 Pharmacopée Française</p> <p>Présentation du programme de révisions (priorisation)</p> <p>Audition des parties prenantes : Sociétés Boiron, Weleda, Lehning</p> <p>Révisions des monographies suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Crataegus oxyacantha PPH - Cina PPH - Laurier-cerise PPH - Dolichos pruriens PPH - Sepia officinalis - Marjolaine PPH <p>Traduction en anglais des monographies révisées (2019-2022)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aralia racemosa for homeopathic preparations (FHP) - Cina FHP - Cochlearia armoracia FHP - Convallaria majalis FHP - Glechoma hederacea FHP - Melissa officinalis FHP 	<p>Pour discussion</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Délibération membres CFP et ANSM 	<p>Pour avis</p>
<p>12h30 - Fin de réunion</p>	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
DUFAT Thi-Hanh		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FOURNEAU Christophe		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAYOT Anne		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JACQUOT Pierre-Olivier		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARIOTTE Anne-Marie		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Participants ANSM DMS			
LE An	Déléguée scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CLEMENCIN Claire	Evaluatrice scientifique Pharmacopée - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PRINTZ Catherine	Evaluatrice qualité pharma homéopathie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres participants			
Parties prenantes auditionnées			
BISSERET Françoise	WEDEDA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CORNU Muriel	LEHNING	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TAOUBI Khalil	BOIRON Expert européen dans le groupe HOM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ZANN Catherine	WELEDA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I. Début de la séance - Introduction :

La séance est ouverte par la secrétaire de séance.

Tous les membres sont présents.

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

II – Point sur les déclarations publiques d'intérêts

La secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêt pour les monographies étudiées. Pour les dossiers à l'ordre du jour de la séance du 12 décembre 2022 aucun lien n'a été identifié chez les membres.

III– Dossiers à examiner en séance : Pharmacopée Européenne

Révisions : monographies en enquête publique Pharmedia 34.4 (octobre 2022)

Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration (2371)

Cette monographie a été révisée afin d'introduire une nouvelle méthode correspondant à la méthode de fabrication korsakoviennne (méthode de déconcentration à flacon unique) suite à la demande de la délégation française. Cette méthode à flacon unique est déjà décrite à la Pharmacopée française dans le chapitre « précision ».

Les autres méthodes décrivent une déconcentration à flacons multiples, sans que cela ne soit expressément mentionné. C'est pourquoi, une phrase a été ajoutée pour préciser que toutes les méthodes reposent sur la déconcentration à flacons multiples sauf indication contraire. Des modifications rédactionnelles sont faites sur les libellés, la mise en page et une harmonisation de la présentation des différentes méthodes. Un travail important a été entrepris par les experts français du groupe de travail HMM (méthodes de préparations homéopathiques) pour la traduction en français et pour l'harmonisation du texte.

Une discussion s'engage sur cette monographie et il est souligné que la nécessité d'un procédé automatisé pour cette méthode de préparation aurait été importante à ajouter. Cependant, cette mention n'a pas été retenue car certains fabricants n'utilisent pas une automatisation pour cette méthode. Les méthodes à flacons multiples ne mentionnent pas non plus l'automatisation des procédés alors que les méthodes sont automatisées. Cette remarque sera néanmoins envoyée à l'EDQM.

Préparations homéopathiques (1038)

Suite à la révision de la monographie générale « Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration », la monographie générale « préparations homéopathiques » a aussi été révisée. Une phrase a été ajoutée pour décrire la désignation « K » et les étapes de déconcentration utilisées dans la méthode korsakoviennne.

Pas de commentaires particuliers sur cette révision demandée par la délégation française.

Granules homéopathiques enrobés (2786)

Révision de la monographie pour clarifier les termes « sirop » et « mélange » qui ont été remplacés par « sirop de saccharose » et « préparation d'enrobage ». Les différents procédés de production décrits dans la monographie ont été explicités (dilutions aqueuses, triturations, mélanges).

Les parties prenantes des trois sociétés Weleda, Boiron et Lehning sont auditionnées dans le cadre des révisions et présentent leurs commentaires. Les deux sociétés utilisant les méthodes korsakoviennes confirment la nécessité de cette révision et n'ont pas de commentaires de fond sur ces monographies qui couvrent bien les préparations homéopathiques qu'ils fabriquent.

Programme de travail européen des GT HOM et HMM.

Les programmes de travail des deux groupes européens homéopathiques HMM et HOM sont présentés par les experts français, membres de ces groupes. Il est rappelé que les mandats des experts français ont été renouvelés pour 3 ans. A la Pharmacopée européenne, 45 monographies de souches homéopathiques et 7 monographies générales homéopathiques sont déjà publiées.

Délibération membres CFP et ANSM

Conclusions

Les commentaires émis, notamment sur la monographie générale « Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration » seront envoyés à l'EDQM.

IV – Pharmacopée française

Présentation du programme de révisions (priorisation)

A la Pharmacopée française, 215 souches homéopathiques végétales, 68 souches chimiques et 8 souches d'origine animale sont publiées.

125 monographies en version anglaise sont disponibles.

Un travail important a été entrepris en juillet et août 2022 pour répertorier les enregistrements et les AMM des souches décrites à la Ph. Fr. Une liste de 12 souches qui pourraient être supprimées est proposée mais des vérifications en lien avec l'état d'avancement et/ou le statut des dossiers en validation doivent être faites avant qu'un avis de suppression soit publié.

Les 48 monographies les plus anciennes (avant l'année 2000) et dont les souches sont toujours utilisées et commercialisées pourraient être révisées.

Il a été identifié 6 monographies révisées en français (entre 2019 et 2022) dont la version anglaise n'a pas été modifiée. Ces monographies anglaises sont présentées aujourd'hui afin d'être publiées sur le site internet de l'ANSM dans la mise à jour 2023. Il y aurait encore 40 monographies récentes à traduire en anglais (monographies nouvelles ou révisées entre 2012 et 2018). Dans ce cadre, il est proposé de solliciter un enseignant d'anglais de l'Université Paris-Cité pour traduire les monographies. Cette personne pourra être nommée en tant qu'expert ponctuel afin de participer aux travaux du CFP.

Il est proposé la traduction en anglais des monographies révisées entre 2019 et 2022 :

- *Aralia racemosa* for homeopathic preparations (FHP)
- *Cina* FHP
- *Cochlearia armoracia* FHP
- *Convallaria majalis* FHP
- *Glechoma hederacea* FHP
- *Melissa officinalis* FHP

Il n'y a pas de remarque particulière sur ces monographies anglaises.

Révisions de monographies.

Les parties prenantes des trois sociétés Weleda, Boiron et Lehning sont auditionnées dans le cadre des révisions et présentent leurs commentaires.

Crataegus oxyacantha PPH

Demande de révision de la méthode de dosage de la teinture mère (mélange final). Remplacement de la méthode de dosage des flavonoïdes totaux avec l'acide borique par une méthode de dosage HPLC de la vitexine-2-O-rhamnoside. Le dosage des procyanidines dans le fruit serait aussi à supprimer de la monographie car ces composés sont non toxiques et instables. Il est proposé de remplacer les deux dosages dans le mélange par un seul dosage des deux flavonoïdes par HPLC et d'identifier les teintures intermédiaires dans le mélange final par CCM ou HPLC car celles-ci ne présentent pas de composés toxiques. Les dosages sur les teintures intermédiaires seront maintenus afin de suivre la qualité, notamment dans le cas de stockage en transposant la méthode HPLC sur la teinture intermédiaire de sommités fleuries. Un seul dosage par HPLC sera fait sur la souche finale.

Des méthodes de dosage des flavonoïdes sur la teinture mère (fleurs) et la teinture mère (fruits) ainsi que le dosage des acides phénols sur la teinture mère (fruits) ont été présentés lors de précédentes réunions.

Les essais par CCM sont toujours en cours d'étude, l'objectif serait d'avoir une CCM commune pour la fleur, le fruit et la teinture mère (TM) finale avec au minimum une bande caractéristique de la TM fleur et une bande caractéristique de la TM fruit dans le mélange final.

Un nouveau projet de monographie est en cours de rédaction et sera présenté lors de la prochaine réunion.

Cina PPH

Une demande de révision est faite par plusieurs producteurs en raison de la difficulté d'approvisionnement en drogue végétale *Artemisia cina*, il a été proposé d'ajouter l'espèce *Artemisia maritima*. La monographie française de 1965 (8^{ème} édition) mentionnait l'utilisation des deux espèces *Artemisia cina* et *Artemisia maritima*. L'usage homéopathe des deux espèces y est justifié. Cependant, la monographie devra être vérifiée par rapport à l'espèce *maritima*. Il est mentionné que les deux espèces peuvent être chimiquement différentes ; elles présentent par ailleurs des teneurs en santonine différentes.

Pas de nouveaux éléments fournis depuis le dernier CFP, cette monographie sera revue lors d'une prochaine réunion lorsque les données sur la deuxième espèce, notamment sur les résultats de la teneur en santonine seront fournies.

Laurier-cerise PPH

Proposition de modification de l'identification A de la souche homéopathe qui utilise l'acide picrique (toxique et très réactif). La monographie est de 2004.

Il est proposé une suppression de cet essai puisqu'une deuxième identification est proposée.

Dolichos pruriens PPH

L'identification B des poils séchés de la gousse de *Dolichos pruriens* (poil à gratter) est extrêmement irritante malgré les précautions prises lors de la manipulation. Il est proposé de supprimer cet essai (qui

n'est pas considéré indispensable si d'autres identifications suffisent). La rubrique identification comprend une identification macroscopique et une identification par CCM.

Sepia officinalis PPH

La monographie est obsolète, elle date de 1989. Il est proposé une révision complète de la monographie. Un projet sera proposé et examiné lors de la prochaine réunion.

Marjolaine PPH

Proposition de révision de la teneur en arbutoside (au minimum 0,02% à la place de 0,080%) et de la norme en résidu sec (au minimum 0,90% à la place de 1,1%) dans la souche homéopathique.

Des résultats de lots sont donnés par les trois sociétés auditionnées.

Une société n'a pas de non-conformité sur ses 5 derniers lots produits par le même fournisseur. Les autres sociétés ont la moitié des lots qui sont non conformes pour la teneur en arbutoside qui est en dessous de la norme. Concernant les résultats en résidu sec, 20% des lots d'une société sont non conformes, les autres sociétés ont des résultats conformes. La variabilité végétale pourrait expliquer ces différences. Tous les autres paramètres de la monographie sont conformes. La période de récolte au moment de la floraison ne rentre pas en compte. L'arbutoside n'est pas un traceur très spécifique de la plante mais permet de distinguer cette plante des autres Lamiaceae.

Examen des révisions déjà dans le programme de travail de la Ph. Fr.

Actea racemosa PPH

Une demande de révision a été faite sur la difficulté de mise en œuvre du dosage des hétérosides triterpéniques. Une révision de la méthode utilisée sur la drogue végétale a été proposée ainsi que l'addition d'un dosage dans la monographie de la teinture mère.

Pour la drogue végétale, la norme de 0,8% a été proposée à la place de 1,0% en hétérosides triterpénique. Des résultats de lots complémentaires seront à fournir ainsi qu'un argumentaire détaillé pour faire la demande de révision de la monographie de la drogue végétale auprès de la Pharmacopée Européenne.

Ce projet de révision de la monographie de préparation homéopathique avec ajout du dosage sera revu lors de la prochaine réunion.

Grand plantain PPH

Révision de l'essai de falsification sur la teinture mère ; la présence d'actéoside dans la CCM signale une falsification par *Plantago lanceolata*. De nombreux lots ont été refusés alors que selon des publications, l'actéoside pourrait se développer dans *Planta major* selon la période végétative et en particulier dans la fleur. La proportion des fleurs est parfois importante dans la plante entière. Un rapport d'essai effectué par un participant est fourni pour appuyer cette demande. Une révision de la CCM avec un essai de falsification plus adapté sera proposée et examinée lors d'une prochaine réunion.

Chrysanthellum americanum PPH

Demande de révision des identifications A et B car des éléments caractéristiques examinés en microscopie ne sont pas mentionnés dans l'essai d'identification B.

Un dosage par HPLC des chrysanthellines A et B pourra être ajouté car la monographie ne comporte aucun dosage.

Autres demandes de révisions mineures

Pyrole en ombelle PPH

Une erreur est mentionnée dans la formule de calcul du dosage de l'hypéroside de la souche homéopathique avec inversion des masses de prise d'essai et des surfaces des pics correspondant à l'hypéroside.

Secale cornutum PPH

Une erreur dans la formule de calcul pour le dosage en ergotamine sur la drogue végétale est relevée avec un facteur multiplicatif de 0,2 à la place de 0,1. Concernant le dosage, le tartrate de dihydroergotamine SCR n'est plus disponible et il est proposé de le remplacer par le mésilate de dihydroergotamine SCR. Une étude de l'utilisation de cette nouvelle substance de référence dans le dosage (dans la solution de résolution) a été versée et a montré des résultats comparables à l'utilisation de la substance de référence actuelle.

Délibération membres CFP et ANSM

Conclusions

L'addition dans le programme de travail des révisions des monographies présentées en séance est acceptée.

Concernant la monographie Pyrole en ombelle PPH, la correction mineure de la formule de calcul est faite en séance et la monographie corrigée pourra être publiée dans la mise à jour 2023 de la Pharmacopée Française.

Les révisions mineures concernant le Laurier-cerise PPH, Dolichos pruriens PPH et Secale cornutum PPH sont acceptées et les monographies seront modifiées en conséquence pour adoption au prochain CFP.

Concernant la demande de révision pour Marjolaine PPH, une discussion s'engage sur l'opportunité de cette demande puisque certains fabricants de cette souche n'ont aucun lot non conforme. Diminuer la limite en arbutoside par quatre semble excessif. Cependant, il est mentionné que les souches montrant des résultats non-conformes sont celles qui ont été produites récemment et les dates ne sont pas mentionnées. Avant de conclure, il est demandé que les fabricants indiquent les dates des lots produits et fournissent des résultats de lots complémentaires récents.

La date de la prochaine réunion du CFP en Formation Restreinte « Homéopathie » sera fixée ultérieurement.