

Numero unique de document : CP022014033
Date document : 4 07 2014
Direction : Direction des Contrôles
Pôle : Standardisation Pharmacopée Normalisation
Personne en charge : Marie-Lise MIGUERES

Comité français de la Pharmacopée « Plantes médicinales et huiles essentielles » – CP022014033

CP02 Séance n° 3 du 1^{er} juillet 2014 en salle **A012**

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
François	BAILLEUL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Yann	BARGUIL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/> (par téléphone le matin)	<input type="checkbox"/>
Denis	BELLENOT	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michèle	BRUM-BOUSQUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elise	CARENINI	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Daniel	CHARLOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elisabeth	DADOLE	Partie-prenante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fatiha	EL BABILI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Sandrine	COUE	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/> (l'après- midi)	<input type="checkbox"/>
Ghislaine	GRIFFON	Représentant de l'ANSM	<input checked="" type="checkbox"/> l'après- midi)	<input type="checkbox"/>
An	LE	Représentant de l'ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Lise	MIGUERES	Représentant de l'ANSM/Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants		Statut	Présent	Absent /excusé
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Points	Sujets abordés
10 h00	Début de la séance.
1	Introduction
1.1	Adoption de l'ordre du jour
1.2	Adoption du compte rendu du Comité Français de la Pharmacopée CP022014023 du 31/03/2014
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	Dioscorea oppositifolia (rhizome)
2.1.2	Anemarrhena asphodeloides (rhizome)
2.1.3	Gardenia jasminoides (fruit)
2.1.4	Abelmoschus manihot (fleur)
2.1.5	Siparuna Guianensis (feuille)
2.1.6	Serratula coronata (partie aérienne)
2.1.7	Phyllanthus casticum (feuille, écorce)
2.1.8	Syzygium cumini (feuille, graine)
2.1.9	Etat des lieux
2.2	Révisions de monographies à la Pharmacopée européenne (Enquête Pharmeuropa 26.2)
2.2.1	Boldo (feuille de)
2.2.2	Boldo (feuille de), extrait sec de
2.2.3	Cascara (extrait sec titré de)
3	Programme de travail (substances d'origine végétale de la Pharmacopée française)
3.1	Révisions et suppressions de monographies françaises
3.2	Huile essentielle de Bergamote
17h00	Fin de la séance

1 - Introduction

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

Il est précisé que le point 2.1.2 de l'ordre du jour porte sur le rhizome et non pas la fleur de *Anemarrhena asphodeloides* et que le point 2.1.7 porte aussi sur l'écorce de *Phyllanthus casticum*.

Il est rappelé que la séance fait l'objet d'un enregistrement audio. Monsieur Barguil suivra la séance par téléphone.

1.2 Adoption du compte rendu du Comité Français de la Pharmacopée CP022014023 du 31/03/2014

Le compte rendu du Comité Français de la Pharmacopée CP022014023 du 31/03/2014 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

En préambule, un point est fait sur la monographie générale « Extraits » en cours de révision et qui vient d'être adoptée à la commission européenne de Pharmacopée de juin 2014. Une des modifications importantes était la proposition de suppression de l'essai 2-propanol dans les sections extraits fluides et teintures. Cette demande a été faite par la délégation allemande qui considère que le risque de présence de 2-propanol est inexistant depuis que l'utilisation de matières premières (et notamment de l'éthanol) conformes aux exigences de la Pharmacopée est requise. La délégation française souhaite maintenir cet essai pour couvrir les extraits et teintures fabriqués dans les pays où la réglementation sur l'alcool est moins restrictive.

Ainsi, la recherche du 2-propanol a été maintenue dans la rubrique Production des extraits fluides (lorsque ceux-ci contiennent de l'éthanol) et des teintures avec une limite maximale de 0,05 pour cent V/V. La proposition de modification sur les teintures mères homéopathiques a été aussi retirée.

Gestion des conflits d'intérêts

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

Déclaration des conflits d'intérêts par rapport aux points à l'ordre du jour	
Point 2.2.1 Boldo (feuille)	Monsieur GUEDON, Monsieur SEIGNEURET, Madame URIZZI, Monsieur SAPERAS
Point 2.2.2 : Boldo (feuille) extrait sec de	Monsieur SEIGNEURET, Madame URIZZI, Monsieur SAPERAS
Point 3.2. : Huile essentielle de Bergamote	Madame CARENINI, Madame DADOLE, Madame LAVOINE, Monsieur SAPERAS

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

2.1.1 Dioscorea oppositifolia (rhizome)

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

Plante chinoise dont la monographie a été publiée dans l'addendum 8.1 (avril 2014) de la Pharmacopée européenne.

Le nom scientifique est *Dioscorea oppositifolia* (L.) (syn. *Dioscorea opposita* Thunb.). Cette plante appartient à la famille des dioscoreaceae. Elle est originaire du sud-est de l'Asie. Son nom est igname de Chine en français. La partie utilisée est le rhizome.

Les principaux constituants chimiques sont l'amidon et les saponosides (diosgénine à 0,0016%).

Les saponosides notamment la diosgénine sont des substances très étudiées auxquelles on attribue de nombreuses activités : anti-inflammatoire, cytotoxiques sur certaines lignées cellulaires, anti-âge et thyroïdienne.

Aucune toxicité n'a été mise en évidence.

L'usage en médecine traditionnelle chinoise est très ancien : diurétique, arthralgies, maladies des os. Cette plante a un usage alimentaire important. De nombreux compléments alimentaires revendiquent des activités dans le traitement de la ménopause, des propriétés antiinflammatoires et antispasmodiques. Compte tenu de la structure de la diosgénine (précurseur des dérivés stéroïdiens), il pourrait lui être attribuée une activité estrogène-like ou progestérone-like mais aucune étude ne l'a démontrée. Certaines publications mentionnent la présence d'alcaloïdes (dans les ignames sauvages) mais aucune donnée complémentaire n'est retrouvée et les teneurs ne sont pas précisées. Une autre *Dioscorea* est à l'étude dans le groupe TCM de la Pharmacopée européenne. Il s'agit de *Dioscorea nipponica* qui contient des teneurs plus importantes en diosgénine. Des confusions pourraient être possibles entre les deux espèces car botaniquement ces deux plantes sont similaires. Il est rappelé que l'Anses a émis un avis sur des compléments alimentaires à base d'extraits alcooliques d'igname qui ont entraîné des hépatotoxicités. Il est souligné dans cet avis que ce type de préparation (extraits alcooliques) est très éloigné de la tradition de consommation du tubercule et qu'il existe de très nombreuses espèces de *Dioscorea*. La plante *Dioscorea oppositifolia* ne présente pas de danger en elle-même lorsqu'elle est utilisée selon la tradition mais les confusions avec d'autres *Dioscorea* pourraient poser des problèmes.

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 : Vu ses utilisations médicinales et vu son absence de toxicité, *Dioscorea oppositifolia* (rhizome) doit être inscrit sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française.

Vote : l'inscription de *Dioscorea oppositifolia* (rhizome) sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée par 12 membres présents et une abstention sur les 14 membres nommés.

2.1.2 *Anemarrhena asphodeloides* (rhizome)

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

Plante chinoise dont le projet de monographie a été publié dans le *Pharmeuropa* 25.3 (juillet 2013).

Le nom scientifique est *Anemarrhena asphodeloides* Bge. (syn. *Terauchia anamarrhenifolia* Nakai) de la famille des Liliaceae. Cette plante est originaire de la région du Hu Bai en Chine.

L'usage en médecine traditionnelle chinoise est très ancien et est indiqué dans certaines maladies fébriles, en cas de polyurie, polydypsie, dans certaines toux et dans les bouffées de chaleur. Elle est le plus souvent utilisée en association avec d'autres plantes dans des formulations thérapeutiques.

La partie utilisée est le rhizome séché qui peut se présenter sous plusieurs formes : brute (Mao Zhi Mu) ou pelée (Mao Mu Rou).

Il n'y a pas de falsification connue et décrite.

Les constituants chimiques sont les saponines (sarsapogénine de nature stéroïdique), les norlignanes, les glycanes (polysaccharides) et les glucoxanthes.

Des études phytochimiques et pharmacologiques sur les principaux composés ont montré des activités intéressantes : timosaponines, mangiférine, niasol, sarsapogénine. Ont été mises en évidence des

activités hypoglycémiantes, sur la mémoire, anti-inflammatoire, hormonale, antidépressive, sur certaines cellules cancéreuses.

Aucune étude de toxicité à long terme ou chronique n'a été retrouvée.

Aucun effet génotoxique n'a été rapporté. Aucun effet indésirable n'a été identifié.

L'activité hypoglycémiantes et l'effet estrogène-like doit inciter à la prudence. L'activité apoptique sur des cellules cancéreuses doit interdire son emploi chez les personnes atteintes de cancer.

Aucun usage alimentaire de cette plante.

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 : Vu ses utilisations médicinales et vu son absence de toxicité, *Anemarrhena asphodeloides* (rhizome) doit être inscrit sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française.

Vote : l'inscription de *Anemarrhena asphodeloides* (rhizome) sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée à l'unanimité des 13 membres présents sur les 14 membres nommés.

2.1.3 *Gardenia jasminoides* (fruit)

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

Plante chinoise dont le projet de monographie a été publié dans le *Pharmeuropa* 25.4 (octobre 2013).

Le nom scientifique est *Gardenia jasminoides* J. Ellis de la famille des Rubiaceae. Il existe de nombreuses synonymies. Cette plante est originaire d'Asie et est le plus souvent retrouvée à l'état sauvage au Vietnam, au sud de la Chine, à Taiwan, au Japon, au Myanmar et en Inde. Cette plante est présente dans la culture chinoise depuis des millénaires. Le nom chinois Mu Dan est aussi le nom chinois de *Paeonia suffruticosa*. En français, son nom est jasmin du Cap. La partie utilisée est le fruit.

Les constituants chimiques principaux sont des iridoïdes, des caroténoïdes, une saponine stéroïdique et des dérivés de l'acide chlorogénique.

L'usage en médecine traditionnelle chinoise est très ancien et est indiqué dans certaines maladies fébriles, la jaunisse avec fièvre, les épistaxis et hématuries, les furoncles et abcès.

Des études pharmacologiques ont été menées sur la plante et sur des composés de cette plante et ont permis de mettre en évidence des propriétés diverses : hépatoprotectrice, anti-inflammatoire, anti-angiogénique, antithrombotique, antibactérienne, hypolipémiantes et antidépressive.

Une toxicité hépatique aiguë a été montrée pour un iridoïde du *Gardenia*, le géniposide mais à des doses très importantes.

Aucune toxicité chronique et aucune génotoxicité n'ont été mises en évidence.

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 : Vu ses utilisations médicinales et vu son absence de toxicité dans les conditions habituelles d'emploi, *Gardenia jasminoides* (fruit) doit être inscrit sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française.

Vote : l'inscription de *Gardenia jasminoides* (fruit) sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée par 12 membres présents et deux abstentions sur les 14 membres nommés.

2.1.4 *Abelmoschus manihot* (fleur)

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

Plante chinoise dont la monographie est à l'étude dans le groupe TCM (Traditional Chinese Medicines) de la Pharmacopée européenne. L'expert français représentant de l'ANSM du groupe TCM est rapporteur pour le projet européen de monographie.

Le nom scientifique est *Abelmoschus manihot* (L.) Medik. de la famille des Malvaceae. La plante est originaire du sud de la Chine, du Népal et de l'Inde. La partie utilisée est la fleur qui est récoltée de juillet à octobre puis séchée au soleil.

Les flavonoïdes sont les constituants majeurs de cette plante : le quercétine-3-O-robinobioside, l'hypérine, l'hyperoside, l'isoquercétrine, l'hibifoline, la myricétine, le quercétine-3'-O-glucoside et la quercétine.

Des données expérimentales *in vivo* et *in vitro* ont montré des activités hépatoprotectrices, un effet protecteur contre la dépression post-AVC, un effet cardioprotecteur et effet bénéfique dans l'insuffisance rénale chronique avec diminution de la réponse inflammatoire et de la fibrose en résultant. Des symptômes sont améliorés chez des patients atteints de néphropathie chronique. Des études sur des composés de la plante (quercétine, myricétine, hibifoline et hypérine) pourraient expliquer certains de ces effets.

L'usage en médecine traditionnelle chinoise est très ancien et est indiqué dans certaines maladies : ictère, hépatite, difficulté d'uriner, hématurie, ulcère des muqueuses, brûlure, maladie chronique du rein.

Aucune toxicité aiguë n'est mise en évidence.

La quercétine, flavonoïde majeur des légumes et des fruits, serait un produit potentiellement génotoxique (test d'Ames positif). Cependant, des études récentes *in vitro* montrent au contraire que la quercétine est protectrice contre les génotoxiques et peut donc être considérée comme antimutagénique. La plupart des résultats des études *in vivo* montrent que la quercétine n'est pas cancérogène. Aux Etats-unis et en Europe, les suppléments de quercétine sont disponibles dans le commerce et les effets bénéfiques ont été rapportés dans les essais cliniques. Après administration orale, l'aglycone montre une très faible biodisponibilité, ce qui limite d'autant plus les risques de toxicité de la quercétine.

Il est précisé que l'effet inhibiteur des flavonoïdes de l'*Abelmoschus* a été étudié sur la glycoprotéine P et le cytochrome P 450. Il pourrait donc exister des mécanismes d'interaction avec certains médicaments (comme le millepertuis).

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 : Vu ses utilisations médicinales et vu qu'aucune référence bibliographique ne mentionne que cette plante est toxique, *Abelmoschus manihot* (fleur) doit être inscrit sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française.

Vote : l'inscription de *Abelmoschus manihot* (fleur) sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée à l'unanimité des 13 membres présents sur les 14 membres nommés.

2.1.5 *Siparuna guianensis* (feuille)

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

Ce dossier a été élaboré par l'association Gadepam, association pour l'étude et le développement des plantes aromatiques et médicinales en Guyane.

Le nom scientifique est *Siparuna guianensis* Aubl. Il existe de nombreuses synonymies. En créole, le nom vernaculaire est Vénééré. Elle appartient à la famille des Siparunaceae. La partie utilisée en Guyane est la feuille. On retrouve cette plante en Guyane française, au Surinam, en Guyana, Brésil, Bolivie, Paraguay, Venezuela et Colombie.

Cette plante est largement utilisée en médecine traditionnelle en Guyane en bain ou par voie orale, contre la fièvre. En usage externe (bains, cataplasme), elle est réputée vulnéraire, anti-inflammatoire et facilite les accouchements. Par voie orale en infusion ou décoction, elle est utilisée pour ses propriétés ocytocique et hypotensive.

On retrouve parmi les constituants chimiques, une huile essentielle de composition variable, riche en dérivés sesquiterpéniques, des flavonoïdes et des alcaloïdes aporphiniques de teneur non précisée (liriodénine, bulbocapnine,...).

Une étude pharmacologique *in vivo* chez le rat a montré un effet cicatrisant de l'extrait hydro-alcoolique. *In vitro*, une activité antitrypomastigote et une activité cytostatique sur des lignées tumorales en culture ont été mises en évidence.

Aucune mutagenicité n'est rapportée sur un extrait hydroéthanolique.

Des effets clastogènes ont été rapportés pour certains alcaloïdes aporphiniques et en particulier la liriodénine. La liriodénine est également un antagoniste des récepteurs muscariniques avec d'éventuels effets secondaires sur le système musculaire lisse et le système cardiovasculaire.

Il est souligné qu'aucun signalement de toxicité particulière n'est rapporté mais la présence de ces alcaloïdes appelle à la prudence quant à l'utilisation de cette plante par voie orale.

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 : Vu la présence d'alcaloïdes aporphiniques qui peuvent présenter un risque pour la sécurité d'emploi par voie orale et vu l'utilisation traditionnelle de cette plante en usage

externe, *Siparuna guianensis* (feuille) doit être inscrit sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française mais en usage externe exclusivement

Vote : l'inscription de *Siparuna guianensis* (feuille) sur la liste A en usage externe des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée par 12 membres présents et une abstention sur les 14 membres nommés.

2.1.6 *Serratula coronata* (partie aérienne)

Cette plante a déjà été examinée lors de la séance du CFP du 31 mars 2014.

Un représentant de l'ANSM présente les données complémentaires suivantes.

Cette plante est à l'étude dans le groupe 13B de la Pharmacopée européenne. Cette plante a été proposée par la délégation du Kazakhstan car elle est utilisée dans leur pays. Lors du dernier CFP, un sursis à statuer a été décidé dans l'attente de clarifications sur plusieurs points :

- L'usage traditionnel exact de cette plante
- L'activité des ecdystéroïdes

L'usage traditionnel de cette plante est précisé dans un document européen du groupe 13B de la DEQM mentionnant que cette plante est astringente, cholagogue, antiémétique, fébrifuge antiinflammatoire et calmante. Ce document précise que c'est une plante adaptogène qui permet d'aider aux rétablissements de l'organisme après des traumatismes, opérations, brûlures et maladies chroniques. Les extraits de cette plante auraient des activités comparables à la métandrosténolone. Les ecdystéroïdes (2 à 3 % dans les parties aériennes) sont des hormones de type stéroïde qui ont montré chez l'animal un certain nombre d'effets biologiques, notamment anabolisantes. On leur attribue une activité anabolique non associée à un effet androgénique. Un produit à base d'extrait de plante, Ecdyphyt 0,24 g en comprimé est utilisé au Kazakhstan comme adaptogène et anabolisant.

Compte tenu des effets probables des ecdystéroïdes sur des récepteurs nucléaires qui peuvent entraîner des effets oestrogéniques et des perturbations endocriniennes et qui peuvent avoir des conséquences sur certaines fonctions physiologiques, il est proposé d'inscrire cette plante sur la liste B.

Il est souligné que ces produits sont des produits dopants qui peuvent donc avoir des conséquences graves pour ceux qui les utilisent.

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 : Vu son usage en médecine traditionnelle et vu les effets hormonaux et anabolisants des préparations à base de cette plante qui peuvent avoir des conséquences graves pour la santé, *Serratula coronata* (partie aérienne) doit être inscrit sur la liste B des plantes médicinales de la Pharmacopée française.

Vote : l'inscription de *Serratula coronata* (partie aérienne) sur la liste B des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée par 11 membres présents et deux abstentions sur les 14 membres nommés.

2.1.7 *Phyllanthus casticum* (feuille et écorce)

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

La demande initiale portait sur la feuille. Mais, d'après le dossier versé, il semble que c'est l'écorce qui soit utilisée traditionnellement sur l'île de La Réunion et non la feuille.

Le dossier est donc étayé sur ce point et montre que l'écorce est utilisée pour ses propriétés antidiarrhéique et antidysentérique et aussi en gargarisme contre les angines. Cette plante est utilisée depuis plus de deux siècles à La Réunion. Aucune donnée de toxicité n'est répertoriée. Il est rappelé que cette plante contient des saponosides et des tanins catéchiques. Il est donc proposé de ne pas inscrire la feuille peu utilisée à La Réunion mais d'inscrire l'écorce de cette plante.

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 : Vu ses utilisations médicinales et vu son absence de toxicité, *Phyllanthus casticum* (écorce) doit être inscrit sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française.

Vote : l'inscription de *Phyllanthus casticum* (écorce) sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée à l'unanimité des 13 membres présents sur les 14 membres nommés.

2.1.8 *Syzygium cumini* (feuille, graine)

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

La demande initiale portait sur la feuille et la graine de cette plante originaire de La Réunion. Cependant le dossier n'était pas étayé sur cette partie de plante. Des intoxications ont été rapportées chez des enfants qui auraient consommés des graines. Concernant cette intoxication, il est précisé qu'il s'agissait de cas isolés de consommation de graines de fruits verts, non mûrs.

La demande porte dorénavant sur les graines de fruits mûrs et non plus sur la feuille. Cette plante est utilisée depuis plus de deux siècles à La Réunion.

Plusieurs produits avec cette drogue végétale associée à d'autres plantes ont fait l'objet de dépôt de brevets toujours dans la même indication : baisse du glucose dans le sang et traitement du diabète.

En usage interne, la poudre de graine est utilisée traditionnellement pour ses propriétés anti-inflammatoire, antidiabétique, antidiarrhéique, antiallergique, antimicrobienne et diurétique et en usage externe, pour ses propriétés anti-inflammatoire et antimicrobienne sur les plaies et les brûlures.

Il est proposé de ne pas inscrire la feuille qui n'est pas ou peu utilisée à La Réunion et d'inscrire la graine de fruits mûrs.

Il est souligné par un participant qu'un polymorphisme botanique important existe sur cette plante avec des variations des teneurs en huile essentielle. Cependant, le rapporteur précise que l'espèce présente à La Réunion, à Madagascar et aux Seychelles est homogène avec des aspects macroscopiques identiques.

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 : Vu ses utilisations médicinales et vu son absence de toxicité, *Syzygium cumini* (graine de fruit mûr) doit être inscrit sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française.

Vote : l'inscription de *Syzygium cumini* (graine de fruit mûr) sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée à l'unanimité des 13 membres présents sur les 14 membres nommés.

2.1.9 Etat des lieux (liste des plantes médicinales de la Pharmacopée française)

Concernant les plantes médicinales de La Réunion à l'étude, un état des lieux est fait sur les plantes qui restent à examiner :

En 2012, une demande d'inscription a été faite pour 23 plantes médicinales de La Réunion :

- 16 plantes ont été inscrites sur la Liste des plantes médicinales (mise à jour 2013 de la Pharmacopée française),
- 2 plantes ont été examinés ce jour à ce CFP (*Phyllanthus casticum* et *Syzygium cumini*)
- 5 plantes restent en attente de compléments d'information. Parmi ces 5 plantes, le rapporteur en charge de ces dossiers précise que deux demandes d'inscription ont été révisées suite aux demandes de compléments d'information (*Terminalia bentzoë* spp *bentzoë*, *Turraea thouarsiana*), une demande d'inscription est toujours en attente (*Erythroxylum laurifolium*) et deux demandes d'inscription sont définitivement suspendues (*Cordemoya integrifolia*, *Faujasiaopsis flexuosa*).

Des rapporteurs et co-rapporteurs sont identifiés pour chacune de ces 3 plantes.

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 :

- *Notopterygium incisum* (rhizome)
- Renouée des teinturiers (feuille)
- *Withania somnifera* (racine)
- *Uncaria tomentosa* (racine)
- *Rhodiola rosea* (rhizome et racine)
- 5 plantes ultramarines de la Guyane : *Tinospora crispa* (feuille, tige), *Uncaria guianensis* (tige, feuille), *Geissospermum laeve* (écorce), *Marsypianthes chamaedrys* (partie aérienne), *Ptychopetalum olacoides* (racine, écorce de tige).
- 3 plantes ultramarines de La Réunion :
Erythroxylum laurifolium (feuille)
Turraea thouarsiana (feuille)
Terminalia bentzoë ssp *bentzoë* (feuille)

2.2 Révisions de monographies à la Pharmacopée européenne (Enquête Pharmeduropa 26.2)

2.2.1 Boldo (feuille de)

Les modifications apportées à la monographie sont les suivantes :

1) IDENTIFICATION B :

La légende du dessin de la poudre a été intégrée au texte de l'identification B ; les lettres associées aux dessins ont été réorganisées afin d'harmoniser la présentation.

2) DOSAGE des alcaloïdes par chromatographie liquide (2.2.29).

- Identification des pics modifiés conformément aux données obtenus par CL-SM (spectrométrie de masse),
- Solution à examiner : l'ammoniaque diluée R1 a été remplacé par de l'ammoniaque concentré R ce qui permet une meilleure extraction des alcaloïdes.
Une centrifugation peut être réalisée afin de séparer la phase aqueuse et le chlorure de méthylène.
- Solution témoin (b) : introduction d'un extrait sec de feuille de boldo ERV (étalon de référence végétal)
- Identification des pics : l'ERV permet d'identifier les pics 1,3,4,5 et 6.
Le pic 2 (boldine) est identifié avec la boldine SCR (solution témoin (a)).
- Conformité du système effectuée avec la solution témoin (b). La résolution est d'au minimum 1,5 entre les pics dus à l'alcaloïde 1 et à la boldine.

Aucun commentaire n'a été reçu au Pôle NORSTA pendant l'enquête publique concernant ces modifications.

Un participant s'étonne du fait que les noms des différents alcaloïdes n'apparaissent plus dans le dosage et notamment sur le chromatogramme. En fait, des études analytiques en spectrométrie de masse ont montré que certains pics ne correspondaient pas à ceux nommés auparavant à l'exception du pic 2 de la boldine. Les noms ont été supprimés du fait de cette incertitude.

Un participant fait remarquer que le descriptif des bandes présentes dans les chromatogrammes (chromatographie couche mince) de la feuille de Boldo et dans l'extrait sec de Boldo sont différentes. Les fabricants sont invités à vérifier ce point pour la prochaine réunion du CFP.

Aucun commentaire ne sera envoyé à la DEQM.

2.2.2 Boldo (feuille de), extrait sec de

Les modifications apportées à la monographie sont les suivantes :

1) DEFINITION :

La teneur en alcaloïdes totaux exprimés en boldine est modifiée compte tenu de la quantité d'alcaloïdes présente dans la feuille de boldo et du rendement d'extraction. Des données de lots pour les extraits aqueux ont été envoyées par un participant (5 lots) et montrent que la teneur en alcaloïdes totaux exprimés en boldine se situe entre 0,12 pour cent et 0,14 pour cent.

2) ESSAI - Eau :

Remplacement de l'essai de perte à la dessiccation par une détermination de la teneur en eau avec une norme d'au maximum 5 pour cent.

3) DOSAGE :

- Solution à examiner : l'ammoniaque diluée R1 a été remplacé par de l'ammoniaque concentré R ce qui permet une meilleure extraction des alcaloïdes.

Une centrifugation peut être réalisée afin de séparer la phase aqueuse et le chlorure de méthylène.

- *Solution témoin (b) : introduction d'un extrait sec de feuille de boldo ERV.*
- *Identification des pics : l'ERV permet d'identifier les pics 1.3.4.5 et 6. Le pic 2 (boldine) est identifié avec la boldine SCR (solution témoin (a)).*
- *Conformité du système effectuée avec la solution témoin (b). La résolution est d'au minimum 1.5 entre les pics dus à l'alcaloïde 1 et à la boldine.*

Aucun commentaire n'a été reçu au Pôle NORSTA pendant l'enquête publique concernant ces modifications.

Voir commentaires au point 2.2.1.

Un participant précise que pour l'essai de l'eau par Karl Fisher les laboratoires ont moins de recul par rapport à la perte à la dessiccation. Avec l'essai de dosage de l'eau par Karl Fisher on dose strictement l'eau alors que la perte à la dessiccation surévalue la teneur en eau car elle prend en compte d'autres constituants. Cependant par Karl Fisher, il existe des interactions avec certaines substances comme les aldéhydes et les cétones qui réagissent avec le méthanol pour former de l'eau. Il est précisé qu'il existerait des réactifs spécifiques pour éviter ce type d'interaction où le méthanol est remplacé par d'autres solvants. Le pourcentage d'eau est intéressant à connaître pour la stabilité du produit.

Aucun commentaire ne sera envoyé à la DEQM.

2.2.3 Cascara (extrait sec titré de)

L'extrait sec titré de Cascara est produit à partir de la drogue avec de l'eau bouillante ou un solvant hydroalcoolique.

La monographie mentionne actuellement qu'au minimum 60 pour cent des hétérosides hydroxyanthracéniques sont des cascarosides, exprimés en cascarosides A. » quel que soit le mode de préparation.

Une société a fourni des données de lot pour les extraits secs titrés de Cascara produits avec de l'eau bouillante. Ces données montrent que pour 4 lots sur 6, la teneur en cascarosides, exprimés en cascarosides A est comprise entre 46,5 pour cent et 56,1 pour cent », ces teneurs sont donc en dehors des normes actuellement décrites dans la monographie.

Le texte publié dans Pharmeuropa 26.2 prend en compte les données fournies par cette société en proposant de définir une teneur en cascarosides, exprimés en cascarosides A d'au minimum 45 pour cent des hétérosides hydroxyanthracéniques pour les extraits aqueux. La teneur pour les extraits hydroalcooliques (au minimum 60 pour cent des hétérosides hydroxyanthracéniques) reste identique.

Aucun commentaire n'a été reçu au Pôle NORSTA pendant l'enquête publique concernant cette modification.

Aucun commentaire ne sera envoyé à la DEQM.

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

3.1 Révisions et suppressions de monographies françaises

Un représentant de l'ANSM présente pour les textes de la Pharmacopée française les conditions de leur révision ou de leur mise en enquête publique en vue de leur suppression et rappelle que la Pharmacopée définit des critères de qualité et constitue un référentiel opposable.

Certains participants indiquent que plusieurs de ces textes concernent des plantes utilisées dans des préparations et qu'il serait souhaitable d'en conserver certains.

a) Textes à supprimer :

37 textes sont devenus obsolètes (textes datant de plus de 25 ans et/ou textes pour lesquels il n'existe aucun enregistrement ou aucune autorisation de mise sur le marché identifié).

Conclusion : la proposition de suppression de ces 37 textes sera soumise à enquête publique (publication au Journal Officiel de la République Française) pour une durée de 6 mois.

A la fin de l'enquête publique :

- les textes pour lesquels aucun commentaire n'aura été reçu seront supprimés de la Pharmacopée Française,
- Les textes pour lesquels des commentaires pertinents et argumentés auront été reçus permettant la révision du texte concerné (données de lots...) seront intégrés au programme de travail de ce CFP.

b) Textes à réviser :

Concernant les 36 textes à réviser, les participants sont sollicités pour effectuer un premier bilan de ceux qui peuvent être révisés.

Des participants sont identifiés pour examiner les monographies suivantes :

Bardane (grande) (racine)

Bruyère cendrée (fleur)

Buchu (feuille)

Callune vulgaire (sommité fleurie)

Charbon végétal

Eau distillée de fleur d'oranger

Eau distillée de laurier cerise

Huile essentielle de Cyprès

Pin sylvestre (bourgeon)

Solution alcoolique de menthe poivrée

Viburnum (écorce de tige)

Vigne rouge (extrait sec)

3.2 Huile essentielle de Bergamote

Un représentant de l'ANSM présente les travaux menés par le laboratoire de contrôle de l'ANSM afin d'actualiser la monographie de l'huile essentielle de Bergamote.

Des discussions ont lieu sur :

- L'intérêt de maintenir le β -bisabolène dans les normes et sur le chromatogramme car il est caractéristique de l'huile essentielle. Dans ce cas, un temps de rétention relatif serait à définir.
- L'utilisation de deux colonnes (l'une polaire, l'autre apolaire) au lieu d'une seule en phase polaire du fait notamment des coélutions de différents composés (géraniol, néral, acétate de néryle),
- La nécessité d'effectuer en plus une Chromatographie sur couche mince avec une détection UV à 365 nm afin d'identifier la Bergamotine ou également de doser cette Bergamotine, furocoumarine majoritaire et le Bergaptène de l'HE de bergamote.
- La nécessité d'utiliser une SCR.

Au final, le projet de monographie reçu avec l'ordre du jour de la réunion est modifié ainsi :

Pouvoir rotatoire : les modalités de dilution de l'échantillon seront ajoutées.

Profil chromatographique. Chromatographie en phase gazeuse :

- Les limites de l'acétate de linalyle pour l'HE de Bergamote type Côte d'Ivoire sont modifiées selon les résultats obtenus par le Laboratoire de contrôle de l'ANSM à : Acétate de linalyle : 20,0 pour cent à 40,0 pour cent.
- Le géraniol co-éluant avec l'acétate de néryle, il est remplacé par le néral avec comme limite 0,1 pour cent à 0,4 pour cent pour les deux types d'HE de bergamote.

Ce projet de monographie sera publié pour enquête publique de 3 mois au Journal Officiel de la République Française.

La séance est levée à 16h00

Le prochain Comité Français Plantes médicinales et huiles essentielles se tiendra le mardi 14 octobre 2014.

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



Marie-Lise MIGUERES