

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°6
Séance du jeudi 15 juin 2023 par visio-conférence

Ordre du jour

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/discussion /adoption/avis
<p align="center">14h00 – Ouverture de la session en visioconférence</p> <p>I – Début de la séance :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Introduction 	
<p>II – Point sur les déclarations publiques d'intérêts</p>	Pour information
<p>III – 14h15 Dossiers à examiner en séance : Pharmacopée Européenne</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> <p>Révisions : monographies en enquête publique</p> <p>Retour sur les commentaires des projets :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration (2371) - Préparations homéopathiques (1038) <p>Pharmeuropa 35.2 (avril 2023)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Crocus PPH <p>Audition des parties prenantes : Sociétés Boiron et Lehning</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 /adoption/avis
<p>IV – 15h00 Pharmacopée Française</p> <p>Révisions des monographies suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Secale cornutum PPH - Laurier-cerise PPH - Dolichos pruriens PPH - Crataegus oxyacantha PPH - Passiflora incarnata PPH - Marjolaine PPH - Cina PPH - Sepia officinalis PPH <p>Audition des parties prenantes : Sociétés Boiron et Lehning</p> <p>Présentation du programme de révisions</p>	<p>Pour discussion</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Délibération membres CFP et ANSM 	<p>Pour avis et pour adoption</p>
<p>17h00 - Fin de réunion</p>	

* HOM (Matières premières et souches homéopathiques) et HMM (Méthodes de fabrication homéopathique).

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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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			
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

I. Début de la séance - Introduction :

La séance est ouverte par la secrétaire de séance.

Le nombre de membres présents (4) permet de respecter le quorum.

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 15 juin 2023 aucun lien n'a été identifié chez les membres.

III– Dossiers à examiner en séance : Pharmacopée Européenne

Programme de travail des groupes européens HOM (Matières premières et souches homéopathiques) et HMM (Méthodes de fabrication homéopathique) en présence de l'expert français, partie prenante, participant au groupe HOM.

Les programmes de travail des deux groupes européens homéopathiques HMM et HOM sont présentés par les trois experts français, membres de ces groupes.

Le groupe de travail HOM s'est réuni le 23 et 24 mars. Les experts français présentent les projets en cours à la Pharmacopée européenne et les difficultés rencontrées notamment sur l'harmonisation de certaines monographies entre la Pharmacopée Allemande et la Pharmacopée Française. Plusieurs projets français sont présentés : Coffea PPH, Lycopodium PPH et Thuya occidentalis PPH. Des projets seront publiés dans Pharmeuropa : Iberis amara PPH, Cuprum aceticum PPH. La nouvelle monographie Phosphorus PPH sera aussi présentée dans Pharmeuropa mais après publication d'un article de la Société Boiron sur l'équivalence entre la méthode ICP et la méthode spectrophotométrique qui a été retenue. Un point est fait sur la phase pilote en cours sur trois souches homéopathiques Calendula PPH, Chamomilla PPH et Arnica montana PPH. Cette phase pilote a été initiée pour montrer qu'une méthode semi-quantitative CCC HP (Chromatographie sur couche mince Haute performance) peut se substituer à une méthode plus classique comme la chromatographie liquide. En fait, il semble qu'il y ait des difficultés sur la sensibilité, la validation de la méthode et son utilisation éventuelle pour la stabilité de la souche homéopathique. Ce point sera discuté en Commission lors de la présentation des résultats de la monographie Calendula PPH. La prochaine réunion du groupe de travail HOM aura lieu en fin septembre 2023.

Le groupe HMM s'est réuni le 13 avril. Lors de ce groupe les commentaires de trois monographies révisées en enquête publique dans le Pharmeuropa 34.4 ont été examinés : Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration (2371), Préparations homéopathiques (1038) et Granules homéopathiques enrobés (2786). Le groupe HMM a terminé ses travaux de révisions et aucune nouvelle date de réunion n'est fixée pour l'instant.

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

Retour sur les commentaires des projets et des décisions prises lors des groupes européens.

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 korsakovienne (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 « Préparation homéopathiques. Précisions complémentaires de l'autorité française de pharmacopée ».

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 ont été faites sur les libellés, la mise en page et une harmonisation de la présentation des différentes méthodes. Un travail important été entrepris par les experts français du groupe de travail HMM pour la traduction en français et pour l'harmonisation du texte. Une discussion s'engage sur cette monographie et les modifications rédactionnelles et il est souligné que la nécessité d'un procédé automatisé pour cette méthode de préparation aurait été importante à ajouter. Ce commentaire avait été fait par la délégation française. 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.

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.

Il n'y a pas eu de commentaires particuliers sur cette révision demandée par la délégation française.

Les parties prenantes de deux sociétés 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.

Ces monographies seront présentées pour adoption lors de la prochaine Commission Européenne de Pharmacopée du 20-21 juin.

Monographie en enquête publique Pharmedia 35.2 (avril 2023)

Crocus PPH

Il s'agit d'une révision portant sur différentes rubriques. La section Caractères est supprimée car l'odeur n'est pas un critère spécifique. L'identification par CCM a été modifiée du fait que le réactif jaune naphthol n'est plus commercialisé. La description botanique a été améliorée. L'essai du pouvoir colorant a été supprimé car n'est pas justifié et n'apporte rien de plus par rapport aux autres essais d'identifications. La limite de la perte à la dessiccation a été élargie et une section Teinture mère a été ajoutée. Les experts français ont largement contribué à l'élaboration de cette révision et aucun commentaire complémentaire n'est émis.

Les parties prenantes de deux sociétés Boiron et Lehning quittent la réunion pour permettre aux membres de délibérer.

Délibération membres CFP et ANSM

Conclusions

Aucun commentaire complémentaire ne sera envoyé à l'EDQM.

IV – Pharmacopée française

Présentation du programme de révisions

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.

Lors du dernier CFP, douze monographies ont été ajoutées au programme de révisions.

Révisions de monographies.

Les parties prenantes des deux sociétés Boiron et Lehning sont auditionnées dans le cadre des révisions et présentent leurs résultats analytiques et leurs commentaires.

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. Une version intégrant ces révisions et modifications qui en découlent est présentée. Quelques modifications rédactionnelles sont aussi intégrées. Cette monographie révisée examinée en séance ne suscite aucun commentaire.

Laurier-cerise PPH

Proposition de modification de l'identification A de la souche homéopathique 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. Une version intégrant cette suppression est présentée. Cette monographie révisée examinée en séance ne suscite aucun commentaire.

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. Une version intégrant cette suppression est présentée. Cette monographie révisée examinée en séance ne suscite aucun commentaire.

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 CLHP de la vitexine-2-O-rhamnoside. Le dosage des procyanidines dans le fruit a été supprimé car ces composés sont non toxiques et instables. Ce dosage des procyanidines a été remplacé par un dosage des acides phénols par CLHP. Il est proposé de remplacer les deux dosages spectrophotométriques (flavonoïdes et procyanidines) dans le mélange final par un seul dosage CLHP de la vitexine-2-O-rhamnoside. Les dosages sur les teintures intermédiaires seront maintenus afin de suivre la qualité, notamment dans le cas de stockage. Les teneurs des constituants sont modifiées en fonction des résultats de lots obtenus.

Les 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 identifications par CCM des teintures mères intermédiaires et la teinture mère finale ont été harmonisés avec les deux mêmes témoins (quercitroside et hypéroside).

Un nouveau projet de monographie avec ces nouvelles méthodes de dosage et les identifications par CCM harmonisées est présenté.

L'examen de cette monographie en séance ne suscite aucun commentaire complémentaire. Il est proposé de publier cette monographie en enquête publique NTPP.

Passiflora incarnata PPH

Il est proposé de corriger une erreur dans la monographie puisque dans le dosage il est noté *acide acétique glacial* R au début du dosage qui devient ensuite *acide acétique anhydre* R (qui est le même acide). Il y a eu des confusions avec l'anhydride acétique Il faudrait se référer uniquement à l'*acide acétique glacial* R qui est la dénomination mentionnée dans le Chapitre Réactifs de la Pharmacopée Européenne. Cette correction est acceptée.

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 trois sociétés. 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. Des résultats complémentaires de lots récents ont été donnés par deux sociétés. Une des deux sociétés a un lot non conforme. Concernant les résultats en résidu sec, 20% des lots d'une société sont non conformes, les autres sociétés ont des résultats conformes.

La raison de ces non-conformités n'est pas connue. Cependant, il est mentionné que les souches montrant des résultats non-conformes sont celles qui ont été produites récemment. Il semble donc important d'élargir les normes en arbutoside. La décision sera prise lors de la délibération des membres.

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*. 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.

Deux lots d'*Artemisia maritima* sont examinés selon la monographie Cina PPH. Des résultats sur le dosage de la plante et de la teinture mère sont en cours pour un lot.

Cette monographie sera revue lors d'une prochaine réunion du CFP lorsque toutes les données sur la deuxième espèce seront disponibles.

Sepia officinalis PPH

La monographie est obsolète, elle date de 1989. Il est proposé une révision complète de la monographie et une mise à jour. Une recherche bibliographique récente sur la plante est à prévoir. Il semble que certains fabricants utilisent l'encre sans la poche et non la poche d'encre séchée. Cette monographie sera revue lors du prochain CFP.

Autres révisions déjà dans le programme de travail de la Ph. Fr.

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. La question se pose de maintenir cet essai de falsification qui paraît peu discriminant. La monographie sera revue lors du prochain CFP.

Actea racemosa PPH

Une demande de révision a été faite compte-tenu de 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.

Cependant, une révision de la monographie de la drogue végétale à la Pharmacopée Européenne a été publiée dans le Pharmeuropa 35.2 (avril 2023) avec de nombreuses modifications sur l'identification C et sur les essais de falsification par CCM. Des modifications mineures ont été faites sur le dosage.

La révision de la souche homéopathique sera revue suite à l'adoption de la révision de la monographie de la drogue végétale.

Les parties prenantes de deux sociétés Boiron et Lehning sont remerciées pour leurs interventions et la présentation de leurs résultats de lots et quittent la réunion.

Délibération membres CFP et ANSM

Conclusions

Les révisions mineures concernant le Laurier-cerise PPH, Dolichos pruriens PPH et Secale cornutum PPH sont adoptées pour publication à la Pharmacopée Française (mise à jour 2024) à l'unanimité des membres présents.

La monographie révisée de Crataegus oxyacantha PPH sera publiée en enquête publique NTPP.

Concernant la monographie Passiflora incarnata PPH, la dénomination du réactif *acide acétique glacial* R sera harmonisée et la monographie corrigée pourra être publiée dans la mise à jour 2024 de la Pharmacopée Française.

Concernant la demande de révision pour la Marjolaine PPH, une discussion s'engage sur l'opportunité de ce type de dosage puisque l'arbutoside n'est pas un traceur spécifique de la marjolaine mais permet de distinguer cette plante des autres Lamiaceae. Un dosage plus spécifique devrait être utilisé. Dans la monographie de l'origan de la Pharmacopée Européenne, un dosage en huile essentielle est fait. Dans cette attente, un accord est donné pour un élargissement de la norme en arbutoside avec au minimum 0,02 pour cent et un élargissement de la norme en résidu sec avec au minimum 1,0 pour cent à la place de 1,1 pour cent. La monographie révisée est adoptée pour publication à la Pharmacopée Française (mise à jour 2024) à l'unanimité des membres présents.

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