

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**  
**«Plantes médicinales, huiles essentielles et homéopathie»**  
**Réunion n°4**  
**Séance du jeudi 9 février 2023 par visio-conférence**

### Ordre du jour

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis/discussion /adoption
<b>9h00 – Ouverture de la session en visioconférence</b>	
<b>I – 9h15 Début de la séance :</b> - Introduction	
<b>II – Point sur les déclarations publiques d'intérêts</b>	Information
<b>III – 9h30 Dossiers à examiner en séance :</b> <b>Inscription des plantes sur la liste des Plantes médicinales de la Pharmacopée Française</b> - <i>Pulsatilla</i> (racine) - <i>Berberis aristata</i> (tige) <b>Programme de travail</b>	Pour discussion
- Délibération membres CFP et ANSM	Adoption
<b>IV – 11h30 Dossiers à examiner en séance : Pharmacopée Européenne.</b> <b>En présence de l'expert français, partie prenante, dans le groupe européen de Phytochimie (13A, 13B)</b> <b>Monographies en enquête publique Pharmedropa 34.4 (octobre 2022)</b>	Pour discussion

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis/discussion /adoption
<b>Nouvelle monographie</b> - <i>Cannabis</i> (fleur)	
- Délibération membres CFP et ANSM	Pour avis
<p style="text-align: center;"><b>13h50 – Ouverture de la session en visioconférence</b></p> <p><b>V – 14h00 Suite des dossiers à examiner en séance : Pharmacopée Européenne.</b></p> <p><b>En présence de l'expert français, partie prenante, dans le groupe européen de Phytochimie (13A, 13B)</b></p> <p><b>Monographies en enquête publique Pharmeduropa 34.4 (octobre 2022) et 35.1 (janvier 2023)</b></p> <p><b>Nouvelles monographies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Noyer (feuille)</li> <li>- Vigne (feuille)</li> <li>- Sésame (graine)</li> <li>- <i>Polygonum multiflorum</i> (tige)</li> </ul> <p><b>Révisions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Actée à grappes (rhizome et racine)</li> <li>- Romarin (feuille)</li> </ul>	Pour discussion
- Délibération membres CFP et ANSM	Pour avis
<b>17h00 - Fin de réunion</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
BAGHDIKIAN Béatrice		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BARGUIL Yann		<input checked="" type="checkbox"/> matin	<input type="checkbox"/>
BOUTEFNOUCHET Sabrina		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHAMPY Pierre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUFAT Thi-Hanh		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EL BABILI Fatiha		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FOURNEAU Christophe		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAYOT Anne		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HENNEBELLE Thierry		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JACQUOT Pierre-Olivier		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LABORIEUX Lise		<input checked="" type="checkbox"/>	
MACIUK Alexandre		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARIOTTE Anne-Marie		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MENUT Chantal		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROOS Jodie		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAHPAZ Sevser		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SMADJA Jacqueline		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
WENIGER Bernard		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Participants ANSM DMS</b>			
SALOMON Valérie	Modérateur- Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PASCO Muriel	Cheffe de Pôle 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE An	Déléguée scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CLEMENCIN Claire	Evaluatrice scientifique Pharmacopée - Secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LY Hélène	Evaluatrice qualité pharma plantes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PRINTZ Catherine	Evaluatrice qualité pharma homéopathie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Autres Participants ANSM</b>			
MONZIN Emilie	Chargée de mission pour suivi expérimentation usage médical du Cannabis SURV	<input checked="" type="checkbox"/> matin	<input type="checkbox"/>
RICHARD Nathalie	Directrice du projet Cannabis médical- SURV	<input checked="" type="checkbox"/> matin	<input type="checkbox"/>
GUINOT Pauline	Evaluatrice scientifique-CTROL	<input checked="" type="checkbox"/> matin	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Sophie Fosset	Evaluatrice scientifique-CTROL	<input checked="" type="checkbox"/> matin	<input type="checkbox"/>
<b>Autres participants</b>			
<b>Partie prenante Expert européen auditionné</b>			
BELLENOT Denis	ITEIPMAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## I. Début de la séance - Introduction

La séance est ouverte par la secrétaire de séance.

Le nombre de membres présents (17) permet de respecter le quorum (6).

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 9 février 2023 aucun lien n'a été identifié chez les membres.

## III– Inscription des plantes sur la liste des Plantes médicinales de la Pharmacopée Française

Il est rappelé le cadre des inscriptions sur la Liste des Plantes médicinales suite à différentes questions.

En effet, les plantes peuvent être inscrites sur la Liste des Plantes Médicinales de la Pharmacopée Française si celles-ci ont une « activité médicamenteuse » conformément à la définition des plantes médicinales de la Pharmacopée Française. <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/22/plantes-medicinales.pdf>

Ainsi, cette liste permet de valider l'usage traditionnel médicinal de la plante.

La liste des plantes médicinales est divisée en deux listes <https://ansm.sante.fr/pharmacopee/liste-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement#L> :

Liste A : Plantes médicinales utilisées traditionnellement comprenant 465 plantes

Liste B : Plantes médicinales dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. Elle comprend 157 plantes. On l'appelle communément la liste des plantes toxiques.

Il est important de rappeler que les plantes de ces listes sont utilisées en l'état selon leur usage traditionnel, et que ces listes ont été élaborées dans le cadre de la réglementation relative au monopole pharmaceutique (Art L-4211-1 5° du Code de la Santé Publique, Les plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée font partie du monopole pharmaceutique). L'évaluation du risque pour les patients est évaluée dans les conditions d'utilisation traditionnelle uniquement. Le pharmacien qui délivre ces plantes médicinales le fait sous sa responsabilité et la connaissance qu'il a des indications traditionnelles, des conditions d'emploi et du profil du patient. Cette liste ne couvre pas les produits

manufacturés qui sont délivrés en dehors du circuit pharmaceutique, avec d'autres préparations de ces mêmes plantes médicinales.

Dans le dossier pour la demande d'inscription d'une plante, doivent être mentionnés :

- les éléments de botanique, la composition chimique, les propriétés pharmacologiques, les études toxicologiques, les conditions habituelles d'emploi, les points d'alerte, la réglementation et toutes les références bibliographiques mentionnées dans ce dossier.
- Ce format de dossier est accessible sur le site de l'ANSM. <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/23/pharmacopee-format-dossier-inscription-liste-plantes.pdf>

La Liste des Plantes Médicinales telle qu'elle est présentée (noms vernaculaires, noms scientifiques, parties de plantes utilisées et famille de la plante) ne mentionne ni les indications, ni les posologies, ni les précautions d'emploi.

Les plantes chinoises à l'étude à la Pharmacopée européenne et pour lesquelles des monographies seront élaborées sont aussi examinées pour leur inscription sur la Liste de la Pharmacopée Française. Suite à la loi du 27 mai 2009 intégrant la Pharmacopée des Outre-mer dans la définition de la Pharmacopée dans le Code de la Santé Publique (article L 5112-1), de nombreuses plantes ultramarines ont été inscrites à la Pharmacopée Française sur la Liste des Plantes Médicinales : 77 plantes d'Outre-mer ont été inscrites sur la liste A et 17 plantes d'Outre-mer sur la liste B. Il s'agit de plantes traditionnelles d'origine de Guadeloupe, Martinique, Guyane et La Réunion.

Dans le programme de travail actuel, 4 plantes de La Réunion et 6 plantes chinoises sont à l'étude pour une inscription à la Pharmacopée Française.

L'inscription est souvent la première étape avant l'élaboration d'une monographie de qualité. L'élaboration de monographie permet de maîtriser le risque de falsification par d'autres plantes et permet de contrôler la plante par des identifications et des dosages et ainsi d'en garantir la qualité pour une large utilisation.

## 1) *Pulsatilla* (racine)

Le rapporteur et le co-rapporteur présentent le dossier sur cette plante. Cette plante était à l'étude dans le groupe TCM de la Pharmacopée Européenne et la monographie sera publiée le 1<sup>er</sup> avril 2023.

Cette plante est très documentée dans la littérature, de nombreuses références bibliographiques sont rapportées.

Le nom scientifique est *Pulsatilla chinensis* (Bunge) Regel (le principal synonyme est *Anemone chinensis* Bunge). Cette plante appartient à la famille des Ranunculaceae.

L'origine de cette plante est d'Asie tempérée. Elle pousse dans les pentes herbeuses en lisières des forêts jusqu'à 3200 mètres d'altitude et fleurit en mars-mai. C'est une plante vivace rhizomateuse.

Des substitutions par d'autres *Pulsatilla* sont décrites (*P. cernua*, *P. dahurica*, *P. turczainovii*) mais l'analyse par CLHP permet une discrimination sur la base des saponosides majoritaires.

Les principaux constituants sont des saponosides en séries triterpéniques pentacycliques principalement en série lupane et en série hédéragénine.

Dans la série lupane, le saponoside majoritaire est le Pulchinénoside B4 (syn. Anémoside B4) qui est d'ailleurs dosé par CLHP dans la monographie de la Pharmacopée Européenne (teneur minimale de 6%, confirmée par les données de la littérature). D'autres saponosides de cette série sont présents comme le Pulchinénoside A. Dans la série hédéragénine, on retrouve d'autres saponosides comme des dérivés de l'acide oléanique, certains sont retrouvés dans le lierre grimpant.

D'autres composés sont présents comme les lignanes. On rencontre également de la protoanémonine ou des analogues mais dans la drogue végétale fraîche. Ces derniers composés se dégradent lors des conditions de séchage. Les données sur cette plante n'indiquent aucun risque d'effets irritants ou allergisants.

Il n'a pas été retrouvé d'alcaloïdes isoquinoléiques dans le genre *Pulsatilla*.

Les études pharmacologiques portent essentiellement sur les saponosides isolés comme le pulchinénoside B4. Notamment sont retrouvées des activités anti-inflammatoires *in vitro* et *in vivo* et immunomodulatrices *in vitro*. Les effets anti-inflammatoires sont décrits dans la littérature. Il n'y a pas de données cliniques publiées. La tolérance semble bonne dans les études pharmacologiques chez l'animal.

En médecine traditionnelle chinoise, la plante est utilisée en décoction par voie orale (9-15 g par jour) dans les dysenteries amibiennes et les leucorrhées.

Concernant les référentiels relatifs aux compléments alimentaires et en alimentaire, *Pulsatilla chinensis* n'est pas répertoriée dans le Compendium de l'EFSA. Le genre est interdit dans l'alimentation, comme additif, en Europe. En France, la plante et le genre ne sont ni autorisés (Arrêté de 2014 listant les plantes autorisées dans les compléments alimentaires) ni enregistrés (Liste de la DGCCRF 2019) dans les compléments alimentaires.

Des données d'hépatotoxicité *per os* au long cours chez le Rat sont publiées dans 2 articles, issus d'une même équipe (effets observés à partir de 180 jours env. ; augmentation significative ASAT, ALAT, PAL). Ces articles sont difficilement interprétables et extrapolables. La dose d'extrait administrée par voie orale est élevée (extrait éthanolique de titre fort, riche en saponosides, non traditionnel pour cette drogue ; éq. 14 g/jour pour un individu de 70 kg). Le DER (rapport Drogue/Extrait) n'est pas précisé ; pour un DER théorique de 5-10 :1 → éq. 70-140 g de plante sèche/jour, soit 10 à 20 fois la posologie usuelle).

Il n'y a pas de données publiées de mutagénèse / reprotoxicité / cancérogénèse pour la drogue végétale ou pour ses saponosides principaux. Il n'y a *a priori* pas d'alerte pour des saponosides des mêmes séries issues d'autres plantes.

Il n'y a pas d'études pertinentes relatives aux interactions médicamenteuses. Il n'y a pas d'interactions importantes pour des plantes contenant ce type de saponosides.

Il ne semble pas exister de données de pharmacovigilance / nutrivigilance / cosmétovigilance.

La présence de protoanémonine en quantités notables semble très peu probable pour la drogue sèche ; encore moins pour le décocté de la racine obtenu à partir de celle-ci.

Compte tenu de la tradition en médecine traditionnelle chinoise et de la publication d'une monographie à la Pharmacopée Européenne qui permet de contrôler la qualité de la plante, cette plante peut être inscrite sur la liste de plantes médicinales de la Pharmacopée Française.

**Il est proposé par le rapporteur et le co-rapporteur de classer la plante sur la liste A, comme d'autres plantes riches en saponosides de structures usuelles, appartenant à des séries connues, à caractère anti-inflammatoire.**

## Délibération membres CFP et ANSM

**Question posée :** Cette plante doit-elle être inscrite sur une des listes des plantes médicinales de la Pharmacopée Française ? Si oui, sur quelle liste doit-elle être effectuée son inscription ?

Votes	
Nombre de votants	17
Nombre d'avis favorables	17
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

  

Explication des votes	
Avis majoritaires	Il est proposé une inscription en Liste A compte tenu de ses utilisations médicinales et en l'absence de toxicité dans les conditions habituelles d'emploi.
Avis minoritaire	

## Conclusions

L'inscription du *Pulsatilla* (racine) sur la Liste A des Plantes médicinales de la Pharmacopée Française est adoptée à l'unanimité des membres présents.

### 2) *Berberis aristata* (tige)

Le rapporteur et le co-rapporteur présentent le dossier de cette plante ayurvédique. Son origine est de l'Inde himalayenne et du Népal. Elle est inscrite à la Pharmacopée ayurvédique. Les emplois en médecine traditionnelle indienne semblent très anciens avec des indications en usage externe comme antiseptique et cicatrisante et par voie interne comme anti-diarrhéique, cholérétique et dans les « jaunisses ».

Le nom scientifique de la plante est *Berberis aristata* DC. Il existe de nombreuses synonymies. Cette plante appartient à la famille des Berbéridaceae.

Les plantes à berbérine ont fait l'objet de nombreuses études et il y a de très nombreuses références bibliographiques sur des espèces du genre *Berberis*, sur des espèces médicinales d'autres genres, ainsi que sur la berbérine isolée.

La tige est la partie de plante demandée pour l'inscription. Il existe une monographie à la Pharmacopée Européenne qui sera publiée le 1<sup>er</sup> avril 2023. Il existe des falsifications possibles puisque des confusions avec d'autres *Berberis* sont possibles. Dans la monographie de la Ph. Eur. des essais par CCM pour identifier la *Berberis vulgaris* et la recherche de tétrahydropalmatine par CLHP sont préconisés.

La tige de cette plante contient des alcaloïdes isoquinoléiques comme la berbérine qui est majoritaire (1,4 % dans la monographie européenne). D'autres alcaloïdes isoquinoléiques sont présents comme la pseudoberbérine, l'oxybérine et d'autres protoberbérines

Cette plante est autorisée dans les compléments alimentaires mais des restrictions ont été proposées par l'Anses pour des populations particulières ou médicamenteuses pour les plantes à berbérine. Seule une VTi (valeur toxicologique indicative) a pu être établie sur la base d'effets hépatiques à forte dose en subchronique chez le rongeur. Celle-ci est fixée à 0,1 mg de berbérine/j chez l'adulte de 60 kg, dans le cadre d'un usage alimentaire.

La berbérine sous-tend les emplois de *B. aristata* en médecine traditionnelle. Cette molécule :

- a fait l'objet d'une analyse bibliographique détaillée par l'Anses, avec la contribution de toxicologues (fixation d'une VTi) ;
- est dotée d'activités pharmacologiques, en particulier antiseptiques voire antibiotiques, hypolipémiantes, anti-inflammatoires ; a des effets hypoglycémiantes, ce qui suggère un risque d'hypoglycémie, non documenté comme effet indésirable en clinique ;
- semble très bien tolérée en clinique à forte dose sur plusieurs mois ; a une très faible biodisponibilité (pharmacocinétique bien caractérisée), qui justifie probablement partiellement cette bonne tolérance ; bénéficie d'un recul d'emploi clinique en Asie ;
- a pour organe-cible le foie en toxicologie chez le rongeur – cependant les études cliniques ne relèvent pas d'accidents ; des données existent d'autre part en hépatoprotection ;
- ne présente pas de caractère mutagène et génotoxique ;
- est la source d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques possibles, documentées, (inhibition et induction de CYP3A4 en particulier), bien qu'inconstantes ;
- présente des interactions pharmacodynamiques potentielles – une interaction avec des inhibiteurs de canaux hERG n'est pas exclue ;
- est à risque clairement identifié chez la femme enceinte, la femme allaitante et le nourrisson (contractions utérines, kernictère chez l'enfant suite à exposition maternelle suite à des relargages de bilirubine plasmatique) – des plantes proches sont déconseillées par l'OMS pour ces populations.

Il n'y a pas d'autres molécules à risque ou actives identifiées, à l'exception d'analogues (souvent métabolites chez l'animal) de la berbérine. Les teneurs en alcaloïdes isoquinoléiques d'autres séries sont inconnues, mais elles sont *a priori* très faibles (voir par exemple : CCM à la Pharm. Eur.).

La problématique est similaire à celle de *Berberis vulgaris* (écorce de racine ; tradition française), classée liste A (avec mention toxique : tous organes), de composition très proche.

La problématique est également similaire à celle des *Coptis* (rhizome ; tradition chinoise), classés sur la liste B sur la base des effets utérins.

Au regard i) de l'intérêt thérapeutique potentiel, ii) de la bonne tolérance apparente pour la drogue, iii) du recul traditionnel, iv) du recul en clinique, v) du recul en clinique pour des *Berberis* ou des *Coptis*, proches, et surtout du recul en clinique pour la berbérine (plusieurs milliers de patients à forte dose sur des périodes de l'ordre de 3 mois ou plus), vi) du classement sur liste A sans mention spécifique pour des plantes contre-indiquées ou déconseillées en cas de grossesse ou chez l'enfant, (Actée à grappes, Valériane, Busserole, Gattilier ...) ou à risque d'interactions médicamenteuses (OMS, ESCOP, EMA, Anses), le rapporteur propose un classement sur la liste A.



En raison des mises en garde nombreuses, le rapporteur propose d'y assortir la mention « toxique » en accord avec *Berberis vulgaris*. En effet, le rapport bénéfice / risque est manifestement tout à fait favorable, sauf pour des populations spécifiques (comme les femmes enceintes, allaitantes et les enfants) mais comme de nombreuses autres plantes déjà inscrites.

### Délibération membres CFP et ANSM

**Question posée :** Cette plante doit-elle être inscrite sur une des listes des plantes médicinales de la Pharmacopée Française ? Si oui, sur quelle liste doit-elle être effectuée son inscription ?

Votes	
Nombre de votants	17
Nombre d'avis favorables	17
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

  

Explication des votes	
Avis majoritaires	Il est proposé une inscription en Liste A compte tenu de ses utilisations médicinales traditionnelles et en l'absence de toxicité dans les conditions habituelles d'emploi.
Avis minoritaire	

### Conclusions

L'inscription de la plante *Berberis aristata* (tige) sur la Liste A des Plantes médicinales de la Pharmacopée Française est adoptée à l'unanimité des membres présents (la mention « tous organes » devra être mentionnée dans la colonne « Parties toxiques de la plante » du tableau de la Liste A).

### 3) Programme de travail

Un état des lieux des demandes d'inscription sur la liste des Plantes médicinales de la Pharmacopée Française permet de répertorier les plantes en cours d'étude.

Les dossiers des plantes suivantes seront examinés lors des prochaines réunions du CFP dès que les rapports seront finalisés.

Plantes à l'étude à la Pharmacopée Européenne :

- Pêcher (graine) (*Prunus persica*, *P. davidiana*)
- Abricot (graine amère) (*Prunus armeniaca*, *P. mandshurica*, *P. sibirica*)
- *Saposhnikova* (racine) (*Saposhnikova divaricata*)
- Chrysanthème (capitule) (*Chrysanthemum morifolium*)
- Chèvrefeuille du Japon (fleur) (*Lonicera japonica*)
- *Alpinia oxyphylla* (fruit mûr)

Plantes de La Réunion :

- *Cissus quadrangularis* (feuille)
- *Doratoxylon apetalum* var. *diphyllum* (feuille)
- *Indigofera amoxylum* (feuille)
- *Psathura borbonica* (feuille)

## IV – Dossiers à examiner en séance : Pharmacopée Européenne

### Monographies en enquête publique Pharmed 34.4 (juillet 2022) et 35.1 (janvier 2023).

L'expert européen, partie prenante, du groupe de travail 13A et 13B présente les monographies en enquête publique.

#### Nouvelles monographies

##### ***Cannabis (fleur)***

Cette monographie est à l'étude dans le groupe 13B depuis 2016.

L'élaboration s'est appuyée sur les monographies existantes néerlandaise et allemande.

La partie botanique des identifications A et B a été élaborée par l'expert botanique français auprès de l'EDQM.

Les principaux commentaires reçus émanent de trois sociétés qui travaillent sur le cannabis médical.

##### **Définition**

Il est proposé de remplacer la partie de plante « sommets de pousses séchés » qui ne décrit pas précisément la partie de plante par « inflorescences séchées » afin d'être cohérent avec l'identification A qui décrit l'inflorescence femelle entière. Il sera aussi proposé de faire cette modification dans la version anglaise.

##### **Production**

La même remarque est faite pour remplacer « sommets de pousses » par « inflorescences » et le terme « pied » par « rachis ». Il est rappelé qu'un glossaire des termes botaniques existe à la Pharmacopée Française et celui-ci définit tous les termes botaniques et anatomiques utilisés dans les identifications A et B des monographies de plantes.

##### **Teneurs.**

De nombreux commentaires sont faits sur les teneurs des trois types de cannabis. D'un point de vue rédactionnel, le terme « haut » peut être remplacé par le terme « élevé » et le terme « équilibré » peut être employé pour le type THC/CBD. Il est habituel de décrire 3 types de cannabis en fonction des teneurs en THC total, en CBD total et de leur rapport, même si la littérature scientifique décrit de nombreux autres types.

Les fourchettes en THC et CBD pour les trois types de cannabis ont été établies sur la base de nombreux résultats de lots. Il est précisé que ces trois types de cannabis sont considérés comme des stupéfiants puisque ces trois types contiennent plus de 0,3 pour cent de THC.

- Pour le type THC élevé : il est retenu de maintenir la limite supérieure en THC total à 30,0 pour cent.
- Pour le type THC et CBD équilibré : il est décidé de maintenir la limite supérieure pour les teneurs en THC et de CBD à 15,0 pour cent.
- Pour le type CBD élevé : il est proposé de maintenir une teneur maximale de 1,0 pour cent en THC et d'élargir la teneur en CBD total de 20,0 pour cent à 25,0 pour cent. Cette proposition est acceptée car des données montrent que certains lots ont des teneurs en CBD supérieures à 20 pour cent.

Les produits utilisés dans l'expérimentation française sur l'usage du cannabis médical répondent bien aux teneurs proposées dans le projet de monographie, notamment pour le type CBD élevé.

Concernant la drogue végétale broyée mentionnée dans les identifications, essais et dosage sous le renvoi de bas de page (1) « *Broyez tous les échantillons selon une procédure appropriée* », des précisions devront être apportées sur le degré de pulvérisation. Le tamis correspondant à (710) doit être utilisé à la place de (355) car les poils sécréteurs des inflorescences deviennent pâteux et peuvent coller dans le broyeur et obturer le tamis lorsque la pulvérisation est trop fine surtout pour les variétés riches en cannabinoïdes.

### **Essai**

Perte à la dessiccation : certains commentaires proposent de remplacer la méthode sous vide à 40 °C pendant 24 heures par la méthode plus habituelle à 100 °C pendant 2 heures. Cependant, la méthode proposée dans la monographie reprend la méthode décrite dans les monographies allemande et hollandaise. En effet, chauffer à 100 °C éliminerait tous les résidus volatils, surévaluerait les résultats de la perte à la dessiccation ce qui nécessiterait une modification des spécifications.

Il est souligné dans les commentaires que le fait de garder dans une étuve pendant 24 heures une substance classée stupéfiant comme le cannabis pourrait poser des soucis de surveillance et de logistique mais il est toujours possible de maintenir l'étuve dans un endroit fermé à clé. Il est donc décidé de maintenir la méthode décrite dans le projet de monographie. De nombreux résultats de lots ont été fournis sur ce procédé sous vide à 40 °C lors de l'élaboration du projet.

Teneur en Cannabinol : la suppression de cet essai n'est pas envisageable puisque ce composé est un témoin de dégradation, notamment du THC. Il aurait aussi été intéressant de spécifier plutôt un ratio avec une limite en cannabinol en fonction de la teneur en THC puisque celle-ci est proportionnelle à la teneur en THC et donc différente pour chaque lot et chaque type.

### **Métaux lourds**

Les normes proposées pour certains métaux lourds dans le projet de monographie sont plus restrictives que celles préconisées dans la monographie générale « Drogues végétales » (1433) ; Cd max 0,3 ppm au lieu de 1,0 ppm, Pb max 0,5 ppm au lieu de 5,0 ppm. L'explication donnée en groupe de travail est que le cannabis est une plante qui est réputée être un bio-accumulateur de métaux lourds mais des normes plus restrictives que celles spécifiées pour d'autres drogues devront être justifiées. Ces normes sont peut-être justifiées par l'utilisation de vaporisateur d'inflorescence de cannabis à une température entre 180 °C et 210 °C dans l'expérimentation médicale.

### **Dosage par CLHP**

Il est mentionné dans certains commentaires que la phase mobile a un pH inférieur au domaine d'utilisation préconisé pour la colonne ce qui empêche l'applicabilité de la méthode. De plus, la colonne semble instable avec des temps de rétention fluctuants pour une société et de façon importante avec des dérives de temps de rétention pour une autre société. Le débit préconisé (2 mL/ min) semble difficile à atteindre pour cette même société et celle-ci propose une autre méthode avec une autre colonne. Il est décidé d'envoyer cette méthode différente de celle du projet Pharmeuropa à l'EDQM ainsi que les vérifications analytiques du dosage proposé dans Pharmeuropa effectuées par plusieurs sociétés qui ont rencontré des soucis dans son applicabilité.

Il est rappelé que la mise au point de la méthode de dosage du projet de monographie a nécessité de nombreux ajustements pendant plusieurs années et ceci explique que le projet n'ait été publié qu'en 2022. Des précautions de nettoyage ou de conditionnement de la colonne semblent être nécessaires pour minimiser les fluctuations des temps de rétention, il s'agit de bonnes pratiques de laboratoire de

contrôle qualité qui ne sont jamais indiquées dans les monographies sauf exception. La marque de la colonne est juste indicative mais une colonne équivalente peut être utilisée.

## Délibération membres CFP et ANSM

### Conclusions

Les décisions prises sur les commentaires émis sur les différentes rubriques de la monographie CANNABIS (fleur) seront envoyées à l'EDQM.,

### Autres monographies en enquête publique Pharmedica 34.4 (juillet 2022) et 35.1 (janvier 2023).

#### Noyer (feuille)

Le projet de monographie a été publié dans Pharmedica 34.4

Il existe une monographie à la Pharmacopée Française avec la même partie de plante (folioles mentionnées dans la définition) mais un dosage différent. Le dosage de la Ph. Fr. est celui des flavonoïdes totaux exprimés en hypéroside effectué avec une solution de chlorure d'aluminium (non spécifique des flavonoïdes). La Ph. Eur. prévoit un dosage des tanins exprimés en pyrogallol selon la méthode 2.8.14. La recherche des éléments étrangers est équivalente à celle préconisée à la Ph. Fr. La CCM haute performance (CCM HP) selon la méthode 2.8.25 « Chromatographie sur couche mince haute performance des drogues végétales et préparations à base de drogues végétales » permet la mise en évidence d'un chromatogramme très lisible avec deux témoins (acide chlorogénique et avicularine).

#### Vigne (feuille)

Le projet de monographie a été publié dans Pharmedica 34.4.

Il existe une monographie Vigne rouge à la Pharmacopée Française qui précise que les feuilles séchées proviennent de variétés à raisin noir et à pulpe rouge. Dans le projet européen, il est juste mentionné que les feuilles récoltées après la fructification doivent être rouges.

Les dosages des flavonols totaux exprimés en isoquercitroside par CLHP/UV et des anthocyanosides par spectrophotométrie sont décrits.

#### Sésame (graine)

Le projet de monographie a été publié dans Pharmedica 35.1. Il s'agit de la graine séchée de sésame (*Sesamum indicum* L.). Un dosage CLHP/UV permet le dosage de la somme de sésamine et de sésamoline (deux lignanes) avec une teneur minimale de 0,5 %. Des précisions en bas de page ont été apportées pour le lavage de la colonne. Ces deux composés sont aussi les témoins de l'identification par CCM HP.

### ***Polygonum multiflorum* (tige)**

Le projet de monographie a été publié dans Pharmeuropa 34.4. La monographie de la racine de cette même plante a été publiée dans la Ph. Eur. en janvier 2014. Ce projet se calque donc sur la monographie de la racine déjà publiée.

L'identification botanique a été effectuée par l'expert français européen. L'identification par CCM HP a été mise au point, les deux témoins sont l'émodine et le physcion. La méthode de dosage CLHP permet de spécifier une teneur minimale de 0,2 % en tétrahydroxystilbène-2-O-β-D-glucoside. Dans la monographie européenne de la racine de cette même plante, la teneur de ce même composé est de « au minimum 1,0 % ».

### **Révisions**

#### **Actée à grappes (rhizome et racine)**

Le projet de monographie a été publié dans Pharmeuropa 35.1.

Il s'agit d'une révision des méthodes par CCM HP permettant de mettre en évidence les confusions par d'autres espèces de *Cimicifuga*. Aucune remarque complémentaire excepté le fait que les chromatogrammes des CCM HP sont peu lisibles.

#### **Romarin (feuille)**

Le projet de monographie a été publié dans Pharmeuropa 35.1.

La dénomination botanique a été mise à jour : *Salvia rosmarinus* Spenn. (syn. *Rosmarinus officinalis* L.). La teneur en huile essentielle étant déjà déterminée dans le dosage, l'essai CCM pour de l'huile essentielle a donc été supprimé. L'essai par CCM des flavonoïdes et des acides phénoliques a aussi été supprimé et remplacé par un essai CCM haute performance pour ces mêmes composés conformément au chapitre 2.8.25.

### **Délibération membres CFP et ANSM**

#### **Conclusions**

Les commentaires émis sur ces monographies seront envoyés à l'EDQM.

#### **Date de la prochaine réunion**

La prochaine réunion du Comité aura lieu le jeudi 15 juin 2023 de 9h30 à 17h00.