

Numéro : 20231130_CR_CFP_HOMEO_DMS
Direction des Métiers Scientifiques DMS
Pôle 4 Pharmacopée et préparations pharmaceutiques
Personne en charge : Claire CLEMENCIN

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE FORMATION RESTREINTE «Homéopathie» Réunion n°7 Séance du jeudi 30 novembre 2023

Ordre du jour

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/discussion /adoption/avis
<p>9h30 – 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 – 9h45 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>Retour sur la session de novembre 2023 de la Commission européenne de Pharmacopée</p> <p>Monographies en enquête publique</p> <p>Pharmeuropa 35.4 (octobre 2023)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cuprum aceticum PPH - Iberis amara PPH <p>Audition des parties prenantes : Boiron, Weleda, 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 – 11h00 Pharmacopée Française</p> <p>Révisions des monographies suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Crataegus oxyacantha PPH en enquête publique - Grand plantain PPH / Plantago major PPH - Juglans regia PPH - Cynara scolymus PPH - Symphytum officinale PPH - Sabal PPH - Chamomilla vulgaris PPH <p>Proposition de nouvelles monographies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cannabis sativa PPH - Cannabis indica PPH <p>Audition des parties prenantes : Boiron, Weleda, Lehning</p>	<p>Pour discussion</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Délibération membres CFP et ANSM 	<p>Pour avis et pour adoption</p>
<p>13h00 - Fin de la 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 présents en visio			
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 type="checkbox"/> En visio	<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"/> En visio	<input 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.

Depuis le 1^{er} juillet 2023, la Pharmacopée fait partie d'un nouveau pôle de la Direction des Métiers Scientifiques qui s'intitule « Pharmacopée et Préparations Pharmaceutiques ». Un nouveau chef de pôle arrivera en fin janvier.

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 30 novembre 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.

Concernant le groupe HMM, les trois monographies révisées qui ont été en enquête publique dans le *Pharmeuropa* 34.4 ont été adoptées lors de la Commission européenne de Pharmacopée de fin juin 2023 : 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.

Le groupe de travail HOM s'est réuni le 28-29 septembre. 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 cruda* PPH, *Lycopodium* PPH et *Thuya occidentalis* PPH. La nouvelle monographie *Phosphorus* PPH sera aussi présentée dans *Pharmeuropa* juste après publication d'un article sur l'équivalence entre la méthode ICP et la méthode spectrophotométrique dans les Notes Scientifiques de *Pharmeuropa*. Les monographies révisées suivantes suite à la guideline ICH Q3D concernant les limites sur les métaux lourds seront publiées dans le *Pharmeuropa* 36.1 (janvier 2024) : *Cuprum metallicum* PPH, *Cadmium sulfuricum* PPH, *Ferrum metallicum* PPh, *Magnesium phosphoricum* PPH. La prochaine réunion du groupe de travail HOM aura lieu en fin mars 2024.

Lors de la Commission européenne de novembre 2023, la monographie révisée *Crocus sativus* PPH (publiée dans le *Pharmeuropa* 35.2) a été adoptée. Un retour a été fait sur la phase pilote de l'étude des méthodes semi-quantitatives par CCMHP sur les préparations homéopathiques en alternative des méthodes de dosages classiques (CLHP). Cette phase pilote concerne trois souches contenant des constituants non toxiques : *Calendula*, *Chamomilla* et *Arnica*. Concernant *Calendula* et *Chamomilla*, les méthodes CCMHP sont finalisées et validées et seront publiées dans le prochain *Pharmeuropa*. Concernant l'*Arnica*, la mise au point est compliquée du fait de la variabilité des chromatogrammes à cause des méthodes de préparations homéopathiques différentes et des parties de plantes utilisées. Deux nouvelles monographies qui n'ont pas de dosage dans leurs monographies (*Crocus sativus* et *Lycopodium*) sont aussi à l'étude pour introduire une méthode semi-quantitative CCMHP mais elles ne seront publiées que lorsque la phase pilote sera achevée.

Monographies en enquête publique *Pharmeuropa* 35.4 (octobre 2023)

Les parties prenantes des sociétés Boiron, Weleda et Lehning sont auditionnées dans le cadre de la mise en enquête publique de ces monographies et présentent leurs commentaires qui confortent les différentes rubriques de ces monographies.

Cuprum aceticum PPH

Il s'agit d'une révision. L'identification des acétates peu spécifique a été remplacée par une méthode par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge plus appropriée. Cette méthode a été contrôlée par le laboratoire universitaire de l'expert français et a conforté cette révision.

La recherche du Nickel a été supprimée conformément à la mise en application de la Guideline ICH Q3D sur les impuretés élémentaires.

Iberis Amara PPH

Nouvelle monographie. La méthode par chromatographie liquide (HPLC) décrite dans la monographie Bryonia PPH a servi de base pour déterminer la teneur en curcubitacines dans le dosage de la plante et dans l'essai de la teinture mère. *Iberis amara* ne contient que les curcubitacines E et I et sont facilement identifiées dans les chromatogrammes par le biais de leur rétention relative par rapport à la coumarine. Les résultats de lots sont à la limite de la norme préconisée mais le nombre restreint de lots contrôlés ne permet pas de demander une limite plus large.

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

Délibération membres CFP et ANSM

Conclusion

Aucun commentaire ne sera envoyé à l'EDQM.

IV – Pharmacopée Française

Révisions de monographies.

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

Crataegus oxyacantha PPH

La révision de la monographie a été publiée en enquête publique NTPP 1285 le 17 octobre 2023 pour une durée de trois mois : modification de la méthode de dosage de la teinture mère (mélange final) en remplaçant 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.

Les identifications par CCM HP des teintures mères intermédiaires et la teinture mère finale ont été harmonisées avec les deux mêmes témoins (quercitroside et hypéroside). L'appellation du réactif *Diphénylborate d'ainoéthanol R à 10g/L* devra être modifiée car a été remplacée par *Solution de réactif de pulvérisation pour produits naturels R* décrit à la Pharmacopée Européenne (Dissolvez 1g de *diphénylborate d'ainoéthanol R* dans 100 mL de méthanol).

Un laboratoire des parties prenantes a contrôlé le projet de monographie. Les identifications par CCM HP sont conformes au projet.

Les dosages ont aussi été vérifiés sur deux lots de teinture mère des sommités fleuries, deux lots de teinture mère des baies et deux lots de teinture mère finale et les résultats sont conformes aux normes fixées. Cependant, il est noté un décalage sur les temps de rétention mentionnés dans le dosage par HPLC sur la teinture mère intermédiaire (baie) pour l'acide caféique et l'acide chlorogénique. Il est proposé de mentionner plutôt les temps de rétention relatifs : *Temps de rétention relatif par rapport à l'acide chlorogénique* : dérivé de l'acide dihydroxybenzoïque = environ 0,3 ; acide dihydroxybenzoïque = environ 0,4 ; acide caféique = environ 1,4.

La monographie corrigée ne pourra être publiée à la Pharmacopée Française qu'à l'issue de l'enquête publique qui se termine le 17 janvier 2024.

Plantago major PPH

Révision de l'essai de falsification sur la teinture mère ; la présence d'une bande correspondante à l'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 *Plantago major* selon la période végétative et en particulier dans la fleur.

Un rapport d'étude a été versé par un laboratoire qui montre que l'actéoside peut être aussi présent selon la période végétative et notamment dans la fleur du grand plantain. Cet essai n'est donc pas discriminant et entraîne, à tort, la non-conformité de certains lots.

L'identification botanique sur la plante et l'identification par CCM sur la teinture mère suffisent pour assurer la qualité de la plante et d'éviter la confusion avec le plantain lancéolé. Il est proposé la suppression de cet essai.

Juglans regia PPH

Demande de révision de la norme en juglone. Des résultats de lots sont fournis par deux sociétés : sur 22 lots, 8 lots sont non-conformes. La teneur actuelle dans la monographie de la teinture mère obtenue à partir de la feuille fraîche et du péricarpe immature frais est « au minimum 0,002 à 0,008% de dérivés quinoniques totaux, exprimés en juglone ». Il est proposé par une des deux sociétés une norme élargie « au minimum 0,002 à 0,015% de dérivés quinoniques totaux, exprimés en juglone », et par la seconde, une norme de « au minimum 0,002 à 0,014% de dérivés quinoniques totaux, exprimés en juglone ». Avec cette dernière norme, seuls deux lots seraient non-conformes pour les deux sociétés confondues. Il est aussi proposé de remplacer la méthode spectrophotométrique par une méthode HPLC plus fiable mais ce remplacement sera plus long à mettre en place.

Une discussion s'engage sur les données actuelles du HMPWG relatives à la FSD (First Safe Dilution) pour cette souche, calculée sur la base de la teneur maximale en juglone définie dans la monographie *Juglans regia* PPH de la Pharmacopée Française, de 0,008% de dérivés quinoniques totaux, exprimés en juglone.

Il est proposé se demander un avis aux toxicologues de la DMS afin de s'assurer qu'une norme maximale à 0,014% resterait sécuritaire par rapport aux données de FSD.

Cynara scolymus PPH

Révision pour le remplacement du dosage spectrophotométrique par un dosage par chromatographie liquide de la lutéoline du fait de l'absence de solution de référence, de la variabilité des résultats et de l'utilisation de réactifs à base de nitrite et de molybdène. Les traceurs ortho-dihydrocinnamiques suivis sont instables. Une proposition de la méthode de dosage, de sa validation et des résultats sur 5 lots permettant de proposer un teneur minimale de 0,004% en lutéoline. La méthode sera contrôlée par les sociétés présentes en Comité qui commercialisent aussi cette souche. Un nouveau projet de monographie sera élaboré avec la nouvelle méthode de dosage et sera présenté lors de la prochaine réunion du CFP.

Symphytum officinale PPH

Révision du tableau descriptif concernant l'identification par CCM de la teinture mère. Les résultats sur plusieurs lots de teinture mère montrent qu'aucune bande de couleur jaune n'apparaît dans les chromatogrammes de la substance à examiner. Il est proposé de supprimer cette bande jaune dans le tableau descriptif de la CCM. Il s'agit d'une erreur de transcription lors de la dernière mise à jour de 2002. Les sociétés présentes confirment l'absence de cette bande jaune.

Sabal PPH

Il s'agit d'une correction concernant la monographie révisée en 2023. Il est proposé de supprimer le nom commercial de la colonne CPG qui avait été laissé et de supprimer les chromatogrammes publiés qui sont illisibles et n'ont plus à être présents dans la monographie publiée à la Pharmacopée Française.

Chamomilla vulgaris PPH

Il s'agit d'une demande de révision mineure concernant les temps de rétention mentionnés dans le dosage par chromatographie liquide. Les temps de rétention obtenus en laboratoire sont en effet différents de ceux indiqués dans la monographie. Il est proposé de mentionner le temps de rétention relatif de l'ombelliférone par rapport à l'herniarine à 0,35.

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

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 poche d'encre de *Sepia officinalis* 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 d'une prochaine réunion du CFP.

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. Des résultats sur le dosage de la plante et de la teinture mère sont en cours sur la deuxième espèce. Cette monographie sera revue lors d'une prochaine réunion du CFP lorsque toutes les données sur la deuxième espèce seront disponibles.

Proposition de nouvelles monographies

Cannabis sativa PPH

Un nouveau projet de monographie est présenté par une des parties prenantes pour addition au programme de travail.

Il est rappelé que sur le plan botanique il y a une seule espèce *sativa* mais deux souches homéopathiques sont distinguées traditionnellement avec la souche *sativa*, riche en CBD et la souche

indica (origine indienne) riche en THC avec des parties de plante légèrement différentes. C'est pourquoi il y a proposition de deux monographies.

Résultats sur deux lots de drogue végétale et sur trois lots de teinture mère. Ce n'est pas la même partie de plante que celle décrite dans la monographie de la fleur de Cannabis de la Ph. Eur. Le dosage est une méthode différente car la partie utilisée est différente, s'agissant ici de la partie aérienne fleurie séchée de cannabis (il y a aussi des bractées et quelques feuilles) et non de l'inflorescence séchée.

La description microscopique est comparable à celle de la Pharmacopée Européenne mais la partie botanique macroscopique est différente.

Les chromatographies sur couche mince sont aussi très comparables à celle de la Ph. Eur. avec trois substances de référence (CBD, CBDA et THCA). Les résultats sont présentés en UV et après pulvérisation avec le réactif à la vanilline.

La perte à la dessiccation avec une limite à 13% implique la recherche des ochratoxines et aflatoxines. L'essai limite en THC et THCA a été validé (au maximum 1,0% pour la somme) ainsi que le dosage du CBD et CBDA (au minimum 15,0% pour la somme).

La teinture mère est aussi décrite avec un teneur de « au minimum de 1,5% » de cannabidiol (CBD) et d'acide cannabidiolique (CBDA) ainsi qu'un essai limite en THC et THCA « au maximum 0,2% ». Toutes les méthodes sont décrites et validées.

Les résultats sont donnés sur trois lots de teinture mère.

Cannabis indica PPH

Proposition d'addition au programme de travail de cette monographie. Aucun projet n'est encore présenté.

Il est souligné que ce serait plus simple si la drogue végétale décrite dans les monographies présentées était conforme à la drogue végétale et aux différents types décrits dans la monographie Cannabis (flos) adoptée et publiée à la Pharmacopée Européenne en 2024. Cette remarque est prise en compte par la société qui a présenté cette addition au programme de travail et le projet de monographie. Par ailleurs, il apparaît que des résultats sur d'autres lots sont nécessaires pour l'élaboration de ces monographies.

Les parties prenantes des sociétés Boiron, Weleda 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 Grand plantain PPH, Symphytum officinalis PPH, Sabal PPH et Chamomilla vulgaris 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 est adoptée pour publication à la Pharmacopée française avec les modifications mentionnées en séance notamment sur les temps de rétention relatifs à l'unanimité des membres présents.

L'addition au programme de travail de la Pharmacopée Française de deux nouvelles monographies Cannabis sativa PPH et Cannabis indica PPH est acceptée à l'unanimité des membres présents. Il est proposé que la drogue végétale décrite dans les monographies présentées soit conforme à la drogue végétale et aux différents types décrits dans la monographie Cannabis (flos) adoptée et publiée à la Pharmacopée Européenne.

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