

Numéro : 20240702_CR_CFP_Plantes_DMS
Direction des Métiers Scientifiques
Pôle 4 Pharmacopée et Préparations pharmaceutiques
Personne en charge : Claire CLEMENCIN

COMITE FRANÇAIS DE LA PHARMACOPEE
«Plantes médicinales, huiles essentielles et homéopathie»
Formation restreinte « Plantes et huiles essentielles »
Réunion n°10
Séance du mardi 2 juillet 2024 par visio-conférence

Ordre du jour

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/discussion /adoption
9h15 – Ouverture de la session en visioconférence	
I – 9h30 Début de la séance : - Introduction	
II – Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Information
III – 9h45 Dossiers à examiner en séance Inscription des plantes sur la liste des Plantes médicinales de la Pharmacopée française - <i>Pinellia ternata</i> (rhizome) - Patchouli (partie aérienne) Programme de travail	Pour discussion
- Délibération membres CFP et ANSM	Adoption
IV – 11h30 Révisions de la liste A des Plantes médicinales de la Ph. Fr. et du décret n° 2008-841 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée - Retour sur les décisions prises lors du CFP et sur la réunion de travail concernant l'examen des dossiers des plantes ultramarines en vue de leur inscription sur le décret de libéralisation ; programme de travail.	Pour discussion

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/discussion /adoption
12h30 – Pause déjeuner	
13h45 – Ouverture de la session en visioconférence	
Suite point IV – 14h00 Révisions de la liste A des Plantes médicinales de la Ph. Fr. et du décret n° 2008-841 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée	Pour discussion
- Retour sur les examens des premiers dossiers des plantes ultramarines.	
- Délibération membres CFP et ANSM	Adoption
V- 15h00 Pharmacopée Européenne. Présentation du programme de travail des groupes européens En présence des experts français, parties prenantes, dans les groupes européens de Phytochimie (13A, 13B, TCM *) Nouvelles monographies - Cannabis (fleur) : Mise en application en juillet 2024 - Extraits de Cannabis : Etat des travaux - Huile essentielle de Myrte : Pharmeuropa 36.2 - Détermination des composés toxiques dans les huiles essentielles (2.8.27) - Etat des travaux sur les huiles essentielles à l'étude dans le groupe 13A Révision de la monographie générale - CCM HP des drogues végétales et préparations à base de drogues végétales (2.8.25)	Pour discussion
- Délibération membres CFP et ANSM	Pour avis
17h00 - Fin de réunion	

* 13A et 13B (Drogues végétales et préparations à base de drogues végétales), TCM (Drogues végétales utilisées en médecine traditionnelle chinoise)

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
BAGHDIKIAN Béatrice		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BARGUIL Yann		<input checked="" type="checkbox"/>	<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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HENNEBELLE Thierry		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JACQUOT Pierre-Olivier		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LABORIEUX Lise		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MACIUK Alexandre		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MENUT Chantal		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROOS Jodie		<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Participants ANSM DMS			
BOULEY Martine	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CLEMENCIN Claire	Evaluatrice scientifique Pharmacopée – Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LY Hélène	Evaluatrice qualité pharma plantes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres participants			
Partie prenante Expert européen auditionné			
IMBERT Rémi	ARKOPHARMA 13A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BELLENOT Denis	ITEIPMAI 13A, 13B	<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 (12) 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.

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 ». La nouvelle cheffe de pôle Martine Bouley a pris ses fonctions fin janvier 2024.

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 2 juillet 2024 aucun lien n'a été identifié chez les membres.

III– Dossiers à examiner en séance

Inscription des plantes sur la liste des Plantes médicinales de la Pharmacopée Française

1) *Pinellia ternata* (rhizome)

Le rapporteur et le co-rapporteur présentent le dossier sur cette plante chinoise.

La monographie a été publiée dans le *Pharmeuropa* 35.4 (octobre 2023) et sera publié prochainement à la Pharmacopée Européenne.

Le nom scientifique de la plante est *Pinellia ternata* (Thunb.). Il existe de nombreuses synonymies.

Le nom chinois est Banxia

Cette plante appartient à la famille des Araceae.

Herbacée pérenne haute de 15-50 cm portant généralement trois feuilles lisses et glabres mesurant 5-8 cm de long et 3-4 cm de large. Le pétiole inférieur a un bourgeon perlé blanc. Le pédicelle est généralement plus long que le pétiole. Les fleurs sont unisexuées, sans périanthe et monoïques.

La partie utilisée est le rhizome séché au soleil appelé en chinois Banxia. En l'état, en médecine traditionnelle chinoise (MTC), le rhizome est utilisé en usage externe. L'usage interne en MTC utilise les formes transformées, censées être moins toxiques et présentant moins d'effets secondaires.

A la Pharmacopée Chinoise, il existe 4 monographies : une monographie pour la plante brute et trois monographies de la plante transformée de différentes manières. Les différentes transformations (avec une solution d'alun, avec une solution d'alun et gingembre, avec une solution de chaux et réglisse comme dans le projet de monographie de la Pharmacopée Européenne) de la plante lui confèrent des indications en MTC différentes. Cette plante a une longue histoire d'utilisation médicinale depuis 2 000 ans.

Cette plante est originaire de la Chine du centre-nord, du centre-sud et du sud-est, de la province de Hainan, de Mongolie intérieure, du Japon, de Corée, de Mandchourie, de l'archipel de Nansei-shoto et de Taiwan. La principale zone de culture et de production est la province montagneuse de Gansu, au nord de la Chine avec un commerce important et une forte augmentation de la production suite à la Covid-19 du fait de ses indications sur la sphère rhino-pharyngée et pulmonaire.

Il peut y avoir des confusions avec *Pinellia pedatisecta* Schott ou avec d'autres Araceae du genre *Arisaema*.

En médecine traditionnelle chinoise, cette plante est présente dans 91 prescriptions de mélanges de plantes. Cette drogue chinoise favorise la circulation du Qi avec de nombreuses indications dans la toux, l'asthme, dans les vomissements et les reflux gastro-œsophagiens. En usage externe, le rhizome en poudre réduit les tuméfactions, soigne les brûlures, les furoncles, les plaies. Il est souligné qu'en médecine japonaise Kampo, cette plante a de très nombreuses indications très variées.

Les constituants chimiques sur le rhizome non transformé sont très nombreux avec plus de 200 constituants dont l'acide oxalique. Les publications chinoises ne sont pas traduites et souvent non accessibles.

On retrouve la présence d'alcaloïdes et amines avec de l'éphédrine, de la nicotine et de la trigonelline. Il est fait mention d'acides aminés, de peptides et de nucléosides mais aussi de dérivés benzoïques, de phénylpropanoïdes, de flavonoïdes dont des anthocyanes et des cérébrosides. L'analyse de l'huile essentielle de la plante a montré la présence de 114 composés. Les autres constituants sont des acides gras (acide pinellique), une lectine hétérotétramérique, des stérols, des polyols, des polysaccharides et de l'amidon (jusqu'à 70% du rhizome).

Les activités pharmacologiques décrites sont très nombreuses dans différentes espèces animales : effet antitussif, effet expectorant, effet antiasthmatique, effet antiémétique, effet antiulcéreux, anti diarrhéique, effets cardiovasculaires, effets hématologiques, effets sédatifs, anticonvulsivant et antidépresseur.

In vitro, des effets cytotoxiques et antitumoraux d'extraits éthanoliques, des alcaloïdes totaux ou de la lectine isolée ont été mis en évidence.

Pour les essais cliniques, il n'y a pas de données pour la plante seule mais il existe une compilation de 2020 avec une méta-analyse de la bibliographie chinoise disponible sur des prescriptions complexes de la MTC utilisant *Pinellia ternata* en association ou non avec d'autres médicaments et plantes. Cette méta-analyse sur 37 articles révèle un taux d'efficacité des traitements plus élevés et un taux de récurrence plus faible dans les groupes traités notamment pour le reflux gastro-œsophagien, mais ces études sont de faible qualité.

Les effets indésirables rapportés sur l'utilisation du rhizome brut sont l'irritation des muqueuses, les picotements dans la gorge, l'effet abortif, les effets émétiques, et des sécrétions excessives d'acide gastrique et un risque d'anorexie. Les propriétés irritantes seraient dues selon certains auteurs à la présence de raphides d'oxalates de calcium que l'on retrouve aussi dans le rhizome préparé. Cet effet pourrait aussi être dû à d'autres composés de la plante comme les lectines ou alcaloïdes.

Concernant la toxicité, un auteur a synthétisé en 2022 les travaux liés à la toxicité du rhizome. Le rhizome brut et les préparations montrent des activités irritantes. Des activités de reprotoxicité, tératogénicité, hépatotoxicité, cardiotoxicité, néphrotoxicité ont été mises en évidence. Les préparations de rhizome préparé paraissent moins toxiques que le rhizome brut. Cependant, l'attribution des effets toxiques à des molécules précises n'est pas pertinente.

La plante est répertoriée dans le Compendium de l'EFSA pour la présence d'éphédrine dans son rhizome (0,01%). L'éphédrine est à proscrire chez la femme enceinte, allaitante, les enfants et dans de nombreuses pathologies. L'éphédrine et l'éphédra sont interdites en France.

La plante n'est pas inscrite dans la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires (arrêté du 24 juin 2014).

En conclusion et au vu de la bibliographie importante sur la plante, les points suivants sont soulignés :

- Existence de risques de falsification ou d'adultération. La monographie européenne indique que la drogue préparée sera importée de Chine alors que la littérature rapporte que l'adultération a été fréquemment constatée sur le marché chinois des drogues médicinales et que la distinction entre espèces voisines est très difficile.
- Importantes variations quantitatives de la teneur en métabolites secondaires en fonction des variétés de *P. ternata* prises en compte, de la nature sauvage ou cultivée des rhizomes et de la provenance géographique.
- Présence d'éphédrine et d'autres alcaloïdes même si les teneurs d'éphédrine semblent faibles dans la drogue préparée, on manque de précisions sur les teneurs des autres alcaloïdes présents.
- Nombreuses données, historiques et modernes, concernant des effets indésirables. Surtout mis en évidence en cas d'utilisation du rhizome brut (effet abortif, irritation des muqueuses) mais certains constituants jugés responsables ou co-responsables de certains de ces effets, comme les raphides d'oxalate de calcium, restent présents dans le rhizome préparé.
- Effet tératogène chez la souris, mis en évidence pour le rhizome brut mais aussi pour le rhizome préparé.

Au vu de ces données, les rapporteurs proposent une inscription de la plante *Pinellia ternata* (rhizome) sur la liste B des plantes médicinales de la Pharmacopée française.

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	13
Nombre d'avis favorables	13
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Explication des votes	
Avis majoritaires	Il est proposé une inscription sur la Liste des plantes médicinales compte tenu de ses utilisations médicinales mais compte tenu de la toxicité avérée de la plante, il est proposé une inscription sur la Liste B.
Avis minoritaire	

Conclusions

L'inscription de *Pinellia ternata* (rhizome) sur la Liste B des Plantes médicinales de la Pharmacopée Française est adoptée à l'unanimité des membres présents.

2) Patchouli (partie aérienne)

Le rapporteur et le co-rapporteur présentent le dossier sur cette plante chinoise.

La monographie a été publiée dans le *Pharmeuropa* 35.4 (octobre 2023) et sera publié prochainement à la Pharmacopée Européenne.

Le nom de la plante *Pogostemon cablin* Benth.. Il existe de nombreuses synonymies. Le nom vernaculaire commun est patchouli.

Cette plante appartient à la famille des Lamiaceae.

Le patchouli est une herbe ou un arbrisseau vivace, aromatique. D'une hauteur d'un mètre, il possède une tige tétragonale érigée de 30-100 cm velue et ferme. Ses feuilles ovales duveteuses, d'une douzaine de centimètres forment un épis et ont une teinte blanche aux nuances bleutées. Ses feuilles sont veloutées, larges. Les fleurs sont roses ou blanches. Les fruits sont de minuscules nucules noires.

La partie utilisée est la partie aérienne séchée aussi appelée en chinois Guang Huo Xiang.

Le patchouli est originaire de Java, de Malaisie, de Nouvelle Guinée, des Philippines, du Sri Lanka, d'Indonésie et de Sumatra et a été introduit ensuite en Chine du sud-est, à Taïwan, en Thaïlande, aux îles Tonga et au Vietnam. On la trouve sur l'île Maurice, à La Réunion, en Amérique du sud.

Il peut y avoir des confusions entre *P. cablin* et *Agastache rugosa* à cause de son appellation similaire puisque la plante se nomme en chinois Huo xiang.

Les feuilles sont largement utilisées en Asie comme encens, pour parfumer le corps et les vêtements et en tant que répulsif et fongicide. L'huile essentielle est une matière première importante en parfumerie, utilisée dans les savons et cosmétiques, comme aromatisant du tabac, de chewing-gum, de confiseries et d'encens. L'huile essentielle de patchouli est classée dans le top 18 des 300 huiles essentielles les plus vendues dans le monde. Le plus grand producteur est l'Indonésie (80% de la production mondiale). Son parfum particulier, son odeur caractéristique et ses nombreuses activités biologiques lui confèrent un potentiel commercial très élevé sur le marché international.

Le patchouli est une plante médicinale populaire en médecine ayurvédique indienne et en MTC. En MTC, la plante est utilisée pour soulager le stress, arrêter les vomissements, stimuler l'appétit. En Chine, l'huile essentielle est réputée antidépressive, antiinflammatoire, antiseptique, aphrodisiaque, diurétique, sédative, fongicide, insecticide. En Europe, l'huile essentielle de patchouli est utilisée en aromathérapie pour ses propriétés circulatoires.

Les formulations traditionnelles chinoises contenant les parties aériennes du patchouli sont utilisées pour traiter des maladies inflammatoires mais aussi pour le traitement de la grippe et des pneumonies. Elle est utilisée en MTC depuis plus de 2 000 ans, depuis la dynastie des Han orientaux et cette plante est décrite dans de nombreux ouvrages. La plante est aussi utilisée dans des préparations ayurvédiques pour traiter les refroidissements, la fièvre, les maux de tête, les nausées, les vomissements, les diarrhées, les douleurs abdominales et piqûres d'insectes et serpents. Elle est aussi utilisée en médecine traditionnelle en Corée, au Japon, au Népal, en Thaïlande et au Vietnam. Il faut noter que la plante a été abondamment utilisée en Chine en 2020 dans diverses préparations pour le traitement de la Covid-19.

Les constituants chimiques ont été très étudiés et sont très nombreux. On retrouve trois cultivars et deux chimiotypes (type pogostone et type patchoulol). Beaucoup de travaux et d'articles ont été publiés sur les composés du patchouli et notamment sur l'huile essentielle.

En 2022, un recensement des nombreuses publications montre la présence de 174 composés dont 66 terpènes, 6 pyrones, 40 flavonoïdes, 21 phénylpropanoïdes, 9 stérols, 4 polysaccharides et 28 autres composants chimiques. L'alcool patchoulique (patchoulol), un sesquiterpène, est le principal composé de l'huile essentielle et est considéré comme le composant bioactif principal. Les articles sont très nombreux et proviennent de Chine, Vietnam, Corée du Sud, Java, Japon, Indonésie, Inde, Thaïlande et Brésil. En 2023, des travaux chinois ont identifié 7 nouveaux composés sesquiterpénoïdes, les pogocablanols.

De très nombreuses activités pharmacologiques sont répertoriées *in vivo* et *in vitro* : antidiabétique, anti-inflammatoire, antiproliférative, anticancéreuse, antirépulsive, larvicide, insecticide, antifongique, antimalariale, analgésique, antibactérienne, vasorelaxante, antiplaquettaire, antidépressive, antigrippale. Ces activités confortent l'utilisation de cette plante en médecine traditionnelle depuis des centaines d'années dans différents pays d'Asie.

Le recul d'utilisation montre aussi que cette plante n'a pas d'effets secondaires car aucun effet indésirable n'a été signalé.

Aucune toxicité et génotoxicité n'ont été rapportées.

Les données de toxicologie fournies dans le dossier ne suggèrent pas de toxicité dans le cadre de l'usage médicinal.

La plante n'est pas répertoriée dans le Compendium des espèces végétales de l'EFSA.

La plante n'est pas répertoriée dans le FDA Poisonous Plant database.

La plante est inscrite dans la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires (arrêté du 24 juin 2014).

Il est proposé par le rapporteur et le co-rapporteur d'inscrire le Patchouli (parties aériennes) sur la liste A.

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	13
Nombre d'avis favorables	13
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 patchouli (partie aérienne) sur la Liste A des Plantes médicinales de la Pharmacopée Française est adoptée à l'unanimité des membres présents.

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 ou nouvellement inscrites à la Pharmacopée Européenne. Il est rappelé que leur inscription à la Pharmacopée Française permet de valider leur usage médicinal et de les inscrire en Liste A ou Liste B.

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

- Pêcher (graine) (*Prunus persica*, *P. davidiana*)
- Abricot (graine amère) (*Prunus armeniaca*, *P. mandshurica*, *P. sibirica*)
- Chrysanthème (capitule) (*Chrysanthemum morifolium*)
- Epimedium (feuille) (*Epimedium brevicornu*, *E. koreanum*, *E. pubescens*)
- Néflier du Japon (feuille) (*Eriobotrya japonica*)
- Clématite (rhizome, racine) (*Clematis.chinensis*, *C. hexapetala*, *C. terniflora*)
- Murier (feuille) (*Morus alba*)
- Phyllanthus (fruit) (*Phyllanthus emblica*)
- Cuscute (graine) (*Cuscuta australis*)

IV - Révisions de la liste A des Plantes médicinales de la Ph. Fr. et du décret n° 2008-841 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée

Retour sur les décisions prises lors du CFP et sur la réunion de travail organisée dans le cadre du CFP concernant l'examen des dossiers des plantes ultramarines en vue de leur inscription sur le décret de libéralisation ; programme de travail

Suite aux décisions prises lors du dernier CFP du 12 décembre 2023, une réunion de travail a eu lieu le 30 mai 2024 afin de définir un programme de travail sur l'examen des plantes ultramarines en vue de leur inscription sur le décret de libéralisation permettant leur vente par des personnes autres que les pharmaciens.

Un rappel est fait sur la Liste des Plantes médicinales, sa constitution et les procédures d'inscription sur cette liste ainsi que sur les conclusions et les décisions prises lors du dernier CFP de décembre 2023.

La Liste des Plantes médicinales comporte 629 plantes divisées en deux parties désignées sous les sous-titres de LISTE A : Plantes médicinales utilisées traditionnellement (472 plantes) dont 148 plantes inscrites sur le décret de libéralisation n° 2008-841 et LISTE B : Plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu (157 plantes)

Cette liste des plantes médicales de la Pharmacopée Française est relative à l'article L. 4211-1 5° du Code de la Santé Publique mentionnant que « la vente des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée est réservée aux pharmaciens sous réserve des dérogations établies par décret ».

L'inscription d'une plante sur la liste des Plantes médicinales de la Ph. Fr. se fait par l'examen d'un dossier selon un format requis (en ligne sur le site de l'ANSM) permettant de valider l'usage médicinal de la plante. Un rapporteur et co-rapporteur sont désignés pour élaborer un dossier qui suit le plan suivant : éléments de botanique, constituants chimiques, formes pharmaceutiques ou formes d'utilisations traditionnelles et notamment alimentaire, indications thérapeutiques et allégations, conditions d'utilisation traditionnelle et voie d'administration, effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, pharmacologie, toxicologie. Le dossier est ensuite examiné par les membres du CFP qui rendent un avis sur la validation de l'usage traditionnel de la plante, ses activités médicamenteuses et son inscription sur la Liste des Plantes médicinales de la Ph. Fr (Liste A ou Liste B).

Lors de la révision de 2005, 148 plantes de la Liste A avaient été identifiées comme ayant des usages médicinaux et aussi des utilisations alimentaires et condimentaires identifiées. Ces plantes ont été reprises dans le décret de libéralisation de 2008. Ce décret précise les formes traditionnelles de préparation (en l'état, poudre ou extrait sec aqueux). Cependant depuis 2005, l'utilisation de ces plantes a évolué aussi bien en usage médicinal que dans les compléments alimentaires et il a été décidé de réviser le décret de libéralisation pour y introduire de nouvelles plantes inscrites à la Pharmacopée. .

Lors de la réunion du CFP du 12 décembre 2023, des critères pour ne pas libéraliser une plante médicinale inscrite à la Pharmacopée ont été définis :

- plantes avec des substances connues pour leur toxicité, ayant fait l'objet de déclarations de pharmacovigilance sévères et d'interactions médicamenteuses ;
- plantes ayant fait l'objet de monographies publiées par le HMPC/EMA (usage bien établi) ou n'ayant pas d'autres usages que médicamenteux ;
- Plantes utilisées en usage externe exclusivement ;
- Risque de confusion possible avec des plantes toxiques, maintien de la biodiversité (raréfaction de la plante).

Dans le cadre de la révision du décret de libéralisation N° 2008-841, il a été proposé lors du dernier CFP d'initier le travail en priorisant les plantes ultramarines. Depuis 2009 plus de quatre-vingts plantes ultramarines (originaires de Martinique, Guyane, Guadeloupe et La Réunion) ont été inscrites sur la Liste A. Le fait que ces plantes soient inscrites à la Pharmacopée a pour conséquence qu'elles entrent dans le monopole pharmaceutique. Cependant, leur usage dans les départements et territoires d'Outre-mer se situe principalement dans un cadre non pharmaceutique. La libéralisation de certaines de ces plantes permettrait une vente par des personnes autres que des pharmaciens.

Il est aussi précisé que les plantes ultramarines ont été inscrites à la Pharmacopée Française car elles ont des utilisations médicinales dans des pathologies soignées traditionnellement en Outre-Mer. Les dossiers les plus anciens de ces plantes ne développaient pas l'aspect alimentaire et ciblaient surtout les usages médicamenteux. En effet, certaines de ces plantes ne sont pas toxiques, n'ont pas montré d'effets indésirables, et ont des usages alimentaires, condimentaires ou dans des préparations hygiéniques.

Une proposition de programme de travail a été discutée et adoptée lors du CFP du 12 décembre 2023:

- étude des dossiers des plantes ultramarines sur la base des données déjà versées lors des demandes d'inscription à la Pharmacopée Française. Les dossiers les plus anciens (avant 2014) devront être complétés par une bibliographie mise à jour ;
- élaboration d'une grille d'évaluation préparée par l'ANSM et un des membres du Comité pour simplifier l'examen des dossiers sur la base de critères décidés en CFP et de l'aspect

alimentaire des plantes (usage alimentaire documenté, enregistrement dans des compléments alimentaires, formes des usages alimentaires, caractère *novel food*, restriction d'utilisation, avis publiés par l'Anses, nutrivigilance...);

- répartition des dossiers disponibles à l'ANSM entre les différents membres du Comité ;
- planification de séances de travail en sous-groupes pour examiner les dossiers.

Lors de la réunion du sous-groupe de travail du 30 mai, les dossiers ont été répartis entre les membres, et les étapes du programme de travail ont été définis et il a été présenté une grille d'évaluation sous forme d'un tableau Excel afin d'harmoniser les critères d'acceptation pour inscription d'une plante sur le décret de libéralisation. Cette grille d'évaluation a été élaborée sur proposition de certains membres du CFP et de l'évaluateur scientifique de la Pharmacopée.

Les critères d'acceptation repris dans le tableau Excel sont les suivants :

- Examen du rapport initial sur la plante et notamment sur la toxicité, la confusion avec des plantes toxiques, l'usage traditionnel, le caractère alimentaire
- Identification du caractère alimentaire réglementaire (aromatisant, codex alimentaire, règlement pesticides)
- Caractère Novel food
- Usage alimentaire retrouvé dans la bibliographie complémentaire
- Avis EMA, Avis ANSES, Avis des autorités allemandes, pharmacovigilance, interactions médicamenteuses
- Enregistrement dans des compléments alimentaires (CA) en France, autorisations dans les CA, restrictions d'utilisations, nutrivigilance, toxicovigilance
- « Compendium of Botanicals » de l'EFSA répertoriant des plantes pouvant présenter un danger pour la santé humaine en cas d'ingestion
- Statut de conservation (statut UICN) et de protection de la plantes

Ensuite, une conclusion avec possibilité d'inscrire des commentaires et des précisions est possible dans le tableau.

Le document est mis en ligne sur la plateforme Resana qui est une plateforme collaborative permettant de travailler en mode projet sur un seul document. Resana est homologué au titre de référentiel général de sécurité. Chaque membre a été invité sur Resana et peut accéder au document et peut ainsi compléter le document Excel pour les plantes qui le concernent. 82 plantes ultramarines sont inscrites sur la liste A (17 plantes sont inscrites sur Liste B). Sur les 82 plantes inscrites en Liste A, 27 ont des usages médicinaux traditionnels exclusivement en usage externe et ne seront pas évaluées.

Les 55 plantes sont réparties entre les différents membres.

On retrouve :

- 5 plantes, origine Guyane
- 15 plantes, origine Guadeloupe
- 11 plantes, origine Martinique
- 24 plantes, origine La Réunion

Notons que certaines plantes se retrouvent dans plusieurs départements et territoires ultramarins. Par ailleurs, une plante comprend plusieurs parties différentes (racine, partie aérienne, graine, fleur, feuille...) et chaque partie peut avoir des utilisations traditionnelles spécifiques.

Retour sur les examens des premiers dossiers des plantes ultramarines

Chaque membre a reçu les dossiers qui ont été déposés lors de la demande d'inscription de la plante à la Pharmacopée Française ainsi que l'extrait de compte-rendu de séance validant cette inscription.

Une discussion s'engage entre les membres et des items du tableau Excel sont modifiés en conséquence, notamment pour séparer dans le tableau les différentes parties de plantes et permettre l'ajout de commentaires dans les colonnes « précisions éventuelles ». Certains formatages sont modifiés. Le but de ce tableau est d'harmoniser le retour des données et de simplifier le travail. Un document en Word explicatif avec les liens et les sources permet d'expliquer le tableau Excel. Sur Resana, des documents complémentaires et des liens sont aussi disponibles. Les sources seront aussi à répertorier. Il est précisé que la mise à jour des données sur la toxicité, la pharmacovigilance et effets indésirables est importante.

Les prochaines réunions pour restitution du travail et discussion auront lieu lors des sous-groupes planifiés le lundi 16 septembre et mardi 1^{er} octobre 2024. Les conclusions seront ensuite présentées lors du prochaine CFP du 17 octobre 2024.

La première phase de travail sur les plantes ultramarines est planifiée de juin 2024 jusqu'en avril 2025. Cette première étape devrait permettre de proposer une liste de plantes ultramarines susceptibles d'être libérées.

Dans un deuxième temps et sur le modèle initié avec les plantes d'Outre-mer, il devrait être possible d'élargir cette liste à d'autres plantes de la Liste A.

Délibération membres CFP et ANSM

Conclusions

Adoption à l'unanimité des membres présents :

- pour l'examen des dossiers selon les critères d'acceptation listés dans le tableau Excel disponible sur la plateforme Resana.
- pour remplir cette grille d'évaluation sur la base des critères décidés en CFP sur les plantes médicinales pour lesquelles ils sont rapporteurs.
- pour le planning de programme de travail proposé lors du CFP

V- Pharmacopée Européenne.

Présentation du programme de travail des groupes européens

En présence des experts français, parties prenantes, dans les groupes européens de phytochimie (13A, 13B *).

Les experts européens des groupes de travail 13A, 13B et TCM* font un résumé des travaux en cours.

Nouvelles monographies

- Cannabis (fleur)

Un rappel est fait sur l'élaboration de la monographie qui couvre la drogue végétale utilisée telle quelle et la plante utilisée dans des extraits. Les spécifications sont plus restrictives pour certains essais

lorsque le Cannabis est utilisé en tant que plante médicinale (éléments étrangers, métaux lourds, teneurs en CBD et THC qui ne dévient pas de plus de 10% pour les trois types de Cannabis (THC dominant, THC-CBD équilibré et CBD dominant)).

La monographie a été ajoutée au programme de travail du 13B en 2016 et la monographie a été publiée en enquête publique en octobre 2022 (Pharmeuropa 34.4). Un très grand nombre de commentaires a nécessité plusieurs groupes de travail. La monographie a été adoptée lors de la Commission Européenne de Pharmacopée de juin 2023. Une pré-publication a été faite dès janvier 2024 avec une mise en application officielle à la Pharmacopée Européenne en juillet 2024.

- **Extraits de Cannabis**

Il est décidé d'ajouter au programme de travail de la Pharmacopée Européenne un nouveau texte sur l'extrait liquide titré de Cannabis ; le statut de ce texte (chapitre général ou monographie général) sera précisé lors d'une prochaine Commission Européenne de Pharmacopée sur la base d'un projet de monographie.

Le Groupe de travail 13B (phytochimie) va travailler sur un projet de monographie sur la base des données des producteurs dont les coordonnées ont été envoyés à l'EDQM par les Autorités Nationales de Pharmacopée (ANP) lors de l'enquête publique d'ajout ou non de l'extrait de Cannabis dans le programme de travail.

Deux enquêtes auprès des ANP en 2023 et 2024 ont été faites, un seul pays a déclaré ne pas être intéressé.

Il a été décidé le programme de travail suivant :

- Avant d'être publié dans Pharmeuropa, le projet de texte élaboré par le groupe 13B sera partagé avec les ANP et le HMPC de l'EMA, donnant ainsi aux Autorités nationales compétentes, la possibilité d'évaluer les spécifications proposées par le groupe 13B sur la base des extraits analysés ;
- Le projet de texte résultant de l'enquête sera envoyé à la Commission Européenne de Pharmacopée (EPC) avant d'être publié dans Pharmeuropa pour une décision sur son statut, c'est-à-dire un texte général (non juridiquement contraignant) ou une monographie (juridiquement contraignante).
- Publication du texte accepté en EPC (monographie général ou monographie d'un extrait liquide titré) dans Pharmeuropa.
- Examen des commentaires en GT 13B suite à l'enquête publique
- Retour en EPC pour adoption, une note d'information sera mise en préambule et ensuite dans la base Knowledge pour expliquer que cette monographie n'est pas fondée sur des spécialités pharmaceutiques (avec AMM).

L'élaboration de ce projet de monographie sera étudiée par le groupe 13B lors de la prochaine réunion en septembre 2024.

- **Huile essentielle de myrte : Pharmeuropa 36.2 (avril 2024)**

L'huile essentielle est obtenue par entraînement à la vapeur d'eau de feuilles séchées de *Myrtus communis* avec trois types différents (Maroc, Balkans et Tunisie) en fonction des teneurs en certains composés (α -pinène, myrténol et son acétate). Cette monographie existe à la Pharmacopée Française et ce projet s'est largement inspiré de la monographie française. Une CCM HP a été ajoutée avec recherche des huiles grasses. C'est une huile essentielle qui est onéreuse et il y a souvent ajout d'huiles grasses pour falsifier cette huile essentielle. Cependant, il semble que l'Essai « Huile grasses » par

CCM HP est très lourd à mettre en œuvre alors que l'essai décrit en 2.8.7 « Huiles grasses et huiles essentielles résinifiées dans les huiles essentielles » est très simple à effectuer. Cet essai pourra donc être ajouté dans le projet de monographie.

- **Détermination des composés toxiques dans les huiles essentielles (2.8.27)**

Ces composés toxiques sont de deux catégories ; les substances neurotoxiques (cétones monoterpéniques) et les substances cancérigènes (dérivées du phénylpropane) avec notamment des substances comme les thuyones, l'estragole, la pulégone et le menthofurane (hépatotoxique) d'une part, et le méthyl eugénol (classe des allyl-benzènes) d'autre part. Il faut une méthode fiable pour les doser.

Un essai inter-laboratoires est en cours avec un protocole d'études et des résultats prévus en septembre.

- **Etat des travaux sur les huiles essentielles à l'étude dans le groupe 13A.**

L'huile essentielle de matricaire et l'huile essentielle de bergamote (aussi à la Pharmacopée Française) seront publiées dans le Pharmeuropa.

Monographies encore à l'étude : l'huile essentielle de pin de Sibérie (aussi à la Pharmacopée Française), l'huile essentielle de Gaulthérie, l'huile essentielle de rose, l'huile essentielle de gingembre, l'huile essentielle de fenouil amer (baisse de la teneur en estragole), l'huile essentielle de mélisse (production faible et peu d'échantillons) et l'huile essentielle d'anis vert (recherche de la falsification par l'huile essentielle de badiane avec dosage de la foeniculine). Un chapitre général sur la mise au point d'un profil chromatographique d'une huile essentielle est à l'étude en utilisant le mélange test préconisé dans la monographie générale « Huiles Essentielles (2098) » afin d'avoir des résultats harmonisés.

Révision de la monographie générale

- **CCM HP des drogues végétales et préparations à base de drogues végétales (2.8.25)** : cette révision en cours prend en compte de nombreuses modifications pour permettre l'utilisation d'un système automatisé. Des précisions sont ajoutées pour la préparation des solutions, le développement de la plaque, la description de la cuve non saturée et sur la conformité du système avec utilisation d'un mélange test (SCR avec 8 composés différents permettant de couvrir les différents systèmes de solvants). Le but est d'élargir le champ d'application de cette méthode permettant l'évaluation semi-quantitative par CCM HP aussi utilisée pour les préparations homéopathiques et préparations à base de plantes. Cette révision est en cours et est discutée dans les groupes de phytochimie de l'EDQM ; elle paraîtra ensuite dans Pharmeuropa en enquête publique. Des remarques sont émises par des participants notamment sur le mélange SCR car l'attribution des taches par rapport aux composés présents dans ce mélange ne sera pas précisée. Cette monographie sera ensuite examinée en CFP lors de l'enquête publique et les commentaires pourront être envoyés à l'EDQM.

Les parties prenantes (experts dans les groupes européens 13A et 13B) sont remerciées pour leur intervention et participation et quittent la réunion.

Délibération membres CFP et ANSM

Conclusions

Concernant l'huile essentielle de myrte, les commentaires sur l'essai « Huiles grasses » pourront être envoyés à l'EDQM.

Concernant la monographie générale 2.8.25 « CCM HP des drogues végétales et préparations à base de drogues végétales », celle-ci sera examinée en CFP lorsqu'elle sera publiée dans le *Pharmeuropa*.

La prochaine réunion du CFP en Formation Restreinte « Plantes médicinales et huiles essentielles » aura lieu le jeudi 17 octobre 2024. Des propositions de dates de réunions pour 2025 seront envoyées aux participants et membres du CFP.