

Numéro unique de document : CP012018013

Date document : 09/10/2018

Direction : Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation

Pôle : Pilotage et Sécurisation des Métiers, des Process et Pharmacopée

Personnes en charge : Claire CLEMENCIN et Laurence Malec

CP01 Comité français de la Pharmacopée

« Homéopathie » – CP 012018013

Séance du 31 mai en salle 2

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
Anne	GAYOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise	BISSERET	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thi-Hanh	DUFAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Denis	BELLENOT	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe	FOURNEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Khalil	TAOUBI	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muriel	CORNU	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Marie	MARIOTTE	Membre du CFP « Plantes médicinales et huiles essentielles » Invitée	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire	CLEMENCIN	Représentant de l'ANSM Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence	MALEC	Représentant de l'ANSM Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
An	LE	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Catherine	PRINTZ	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Programme de séance	
9 h30	Début de la séance
1	Introduction
1.1	Actualités Pharmacopées européenne et française
1.2	Gestion des conflits d'intérêt
2	Travaux européens
2.1	Dossiers à examiner en séance : Pharmeuropa 30.2
2.1.1	Anacardium orientale PPH (PA/PH/Exp. HOM/T (18) 1 ANP)
2.1.2	Adonis vernalis PPH (PA/PH/Exp. HOM/T (14) 1 ANP)

3	Travaux français
3.1	Monographies en révision
3.1.1	Aralia racemosa PPH (NTPP 1268)
3.1.2	Mélisse PPH (NTPP 1269)
3.1.3	Clematis vitalba PPH (NTPP 1270)
3.2	Demandes de révision
3.2.1	Acide formique PPH
3.2.2	Modification des méthodes de préparations homéopathiques (2371 et 1038)
3.2.3	Spongia tosta PPH
3.2.4	Sabal PPH
3.2.5	Coloquinte PPH
3.2.6	Rhubarbe PPH
3.3	Nouvelle monographie
3.3.1	Ergot de seigle PPH
4	Réunion EDQM 12-13 juin 2018 : évolution du groupe HOM à la Pharmacopée européenne
5	Programme de travail et questions diverses
12h30	Fin de la séance

1 – Introduction

Le nombre de membres présents (3) permet de respecter le quorum (1).

Les secrétaires de séance ouvrent 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 Pharmacopées européenne et française

Les experts des groupes européens HOM et HMM font un état des lieux des travaux de leur groupe :

Une cinquantaine de monographies a été harmonisée.

L'introduction des méthodes par fermentation dans la monographie générale « *Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration (2371)* » est en cours de discussion au sein du groupe. Cette méthode est utilisée notamment pour les produits anthroposophiques. Le groupe étudie, entre autres, les données scientifiques ainsi que la conformité des produits issus de ce procédé à la monographie « *Produits de fermentation (1468)* » de la Pharmacopée européenne.

Le groupe a également entrepris un travail de révision éditoriale des termes utilisés dans les monographies homéopathiques.

La demande de révision concernant l'ajout de la notion de « dilution finale aqueuse » dans la monographie « *Préparations homéopathiques (1038)* » n'a pas été validée par le groupe européen car ce point est couvert par la monographie « *Préparations liquides pour usage oral (0672)* ».

Dans le cadre du programme de travail des groupes « homéopathie » de la Pharmacopée européenne, la secrétaire de séance évoque la problématique à laquelle est confrontée la France (cf. point 4).

1.2 Gestion des conflits d'intérêt

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

Déclaration des conflits d'intérêts par rapport aux points à l'ordre du jour	
Point 2.1.1 Anacardium orientale PPH	Monsieur Taoubi, Madame Bisseret, Madame Cornu
Point 2.1.2 Adonis vernalis PPH	Monsieur Taoubi, Madame Bisseret, Madame Cornu
Point 3.1.1 Aralia racemosa PPH	Monsieur Taoubi, Madame Cornu
Point 3.1.2 Mélisse PPH	Monsieur Taoubi, Madame Bisseret, Madame Cornu, Monsieur Bellenot
Point 3.1.3 Clematis vitalba PPH	Monsieur Taoubi, Madame Cornu
Point 3.2.1 Acide formique PPH	Monsieur Taoubi, Madame Cornu
Point 3.2.2 Méthodes de préparation	Monsieur Taoubi, Madame Cornu
Point 3.2.3 Spongia tosta PPH	Monsieur Taoubi, Madame Bisseret, Madame Cornu
Point 3.2.4 Sabal PPH	Monsieur Taoubi, Madame Bisseret, Madame Cornu
Point 3.2.5 Coloquinte PPH	Monsieur Taoubi, Madame Bisseret, Madame Cornu
Point 3.2.6 Rhubarbe PPH	Monsieur Taoubi
Point 3.3.1 Ergot de seigle PPH	Monsieur Taoubi, Madame Bisseret, Madame Cornu

2 – Travaux européens

2.1 – Dossiers à examiner en séance : Pharmeuropa 30.2

2.1.1 – Anacardium orientale PPH

La monographie est en enquête publique depuis avril 2018. Il s'agit d'une révision concernant l'identification par CCM de la drogue végétale et de la teinture-mère : les conditions analytiques de la CCMHP ont été introduites, l'acide caféique et l'acide gallique utilisés comme substances de référence, ont été remplacés par le résorcinol et le β -naphthol ; la détection UV a été remplacée par une détection à la lumière du jour. Des changements rédactionnels ont également été introduits.

Les commentaires suivants issus de la vérification expérimentale de la méthode d'identification par CCM par 2 participants, seront transmis à la Pharmacopée européenne :

- Sensibilité : suite à l'ajout d'une dilution finale au 1/5^{ème} de la solution à examiner et à la réduction du volume de dépôt (de 20 μ L à 10 μ L), certaines bandes ne sont pratiquement plus visibles.
- Couleur et position des bandes :
 - o la bande due au β -naphthol apparaît jaune (et non violette)
 - o la large bande violette intense se situe au-dessus de celle due au β -naphthol de référence (et non pas en face)
 - o absence de détection de la bande orange, parfois faible, en appliquant la dilution finale au 1/5^{ème}
- Commentaire éditorial (p.2 ligne 17 du projet) : remplacer ~~β -naphthol~~ par β -naphthol

Un troisième participant testera également le projet.

2.1.2 – Adonis vernalis PPH

La monographie est en enquête publique depuis avril 2018.

Ce projet reprend la monographie de la Ph. française hormis l'identification des flavonoïdes par CCM.

Les commentaires suivants issus de la vérification expérimentale de la méthode d'identification par CCM par un participant, seront transmis à la Pharmacopée européenne :

- Sélectivité : absence de la bande jaune au niveau des « 2 bandes jaune et violette » décrites dans le projet comme « à peine séparées » ; ces 2 bandes ne sont donc pas distinctement séparées sur le chromatogramme obtenu en CCM classique. La méthode n'a pas été testée en CCMHP.

3 – Travaux français

3.1 – Monographies en révision

3.1.1 Aralia PPH (Aralia Racemosa NTPP 1268)

L'enquête publique est close depuis le 13 février 2018.

La révision porte sur la description des bandes de la CCM de l'identification B de la teinture mère : « une bande bleu-violet plus ou moins intense » a été ajoutée pour la solution à examiner, en dessous de la « bande bleu-violet ».

Les commentaires suivants ont été reçus et sont examinés en séance :

Position des bandes : pour la drogue végétale et pour la teinture-mère :

- o *la bande bleu-violet* apparait en face de celle du cholestérol et non pas en dessous comme décrit dans le projet
- o *la bande bleu-violet plus ou moins intense* n'apparait pas entre les bandes des 2 témoins comme décrit dans le projet.

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 *Aralia racemosa* 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 *Aralia racemosa* PPH modifiée est adoptée à l'unanimité.

3.1.1 Mélisse PPH (*Melissa Officinalis* NTPP 1269)

L'enquête publique est close depuis le 13 février 2018.

La révision porte sur l'ajout d'une rubrique « *Production* » pour la teinture-mère ; cette rubrique précise la méthode de fabrication, la taille des fragments mis en macération et la durée de macération. Par ailleurs, les conditions opératoires de la CCMHP sont ajoutées.

Aucun commentaire n'a été reçu.

Un participant fait remarquer que la durée de macération de « 2 à 4 semaines » indiquée dans la monographie est différente de celle traditionnellement déclarée dans les dossiers d'AMM qui est de 3 à 5 semaines. La question de la mise en conformité à la norme de la monographie est évoquée.

Un participant regrette que la méthode de dosage par CLHP de la monographie européenne de *Feuille de Mélisse* (1447) n'ait pas été testée pour introduction dans la monographie française.

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

Question posée par le secrétaire de séance sur laquelle les membres doivent voter : la monographie *Mélisse* 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 *Mélisse* PPH modifiée est adoptée à l'unanimité.

3.1.3 Clématite vigne blanche PPH (*Clematis Vitalba* NTPP 1270)

L'enquête publique est close depuis le 13 février 2018.

La révision porte sur la réduction de la norme en dérivés ortho-dihydroxycinnamiques totaux exprimés en acide chlorogénique de « *au minimum 0,15 pour cent m/m* » à « *au minimum 0,10 pour cent m/m* ».

Aucun commentaire n'a été reçu.

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

Question posée par le secrétaire de séance sur laquelle les membres doivent voter : la monographie *Clématite vigne blanche* PPH modifiée peut-elle être adoptée pour publication à la Pharmacopée française ?

Avis des membres du comité : les membres sont favorables à la publication.

Vote : la monographie *Clématite vigne blanche* PPH modifiée est adoptée à l'unanimité.

3.2 – Demandes de révision

3.2.1 – Acide formique PPH (Formicum Acidum)

La demande de révision concerne l'introduction dans la monographie française d'un renvoi à la monographie de la Pharmacopée européenne de *l'Acide formique (2809)*.

En effet, la monographie européenne est mise en application depuis le 1^{er} avril 2018. Celle-ci semble adaptée à la substance pour préparations homéopathiques. La monographie française pourrait donc être réduite au renvoi aux exigences de la monographie européenne.

Une enquête NTPP sera donc réalisée pour proposer ce renvoi.

3.2.2 – Méthodes de préparations homéopathiques (2371 et 1038)

Il est proposé par un participant d'introduire la méthode de préparation homéopathique utilisant les dilutions Korsakoviennes à la Pharmacopée. Cette méthode autrefois artisanale est dorénavant automatisée et peut ainsi standardisée. Des médicaments homéopathiques fabriqués selon cette méthode sont commercialisés sur le marché européen.

Une discussion a lieu au sujet de la destination de la demande de révision : dans un premier temps, le texte pourrait être proposé à la Pharmacopée française au niveau du chapitre général « *Préparations homéopathiques – Précisions complémentaires de l'Autorité française de Pharmacopée* ». Puis dans un second temps, une demande de révision à la Pharmacopée européenne des monographies *Préparations homéopathiques (1038)* et *Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration (2371)* pourrait être envisagée.

Un projet français sera rédigé par un rapporteur et un co-rapporteur ; ceux-ci présenteront le projet lors du prochain Comité.

3.2.3 – Spongia tosta PPH

Une demande de révision de la monographie a été proposée par un laboratoire pour la drogue végétale et la teinture-mère ; les éléments de révision sont : la production, la teneur en iode pour laquelle des lots présentent des non-conformités, ainsi que l'essai par CCM. Des résultats de lots seront envoyés pour étude. Par ailleurs il existe une monographie allemande (HAB) ; une harmonisation pourrait être envisagée au niveau européen. Les teneurs en iode sont plus restrictives à la Ph. fr. que celles mentionnées à la HAB. Les méthodes de torréfaction pourraient être précisées car celles-ci pourraient influencer sur les teneurs en iode. Une révision globale de la monographie est nécessaire.

3.2.4 – Sabal PPH (Sabal Serrulata)

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 a été précédemment discutée (acide laurique et acide oléique).

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. La rédaction de la méthode doit encore être finalisée.

- La CCM d'*Identification* est revue en séance suite à la proposition d'un participant :
 - o Les bandes bleues obtenues avec les témoins apparaissent plutôt en rouge-violet
 - o Les bandes bleues et violet-bleu obtenues avec la solution à examiner apparaissent plutôt en violet-brun

Les couleurs seront vérifiées au vu des résultats analytiques.

- La rubrique *Production* est également discutée, notamment la possibilité de supprimer le nombre de fragments.

Le secrétariat préparera un nouveau projet au vu des résultats pour présentation au prochain Comité.

3.2.5 – Coloquinte PPH (Colocynthis)

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). Un premier projet a été présenté.

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

Les résultats de lots reçus seront étudiés afin d'affiner les valeurs de normes appropriées.

- L'essai « Cucurbitacines » : la méthode est en cours de modification afin de définir un critère de conformité du système plus pertinent (possible introduction d'une résolution entre les pics de Cucurbitacines I et E)

La résolution entre ces 2 Cucurbitacines fera l'objet de vérification par les participants.

Un nouveau projet sera rédigé pour le prochain Comité par un rapporteur.

3.2.6 – Rhubarbe PPH (Rheum)

La demande de révision 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)*] ; au niveau de 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.

Une autre stratégie analytique est également proposée pour la teinture mère : réaliser un essai limite des anthracénosides ainsi qu'un dosage des polyphénols. Un rapporteur et un co-rapporteur sont nommés pour étudier et rédiger un projet en ce sens.

3.3 – Nouvelle monographie

3.3.1 – Ergot de seigle PPH (Secale cornutum)

Un projet de monographie a été élaboré et présenté lors d'un précédent Comité. Un participant a commencé à tester le projet. La vérification expérimentale conduit à des commentaires notamment en ce qui concerne les normes proposées. Une discussion a lieu sur la mise en enquête publique. Il est finalement décidé de placer la monographie en enquête publique afin de collecter des commentaires supplémentaires.

4 – Evolution du groupe HOM à la Pharmacopée européenne

Le groupe de travail HOM est actuellement en attente d'une ligne directrice pour la poursuite de ses travaux d'harmonisation des monographies de préparations homéopathiques. En effet, il existe des divergences entre les stratégies de contrôle analytique des différents États membres, notamment dans le cas des teintures-mères comportant des composés toxiques instables et des composés non toxiques.

Une réunion de concertation décisionnelle avec les représentants des Autorités européennes compétentes est programmée à l'EDQM en juin 2018 afin de définir une politique commune de contrôle pour les monographies le nécessitant. A l'issue de cette réunion, le programme de travail pourra être défini.

La séance est levée à 12h30.



Tô Quynh GANDOLPHE

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