

Numéro unique de document : CP022016033

Date document : 10 05 2016

Direction : Direction des Contrôles

Pôle : Standardisation Pharmacopée Normalisation

Personnes en charge : Frédérique BARBOSA

Comité Français de la Pharmacopée « Plantes médicinales et huiles essentielles » – CP022016033

CP02 Séance n°11 du 28 juin 2016 en salle 1

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

Ordre du jour	
9 h30	Début de la séance.
1	Introduction
1.1	Adoption du compte rendu du comité Français de la Pharmacopée CP022016023 du 5/04/2016
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	Bupleurum chinense, Bupleurum scorzoniferum (racine)
2.1.2	Pueraria thomsonii (rhizome)
2.1.3	Programme de travail
2.2	Pharmacopée européenne
2.2.1	Point d'avancement des travaux des groupes européens (13A, 13B, TCM)
2.2.2	Nouvelles monographies (Enquête Parmeuropa 28.2)
2.2.2.1	Platycodon (racine)
2.2.2.2	Magnolia (bouton floral)
13h00	Fin de la séance

1 - Introduction

Après avoir vérifié que le quorum est atteint (10 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 conformément au règlement intérieur.

Le vote a lieu avec 9 membres, la communication téléphonique avec un des membres ayant été interrompue à 12h20 avant le début des votes.

1.1 Adoption du compte rendu du comité Français de la Pharmacopée CP022016023 du 05/04/2016

Aucun commentaire n'a été reçu.

Le compte rendu du comité Français de la Pharmacopée CP022016023 du 05/04/2016 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.

Aucun conflit d'intérêt n'est déclaré.

Point d'information

Mise à jour de la Pharmacopée française au 1^{er} juillet 2016 :

- suppression de 6 textes de la onzième édition (Asperge, Basilic, Extrait fluide de kola, pâte de Guarana, Teinture de kola et Violette)
- Ajout sur la liste A des Plantes Médicinales de 7 plantes ultramarines
- Ajout sur la liste B des Plantes Médicinales de 3 plantes ultramarines et de 4 plantes chinoises

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

2.1.1 *Bupleurum chinense*, *Bupleurum scorzoniferum* (racine)

Le rapporteur et le co-rapporteur présentent le dossier de cette plante. Cette plante est à l'étude dans le groupe TCM de la Pharmacopée européenne. Le projet de monographie sera publié en enquête publique dans un prochain Pharmedropa.

Les noms scientifiques sont *Bupleurum chinense* D.C. et *Bupleurum scorzoniferifolium* Willd. Il existe des synonymies notamment *B. falcatum* L. var. *scorzoniferifolium*. Il s'agit d'une plante herbacée vivace de la famille des Apiaceae, indigène du nord de l'Asie, du nord de la Chine et du nord de l'Europe.

La partie utilisée est la racine séchée.

Il existe un risque de falsification avec une espèce voisine *Bupleurum longiradiatum* Turcz. Un composé toxique a été isolé de cette plante, l'énanthotoxine dont la DL50 ip chez la souris est de 0,58 mg/kg. Ce polyacéthylène conjugué agirait comme inhibiteur compétitif du GABA au niveau du système nerveux central. Plusieurs méthodes analytiques ont été mises au point pour différencier les différents *Bupleurum*.

En Médecine Traditionnelle Chinoise, cette plante est utilisée dans de nombreuses indications : fièvres dues au froid, à la grippe ou au paludisme, frissons et fièvre en alternance, douleur dans la poitrine, menstruations irrégulières, prolapsus du rectum et utérus... La posologie est de 3 à 12 g / jour en décoction.

Les principaux constituants chimiques sont des saponines triterpéniques, les Saikosaponines et Saikogénines. On trouve aussi des polysaccharides (Bupleurans), des flavones et des composés volatils (acides pentanoïque et hexanoïque, phénol, eugénol, lactones).

Des études pharmacologiques *in vivo* ont montré des activités sédative, antidépressive, antipyrétique et antalgique. Un effet anti-inflammatoire a été mis en évidence ainsi qu'un effet antiulcéreux et hépatoprotecteur.

Des études pharmacologiques *in vitro* ont montré un effet régulateur de l'immunité (du composé Bupleuran 2IIb, polysaccharide acide) et un effet antiviral (sur le virus *Influenza*).

Il est rapporté que des quantités supérieures à 10 g par jour peuvent entraîner un effet sédatif et des problèmes digestifs (flatulences, perte d'appétit, nausées et vomissements).

Du fait d'une action sur le système immunitaire, l'utilisation de cette plante en association avec des médicaments actifs sur le système immunitaire, notamment avec les traitements immunosuppresseurs doit être prudente. Il en est de même lors de maladies auto-immunes (lupus, arthrite rhumatoïde, sclérose multiple...). La prise d'un traitement par interféron (hépatite) contre-indique l'utilisation de cette plante.

Aux doses usuelles, la toxicité est faible mais lors des traitements à long terme et à très fortes doses, cette plante peut produire des effets toxiques sur les reins, le foie (hépatite, jaunisse) et le système

sanguin. Après arrêt, les fonctions du foie reviennent à des niveaux normaux, notamment les taux de transaminases. Les Saikosaponines peuvent allonger le temps de coagulation, ce qui nécessite d'arrêter le traitement deux semaines avant toute intervention chirurgicale. Ces mêmes composés peuvent modifier la glycémie.

Une publication de 2016 dans la revue *Environmental toxicology and pharmacology* décrit que l'administration par voie orale de Saikosaponine D à des doses de 300mg/ kg par jour pendant 7 jours a entraîné une hépatotoxicité et une apoptose massive des hépatocytes chez la souris.

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 : Bupleurum pourrait être inscrite sur la liste B des plantes médicinales de la Pharmacopée française du fait de ses utilisations médicinales et des interactions potentielles avec des traitements immunosuppresseurs, anticoagulants et antidiabétiques et des précautions d'usage lors de maladies auto-immunes mais aussi pour les effets toxiques observés. Cependant, d'autres membres pensent que ces effets toxiques ne sont mentionnés qu'à très forte dose et qu'aux doses usuelles cette toxicité est inexistante.

Vote : l'inscription de Bupleurum sur une des listes des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée à l'unanimité des membres présents.

L'inscription de Bupleurum sur la liste B des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée par 4 membres sur 9 membres présents. En effet, les membres ayant voté pour l'inscription sur la liste B mentionnent que même si la toxicité n'est constatée qu'à très forte dose, l'usage en France peut différer de l'usage traditionnel en Chine. Par ailleurs, il y a un risque de confusion avec une plante toxique. Il est aussi souligné que la toxicité pour des traitements à long terme n'est pas assez documentée d'autant plus que les activités de cette plante sur le système immunitaire et sur le système nerveux central pourraient susciter des traitements de longue durée.

L'inscription de Bupleurum sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée française est adoptée par 5 membres sur 9 membres présents. Les membres ayant voté pour l'inscription sur la liste A mentionnent que le risque de toxicité à long terme du fait d'une utilisation ne suivant pas l'usage traditionnel est valable pour toutes les plantes. L'utilisation traditionnelle de cette plante est prévue pour des traitements de courte durée et le risque de falsification est maîtrisé par le projet de monographie de la Pharmacopée européenne qui prévoit cette recherche de falsification. Les membres argumentent le fait que l'on ne peut pas statuer sur un mésusage potentiel de la plante et que les effets toxiques ne sont rapportées qu'à forte dose.

2.1.2 Pueraria thomsonii (rhizome)

L'examen de cette plante est reporté au prochain Comité.

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 :

- *Pueraria Thomsonii* (racine)
- *Dioscorea nipponica* (rhizome)
- *Rehmannia glutinosa* (rhizome)
- *Magnolia bondii* (bouton floral)
- *Pelargonium sidoides*, *Pelargonium reniforme* (racine)

2.2 Pharmacopée Européenne

2.2.1 Point d'avancement des travaux des groupes européens (13A, 13B, TCM)

Les experts des différents groupes européens sur les plantes (13A, 13B et TCM) présentent un point d'avancement des travaux sur les monographies européennes en cours d'élaboration ou en cours de révision.

Un représentant de l'ANSM présente les sujets relatifs aux plantes et préparations à base de plantes, traités lors de la 155^{ème} session de la Commission européenne de Pharmacopée qui s'est tenue le 21 et 22 juin 2016.

2.2.2 Nouvelles monographies (Enquête Pharmeduropa 28.2)

2.2.2.1 Platycodon (racine)

Nouvelle monographie de plante chinoise publiée pour enquête publique. Ce projet de monographie a déjà été publié en juillet 2013. Suite aux commentaires reçus, le groupe de travail TCM a modifié le projet :

- la définition est plus précise
- les identifications botaniques A et B ont été complétées permettant une différenciation avec notamment une autre plante *Codonopsis* (racine), déjà inscrite à la Pharmacopée européenne
- la préparation de la solution à examiner de l'identification C a été améliorée avec développement d'une extraction sur cartouche permettant l'identification claire des deux plantes (*Codonopsis* et *Platycodon*).
- l'essai de recherche de la plante *Codonopsis pilosula* permet d'identifier cette plante si elle est présente grâce à l'identification B. Il est précisé que la monographie de *Codonopsis pilosula* a été adoptée lors de la Commission européenne de Pharmacopée en novembre 2015 avec une recherche de falsification de la plante *Platycodon* par CCM Haute Performance.
- Pour permettre aux utilisateurs de vérifier la méthode de dosage, il est mis à disposition sur simple demande des échantillons qualifiés d'extrait sec de racine de *Platycodon* pour conformité du système. Ensuite, cet échantillon qualifié sera remplacé par un étalon de référence végétal (ERV).

Aucun commentaire sur le projet de monographie de cette plante.

2.2.2.2 Magnolia (bouton floral)

Nouvelle monographie de plante chinoise publiée pour enquête publique.

Il s'agit d'un projet de monographie élaboré par les deux membres français du groupe TCM (identifications botaniques et mise au point des méthodes de contrôle de la plante). Cette plante a été introduite au

Concernant le dosage, pour permettre aux utilisateurs de vérifier la méthode de dosage, il est mis à disposition sur simple demande des échantillons qualifiés de fleur de *Magnolia biondii* pour conformité du système. Ensuite cet échantillon qualifié sera remplacé par un étalon de référence végétal (ERV).

Un représentant de l'ANSM présente les travaux effectués par les laboratoires de l'ANSM.

La proposition finale de la monographie ne concerne qu'une seule espèce *Magnolia biondii* Pamp.

Six échantillons ont été reçus. Les principaux composants chimiques de cette plante sont les suivants :

- Lignanes de type tétrahydrofurofurane comme la Magnoline et la Fargésine, lignanes de type tétrahydrofurane et néolignanes.
- alcaloïdes isoquinoléïques dérivés de la tyrosine (Magnoflorine)
- huile essentielle (camphre, eucalyptol, bêta-pinène...)

Concernant l'identification C, plusieurs systèmes chromatographiques sur couche mince ont été éprouvés et le système retenu utilise deux témoins Fargésine et Magnoline avec une révélation à 254 nm et une révélation après traitement avec du réactif à la vanilline. Cette méthode permet aussi de mettre en évidence d'autres espèces de *Magnolia* notamment *Magnolia officinalis*. Il est proposé que seule cette espèce soit mentionnée dans le titre de l'essai puisque c'est la seule qui soit explicitement recherchée par la présence éventuelle de magnolol.

Les résultats des autres essais, perte à la dessiccation (2.2.32), cendres totales (2.4.16), détermination de la teneur en eau (2.2.13) et huiles essentielles (2.8.12) ont permis de proposer des normes dans le projet de monographie.

Eléments étrangers (2.8.2) : la norme étant à 2% conformément aux exigences de la monographie générale, cet essai pourra être supprimé.

Concernant le dosage, la chromatographie liquide avec détection spectrophotométrique à l'aide d'un détecteur à barrette de photodiodes et couplage à la spectrophotométrie de masse a permis d'identifier d'autres lignanes que la Magnoline et la Fargésine. Cependant, la Magnoline présente en quantité plus importante est proposée comme substance à doser.

Les conditions d'extraction ont été optimisées et il s'est révélé nécessaire d'opérer une extraction répétée en trois étapes par traitement aux ultrasons suivi d'une centrifugation à chaque fois.

Le critère de conformité repose sur la résolution entre deux pics de la solution d'extraction.

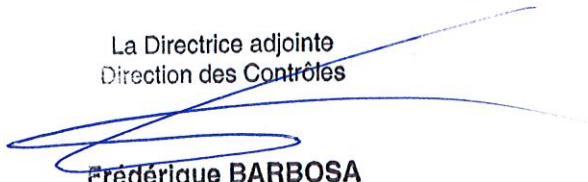
Une teneur minimale de 3.0% en Magnoline a été proposée compte tenu des résultats observés sur les lots analysés. Les données de validation ont été envoyées au groupe de travail TCM de l'EDQM.

Les commentaires seront envoyés à l'EDQM.

La séance est levée à 13h00.

Le prochain comité Français de la Pharmacopée « Plantes médicinales et huiles essentielles » se tiendra le mardi 11 octobre 2016.

La Directrice adjointe
Direction des Contrôles


Frédérique BARBOSA