

Numero unique de document : CP022015023
Date document : 2 4 2015
Direction : Direction des Contrôles
Pôle : Standardisation Pharmacopée Normalisation
Personne en charge : Marie-Lise MIGUERES

Comité français de la Pharmacopée « Plantes médicinales et huiles essentielles » – CP022015023

CP02 Séance n°6 du 31 mars 2015 en salle 1

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
François	BAILLEUL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yann	BARGUIL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Denis	BELLENOT	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michèle	BRUM-BOUSQUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elise	CARENINI	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Daniel	CHARLOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elisabeth	DADOLE	Partie-prenante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Fatiha	EL BABILI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle	FOURASTE	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe	FOURNEAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Didier	GUEDON	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lise	LABORIEUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie	LAVOINE	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Marie	MARIOTTE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chantal	MENUT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claude	MOULIS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sevser	SAHPAZ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Olivier	SAPERAS	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Marc	SEIGNEURET	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacqueline	SMADJA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale	URIZZI	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine	VONTHRON	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bernard	WENIGER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire	CLEMENCIN	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ghislaine	GRIFFON	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
An	LE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Lise	MIGUERES	Représentant de l'ANSM/Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brigitte	ROGEAU	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Robert	SOUSSAIN	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacqueline	VIGUET POUPELLOZ	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ordre du jour

10 h00	Début de la séance.
1	Introduction
1.1	Adoption du compte rendu du Comité Français de la Pharmacopée CP022015013 du 27/01/2015
2	Dossiers à examiner en séance
	Gestion des conflits d'intérêts
2.1	Inscription sur la Liste des plantes médicinales de la Pharmacopée française
2.1.1	Uncaria tomentosa (écorce)
2.1.2	Notopterygium (incisum, franchetii) (rhizome)
2.1.3	Programme de travail
2.2	Pharmacopée européenne
2.2.2	Nouvelles monographies (Enquête Pharmeduropa 27.1)
2.2.2.1	Acore (rhizome) pour décoction utilisée en MTC
2.2.2.2.	Gastrodia (rhizome)
2.2.2.3	Polygonum orientale (fruit)
2.2.2.4	Uncaria rhynchophylla (rameau) avec épines
2.2.2.5	Euodia (fruit)
2.2.2.6	Sophora flavescens (racine)
2.2.2.7	Gardenia jasminoïdes (fruit)
2.2.2.8	Codonopsis (racine)
2.2.2.9	Pivoine (racine blanche)
2.2.2.10	Pivoine (racine rouge)
2.2.2.11	Polygonum cuspidatum (rhizome et racine)
2.2.2.12	Zanthoxylum bungeanum (péricarpe)
2.2.2.13	Chromatographie sur couche mince haute performance (2.8.25)
2.2.3	Révisions de monographies (Enquête Pharmeduropa 27.1)
2.2.3.1	Millepertuis
2.2.3.2	Millepertuis (extrait sec quantifié de)
2.2.3.3	Bouleau (feuille de)
2.2.3.4	Camomille romaine (fleur de)
2.2.3.5	Passiflore
2.2.3.6	Passiflore (extrait sec de)
2.3	Programme de travail (substances d'origine végétale de la Pharmacopée française)
16h30	Fin de la séance

1 - Introduction

Après avoir vérifié que le quorum est atteint, la secrétaire de séance ouvre la séance du comité Français de la Pharmacopée « plantes médicinales et huiles essentielles » (CFP) et accueille l'ensemble des participants.

Il est rappelé que la séance fait l'objet d'un enregistrement audio.

1.1 Adoption du compte rendu du comité Français de la Pharmacopée CP022015013 du 27/01/2015

Le compte rendu du comité Français de la Pharmacopée CP022015013 du 27/01/2015 dont une dernière version corrigée a été envoyée à l'ensemble des participants avec la convocation est adopté en séance.

2 – Dossiers à examiner en séance

Gestion des conflits d'intérêts

La secrétaire de séance demande aux participants de signaler tout conflit d'intérêts avec les dossiers à l'ordre du jour.

Déclaration des conflits d'intérêts par rapport aux points à l'ordre du jour	
Point 2.1.1 : <i>Uncaria tomentosa</i> (écorce)	Monsieur GUEDON
Point 2.2.3.1 : Millepertuis	Monsieur SAPERAS, Madame URIZZI
Point 2.2.3.2 Millepertuis (extrait sec quantifié de)	Monsieur GUEDON, Monsieur SAPERAS, Madame URIZZI
Point 2.2.3.3 : Bouleau (feuille de)	Monsieur SAPERAS, Monsieur SEIGNEURET
Point 2.2.3.4 : Camomille romaine (fleur de)	Monsieur SAPERAS, Monsieur SEIGNEURET
Point 2.2.3.5 : Passiflore	Monsieur GUEDON, Monsieur SAPERAS Monsieur SEIGNEURET Madame URIZZI
Point 2.2.3.6 : Passiflore (extrait sec de)	Monsieur SAPERAS, Monsieur SEIGNEURET, Madame URIZZI

2.1 - Inscription sur la Liste des plantes médicinales de la Pharmacopée française

2.1.1 *Uncaria tomentosa* (écorce)

Le rapporteur et le co-rapporteur présentent le dossier de cette plante.

Plante andine à l'étude à la Pharmacopée européenne dans le groupe 13B dont le projet de monographie est paru dans le *Pharmeuropa* 24.4 (octobre 2012).

Le nom scientifique est *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. et Schult) DC de la famille des Rubiaceae. Il existe des synonymies. Le nom français est Griffes de chat.

Des falsifications sont possibles avec *Uncaria guianensis* et *Uncaria rhyncophylla*, cette dernière plante est à l'étude à la Pharmacopée européenne (*Pharmeuropa* 27.1) et renferme des alcaloïdes tétracyclooxindoliques.

La partie de plante utilisée est l'écorce de tige et non l'écorce afin d'éviter une disparition de l'espèce du fait d'une récolte intensive car cette plante est de plus en plus utilisée pour ces propriétés médicinales.

Les constituants chimiques sont : des alcaloïdes notamment des alcaloïdes pentacyclo-oxindoliques et des alcaloïdes tétracyclo-oxindoliques. Ainsi deux chémotypes d'*U. tomentosa* ont été identifiés, un type à alcaloïdes pentacyclo-oxindoliques et un type à alcaloïdes tétracyclo-oxindoliques.

Parmi les constituants chimiques, on trouve aussi des composés phénoliques comme les tanins, des terpénoïdes comme les triterpènes de type hydroxyursolique, des glucosides, de l'acide quinovique et des stéroïdes (stigmastérol et campestérol).

Dans les Andes péruviennes et en Amazonie, le décocté des écorces et tiges est utilisé comme antiinflammatoire, immunostimulant, antiviral, contraceptif. Introduite en Amérique du Nord et en Europe dans les années 90, la plante est devenue très populaire et on lui confère de nombreuses activités.

Un extrait aqueux d'écorce de tiges est commercialisé en Allemagne et Autriche en tant que médicament antiinflammatoire et antioxydant sous forme de gélules ou gouttes buvables. Des compléments alimentaires à base d'extrait aqueux sont vendus aux USA comme stimulant de l'immunité, antiviral, antiinflammatoire, arthrosique et antiallergique.

Quelques cas d'effets indésirables sont rapportés comme des troubles intestinaux ou une insuffisance rénale chez un patient atteint d'un lupus.

Les extraits de cette plante potentialisent les effets inhibiteurs sur le Cytochrome P450 de certains médicaments, des interactions médicamenteuses sont rapportées avec le diazépam, les anticoagulants et des modifications de la fréquence cardiaque et tension artérielle avec l'amiodarone, la digoxine et le vérapamil ont été notées. Concernant les effets inhibiteurs sur le Cytochrome P450, il est souligné que ce phénomène est retrouvé avec d'autres plantes et notamment des plantes alimentaires comme le jus de pamplemousse.

Des études cliniques chez l'homme ont montré des effets antirhumatismaux, des effets positifs sur des malades cancéreux, des effets chez des malades immunodéficients. Des études pharmacologiques ont mis en évidence des activités antiinflammatoires, antitumorales (en diminuant certaines tumeurs), antioxydantes, antivirales, antiestrogéniques et immunomodulatrices.

Les études de toxicité, génotoxicité et mutagénicité n'ont pas montré d'effets notables.

Il est mentionné que cette plante (racine, écorce, tige) est inscrite sur l'arrêté du 24 juin 2014 qui liste les plantes pouvant être utilisées dans les compléments alimentaires avec une mention sur les substances à surveiller dans cette plante qui sont les alcaloïdes.

Il est mentionné que les propriétés pharmacologiques sont variées mais qu'il n'a pas été établi de lien avec tel ou tel chémotype.

Cette plante est aussi à l'étude dans le Comité HMPC de l'EMA, mais à ce jour la monographie communautaire n'a pas encore été publiée.

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

Question posée par le secrétaire de séance sur laquelle les membres doivent voter : cette plante doit elle être inscrite sur une des listes des plantes médicinales de la Pharmacopée française ? Si oui, sur quelle liste doit être effectuée son inscription ?

Avis des membres du comité : *Uncaria tomentosa* (écorce de tige) doit être inscrite sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française du fait de ses utilisations médicinales et dans la mesure où aucune référence bibliographique ne mentionne que cette plante est toxique.

Vote : l'inscription d' *Uncaria tomentosa* (écorce de tige) sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée à l'unanimité des 12 membres présents sur les 14 membres nommés.

2.1.2 *Notopterygium incisum* (rhizome)

Le rapporteur et le co-rapporteur présentent le dossier de cette plante.

Plante chinoise à l'étude à la Pharmacopée européenne dans le groupe TCM (Plantes chinoises) dont le projet de monographie est paru dans le *Pharmeuropa* 23.4 (octobre 2011).

Lors du dernier groupe de travail TCM en janvier 2015, il a été décidé d'élaborer la monographie en impliquant non seulement *Notopterygium incisum* mais aussi *Notopterygium franchetii* (syn. *forbesii*). En effet, les deux espèces sont utilisées en Chine indifféremment. *N. franchetii* est souvent utilisé en mélange avec *N. incisum* en médecine traditionnelle chinoise. Ces plantes appartiennent à la famille des Apiaceae.

Il est donc décidé d'élaborer le dossier pour inscription sur la Liste des plantes médicinales en tenant compte des deux espèces *N. incisum* et *N. franchetii*.

Les noms scientifiques de ces deux plantes sont *Notopterygium incisum* C.T Ting ex H.T. Chang et *Notopterygium franchetii* H Boissieu (Syn. *Notopterygium forbesii* H. Boissieu). Leur nom chinois est Qiang Huo.

Ces plantes sont originaires de Chine. Maintenant, ces plantes sont cultivées. La partie utilisée est la partie souterraine (rhizome et racine). Une étude anatomique comparative ne montre pas de différenciation. Botaniquement, ces plantes sont proches des livèches et des angéliques. Aucune falsification avec d'autres plantes n'est connue.

Les constituants chimiques sont nombreux : coumarines et furocoumarines (nodakénine, notoptérol, impérorine, ombelliférone, bergaptène), dérivés polyacétyléniques (faltarindiol), acides et esters aromatiques (acide férulique), stérols, acides gras, sucres et huile essentielle (limonène, terpinén-4-ol).

En médecine traditionnelle chinoise, ces plantes sont utilisées indifféremment comme antirhumatismal et analgésique, contre les maux de tête avec rhume, les arthralgies, le mal de dos et le traitement des laryngites. Ces plantes sont utilisées seules ou dans des préparations avec d'autres plantes. La posologie est de 3 à 12 g par jour en décoction (dans 50 à 100 mL d'eau bouillante) pendant 20 minutes.

Il est à noter que la saveur forte peut provoquer des vomissements à une posologie supérieure à 12 g par jour et que les apiacées sont photosensibilisants. Le faltarindiol provoque des dermatites de contact.

Les études pharmacologiques sur les plantes ou sur certains de ces composants ont mis en évidence des activités antirhumatismales, antalgiques, antiarythmiques, sur le système nerveux central, sur certaines lignées cancéreuses, et antivirales. Aucune toxicité et génotoxicité n'a été mise en évidence. Cependant les furocoumarines sont photosensibilisantes et allergisantes. Il est aussi mentionné que le *Notopterygium* est un inhibiteur potentiel du Cytochrome P450 du fait de la présence d'ombelliférone. Concernant les effets inhibiteurs sur le Cytochrome P450, il est souligné que ce phénomène est retrouvé avec d'autres plantes et notamment des plantes alimentaires comme le jus de pamplemousse.

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

Question posée par le secrétaire de séance sur laquelle les membres doivent voter : cette plante doit elle être inscrite sur une des listes des plantes médicinales de la Pharmacopée française ? Si oui, sur quelle liste doit être effectuée son inscription ?

Avis des membres du comité : *Nototerygium* (racine et rhizome) doit être inscrite sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française du fait de ses utilisations médicinales et dans la mesure où aucune référence bibliographique ne mentionne que cette plante est toxique dans les conditions habituelles d'usages.

Vote : l'inscription de *Notopterygium incisum* et *Notopterygium franchetii* (racine et rhizome) sur la liste A est adoptée à l'unanimité des 12 membres présents sur les 14 membres nommés.

2.1.3 Programme de travail

Etat des lieux des demandes d'inscription sur la Liste des plantes médicinales de la Pharmacopée française :

Les dossiers des plantes suivantes seront examinés lors des prochaines réunions des CFP « plantes médicinales et huiles essentielles » dès que les rapports seront finalisés :

- *Coptis (chinensis, deltoïdea, teeta)* (rhizome)
- Brunelle commune (*Prunella vulgaris*) (épi fructifère)
- *Codonopsis (pilosula, tangshen)* (rhizome)
- *Evodia* (fruit)
- *Gastrodia elata* (rhizome)
- *Polygonum cuspidatum* (rhizome, racine)
- *Polygonum oreintale (Persicaria orientalis)* (fruit)
- *Uncaria rhyinchophylla* (rameau)
- *Pueraria Thomsonii* (racine)
- *Zanthoxylum bungeanum* (péricarpe)
- *Erythroxyllum laurifolium* (feuille)

Trois plantes de La Réunion sont ajoutées au programme de travail :

- *Leucas lavandulifolia* (feuille)
- *Olea lancea* (feuille)
- *Siegesbeckia orientalis* (feuille)

2.2 Pharmacopée européenne

La secrétaire de séance fait un retour de la 151^{ème} session de mars 2015 sur la réunion des présidents des groupes « plantes » de la Pharmacopée européenne concernant le point sur la problématique liée au développement d'un dosage pour les plantes, notamment chinoises.

En effet, les mélanges complexes de composants actifs et non-actifs, les taux faibles de composants toxiques, les difficultés pour obtenir des substances de référence et le coût de la mise au point des dosages rendent difficiles l'ajout de dosage dans certaines monographies de plantes.

En conséquence, le groupe TCM se propose d'élaborer un « concept paper » relatif à la nécessité d'avoir ou non un dosage sous forme d'arbre décisionnel. Ce « concept paper » sera examiné par les autres

groupes de phytochimie 13A et 13B puis proposé à la Commission Européenne de Pharmacopée pour permettre d'inclure des méthodes alternatives aux dosages ou de remplacer les dosages par des méthodes semi-quantitatives. Le CFP considère que le fait de ne pas avoir de dosage dans certaines monographies de plantes pourrait être admis au cas par cas mais ne doit pas devenir un principe pour une catégorie de plantes comme par exemple les plantes chinoises.

2.2.2 Nouvelles monographies (Enquête Pharmeduropa 27.1)

2.2.2.1 Acore (rhizome) pour décoction utilisée en MTC

Un premier projet de monographie a été publié dans le Pharmeduropa 22.1 de janvier 2010 et de nombreux commentaires ont été émis. Lors de l'examen de ces commentaires dans le groupe TCM, des modifications importantes ont été apportées au projet qui ont nécessité des analyses et des études complémentaires. Un nouveau projet est donc publié :

- le titre de la monographie indique dorénavant que cette plante ne doit pas être consommée directement mais après décoction,
- la rubrique production qui indiquait le mode de préparation a été supprimée,
- les identifications A et B ont été modifiées,
- des essais ont été ajoutés notamment un essai limite en β -asarone.

Des commentaires sont faits :

- le nom français est Acore vrai et non Acore,
- supprimer dans le titre la précision « pour décoction utilisée en MTC »,
- le préambule en italique rappelant que cette plante est destinée à une décoction et mentionnant le procédé de décoction et la posologie journalière de 115 μ g par jour en β -asarone devra être supprimé. Comme dans la monographie de l'Opium, il doit juste être mentionné que la drogue végétale ne doit pas être utilisée telle quelle. Mettre en préambule la phrase suivante : « Le rhizome d'Acore vrai n'est destiné qu'à servir de matière première dans la fabrication de préparations pharmaceutiques dont les décoctions. Il n'est pas délivré tel quel »,
- la rubrique Caractères avec l'odeur est à supprimer,
- concernant l'essai de β -asarone, une seule solution témoin pourrait être faite à la place des deux solutions témoins a et b,
- des remarques rédactionnelles sont faites sur l'identification B, l'identification C (résultats) et la conformité du système du dosage.

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

2.2.2.2 Gastrodia (rhizome)

Nouvelle monographie à l'étude dans le groupe TCM de la Pharmacopée européenne.

L'expert français a rédigé la partie identification botanique avec les dessins de la poudre de plante.

Une méthode CLHP a été mise au point avec un dosage de la gastrodine. Il est proposé une méthode d'identification par CCM Haute performance.

Des commentaires sont faits :

- la nécessité de l'identification C basée sur un trempage dans l'eau de la plante est à justifier puisqu'il y a déjà des identifications botaniques et une CCM Haute performance,
- des remarques rédactionnelles sont mentionnées sur l'identification B.

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

2.2.2.3 Polygonum orientale (fruit)

Nouvelle monographie à l'étude dans le groupe TCM de la Pharmacopée européenne.

L'expert autrichien de groupe TCM a rédigé la partie botanique et les dessins de la poudre de plante.

Il est proposé une méthode d'identification par CCM Haute performance.

La méthode de dosage a été vérifiée par le représentant chinois à la Pharmacopée européenne, il a été préféré un gradient de solvant plutôt qu'une élution isocratique car le temps d'élution était trop long.

Des commentaires sont faits :

- dans la définition, la précision du moment de la récolte est à supprimer. Mettre plutôt « fruit mûr séché... »,
- dans l'identification A, la référence à l'odeur « délicate » de la plante doit être supprimée.

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

2.2.2.4 Uncaria rhynchophylla (rameau) avec épines

Nouvelle monographie à l'étude dans le groupe TCM de la Pharmacopée européenne.

L'expert français a rédigé la partie botanique et les dessins de la poudre de plante.

Dans la Pharmacopée chinoise, plusieurs espèces sont décrites mais la Pharmacopée européenne s'est limitée à une seule espèce d'autant plus que la Pharmacopée chinoise va réviser cette monographie et séparer les espèces.

Il n'y a pas de dosage à la Pharmacopée chinoise : dans ce projet un dosage des alcaloïdes totaux exprimés en isorhynchophylline est proposé. Malgré tout, les matières extractibles ont été maintenues dans le projet de monographie.

Des commentaires sont faits :

- le titre est à modifier pour englober « rameau avec épines » dans la partie de plante,
- de même la définition est à modifier pour préciser que le rameau porte deux épines,
- du fait de l'existence d'un dosage, l'essai des matières extractibles pourrait être supprimé,
- des remarques rédactionnelles sont mentionnées sur l'identification A.

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

2.2.2.5 Euodia (fruit)

Nouvelle monographie à l'étude dans le groupe TCM de la Pharmacopée européenne.

L'expert français a rédigé la partie botanique et les dessins de la poudre de plante.

La monographie a été élaborée sur la plante non transformée.

Il est proposé une méthode d'identification par CCM Haute performance.

Les résultats analytiques et les spécifications retenues ont été établis sur une dizaine de lots.

Des commentaires sont faits :

- le titre est « EVODIA (FRUIT D') »,
- le nom scientifique est à modifier. D'après The Plant List, écrire « *Tetradium ruticarpum* (A.Juss.) T.G. Hartley (syn. *Evodia ruticarpa* (A.Juss) Hook. f. & Thomson),

- l'utilisation de l'acide sulfurique dans la détection pour l'identification C pourrait être remplacée par un autre type de réactif moins toxique,
- l'essai des cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique est à supprimer puisqu'il s'agit ici du fruit et non de la racine.

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

2.2.2.6 Sophora flavescens (racine)

Nouvelle monographie à l'étude dans le groupe TCM de la Pharmacopée européenne.

L'expert français a rédigé la partie botanique et les dessins de la poudre de plante.

Il est proposé une méthode d'identification par CCM Haute performance avec des témoins comme la brucine et la quinine qui sont des substances que l'on trouve facilement. Une décoction est nécessaire pour la préparation de la solution à examiner.

Concernant la CLHP, plusieurs colonnes ont été étudiées pour avoir une meilleure symétrie des pics et une bonne séparation et une colonne spécifique a été retenue pour doser la somme de la matrine et l'oxymatrine (le rapport entre des deux substances est de 1/10).

Des commentaires sont faits :

- la définition est modifiée : « Racine débarrassée des radicules et du collet, entière ou fragmentée, séchée de *Sophora Flavescens* Alt... »,
- des remarques rédactionnelles sont mentionnées en Identification A et Dosage,
- la formule de calcul est à modifier dans le dosage (0,50 au lieu de 0,51).

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

2.2.2.7 Gardenia jasminoides (fruit)

Un premier projet de monographie a été publié dans le Pharmeuropa 25.4 d'octobre 2013 et de nombreux commentaires ont été émis. Lors de l'examen de ces commentaires dans le groupe TCM, des modifications importantes ont été apportées au projet ;

- seule la plante traitée à la vapeur d'eau ou à l'eau bouillante est utilisée. Ainsi, la drogue végétale stabilisée est seule couverte par la monographie,
- les identifications A et B ont été revues et les dessins ajoutés,
- l'identification C a été adaptée à la plante stabilisée,
- des ajustements ont été mentionnés dans le dosage par CLHP et la nature de la phase stationnaire a été précisée. Les pics doivent être identifiés par les solutions témoins a) et b) qui utilisent une SCR et un ERV.

Des commentaires sont faits :

- le nom français est Jasmin du Cap,
- la définition est à modifier pour supprimer les termes « fructifère » et « soigneusement »,
- des remarques rédactionnelles sont mentionnées en Identifications A et C.

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

2.2.2.8 Codonopsis (racine)

Nouvelle monographie à l'étude dans le groupe TCM de la Pharmacopée européenne.

L'expert français a rédigé la partie botanique et les dessins de la poudre de plante. Pour l'identification B, comme la drogue contient de l'amidon et de l'inuline, il a été proposé d'utiliser l'acide lactique.

Il a été tenté de mettre au point un dosage mais celui-ci utilisait un marqueur considéré comme psychotrope et stupéfiant, il est donc peu disponible, cher et instable. Aucune autre méthode n'a été étudiée. Ainsi, seules les matières extractibles sont proposées.

Concernant l'identification C par CCM HP, la même méthode est proposée pour *Codonopsis* et *Platycodon* aussi à l'étude dans le groupe TCM car il est difficile de distinguer les deux plantes. Pour la préparation de la solution à examiner, une extraction sur cartouche est développée pour permettre d'identifier clairement les deux plantes.

Des commentaires sont faits :

- le nom scientifique est à modifier, d'après The Plant List, il s'agit de *Codonopsis pilosula* ssp. *tangshen* (Oliv.) (syn. *Codonopsis tangshen* Oliv.),
- la méthode CCM HP de l'identification C pourra être reprise dans la rubrique Essai pour rechercher une falsification avec le genre *Platycodon* puisque la même CCM HP est utilisée dans la monographie à l'étude du *Platycodon*,
- des remarques rédactionnelles sont mentionnées en Identification A.

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

2.2.2.9 Pivoine (racine blanche)

Les deux projets de monographies suivants (Pivoine blanche et Pivoine rouge) ont déjà été publiés dans *Pharmeuropa* 23.1 (janvier 2011).

Les mêmes modifications ont été apportées aux deux projets.

- Définition modifiée pour couvrir aussi la plante fragmentée.
- Identifications A et B modifiées en conséquence et le dessin de la poudre ajouté.
- CCM HP des deux pivoines ont été modifiées avec les mêmes marqueurs et ont été harmonisées.
- Dosage amélioré avec utilisation d'une SCR de la paéniflorine. Ce dosage reprend celui de la Pharmacopée britannique.

Des commentaires sont faits :

- la définition est à modifier comme suit : « Racine raclée, débarrassée du rhizome et des radicelles, traitée à l'eau bouillante, entière ou fragmentée et séchée de *Paeonia lactiflora* Pall.... »,
- des remarques rédactionnelles sont mentionnées en Identification C.

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

2.2.2.10 Pivoine (racine rouge)

Des commentaires sont faits :

- la définition est à modifier comme suit : « Racine entière ou fragmentée, débarrassée du rhizome et des radicelles et séchée de *Paeonia lactiflora* Pall.... »,
- des remarques rédactionnelles sont mentionnées en Identification C.

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

2.2.2.11 Polygonum cuspidatum (rhizome et racine)

Nouvelle monographie à l'étude dans le groupe TCM de la Pharmacopée européenne.

L'expert français a rédigé la partie botanique et les dessins de la poudre de plante.

Concernant la CCM HP, le resvératrol est un témoin intéressant car il permet de différencier cette plante des autres espèces de Fallopi. Deux dosages ont été retenus comme à la Pharmacopée chinoise. Il n'a pas été possible d'avoir une seule méthode pour doser les deux substances : polydatine et émodine.

Des commentaires sont faits :

- le nom scientifique est à modifier. D'après The Plant List, il s'agit de « *Reynoutria japonica* Houtt. (syn. *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.) »,
- la formule de calcul du dosage de l'émodine est fautive ; remplacer le facteur 4 par 2,
- des remarques rédactionnelles sont mentionnées dans la teneur, le dosage et les réactifs.

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

2.2.2.12 Zanthoxylum bungeanum (péricarpe)

Nouvelle monographie à l'étude dans le groupe TCM de la Pharmacopée européenne.

La partie de plante a été confirmée sur plusieurs échantillons car certains échantillons contenaient des graines, les éléments étrangers mentionne une limite de 5% pour les graines. Les dessins de la poudre seront faits plus tard lors d'une prochaine révision. Une seule espèce est conservée alors que la Pharmacopée chinoise mentionne deux espèces dans la même monographie (*Z. schinifolium*) alors que les noms chinois sont différents.

Il est proposé une méthode d'identification par CCM Haute performance.

Le dosage est une teneur en huile essentielle comme dans la Pharmacopée chinoise.

Il est précisé par un des participants du Comité que cette plante contient un composé caractéristique qui est un alkylamide, l'hydroxysanshool. Cependant, ce composé est extrêmement instable et fragile pour être utilisé comme témoin ou pour être dosé.

Le commentaire suivant est fait :

- l'essai des cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique est à supprimer puisqu'il s'agit ici du péricarpe et non de la racine.

Ce commentaire sera envoyé à l'EDQM.

2.2.2.13 Chromatographie sur couche mince haute performance (2.8.25)

Ce nouveau chapitre général porte sur l'utilisation de la chromatographie sur couche mince haute performance (CCMHP) aux fins de l'analyse qualitative des drogues végétales et préparations à base de drogues végétales. Pour une meilleure reproductibilité des méthodes utilisées dans les monographies, ce chapitre décrit l'équipement ainsi que le mode opératoire qui doivent être utilisés (sauf indication contraire dans les monographies spécifiques).

Les points suivants sont à noter :

- l'utilisation d'un marqueur d'intensité (= une des substances contenue dans la solution témoin). La solution témoin et une dilution au ¼ de cette solution témoin avec le même solvant permettent de définir par une évaluation visuelle l'intensité des bandes des chromatogrammes qui va d'intense à très faible,
- la préparation d'une solution pour le contrôle de la conformité du système : cet essai repose sur la séparation de 2 substances présentant des facteurs de retardement voisins mais à peine séparables dans les conditions chromatographiques spécifiées.

Un participant ayant participé aux travaux de l'EDQM explique la démarche ayant amené au choix des plaques avec ou sans indicateur de fluorescence. Selon les plaques et l'indicateur utilisés, certaines parties du chromatogramme (tiers inférieur, médian ou supérieur) sont « écrasés » et les bandes beaucoup moins visibles. Pour les 6 monographies qui seront étudiées lors de cette réunion, c'est l'association plaque de verre + indicateur de fluorescence F254 qui donne les meilleurs résultats chromatographiques.

Une description trop précise en terme d'intensité des bandes (très faible, faible, intense, très intense) pourrait amener à des non-conformités : certains participants s'inquiètent de la diversité des profils chromatographiques qui pourraient être obtenus du fait de la variabilité des constituants des drogues végétales. Dans les 6 monographies qui suivent à l'ordre du jour, il sera nécessaire de supprimer certaines bandes qui n'apparaissent pas dans tous les lots. Cette monographie générale ayant été rédigée à partir d'essais effectués sur les drogues végétales à flavonoïdes, les résultats seront-ils aussi reproductibles pour les drogues végétales à alcaloïdes par exemple ?.

Plusieurs participants font remarquer que ce chapitre général donne trop de détail correspondant à un équipement particulier.

Des commentaires sont faits :

- le titre est à modifier : « chromatographie sur couche mince haute performance **des drogues végétales** »,

Paragraphe introductif :

- ne pas préciser l'utilisation d'un indicateur de fluorescence (F254) car la nature de la plaque est toujours indiquée dans les monographies spécifiques. De plus, l'indicateur de fluorescence (F254) ne sera peut-être pas utilisé pour des drogues végétales autres que les flavonoïdes.

EQUIPEMENT - NOTE :

- supprimer la phrase « aux critères généraux de conformité du système (~~développement des bandes perpendiculairement au bord inférieur de la plaque, front de solvant parallèle au bord supérieur de la plaque~~). » qui fait partie des bonnes pratiques.

MODE OPERATOIRE :

Préparation de la solution à examiner :

Cette description n'a pas d'intérêt dans la mesure où elle est reprise stricto sensu à chaque fois dans les monographies spécifiques. Indiquer uniquement « La solution à examiner est préparée comme indiquée dans la monographie spécifique ».

La seule indication d'un traitement aux ultrasons pendant 15 minutes n'est pas suffisante. En effet le traitement aux ultrasons dépend également de la taille de la cuve utilisée et de la température mise en œuvre, tous ces paramètres influents sur la dégradation des composés de la drogue végétale. Indiquer « traitez aux ultrasons dans une cuve adaptée pendant un temps et une température déterminée ».

Préparation des solutions témoins :

Cette description n'a pas d'intérêt dans la mesure où elle est reprise stricto sensu à chaque fois dans les monographies spécifiques. Indiquer : « Les solutions témoins sont préparées comme décrit dans les monographies spécifiques. Préparez également une dilution au ¼ de cette solution témoin avec le même solvant, qui sera utilisée comme témoin d'intensité (solution témoin diluée). »

Dépôt des échantillons et configuration de la plaque :

Remplacer « à une distance de 8 mm **appropriée** du bord inférieur de la plaque. »

Supprimer : « Sur une plaque standard, les dépôts s'effectuent sur 15 pistes au maximum. Si l'on n'utilise pas de système électronique de détection du front de solvant, la longueur de développement est marquée au crayon sur la plaque près du bord droit ou gauche » qui fait partie des bonnes pratiques.

Conditionnement de la plaque :

Modifier « à une humidité relative de 33 pour cent » par « à une humidité relative de **35 ± 3** pour cent », un laboratoire a atteint en moyenne 38 pour cent en humidité relative lors de la réalisation de la CCMHP.

Visualisation :

Remplacer : « à une vitesse de 5 mm/s et avec un temps de séjour généralement de 1 s » par « à une vitesse et un temps de séjour définis ». Les temps donnés ne sont pas ceux utilisés par tous les utilisateurs.

Des commentaires rédactionnels sont faits sur le marqueur d'intensité, la visualisation et l'essai de conformité spécifique du système.

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

2.2.3 Révisions de monographies (Enquête Pharmeuropa 27.1)

Il est rappelé que pour toutes les monographies suivantes le tableau avec les lettres qui indiquent les positions des bandes et le chromatogramme ne seront pas publiés dans la Pharmacopée européenne.

Pour toutes monographies concernées, les bandes de fluorescence de la chlorophylle ne doivent pas être décrites car elles ne sont pas une caractéristique qualitative de la drogue végétale.

2.2.3.1 Millepertuis

La modification apportée à la monographie est la suivante :

IDENTIFICATION C : la chromatographie sur couche mince a été remplacée par une CCMHP.

La solution témoin (c) qui contient de l'acide chlorogénique et de l'hypéroside est utilisée pour la conformité du système.

Le marqueur d'intensité est l'hypéroside. Les solutions témoins (a) et (b) vont permettre de définir l'intensité des bandes.

Le commentaire suivant est fait :

La bande [j] doit être supprimée du chromatogramme étant donné qu'elle n'apparaît pas dans tous les lots. Ce commentaire sera envoyé à l'EDQM.

2.2.3.2. Millepertuis (extrait sec quantifié de)

La modification apportée à la monographie est la suivante :

IDENTIFICATION : la chromatographie sur couche mince a été remplacée par une CCMHP.

La CCMHP est la même que celle du Millepertuis (point 2.2.3.1).

Le commentaire suivant est fait :

Chromatogramme : remplacer « une bande de faible fluorescence **intensité**... »

Ce commentaire sera envoyé à l'EDQM.

2.2.3.3 Bouleau (feuille de)

Les modifications apportées à la monographie sont les suivantes :

IDENTIFICATION C : la chromatographie sur couche mince a été remplacée par une CCMHP.

Le commentaire suivant est fait :

Supprimez la bande [h] qui n'apparaît pas dans tous les lots contrôlés.

Ce commentaire sera envoyé à l'EDQM.

2.2.3.4 Camomille romaine (fleur de)

Les modifications apportées à la monographie sont les suivantes :

IDENTIFICATION B : le dessin de la poudre a été ajouté et le texte de l'identification B a été mis à jour afin de renvoyer à ce dessin.

IDENTIFICATION C : la chromatographie sur couche mince a été remplacée par une CCMHP.

La solution témoin (c) qui contient de l'acide chlorogénique et de l'hypéroside est utilisée pour la conformité du système.

Le marqueur d'intensité est l'acide chlorogénique. Les solutions témoins (a) et (b) vont permettre de définir l'intensité des bandes.

Des commentaires sont faits :

- identification C - Chromatogramme : la bande [g] est une bande très faible. Modifier dans le chromatogramme « Une bande de fluorescence jaune-brun ou orange, pouvant être **très** faible. »,
- des remarques rédactionnelles sont faites sur la Définition et l'Identification B.

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

2.2.3.5 Passiflore

Les modifications apportées à la monographie sont les suivantes :

IDENTIFICATION B : le dessin de la poudre a été ajouté et le texte de l'identification B a été mis à jour afin de renvoyer à ce dessin.

IDENTIFICATION C : la chromatographie sur couche mince a été remplacée par une CCMHP.

DOSAGE : le dosage photométrique utilisant de l'acide borique (réglementation REACH) a été remplacé par un dosage par chromatographie liquide reposant sur la quantification de l'isovitexine.

Des commentaires sont faits :

Définition :

Modifier : Parties aériennes séchées, fragmentées ou divisées, de **Passiflora edulis Sims (syn. P. incarnata L.)**.

Identification C - Conformité du système : remplacer : solution témoin (b) par **solution témoin (a)**. Le chromatogramme présente dans son tiers inférieur **médian** 2 bandes distinctes... ».

Dosage - Chromatographie liquide :

Un participant précise que pour la Passiflore, il existe une variabilité phytochimique importante des plantes dus aux nombreux chémotypes. Pour le moment, une teneur supérieure à 0,4 pour cent

d'isovitexine est trouvée pour les sources européennes actuellement utilisées. Si des sources hors Europe devaient être utilisées, la teneur en isovitexine pourrait être très difficile à tenir.

L'essai Autres espèces de Passiflora sur Chromatographie sur couche mince a été supprimé : comment évalue-t-on dorénavant une falsification éventuelle de la Passiflore avec *P. coerulea* et *P. edulis* ? La nouvelle CCMHP proposée a elle été testée avec *P. coerulea* et *P. edulis* ?

Chromatographie liquide : remplacer « m_2 = masse d'*isovitexine* SCR utilisée pour préparer la **solution témoin (a)** » par « m_2 = masse d'*isovitexine* SCR utilisée pour préparer la **solution A** ».

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

2.2.3.6 Passiflore (extrait sec de)

Les modifications apportées à la monographie sont les suivantes :

IDENTIFICATION: la chromatographie sur couche mince a été remplacée par une CCMHP.

PERTE A LA DESSICCATION : l'essai est remplacé par une teneur en eau.

DOSAGE : le dosage photométrique utilisant de l'acide borique (réglementation REACH) a été remplacé par un dosage par chromatographie liquide reposant sur la quantification de l'isovitexine.

CCMHP :

*Conformité du système : remplacer : solution témoin (b) par **solution témoin (a)**. Le chromatogramme présente dans son tiers inférieur **médian** 2 bandes distinctes... ».*

Chromatographie liquide : remplacer « m_2 = masse d'*isovitexine* SCR utilisée pour préparer la **solution témoin (a)** » par « m_2 = masse d'*isovitexine* SCR utilisée pour préparer la **solution A** ».

2.3 Programme de travail (substances d'origine végétale de la Pharmacopée française)

L'huile essentielle de cyprès est au programme de travail de la Pharmacopée européenne depuis le 25 mars 2015. La monographie de la Pharmacopée française est conservée et sera supprimée de la Pharmacopée française lorsqu'elle sera publiée dans la Pharmacopée européenne.

2 nouvelles plantes ultramarines (originaires de La Réunion) sont ajoutées au programme de travail afin d'élaborer des monographies :

Hypericum lanceolatum* Lam. ssp. *Lanceolatum (sommité fleurie)

***Aphloia theiformis* (Vahl) Benn.** (feuille)

Ces deux plantes sont déjà inscrites sur la Liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française.

La séance est levée à 16h30.

Les prochains comités Français « Plantes médicinales et huiles essentielles » se tiendront le mardi 30 juin 2015 et le mardi 13 octobre 2015.

La Chef du pôle standardisation, pharmacopée, normalisation
Direction des contrôles


Marie-Lise MIGUERES