

## Compte rendu de séance

Numero unique de document : GT062017033

Date document : 21/02/2017

Direction : GENER

Pôle : PREPOM

Personne en charge : An LE

### GRUPE DE TRAVAIL MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES ET MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES

#### N°3

Séance du 16 novembre 2017 de 9h30 à 13h30 en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
BECK Pierre	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BRAILLON Alain	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BRUM Michèle	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUBOST Jean-Pierre	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EL BABILI Fatiha	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FABRE Huguette	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
FESSI Hatem	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GIRARDOT Marion	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GUILLEMAIN Joël	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
LAURAIN-MATTAR Dominique	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MARIOTTE Anne-Marie	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MICHAUD Solange	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MOULIS Claude	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
WOUESSIDJWE Denis	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SALOMON Valérie	DP5 Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LE An	DP5 Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PRINTZ Catherine	DP5 évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VIGUET POUPELLOZ Jacqueline	DP5 évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LESOURD Monique	DP5 évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DELERME Cécile	DP5 évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUNAND Anne	DP5 évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CLEMENCIN Claire	Pharmacopée évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DESCAMPS DELESALLE Florence	Inspecteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PAGE Annabelle	Évaluateur administrateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Adopté à l'unanimité		
1.2	Adoption du CR du GROUPE DE TRAVAIL MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES ET MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES N°2		Adopté à l'unanimité		

## 2. Dossier Thématique

### Nom du dossier

HUILES ESSENTIELLES ET MEDICAMENT

### Présentation de la problématique

L'objectif de la réunion était de faire un état des lieux de l'utilisation des huiles essentielles (HE) médicinales intégrées dans le circuit pharmaceutique du point de vue de la réglementation, des autorisations, du monopole pharmaceutique et des conditions de pratiques.

Un rappel de la **réglementation et des différentes catégories d'autorisation des médicaments à base de plantes**, avec AMM et avec enregistrement, en lien avec les travaux de l'agence européenne du médicament (EMA) a été présenté. Il est à noter que les HE de bergamote et de sauge officinale ne sont pas reconnues par l'EMA du fait de l'absence de produits satisfaisant aux critères requis sur le dosage et la posologie ou pour des raisons de sécurité, mais qu'il peut exister des standards Pharmacopée.

Le dossier pharmaceutique (module 3) requis est constitué par un dossier complet. Le « *reflection paper* » européen relatif à la qualité des HE insiste particulièrement sur la description de la qualité de la drogue végétale de départ qui permet de définir la qualité de l'huile essentielle, les substances actives (SA) à effet pharmacologique sont précisées, de même que les spécifications retenues en lien avec la caractérisation complète de l'huile essentielle. De plus les contaminations possibles par les pesticides ou les mycotoxines sont étudiées. La qualité de l'eau utilisée pour la distillation est également importante.

Le module non-clinique (module 4) devra intégrer des données particulières liées à des toxicités spécifiques des HE (notamment pulégone, menthofurane, azarone, dérivés terpéniques...). Des études spécifiques réalisées par les demandeurs peuvent être requises le cas échéant. Cette toxicité intrinsèque des HE a conduit les autorités à inscrire certaines HE sur la liste des substances vénéneuses.

Le module clinique (module 5) tient compte des données bibliographiques et des éléments de preuve disponibles pour démontrer l'usage médical bien établi ou l'usage traditionnel. Les effets indésirables et contre-indications appropriés sur les HE sont définies en fonction de leur utilisation (SA ou excipient). Ainsi, les suppositoires à visée pédiatrique contenant des dérivés terpéniques ont été contre-indiqués chez les enfants de moins de 30 mois et chez les enfants ayant des antécédents de convulsion fébrile ou d'épilepsie en 2011. Les règles de pertinence du choix de la bibliographie versée dans les dossiers ou permettant d'élaborer une monographie communautaire du HMPC sont disponibles sur le site de l'EMA.

En 2017, trois spécialités en cours de validation et deux nouvelles demandes ont été étudiées.

L'étiquetage des médicaments permet d'identifier le statut des médicaments et les conditions de publicité.

Du côté des **référentiels qualités** opposables qui s'appliquent aux médicaments, les définitions contenues dans les monographies et l'état d'avancement des travaux de la **Pharmacopée Européenne et de la Pharmacopée française** (8 monographies françaises avec une monographie cadre qui définit les HE médicinales ainsi que 33 monographies opposables dans la Pharmacopée Européennes associées à 8 chapitres généraux et une monographie cadre) sont présentés. Le décret encadrant le monopole pharmaceutique au niveau national des huiles essentielles médicinales toxiques a également été présenté (Décret n°2007-1198 du 3 août 2007). Les huiles essentielles médicinales sont bien identifiées comme étant des préparations à base de plantes ayant des activités médicinales.

**Surveillance des médicaments à base d'huiles essentielles**, point sur les données de Pharmacovigilance relatives aux HE : en mai 2012 le comité de coordination de toxicovigilance relatif aux huiles essentielles relevant du monopole pharmaceutique a publié un rapport et a proposé une liste d'HE pour inscription sur liste I des substances vénéneuses et en juillet 2014, l'ANSM (pôle de la Pharmacopée) a proposé l'inscription des huiles essentielles, mentionnées à l'article D 4211-13 du CSP (décret n° 2007-1198) relatif au monopole pharmaceutique, sur la liste 1 des substances vénéneuses sur la base de données bibliographiques et d'un rapport d'évaluation toxicologique du département toxicologie de l'Afssaps (juin 2010). De plus des requêtes ont été réalisées sur les HE dans la base nationale de pharmacovigilance. A noter que les requêtes HE sont complexes. Elles ont été réalisées de 2013 à 2015, avec une mise à jour jusqu'en novembre 2017, sur une liste de 36 médicaments issus de la base de données publique des médicaments (médicaments dont la substance active commence par « huile essentielle »). Près de 200 cas graves et non graves dont une centaine de nouveaux cas entre 2015 et 2017 ont été identifiés. Par ailleurs, une autre requête effectuée dans la base « erreurs médicamenteuses », sur la période de 2011 à novembre 2017, fait ressortir 39 cas dont 6 cas graves. Il est à noter que les recommandations sur les terpènes en pédiatrie sont issues d'un arbitrage conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE amendée.

D'une manière générale il existe peu de retour de nutrivigilance de même que sur les conditions d'administration. Les centres de toxicovigilance se mobilisent actuellement sur cette thématique.

Il importe de travailler de manière conjointe entre les organismes de surveillances et d'évaluation de risque des différentes autorités quel que soit les statuts des produits. Le centre de toxicovigilance de Lille a communiqué de son côté.

**Historique et démarche de la création des recommandations « Afssaps » relatives aux HE utilisées en cosmétiques** en mai 2008 : les effets indésirables survenus chez des nourrissons et des enfants de 2004 à 2008 ont conduit à élaborer ces recommandations reprises pratiquement dans leur intégralité par le Conseil de l'Europe en 2012 au regard des critères d'évaluation de risque et également des critères de qualité requises pour les dossiers de produits cosmétiques. Les conditions de conservation et de stockage sont importantes.

La réglementation REACH s'applique et permet d'obtenir certaines références toxicologiques. L'effet-dose est reconnu pour les HE ; la concentration du produit fini et les fréquences permettent d'évaluer une exposition chez l'individu et de définir un seuil en lien avec les valeurs toxicologiques de références.

Les mécanismes d'action de certaines substances sont bien identifiés, mais les relations effet-dose ne sont pas forcément toutes connues.

La question du statut juridique des produits à base d'huiles essentielles est posée dans la mesure où ils peuvent relever de différentes réglementations (cosmétique, médicaments, dispositifs médicaux, biocides...). Leur statut, et par conséquent la réglementation qui leur est applicable, repose pour l'essentiel sur des critères de présentation ou de fonction.

**Les huiles essentielles dans l'offre de soin de santé** : une cartographie des protocoles réalisés au sein de certains services hospitaliers dans différentes régions a été recensée dans le cadre de thèses d'exercice de la faculté de pharmacie (Université Paris-Descartes). Différentes catégories d'utilisation peuvent être identifiées : soins palliatifs,

soins curatifs, alimentation, hygiène. Les approches sont variables au niveau des protocoles, des démarches qualité et des fiches de suivi et de la qualification du personnel. L'interprétation des résultats en fonction des protocoles établis est également très variable. Il existe des démarches d'intégration des HE dans l'arsenal thérapeutique de certains centres hospitaliers permettant une meilleure traçabilité, communication ou surveillance.

La question de la qualité des HE, de la validation des formations au sein des centres hospitaliers, du statut de l'encadrement des études cliniques ou du positionnement des protocoles hors thérapeutique, et de l'adhésion des soignants, peut se poser en pratique. L'absence de positionnement des autorités et le coût des formations est à prendre en compte. Les interactions et précautions d'emploi de certaines HE sont à identifier et à prendre en compte dans ce contexte. L'Ansm est actuellement sollicitée sur une demande d'accompagnement d'essai clinique, des demandes d'information des pharmacies à usage intérieur (PUI) et des praticiens sur les règles et les risques sont régulières.

**Les retours de terrains au niveau des inspections des ARS et de l'ANSM** au regard des huiles essentielles délivrées telles qu'elles ou sous forme de préparations magistrales ont montré et montrent toujours des écarts importants de non-conformité aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (locaux, matériel, traçabilité des matières premières et des préparations) et de même que des préparations non justifiées.

Concernant les constats faits dans le cadre de la campagne d'inspections sur les produits cosmétiques personnalisables contenant des huiles essentielles, les points d'attention suivants ont été relevés : documentation des dossiers de sécurité, étiquetage de ce type de cosmétiques, qui doit être adapté et clair pour l'utilisateur ; la stabilité et la sécurité du mélange des formules proposées en fonction de l'usage qui devraient être garanties. L'Ansm a émis plusieurs injonctions dans ce domaine en 2017. Il apparaît que le respect du monopole pharmaceutique pour les HE est effectif ou lorsqu'il ne l'est pas, la mise en conformité est immédiate.

Le statut des HE unitaires présentées comme ingrédient cosmétique ou produit cosmétique est possible. L'étiquetage devra être conforme avec la réglementation applicable à l'usage revendiqué.

**Proposition de monographies de mélanges d'HE dans le Formulaire National** permettant aux pharmaciens d'officine de réaliser des mélanges sous forme de préparation officinale et de sécuriser les formulations.

Un dossier complet et très documenté soutient la proposition avec notamment l'identification des risques lorsque des mélanges d'HE sont réalisés en dehors du circuit officinal, les formules disponibles en dehors du circuit pharmaceutique notamment chez les populations à risque enfants/ femmes enceintes et allaitantes, de même, la toxicité intrinsèque de certaines HE en vente libre, les demandes des patients pour des conseils personnalisés en aromathérapie non autorisée à la réalisation en officine par la réglementation. La proposition s'inspire de la monographie cadre « mélange pour tisanes pour préparations officinales » de la pharmacopée française mais ne peut s'appuyer sur la reconnaissance de la tradition clinique en aromathérapie (reconnaissance historique de la tradition publiée dans des cahiers de l'agence numéro 3 pour les plantes médicinales). Les monographies prennent en compte les voies d'administration, les posologies exprimées en gouttes, les conditions de contrôles qualité de la préparation, les conditions de conditionnement et de conservation. Un étiquetage spécifique est proposé dans le respect des BPP notamment en ce qui concerne les constituants à effets notoires, la dénomination complète des HE et les mentions particulières en fonction du profil des patients (contre-indication chez l'enfant de moins de 3 ans de façon systématique...).

**Question posée**

L'Ansm doit-elle s'engager sur l'élaboration de lignes directrices, de recommandations particulières ou de standards ? et si oui, dans quel domaine plus particulièrement, au

	regard de la qualité, de la sécurité d'emploi, de l'usage des huiles essentielles en tant que matière première, de préparations magistrales ou officinales (mélanges) ou de la reconnaissance de la tradition ?	
<b>Actions proposées</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Relance de la Direction générale de la Santé (DGS) sur le listage des HE sur la liste des substances vénéneuses des HE du monopole pharmaceutique</li> <li>2. Etude ciblée des cas graves identifiés dans la base nationale de pharmacovigilance et la base des erreurs médicamenteuses pour les spécialités contenant des HE.</li> <li>3. Relance de la coordination des éléments de communication commune avec la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)</li> <li>4. Mise en ligne d'une page internet ANSM consolidée sur les HE à toxicité notable en vente libre</li> <li>5. Information de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) au regard des protocoles d'usage et de l'utilisation des HE à risque.</li> <li>6. Identification de l'ensemble des essais cliniques déposés contenant des HE pour les médicaments et hors produits de santé</li> <li>7. Opportunité d'engager un travail d'élaboration de monographies de mélanges d'HE dans le Formulaire national (pour répondre à une demande émergente)</li> </ol>	
<b>Réponse du groupe</b>	Avis favorable dans les actions proposés	
<b>Votes</b>		
	Nombre de votants sur nombre global	7/9
	Nombre d'avis favorables	5
	Nombre d'avis défavorables	1
	Nombre d'abstention	1