

Numéro unique de document : CP012019023
Date document : 17 03 2020
Direction : Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation
Pôle : Pilotage et Sécurisation des Métiers, des Processus et Pharmacopée
Personne en charge : Claire CLEMENCIN

CP01 Comité français de la Pharmacopée « Homéopathie » – CP012019023

Séance du 2 décembre 2019 de 14h00 à 17h00 en salle 2

Liste des personnes présentes

Membres présents

Anne Gayot
Hanh Dufat

Membres excusés

Christophe Fourneau

Participants de l'ANSM

Natacha Charlier-Bret
Catherine Printz
An Lê

Autres participants

Françoise Bisseret (partie-prenante)
Denis Bellenot (partie-prenante)
Khalil Taoubi (partie-prenante)
Muriel Cornu (partie-prenante, excusée)
Anne-Marie Mariotte (Invitée, membre du CFP Plantes médicinales et huiles essentielles)

Secrétariat du Comité

Claire Clémencin (ANSM)

Ordre du jour réalisé

1. Introduction

Le nombre de membres présents (3) permet de respecter le quorum (1). La secrétaire de séance ouvre la séance du Comité français de Pharmacopée (CFP) « Homéopathie ». Il est rappelé aux participants que les séances du CFP sont enregistrées conformément au règlement intérieur (enregistrement sonore).

1.1. actualités Pharmacopée

Le mandat des CFP arrive à échéance le 31 décembre 2019. Un appel à candidature sera lancé en début 2020 pour les CFP. La forme que prendra ces CFP n'est pas encore décidée : un seul CFP avec toutes les spécialités qui pourront se constituer en sous-comités ou plusieurs CFP en fonction des spécialités (plantes-homéo ; produits biologiques ; produits chimiques...).

Concernant la Commission européenne de Pharmacopée, la dernière session a permis l'adoption de plusieurs monographies en novembre : révisions des monographies « Préparations homéopathiques » et « Granules PPH » (uniformité d'imprégnation par la caféine).

La mise à jour de la Pharmacopée française en janvier 2020 comprendra la publication de la monographie Ergot de seigle PPH et des révisions des monographies Acide formique PPH, Argentum metallicum PPH et Préparations homéopathiques-précisions complémentaires de l'Autorité Nationale de Pharmacopée.

1.2. Gestion des conflits d'intérêt

La secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêt : il est demandé aux participants de signaler tout conflit d'intérêt avec les dossiers à l'ordre du jour.

Déclaration des conflits d'intérêts par rapport aux points à l'ordre du jour	
Point 3.1.1 Spongia tosta PPH	M. Taoubi, Mme Bisseret
Point 3.1.2 Sabal PPH	M. Taoubi, Mme Bisseret
Point 3.1.3 Coloquinte PPH	M. Taoubi, Mme Bisseret
Point 3.1.4 Rhubarbe PPH	M. Taoubi
Point 3.1.5 Cina PPH	M. Taoubi
Point 3.1.6 Crataegus oxyacantha PPH	M. Taoubi
Point 3.1.7 Actea racemosa PPH	M. Taoubi, Mme Bisseret
Point 3.1.8 Grand plantain PPH	M. Taoubi
Point 3.1.9 Lilium tigrinum PPH	M. Taoubi,

2. Travaux européens

2.1. Programme de travail du groupe HMM

Dernière réunion le 16 octobre 2019.

Les méthodes de préparation utilisant les méthodes de fermentation proposées par la délégation allemande (méthodes 21 et 22 de la HAB) seront publiées dans le Pharmeuropa d'avril 2020. Il est rappelé que dans les dossiers d'enregistrement ou d'AMM, on retrouve principalement des méthodes décrites à la Pharmacopée européenne ou française. La description de la méthode de préparation doit être validée. Le but de la délégation allemande est d'introduire les méthodes de la HAB à la Pharmacopée européenne. Se pose la question d'introduire à la Pharmacopée européenne aussi la méthode française récemment adoptée portant sur les dilutions korsakoviennes. Cette méthode de préparation est en effet utilisée dans plusieurs pays européens.

Les différentes délégations sont appelées à mentionner la situation dans leur pays et leurs besoins nationaux sur les différentes méthodes de préparations utilisées. Lors du prochain groupe de travail HMM le 17 mars 2020, le programme sera révisé en fonction des retours des Autorités Nationales de Pharmacopée.

2.2. Monographies en cours dans le groupe HOM

Dernière réunion en avril 2019 car celle d'octobre a été annulée. Une réunion de concertation avec les représentants des Autorités Nationales de Pharmacopée compétentes avait eu lieu en juin 2019 pour définir une politique commune de contrôles pour les monographies avec un composé toxique instable et pour les souches non toxiques. Une phase pilote pour la mise au point d'une méthode semi-quantitative par HPTLC est en cours sur trois préparations homéopathiques : Calendula, Camomilla (France rapporteur) et Arnica. Le but est d'évaluer si cette méthode permet d'assurer la qualité de la préparation. Une liste de 16 souches prioritaires avait été aussi envoyée par la France. Des priorités ont ainsi été définies, notamment sur les minéraux. Une monographie générale sur les minéraux sera élaborée afin de définir des essais généraux. La prochaine réunion est en mai 2020 et permettra d'affiner le programme de travail et d'examiner les résultats de la phase pilote.

3. Travaux français

3.1 Demandes de révision

3.1.1 Spongia tosta PPH

Lors du dernier CFP, une demande de révision de la monographie a été proposée par un laboratoire pour la drogue végétale et la teinture-mère concernant la production, la teneur en iode pour laquelle des lots présentent des non-conformités, ainsi que l'essai par CCM. Par ailleurs il existe une monographie à la Pharmacopée allemande (HAB) ; une harmonisation peut être envisagée. Les teneurs en iode sont plus restrictives à la Pharmacopée française que celles mentionnées à la HAB. Les méthodes de torréfaction pourraient être précisées. Une révision globale de la monographie est donc nécessaire. Dans ce cadre, des résultats sur la méthode par chromatographie sur couche mince haute performance (CCMHP) ont été fournis par un laboratoire ainsi que des résultats du dosage de l'iode par la méthode HAB (drogue et teinture mère). Il est précisé qu'il n'existe pas de chromatographie sur couche mince (CCM) à la HAB.

Les bandes de la CCMHP ne sont pas très visibles et il est donc proposé une méthode plus adaptée. La proposition a été vérifiée par d'autres laboratoires. Des corrections sont mentionnées sur le nombre de bandes dans le premier tiers du chromatogramme : « une à trois bandes » au lieu de « deux bandes ».

Il est décidé de supprimer l'essai Bromures (déjà supprimé de la méthode « résidus de pesticides » (2.8.13)).

Le dosage a également été vérifié et les résultats obtenus sont concordants avec les limites proposées. La limite inférieure de 0.75% en iode semble un peu élevée par rapport aux résultats

obtenus et celle-ci pourrait être abaissée et être harmonisée avec celle de la HAB, soit à 0,30% pour la drogue. En revanche, les normes de la Pharmacopée française pour la teinture mère, au minimum 0,015% sont maintenues. Deux laboratoires proposent d'échanger leurs lots de teinture mère pour vérifier les résultats par le dosage proposé car il y a des différences entre le dosage de la HAB et le dosage français.

Concernant le nom scientifique, le nom exact et l'espèce principale ont été précisés.

Concernant la production, il est précisé « selon un procédé approprié ». Cependant la température de 300°C indiquée en note de bas de page paraît trop importante pour certains procédés. Il faudrait plutôt indiquer un intervalle de température (200 à 300°C). Le procédé de torréfaction a sûrement une influence sur les CCM et les essais.

Un nouveau projet de révision prenant en compte les modifications mentionnées pourra être publié en NTPP.

3.1.2. Sabal PPH

La révision concerne 3 points :

- Le dosage des acides gras totaux pour lequel un laboratoire a rapporté des difficultés de mise en œuvre de la méthode dans la teinture mère ; l'option consistant à prendre en compte uniquement les acides gras principaux (acide laurique et acide oléique) a été discutée lors des Comités précédents.

Plusieurs protocoles ont été proposés par les participants. Un projet a été retenu et a fait l'objet de 2 vérifications expérimentales ; des résultats de lots de plusieurs laboratoires ont également été fournis. Une méthode de dosage par CPG des principaux acides gras (acide laurique et acide oléique) est aussi fournie avec des résultats sur plusieurs lots. La validation de la méthode a été fournie. Une norme à 0,30 % en acide laurique et acide oléique est proposée. Les deux acides dosés représentant environ 70% des acides gras présents dans la teinture mère. Concernant la conformité du système, les solutions (résolution, témoin a, et témoin b) devront être précisées.

- La CCM d'*Identification* a été revue en séance suite à la proposition d'un participant. Par ailleurs, des résultats de la méthode HPTLC ont été présentés.

- La rubrique *Production* est également discutée, notamment la possibilité de supprimer le nombre de fragments. Il sera mentionné « Drogue fragmentée ou divisée, macération 3 à 5 semaines ».

Le nouveau projet modifié en séance pourra être publié en NTPP.

3.1.3. Coloquinte PPH

Les différents points de révision de cette monographie ont fait l'objet de discussions dans les Comités précédents suite à l'enquête publique (NTPP n°1266).

La révision concerne :

- La norme des cendres totales (10 pour cent) qui pourrait être augmentée (20 pour cent).
- L'ajout d'un essai de *Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique (2.8.1)* ; une limite à 5 pour cent est proposée.
- L'essai « Cucurbitacines » : la méthode a été modifiée afin de définir un critère de conformité du système plus pertinent.

Un nouveau projet est présenté et des résultats sur l'identification par CCMHP sont fournis. Les résultats sur les cendres totales et les cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique confirment les limites proposées.

Les résultats de la CCMHP sont conformes à la proposition de révision.

Le dosage des cucurbitacines a été testé et les résultats sont différents selon que le résultat est exprimé en cucurbitacine E ou I. Les différences obtenues sont assez importantes. Par exemple, pour la drogue, les résultats par rapport à la cucurbitacine E sont de 1,05 % et de 0,6 % et par rapport à la cucurbitacine I. De même pour la teinture mère, les résultats par rapport à la cucurbitacine E sont de 0,89% et de 0,54% par rapport à la cucurbitacine I. La limite en cucurbitacines sera donc très différente selon que l'on exprime les résultats en cucurbitacine E ou I.

Un nouveau projet est proposé en tenant compte de ces dernières décisions. Après discussion, le dosage de cucurbitacines sera exprimé en cucurbitacine E. Les teneurs obtenues sont plus importantes que lorsque le dosage est exprimé en cucurbitacines I.

Le vote a lieu en fin de séance, en l'absence des parties prenantes.

Question posée par la secrétaire de séance sur laquelle les membres doivent voter : la monographie Coloquinte PPH modifiée conformément aux conclusions des discussions peut-elle être adoptée pour publication à la Pharmacopée française ?

Avis des membres du comité : les membres sont favorables aux conclusions de la discussion.

Vote : la monographie Coloquinte PPH est adoptée à l'unanimité des membres présents pour publication à la Pharmacopée française 11^{ème} édition.

3.1.4 Rhubarbe PPH

La demande de révision initiale concerne la spécification du dosage de la teinture mère. En effet, des problèmes d'approvisionnement en rhubarbe conforme à la norme actuelle sont à l'origine de cette demande. La valeur actuelle pour la drogue végétale est de 2,2% de dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en rhéine [monographie européenne *Rhubarbe (0291)*] ; dans la monographie française, elle doit être comprise entre 0,10 et 0,20% dans la teinture mère.

Au vu des données de lots, le laboratoire demandeur propose d'abaisser la limite inférieure de la norme à 0,07% pour la teinture mère.

Par ailleurs, il est rappelé qu'une réflexion est actuellement en cours au niveau du groupe européen visant à développer une méthode de dosage standardisée des différents hétérosides anthracéniques par CLHP. Dans ce contexte, la racine de rhubarbe est en cours de révision à la Pharmacopée européenne. Les monographies des sénés (foliole et fruit) ont été adoptées en mars 2019 avec ce dosage standardisé.

Une autre stratégie analytique est également proposée pour la teinture mère : réaliser un essai limite des dérivés hydroxyanthracéniques ainsi qu'un dosage des polyphénols. Une proposition avec un essai limite des dérivés hydroxyanthracéniques et un dosage des polyphénols totaux/tanins est examinée par les participants. Il est proposé une limite maximale à 0,20% pour les dérivés hydroxyanthracéniques. La méthode des polyphénols totaux est retenue avec une norme minimale à 0,20% de polyphénols totaux, exprimés en pyrogallol.

Le texte de la monographie a été modifié en conséquence et un projet de révision est proposé.

Il est précisé que la monographie de la HAB ne comprend ni essai limite, ni dosage des polyphénols.

La monographie sera publiée en NTPP.

3.1.5. Cina PPH

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 homéopatique 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 de la prochaine réunion.

3.1.6. 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 identifier les teintures intermédiaires dans le mélange final par CCM ou HPLC car celles-ci ne présentent pas de composés toxiques. Il est proposé de supprimer les dosages sur les teintures intermédiaires. Cette proposition n'a pas été acceptée lors du CFP de mars 2019, il est demandé de maintenir des dosages sur les teintures intermédiaires 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) sont présentés en séance. Les autres laboratoires pourront tester les méthodes de dosages présentés.

Pour la teinture mère (fleurs), la teneur en vitexine-2-rhamnoside est de 0,0080% minimum par HPLC, pour la teinture mère (fruits), la teneur en acide phénols, exprimés en acide chlorogénique est de 0,004% minimum par HPLC et dans la teinture mère finale, la teneur en vitexine-2-rhamnoside est de 0,0040% minimum par HPLC.

Les essais par CCM sont en cours d'étude, l'objectif serait d'avoir une CCM commune pour la fleur, le fruit et la teinture mère finale avec au minimum une bande caractéristique de la TM fleur et une bande caractéristique de la TM fruit dans le mélange final. Les premiers résultats seront disponibles en fin janvier 2020.

Un nouveau projet de monographie pourra être rédigé et sera revu lors de la prochaine réunion après vérification des dosages par d'autres laboratoires et des résultats complémentaires d'analyse.

3.1.7. Actea racemosa PPH

Une demande de révision a été reçue du fait de la difficulté de mise en œuvre du dosage des hétérosides triterpéniques. Une révision de la méthode utilisée sur la drogue végétale est proposée ainsi que l'addition d'un dosage dans la monographie de la teinture mère. Les méthodes de dosage sur la plante et la teinture mère sont examinées en séance. Le reste de la monographie n'est pas modifiée. Pour la drogue végétale, la norme de 0,8% sera proposée à la place de 1,0%. Des résultats de lots

seront envoyés ainsi qu'un argumentaire plus détaillé sur cette demande de révision et sur les difficultés de dosage constatées avec la méthode de dosage actuelle.

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

Une demande de révision de la drogue végétale pourra être faite auprès de la Pharmacopée européenne dès la réception des résultats de lots.

3.1.8. 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 au prochain CFP.

3.1.9. Liliium tigrinum PPH

Une demande de révision est faite sur l'essai de Résidu sec (2.8.18) et la norme d'au minimum 2,00 pour cent. Des résultats sur plusieurs lots montrent que cette limite est difficilement atteignable puisque les résultats se situent entre 1,80 et 2,65%. La norme proposée « au minimum 1,8 pour cent m/m » est moins restrictive et donc si cette limite est acceptée, la monographie révisée pourra être publiée à la pharmacopée française sans en enquête publique.

Le vote a lieu en fin de séance, en l'absence des parties prenantes.

Question posée par la secrétaire de séance sur laquelle les membres doivent voter : la monographie Liliium tigrinum PPH modifiée conformément aux conclusions des discussions peut-elle être adoptée pour publication à la Pharmacopée française ?

Avis des membres du comité : les membres sont favorables aux conclusions de la discussion.

Vote : la monographie Liliium tigrinum PPH est adoptée à l'unanimité des membres présents pour publication à la Pharmacopée française 11^{ème} édition.

4. Questions Diverses

Pas de remarques.

Tô Quynh GANDOLPHE
Cheffe de Pôle pilotage et sécurisation des métiers, des processus et pharmacopée
Direction des politiques d'autorisation et d'innovation