

Numéro unique de document : CP022015043

Date document : 2 11 2015

Direction : Direction des Contrôles

Pôle : Standardisation Pharmacopée Normalisation

Personnes en charge : Frédérique BARBOSA

## Comité Français de la Pharmacopée « Plantes médicinales et huiles essentielles » – CP022015043

**CP02** Séance n°8 du 13 octobre 2015 en salle **A015**

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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Frédérique	BARBOSA	Représentant de l'ANSM	<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"/>
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	
9 h30	Début de la séance.
<b>1</b>	<b>Introduction</b>
1.1	Adoption du compte rendu du comité Français de la Pharmacopée CP022015033 du 31/06/2015
<b>2</b>	<b>Dossiers à examiner en séance</b>
	Gestion des conflits d'intérêts
2.1	Inscription sur la Liste des plantes médicinales de la Pharmacopée française
2.1.1	Coptis (rhizome)
2.1.2	Polygonum cuspidatum (rhizome, racine)
2.1.3	Polygonum orientale (fruit)
2.1.4	Macfadyena unguis-cati (feuille, plante entière)
2.1.5	Sphagneticola trilobata (feuille, partie aérienne)
2.1.6	Erythroxyllum laurifolium (feuille)
2.1.7	Programme de travail
2.2	Pharmacopée européenne
2.2.1	Monographies révisées (Enquête Pharmedropa 27.3)
2.2.1.1	Drogues végétales
2.2.1.2.	Séné (feuille de)
2.2.1.3.	Séné de l'Inde ou de Tinnevely (fruit de)
2.2.1.4.	Séné de Khartoum ou d'Alexandrie (fruit de)
2.2.2	Nouvelles monographies
2.2.2.1	Dioscorea nipponica (rhizome de)
2.2.2.2	Houttuynia (partie aérienne d')
2.2.2.3	Lycopus lucidus (partie aérienne de)
2.3	Demande de révision
2.3.1	Kinkéliba
16h00	Fin de la séance

## 1 - Introduction

Après avoir vérifié que le quorum est atteint (11 membres présents sur 14 membres nommés), 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.

### Point divers :

Le CFP est informé d'un avis de suppression de textes de la Pharmacopée française (= enquête publique de trois mois parue au Journal officiel de la République française le 25 septembre 2015) qui contient 7 plantes et préparations à base de plantes.

## 1.1 Adoption du compte rendu du comité Français de la Pharmacopée CP022015033 du 31/06/2015

Le compte rendu du comité Français de la Pharmacopée CP022015033 du 30/06/2015 dont une dernière version corrigée a été envoyée à l'ensemble des participants 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	
Séné (feuille de)	M. Guedon
Séné de l'Inde ou de Tinnevely (fruit de)	M. Guedon
Séné de Khartoum ou d'Alexandrie (fruit de)	M. Guedon

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

### 2.1.1 Coptis (rhizome)

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

Cette plante chinoise est à l'étude à la Pharmacopée européenne dans le groupe TCM (Traditional Chinese Medicines) dont le projet de monographie est paru dans le Phameuropa 26.4 (octobre 2014).

La plante examinée aujourd'hui comprend trois espèces différentes de la famille des Ranunculaceae : *Coptis chinensis* Franch ; *Coptis deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao ; *Coptis teeta* Wall. La partie utilisée est le rhizome. Cette plante pousse dans les forêts de conifères, marais et, en général, les terrains humides à sol acide jusqu'à 1600 à 2000 mètres d'altitude dans le Sishuan en Chine.

Les alcaloïdes des trois espèces sont semblables et ont été étudiés dans chaque espèce, les teneurs totales sont variables avec un teneur maximale de 10% : berbérine, jatrorrhizine, magnoflorine, palmatine, coptisine, columbamine, épiberbérine. C'est le dosage de la berbérine qui est proposé dans le projet Phameuropa. On trouve aussi dans le rhizome des acides phénols et des limonoïdes.

Il existe de nombreux brevets concernant la racine de Coptis utilisée dans de nombreuses indications : gastroentérites, fièvres, anxiété, insomnie, nausées, abcès, furoncles (application locale). Cette plante est souvent associée à d'autres plantes chinoises (*Gardenia*, *Scutellaria*, *Phellodendrus*). Elle est utilisée de 1 à 5 g par jour en décoction.

Des effets secondaires sur la rate et l'estomac sont rapportés en cas d'usage prolongé et des effets tels que vertiges, allergies, nausées, diarrhées et maux de tête ont été notés.

Des activités pharmacologiques *in vivo* sont décrites : propriétés antipyrétique, antiinflammatoire, antalgique, antidiabétique. *In vitro*, il a été mis en évidence des activités hépatoprotectrices de la berbérine et des activités anti-adipogéniques des alcaloïdes. Son utilisation est déconseillée chez la femme enceinte. En effet, il est précisé que les alcaloïdes comme la berbérine peuvent augmenter les contractions utérines.

Une étude récente sur un modèle de cellules souches embryonnaires a montré une faible embryotoxicité des extraits de *Coptis chinensis*. Il n'y a pas d'autres données retrouvées dans la littérature sur la toxicité. Il est précisé qu'une plante à alcaloïdes isoquinoléiques (berbérine, palmatine) est listée dans l'arrêté des plantes autorisées dans les compléments alimentaires du 24 juin 2014. Il s'agit de *Phellodendron amurense* (écorce) pour laquelle un avertissement déconseillant son emploi chez la femme enceinte est indiqué.

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 :** *Coptis* (rhizome) doit être inscrite sur la liste B des plantes médicinales de la Pharmacopée française du fait de ses utilisations médicinales et du fait de la présence de certains alcaloïdes qui stimuleraient les contractions utérines.

**Vote :** l'inscription de *Coptis* (rhizome) sur une des listes des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée à l'unanimité ; l'inscription de *Coptis* (rhizome) sur la liste B des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée : 9 votes pour, 2 votes contre qui souhaitent une inscription sur liste A.

### 2.1.2 *Polygonum cuspidatum* (rhizome, racine)

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

Cette plante chinoise est à l'étude à la Pharmacopée européenne dans le groupe TCM dont le projet de monographie est paru dans le Phameuropa 27.1 (janvier 2015).

Le nom scientifique est *Reynoutria japonica* Houtt. et le principal synonyme est *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. de la famille des Polygonaceae.

Cette plante est originaire d'Asie tempérée (Chine, Japon, Corée du Sud et Taïwan) mais on la retrouve couramment dans toute les régions tempérées du globe (Europe, USA, Canada, Australie...). Cette plante n'est pas cultivée. La partie utilisée est le rhizome ou la racine, récolté à la fin de l'automne et au début de l'hiver, coupé en tranche et séché. Pas de falsification connue mais il peut y avoir des confusions avec des plantes de la même famille.

La tradition chinoise classe cette plante dans les fortifiants du sang, elle soulage les douleurs et agit au niveau du foie, poumon et vésicule biliaire. Elle est utilisée dans les règles douloureuses et les rhumatismes jusqu'à 10 à 20 g par jour en décoction. Son emploi traditionnel est interdit pendant la grossesse.

Cette plante est aussi utilisée aux Etats-Unis hors de la tradition chinoise dans la constipation, dysménorrhée, ménopause, hyperlipémie, hépatite.

Les constituants chimiques sont nombreux : Des composés phénoliques comme les stilbènes (trans-resvératrol, polydatine), les anthraquinones libres (émودية, rhéine, aloé-émودية) ou glycosylés, les flavonoïdes, les tanins. Des terpènes, des coumarines et naphtoquinones sont aussi présents. Cette plante est utilisée aussi pour l'extraction du resvératrol. Compte tenu des effets génotoxiques des

anthraquinones libres, il devrait être demandé un essai limite sur les anthraquinones libres (aloe-émodine, émodine et rhéine) dans la monographie qui est en cours d'étude à la Pharmacopée européenne comme ce qui est proposé dans la révision des monographies des séné.

Des études pharmacologiques ont montré des activités anti-infectieuses (sur la plaque dentaire, antibactérienne et antivirale), des activités sur le métabolisme lipidique (baisse des lipides sanguins par le resvératrol, baisse du cholestérol), des activités oestrogéniques, des activités antitumorales sur des cellules humaines de cancer de la bouche, des activités antioxydantes, des activités anti-inflammatoires, des activités anti-allergiques, des activités cardioprotectrices, des activités neuroprotectrices de la polydatine et de l'émodine.

Les études de toxicité n'ont pas montré d'effet. Cependant, les effets du resvératrol (action anti-agrégante) doivent appeler à la prudence en cas d'association avec des médicaments anti-agrégants. De même les activités oestrogéniques de la plante sont des contre-indications à son utilisation chez les femmes avec un cancer du sein, utérus, ovaire et atteintes de fibromes ou endométriose. Les études sur le resvératrol ont montré qu'il peut inhiber plusieurs cytochromes P450. Des interactions médicamenteuses sont donc possibles avec de nombreux médicaments.

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 :** *Polygonum cuspidatum* (racine, rhizome) doit être inscrite sur la liste B des plantes médicinales de la Pharmacopée française du fait de ses utilisations médicinales et dans la mesure où des activités oestrogéniques et des activités inhibitrices des cytochromes P450 ont été rapportées.

**Vote :** l'inscription de *Polygonum cuspidatum* (racine, rhizome) sur une des listes des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée à l'unanimité ; l'inscription de *Polygonum cuspidatum* (racine, rhizome) sur la liste B est adoptée : 10 votes pour et 1 vote contre qui souhaite l'inscription en liste A.

### 2.1.3 *Polygonum orientale* (fruit)

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

Cette plante chinoise est à l'étude à la Pharmacopée européenne dans le groupe TCM dont le projet de monographie est paru dans le Phameuropa 27.1 (janvier 2015).

Le nom scientifique est *Persicaria orientalis* (L.) Spach (syn. *Polygonum orientale* L.).

La première description botanique fut faite en 1789 sous le nom de *Polygonum orientale* par Linné. Puis en 1841, la plante fut déplacée par Spach dans le genre *Persicaria* et devint *Persicaria orientalis*.

La partie utilisée est constituée par les fruits entiers. En Chine, la plante pousse le long des bords de routes, sur les chemins, les terres incultes et est aussi cultivée dans les jardins. On la retrouve aussi au Bangladesh, Inde, Indonésie, Japon, Corée, Thaïlande, Vietnam.

Aucune falsification n'est rapportée cependant il est à souligner que plusieurs *Polygonum* font l'objet de monographies dans la Pharmacopée européenne.

Les constituants chimiques sont les limonoïdes, des saponines, d'autres molécules de nature flavonique et des flavonoïdes dont la taxifoline ; cette molécule est dosée dans le projet Phameuropa. On retrouve assez peu d'informations sur la graine mais il s'agit d'un fruit riche en amidon et en flavonoïdes.

En médecine traditionnelle chinoise, cette plante serait dépurative et antalgique. C'est aussi une plante médicinale utilisée dans les maladies bactériennes, la polyarthrite rhumatoïde, les tumeurs, l'hypertension et les cardiomyopathies. Elle est utilisée sous forme de poudre (9 à 30 g par jour) ou en usage externe (sous forme de bouillie ou pâte).

Chez l'homme, aucun effet secondaire n'est rapporté. En revanche, des nécroses hépatiques ont été mises en évidence chez du bétail qui avait ingéré cette plante. Cependant, il est précisé de ne pas tenir compte de cette publication compte tenu des mauvaises conditions de conservation de la plante entière. En 1986, il a été signalé un problème de photosensibilisation du bétail dans le Queensland. Son usage est à éviter chez la femme enceinte.

Des études pharmacologiques ont montré des activités antiinflammatoires, cardioprotectrices, antidiabétiques et antifractures (stimulation des ostéoblastes) mais les études sont faites le plus souvent sur les parties aériennes et non le fruit.

Aucune étude de toxicité n'a été retrouvée.

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 :** Polygonum orientale (fruit) doit être inscrite sur la liste A en usage externe des plantes médicinales de la Pharmacopée française du fait de ses utilisations traditionnelles médicinales en usage externe et en liste B pour l'usage oral du fait de ses utilisations médicinales dans des pathologies majeures qui doivent conduire à la plus grande prudence dans l'utilisation de cette plante.

**Vote :** l'inscription de Polygonum orientale (fruit) sur une des listes des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée à l'unanimité ; l'inscription de Polygonum orientale (fruit) sur la liste A en usage externe est adoptée à l'unanimité ; l'inscription de Polygonum orientale (fruit) sur la liste B en usage oral est adoptée : 10 votes pour, 1 abstention.

#### **2.1.4 Macfadyena unguis-cati (feuille, plante entière)**

Le rapporteur et le co-rapporteur présentent les conclusions de leur rapport basées sur le dossier transmis par l'association GADEPAM, association pour l'étude et le développement des plantes aromatiques et médicinales de Guyane.

Le nom scientifique est Macfadyena unguis-cati (L.) A. H. Gentry. Il existe de nombreuses synonymies. Le nom vernaculaire en créole est Griffes chatte.

Il s'agit d'une *Bignoniaceae*, liane originaire des Caraïbes, d'Amérique Centrale et des régions tropicales et sub-tropicales d'Amérique du Sud, présente aujourd'hui sur l'ensemble du globe et très souvent naturalisée.

Il s'agit d'une espèce extrêmement envahissante et destructrice.

Les parties utilisées sont les feuilles et la plante entière.

Il ne semble pas y avoir de risque de falsifications par une espèce toxique voisine.

Les rapporteurs soulignent qu'il pourrait y avoir confusion avec d'autres espèces appelées aussi Griffe du chat, Cat's claw ou Uña de gato (notamment *Uncaria tomentosa*, Liane du Pérou, étudiée récemment par le comité).

Les constituants chimiques sont :

Des composés volatils (74 constituants, dont le n-décane et le phytol).

Des stéroïdes et des triterpènes ( $\beta$ -amyrine, squalène,  $\beta$ -sitostérol,  $\beta$ -sitostérylglycoside, lupéol, etc.).

Des acides phénoliques (présence d'acides chlorogénique et isochlorogénique dans les feuilles et les tiges).

Des flavonoïdes (dont le corymboside, la vicénine II, la quercitrine).

Des naphthoquinones dont le lapachol, présent dans toutes les parties de la plante.

Deux dérivés coumariniques (dont le coumestrol), identifiés dans les parties aériennes non fleuries.

Des constituants divers : allantoïne dans les feuilles et les tiges, acide quinoïnique dans les racines.

La présence d'alcaloïdes n'a pas été retrouvée dans la littérature.

En usage traditionnel, la plante entière est utilisée en décoction comme fébrifuge en lavages externes, comme antitussif par voie orale (Guyane Française, Brésil, Guyana, Mexique) ; comme antirhumatismal (Brésil) ; comme antidiarrhéique (Brésil, Mexique) ; comme antidote aux morsures de serpents (Brésil, Guyana, Martinique, Mexique, Panama) ; pour les problèmes urinaires (Brésil, Trinidad) ; etc.

Au Panama, la plante est utilisée pour traiter les empoisonnements au mancenillier (*Hyppomane mancinella*, *Euphorbiaceae*).

Pharmacologie expérimentale *in vivo* : activité anti-inflammatoire (œdème plantaire induit par la carragénine chez le rat) et activité analgésique (propriétés analgésiques dans un modèle expérimental non précisé chez l'animal).

Pharmacologie expérimentale *in vitro* :

Le lapachol, présente une activité cytostatique sur les lignées C6 (gliome murin) et Mewo (mélanome humain) en culture. Activité antimicrobienne : l'extrait éthanolique et les parties aériennes non fleuries possèdent des propriétés antimicrobiennes modérées, sur *Escherichia coli* et *Bacillus cereus*. Activité anti-trypanosome : l'extrait hydro-méthanolique et les parties aériennes montrent une activité anti-trypanosome ; l'activité est attribuée à la présence de vicénine II. Activité anti-oxydante liée aux coumarines.

Cette plante ne semble pas toxique, la toxicité des constituants de cette plante semble faible. Le lapachol est irritant lorsqu'il est utilisé pur. Chez le rat, on a constaté une diminution du poids des vésicules séminales après 5 jours de lapachol (100 mg/kg/jour). Le coumestrol serait tératogène chez la souris femelle exposée *in utero* ; il s'agit du problème récurrent de l'utilisation des phytoestrogènes. Il est souligné que des usages traditionnels pour favoriser la fertilité féminine sont rapportés. Des effets hormonaux sont donc évidents.

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 :** Macfadyena unguis-cati (feuille, plante entière) doit être inscrite sur la liste B des plantes médicinales de la Pharmacopée française du fait de ses utilisations médicinales et dans la mesure où des effets hormonaux sont constatés et que peu de données sont rapportées sur cette plante.

**Vote :** l'inscription de Macfadyena unguis-cati (feuille, plante entière) sur une des listes des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée : 10 votes pour et 1 abstention du fait du manque de données sur la plante. L'inscription de Macfadyena unguis-cati (feuille, plante entière) sur la liste B des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée : 10 votes pour et 1 vote contre qui souhaite l'inscription en liste A.

### 2.1.5 *Sphagneticola trilobata* (feuille, partie aérienne)

Le rapporteur et le co-rapporteur présentent les conclusions de leur rapport basées sur le dossier transmis par l'association GADEPAM, association pour l'étude et le développement des plantes aromatiques et médicinales de Guyane.

Le nom scientifique est *Sphagneticola trilobata* (L) Pruski de la famille des Asteraceae. Il existe de nombreuses synonymies notamment *Wedelia trilobata* (L.) Hitchc.

Il s'agit d'une plante herbacée à tendance rampante ou grimpante de la famille des Asteraceae, originaire d'Amérique Centrale (Mexique, Nicaragua), d'Amérique du Sud (Brésil, Guyane, Uruguay) et de la Caraïbe. Il s'agit d'une espèce des zones tropicales et subtropicales, également présente en Australie, dans des îles du Pacifique, en Chine, Indonésie, Thaïlande, Inde, etc. Elle est naturalisée aujourd'hui en Amérique du Nord et en Afrique du sud.

Les parties utilisées sont les parties aériennes et les feuilles.

Une monographie relative à *S. trilobata* sous le nom *Wedelia trilobata* (L.) Hitchc. a été réalisée dans le cadre du programme TRAMIL, 2014. L'usage de la plante contre la bronchite, les règles douloureuses, et les vomissements y est classé REC, c'est-à-dire que l'usage "significatif" de la plante a été validé et que la plante ne présente pas de toxicité connue à ce jour ; on peut donc recommander son usage (résultat documenté par les enquêtes TRAMIL ainsi que par les études de toxicité et de validation).

Il ne semble pas y avoir de risque de falsifications par une espèce toxique voisine. La littérature souligne la ressemblance chimique étroite avec une autre espèce, *Wedelia chinensis*. *S. trilobata* est utilisée comme substitut à *W. chinensis* en médecine traditionnelle chinoise.

Les constituants chimiques des parties aériennes et des feuilles sont les suivants :

#### 1. Terpènes :

- Monoterpènes et sesquiterpènes volatils. Ce sont les constituants de l'huile essentielle de feuilles (0,18 à 0,25%) et de fleurs. On y retrouve principalement des carbures, parmi les monoterpènes, l' $\alpha$ - et le  $\beta$ -pinène, l' $\alpha$ -phellandrène, le limonène, le camphène et parmi les sesquiterpènes, le germacrène D, l' $\alpha$ -humulène ou encore le caryophyllène.



- Sesquiterpènes non volatils, en particulier des lactones sesquiterpéniques, notamment des eudesmanolides tels que des dérivés de prostatolide, des dérivés de trilobolide, les wédélodides A-F ou encore le wédétrilide A.
- Diterpènes de type ent-kaurane. Une quinzaine de composés ont été identifiés dont l'acide kaurénoïque et dérivés, l'acide grandiflorénique, les wédélidines A, B.
- Triterpènes : friédélinol, friédéline, friédélanol, acétate de  $\beta$ -amyrine ou encore un dérivé de l'acide tiglique.

## 2. Composés aromatiques :

- Flavonoïdes : apigénine, lutéoline, diosmétine
- Acides phénols : acide isocinnamique, acide caféique
- 4-méthoxy catéchol
- Dérivés coumariniques : coumestrol
- Naphtoquinone : lapachol

Enfin, un article de recherche dans Medline signale la présence d'alkaloïdes sans autres précisions quant à leur structure chimique.

Dans les Caraïbes, en Amérique Centrale et du Sud et en Asie, il est fait état d'usages de *S. trilobata* en décoction et infusion par voie orale dans les douleurs (rhumatismes, arthrose, crampes, maux de tête) et dans les inflammations dues aux morsures de serpents et aux piqûres d'insectes. De manière générale, la plante a également une large utilisation dans les troubles spécifiquement féminins : règles excessives, douleurs menstruelles, descente de matrice, infection vaginale, pour l'expulsion du placenta et dans les douleurs du post-partum. Le nom vernaculaire de cette espèce est d'ailleurs « herbe à femme ».

Toujours aux Caraïbes et en Amérique Centrale mais aussi au Guyana, la plante est utilisée en décoction par voie orale dans les affections respiratoires : rhume, toux comme expectorant, bronchite, éventuellement accompagnés de fièvre.

En Asie, *S. trilobata* est également largement utilisée comme substitut de *W. chinensis* en cas d'hépatite et d'indigestion mais aussi aux Caraïbes en cas de vomissements, au Brésil et au Mexique comme antidiarrhéique. Toujours au Brésil, la plante est employée pour les problèmes urinaires (de même qu'à Trinidad) et en cas de diabète.

En usage externe, elle est utilisée aux Antilles et chez les Amérindiens sous forme de cataplasme pour ses activités cicatrisante et hémostatique.

Enfin, il est à noter qu'en Guyane et en Guadeloupe, une décoction de feuilles bu froide et à jeun est décrite pour son usage abortif.

Au Panama, la plante est utilisée pour traiter les empoisonnements au mancenillier (*Hyppomane mancinella*, *Euphorbiaceae*).

Pharmacologie expérimentale *in vivo* : activité sur le transit intestinal, activité antinociceptive, activité anti-inflammatoire (dermatite, œdème, asthme), activité antidiabétique, activité antileishmanienne.

Pharmacologie expérimentale *in vitro* : activités antimicrobienne et antifongique, activité cicatrisante, activité antioxydante, activité anti-inflammatoire, activité bronchodilatatrice, activité antidiabétique, activité antihypertensive, activité antileishmanienne.

Cette plante ne semble pas présenter de toxicité (études de toxicité aiguë et toxicité subchronique).

Un cas de dermatite atopique a été observé chez un jardinier au contact de la plante.

On ne dispose pas d'informations garantissant l'innocuité de cette plante sur les enfants ou les femmes allaitantes.

Il n'existe pas d'utilisation de *S. trilobata* comme complément alimentaire, ni d'interactions médicamenteuses signalées. Il n'existe pas de mesures réglementaires connues concernant 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 :** *Sphagneticola trilobata* (feuille, partie aérienne) doit être inscrite sur la liste B des plantes médicinales de la Pharmacopée française du fait de ses utilisations médicinales et de son activité sur la sphère génitale féminine et ses effets abortifs potentiels.

**Vote :** l'inscription de *Sphagneticola trilobata* (feuille, partie aérienne) sur une des listes des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée : 10 votes pour et 1 abstention ; l'inscription de *Sphagneticola trilobata* (feuille, partie aérienne) sur la liste B des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée : 9 votes pour et 2 abstentions qui souhaitent avoir des informations complémentaires sur l'effet abortif avant de se prononcer.

### 2.1.6 *Erythroxylum laurifolium* (feuille)

L'ANSM avait demandé des compléments d'information suite à l'examen du dossier en vue de l'inscription de cette plante sur la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée française. Il était mentionné dans le dossier que cette plante ne contient pas d'alcaloïdes cependant la preuve de l'absence d'alcaloïdes dans ce genre par des références bibliographiques ou des études scientifiques devra être versée.

L'APLAMEDOM (Association pour les Plantes Aromatiques et Médicinales de La Réunion) qui avait fait la demande d'inscription apporte les compléments d'information.

Cette plante a fait l'objet d'analyses complémentaires suivantes :

• **Recherche de cocaïne dans les feuilles**

L'absence de cocaïne dans les extraits de feuilles et d'écorce de *E. laurifolium* a été confirmée par différentes méthodes chromatographiques :

- Une chromatographie sur couche mince (CCM) réalisée avec les fractions obtenues d'un extrait de feuille de *E. laurifolium* a mis en évidence l'absence de cocaïne (Rf = 0,3) dans l'espèce réunionnaise.
- Une analyse par chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur UV (CLHP-UV) effectuée sur des extraits de feuilles et d'écorce d'*E. laurifolium* de La Réunion a confirmé ces premiers résultats. Aucun composé n'a présenté de temps de rétention, ni de spectre UV similaire au standard injecté (cocaïne Tr : 19,789 min et  $\lambda$  : 233 et 275 nm).
- Une analyse par chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse (CL-SM) a été effectuée sur un échantillon de *E. laurifolium* (feuilles et tiges). L'injection du standard cocaïne dans les conditions expérimentales a permis l'élution de la cocaïne à 8,00 min. Sa masse (303,353 g/mol) n'a pas été retrouvée dans les échantillons injectés (Travaux APLAMEDOM, 2015).

### • Recherche d'alcaloïdes dans les feuilles

La présence de composés de type alcaloïdiques est soupçonnée dans les feuilles du *E. laurifolium*.

- Une chromatographie sur couche mince (CCM) a été effectuée en utilisant le réactif de Dragendorff spécifique aux alcaloïdes. Un spot orange a été mis en évidence dans les deux extraits de *E. laurifolium* (feuilles et écorce). La faible spécificité de ce réactif ne permet cependant pas de conclure quant à la présence d'un alcaloïde. De plus, la couleur naturelle orange de l'extrait hydro-alcoolique peut être à l'origine d'un faux positif.
- Une molécule non identifiée avec un temps de rétention et un spectre d'absorbance UV proche de la cocaïne a pu être détectée par une analyse CLHP-UV dans un extrait de feuilles de *E. laurifolium*. Ce composé n'est pas présent dans l'extrait d'écorce.
- Trois composés ont été isolés de la fraction alcaloïdique totale des feuilles du *E. laurifolium* (individu Réunion). L'analyse RMN montre des signaux pour le spectre du proton (<sup>1</sup>H) qui pourraient correspondre à des alcaloïdes probablement de type nortropanique (singulet large à  $\delta_H$  3.48 ppm correspondant aux méthines H-1 et H-5 à proximité de l'azote, absence de méthylène lié à l'azote  $\delta_H$  2.53 ppm et présence soupçonnée d'une amine secondaire  $\delta_H$  2.80 ppm) (Travaux APLAMEDOM, 2015).

En raison de la suspicion de présence d'alcaloïdes dans les feuilles, de la culture difficile de cette espèce (très lente) et de l'utilisation traditionnelle plus courante de l'écorce dans la pharmacopée traditionnelle de La Réunion, la demande d'inscription de cette plante à la Pharmacopée française est suspendue.

### 2.1.7 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 :

#### Plantes chinoises

- *Pueraria Thomsonii* (racine)
- *Dioscorea nipponica* (rhizome)
- *Houttuynia cordata* (partie aérienne)
- *Lycopus lucidus* (partie aérienne)

#### Plantes ultramarines (La Réunion)

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

#### Plantes ultramarines (Guyane)

- *Eleutherine bulbosa* (bulbe)
- *Tilesia baccata* (feuille, fleur)
- *Anacardium occidentale* (écorce)
- *Cecropia obtusa* (feuille, écorce)
- *Chelonanthus alatus* (feuille, racine)
- *Senna occidentalis* (feuille, partie aérienne)
- *Varronia curassavica* (feuille, partie aérienne)

## 2.2 Pharmacopée européenne

### 2.2.1. Monographies révisées (Enquête Pharmed 27.3)

#### 2.2.1.1. Drogues végétales

*Une nouvelle section relative aux drogues végétales fraîches a été introduite car tous les essais prescrits pour les drogues végétales séchées ne sont pas considérés comme nécessairement appropriés pour le contrôle des drogues végétales fraîches.*

*Une exemption a été introduite pour les drogues végétales séchées utilisées pour produire des huiles essentielles, afin d'autoriser une évaluation au cas par cas de la nécessité de réaliser certains essais sur la drogue végétale séchée.*

#### DEFINITION :

Commentaire rédactionnel concernant uniquement la version française de la monographie : les termes « non transformé » et « en l'état » ne sont pas synonymes. En français, le terme « en l'état » est plus adapté par rapport à certaines drogues végétales comme par exemple la noix de muscade qui est trempée dans la chaux ; la noix de muscade a donc subi une transformation.

Remplacer « présentées sous forme non transformée » par « en l'état ».

Harmonisation des paragraphes des drogues végétales fraîches et séchées utilisées pour la production d'huile essentielle : le paragraphe introduisant une exemption pour les drogues végétales séchées utilisées pour produire des huiles essentielles est déplacé en rubrique PRODUCTION et est modifié afin de concerner toutes les huiles essentielles produites à partir de plantes séchées ou fraîches. La première ligne de ce paragraphe est ainsi modifiée : « Lorsqu'une drogue végétale est utilisée pour la production d'huiles essentielles, l'analyse de cette huile essentielle permet d'en déterminer en grande partie la composition et certains des essais prescrits peuvent ne pas être nécessaires ».

#### Drogues végétales fraîches :

Un participant au groupe de travail de l'EDQM précise que le paragraphe concernant les drogues végétales fraîches a été ajouté afin d'obtenir plus de renseignements dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché avec une huile essentielle obtenue à partir d'une plante fraîche. Certains essais s'avèrent nécessaires, d'autres non. Les situations sont à étudier au cas par cas.

Certains participants s'étonnent du fait que les contrôles demandés ne sont pas tous nécessaires, ni réalisables. Par exemple, les pesticides ou les métaux lourds ne sont pas effectués sur les plantes fraîches du fait de la durée de ces analyses ; la plante fraîche ne peut pas être conservée jusqu'aux résultats d'analyses.

Un participant propose que les analyses soient effectuées sur une huile essentielle non diluée plutôt que sur une huile essentielle diluée ce qui permettrait de concentrer certains contaminants et composés.

Les participants s'accordent sur le fait que certains essais ne peuvent pas être réalisés sur les plantes fraîches et qu'il est nécessaire de présenter la monographie de sorte que les drogues végétales fraîches aient une rubrique PRODUCTION et ESSAIS comme les drogues végétales séchées :

- Le paragraphe concernant les drogues végétales fraîches sera simplifié en supprimant les exemples qui correspondent à des argumentaires qui n'ont pas à être mentionnés dans une monographie générale.

Ce paragraphe sera déplacé dans la rubrique PRODUCTION.

- Le terme « séchée » sera donc supprimé de l'identification, des essais et du dosage afin que ces essais puissent éventuellement s'appliquer aussi bien sur les drogues végétales séchées que sur les drogues végétales fraîches.

Un essai de teneur en eau est ajouté au cas (1) (= cas d'une drogue végétale fraîche cultivée et d'un historique complet de la drogue végétale documenté) afin de connaître l'état de fraîcheur de la drogue végétale fraîche.

Le paragraphe « Les drogues fraîches peuvent être congelées pour permettre la conservation...préalablement à la congélation et au moment de l'utilisation. » sera déplacé en CONSERVATION.

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

### **2.2.1.2. Séné (feuille de)**

*Les modifications apportées à la monographie sont les suivantes :*

*Identification : la chromatographie sur couche mince a été remplacée par une chromatographie sur couche mince haute performance et un tableau des résultats a été introduit.*

*Essai : un essai limite « Rhéine et aloé-émodine » a été introduit.*

*Dosage : le dosage par mesure de l'absorbance, non spécifique, a été remplacé par un dosage par une méthode de chromatographie liquide plus spécifique.*

Un participant indique que la Pharmacopée européenne distingue deux espèces distinctes de séné (séné de l'Inde ou de Tinnevely, et séné d'Alexandrie ou de Khartoum) alors que désormais, on considère que ces deux espèces n'en font qu'une et sont placées dans le genre *Senna*, *Senna alexandrina* Mill. Il ne devrait exister qu'une seule monographie pour le fruit de séné au lieu des deux à la pharmacopée européenne, un commentaire sera envoyé à l'EDQM.

Des commentaires ont été reçus concernant :

Identification C – Chromatographie sur couche mince (CCM) : un laboratoire a effectué une comparaison entre la nouvelle CCM proposée dans Pharmeuropa et la CCM actuellement en vigueur, dans les deux cas une CCM haute performance a été utilisée. Ce laboratoire conclut que les nouvelles conditions proposées ne permettent plus la caractérisation des constituants caractéristiques que sont les Sennosides A-D au profit de constituants non spécifiques tels que les pigments chlorophylliens. Le changement de solvant d'extraction pour la solution à examiner (remplacement du mélange à volumes égaux d'éthanol à 96 pour cent et eau par de l'éthanol à 96 pour cent) ne permet pas l'extraction des sennosides A-D. Après discussion, il sera proposé à l'EDQM de conserver les conditions chromatographiques actuellement en vigueur et d'ajouter les conditions de chromatographie couche mince haute performance avec une plaque au gel de silice pour CCM R (2-10 µM).

Commentaire rédactionnel : pour la solution témoin, l'extrait de séné SCR doit être remplacé par l'extrait de séné ERV.

ESSAI – Rhéine et aloé-émodine. Chromatographie liquide (2.2.29) : un laboratoire a effectué cet essai et a rencontré des difficultés dans la préparation de la solution témoin (a). L'aspect de la solution est trouble avec un dépôt rouge au fond du tube, les solutions ont de ce fait des facteurs de réponse très différents pour la rhéine. Ce problème disparaît lorsque la préparation de la solution témoin (a) est réalisée dans le même solvant que celui utilisé pour la solution à examiner (= bicarbonate de sodium/méthanol). Avec ce changement de solvant, les limites en aloé-émodine, anthraquinones totales et en hétérosides

hydroxyanthracéniques totaux restent dans les normes mentionnées dans la monographie. Ceci a été vérifié sur 6 lots.

Après discussion, cette modification de solvant sera proposée à l'EDQM.

Commentaire rédactionnel : dans la solution témoin (b), l'extrait de séné pour conformité du système ERV doit être remplacé par l'extrait de séné ERV.

La formule de calcul de la teneur pour cent en hétérosides hydroxanthracéniques totaux est erronée : le remplacement de 200 par 2 sera demandé à l'EDQM.

#### **2.2.1.3. Séné de l'Inde ou de Tinnevely (fruit de)**

Mêmes commentaires qu'en 2.2.1.2.

#### **2.2.1.4. Séné de Khartoum ou d'Alexandrie (fruit de)**

Mêmes commentaires qu'en 2.2.1.2.

### **2.2.2 Nouvelles monographies (Enquête Pharmed 27.3)**

#### **2.2.2.1 Dioscorea nipponica (rhizome de)**

Plante chinoise qui a été introduite dans le programme de travail du groupe TCM fin 2013 suite à une demande de la délégation hollandaise. En effet, un médicament à base d'extrait de cette plante est commercialisé au Pays-Bas depuis 2012.

L'identification botanique a été rédigée par l'expert français du groupe TCM.

Le dosage de la diosgénine, l'aglycone qui est le composé actif se fait par CLHP et l'identification C est une chromatographie haute performance.

Aucun commentaire ne sera envoyé à l'EDQM.

#### **2.2.2.2 Houttuynia (partie aérienne d')**

Plante chinoise dans le programme de travail du groupe TCM.

Le dosage de la quercitroside se fait par CLHP et l'identification C des flavonoïdes est une chromatographie haute performance qui reprend les exigences de la nouvelle monographie 2.8.25.

Il a été envisagé de doser l'huile essentielle qui pourrait être un indicateur de la fraîcheur de la plante mais dans la drogue sèche les teneurs étaient trop basses pour introduire ce dosage dans la monographie.

Il est précisé que dorénavant les bandes rouges (correspondant aux bandes de chlorophylle) en front de solvant sont indiquées dans le tableau du chromatogramme ; il pourra être indiqué « une à deux bandes rouges » à la place de « deux bandes rouges ». La couleur des « bandes bleuâtres » sera à modifier par « bande bleue ».

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

### 2.2.2.3 *Lycopus lucidus* (partie aérienne de)

Plante chinoise dans le programme de travail du groupe TCM.

L'identification botanique a été rédigée par l'expert français du groupe TCM.

Le dosage reprend celui de la feuille de mélisse ; dosage de l'acide rosmarinique avec comme conformité de système une résolution entre l'acide férulique et l'acide rosmarinique. Il est précisé qu'une résolution de 5 est peu significative. Il est aussi rappelé que l'acide rosmarinique est instable et que la teneur proposée est très faible (au minimum 0,15%)

Les limites de la perte à la dessiccation et des cendres sulfurique ont été établies sur une douzaine de lots et sont plus restrictives que celles mentionnées dans la Pharmacopée chinoise.

La période de la récolte « en été ou en automne » pourra être supprimée.

Ces commentaires seront envoyés à l'EDQM.

## 2.3. Demande de révision

### 2.3.1. Kinkéliba

Une demande de révision est parvenue à l'ANSM concernant le dosage des polyphénols totaux dans la monographie de la Pharmacopée française Kinkéliba avec notamment une erreur dans la formule de calcul (expression) de la teneur pour cent en polyphénols totaux. Cette erreur impacte directement la norme qui est actuellement « d'au minimum 11,0 pour cent de polyphénols totaux ». La monographie *Combretum raimbaultii* pour préparations homéopathiques qui fait référence à la monographie Kinkéliba est également concernée par cette demande de révision.

La formule de calcul et différents paramètres (prise d'essai dans la solution essai témoin, longueur d'onde à laquelle est mesurée l'absorbance) sont effectivement erronés dans le dosage des polyphénols totaux. Si le dosage des polyphénols totaux est conservé, il devra être révisé afin d'être réalisé conformément à la méthode 2.8.14 Tanins dans les drogues végétales de la Pharmacopée européenne.

Aucun médicament contenant du Kinkéliba (feuille) n'est actuellement commercialisé. Il est donc décidé de proposer au Comité français de la Pharmacopée « Homéopathie » de prendre en charge la révision des deux monographies *Combretum raimbaultii* pour préparations homéopathiques et Kinkéliba. Les éléments de la monographie Kinkéliba devront être intégrés dans la monographie *Combretum raimbaultii* pour préparations homéopathiques.

Dans la monographie kinkéliba actuelle, deux dosages sont décrits : polyphénols totaux et dérivés flavoniques. Il est demandé au CFP s'il est nécessaire de conserver ces deux dosages : la conservation du seul dosage des dérivés flavoniques pourrait être envisagée si cela permet une harmonisation dans la pratique des préparations homéopathiques.

**La séance est levée à 16h00.**

Les prochains comités Français de la Pharmacopée « Plantes médicinales et huiles essentielles » se tiendront le mardi 12 janvier 2016 et le mardi 5 avril 2016.

La Directrice adjointe  
Direction des Contrôles

  
**Frédérique BARBOSA**