



HAL
open science

Le médicament à base de plantes en Europe : statut, enregistrement, contrôles

Hélène Lehmann

► **To cite this version:**

Hélène Lehmann. Le médicament à base de plantes en Europe : statut, enregistrement, contrôles. Droit. Université de Strasbourg, 2013. Français. NNT : 2013STRAJ024 . tel-00936734

HAL Id: tel-00936734

<https://theses.hal.science/tel-00936734>

Submitted on 27 Jan 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Université de Strasbourg – Faculté de Pharmacie

Laboratoire de Biophotonique et Pharmacologie – UMR 7213

Centre d'Études Internationales et Européennes (CEIE) – EA 3396

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du grade de

Docteur de l'Université de Strasbourg

École doctorale : « Sciences de la Vie et de la Santé »

Discipline : « Sciences Pharmaceutiques »

Spécialité : « Droit Pharmaceutique »

par Hélène LEHMANN – docteur en pharmacie,
titulaire d'un master ès Sciences Pharmaceutiques

LE MÉDICAMENT À BASE DE PLANTES EN EUROPE. STATUT, ENREGISTREMENT, CONTRÔLES

Soutenue le vendredi 5 avril 2013
devant un jury composé de

Monsieur le Professeur Jean-Yves PABST, codirecteur de thèse
Madame le Professeur Christiane HEITZ, codirecteur de thèse
Monsieur le Professeur Serge POTIER, rapporteur interne
Madame le Professeur Marie-Aleth LACAÏLLE-DUBOIS, rapporteur externe
Madame le Professeur Florence TABOULET, rapporteur externe
Madame le Docteur Nelly SÉGUR-FANTINO, examinateur externe

Volume 1

Remerciements

- Monsieur le Professeur Jean-Yves PABST, professeur de droit et d'économie de la santé, doyen de la Faculté de pharmacie et Vice-président « finances » de l'Université de Strasbourg, qui a accepté de codiriger cette thèse d'université, m'a guidée tout le long de son élaboration, de la formulation du sujet à la préparation de la soutenance, a effectué de multiples relectures patientes de mes écrits et m'a mis à disposition un certain nombre d'ouvrages de droit pharmaceutique.
- Madame le Professeur Christiane HEITZ, professeur de pharmacologie à la Faculté de pharmacie de l'Université de Strasbourg, qui a accepté d'assurer la codirection de cette thèse, en binôme avec Monsieur le Professeur Jean-Yves PABST.
- Monsieur le Professeur Serge POTIER, professeur de génétique, ancien doyen de la Faculté des Sciences de la Vie de l'Université de Strasbourg et actuel directeur de l'École Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé, qui a accepté de faire partie de ce jury.
- Madame le Professeur Marie-Aleth LACAILLE-DUBOIS, professeur de pharmacognosie à l'Université de Bourgogne / Dijon et passionnée de phytothérapie, qui me fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury en tant que rapporteur externe.
- Madame le Professeur Florence TABOULET, professeur de droit et d'économie de la santé à l'Université Paul-Sabatier / Toulouse III, qui me fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury en tant que rapporteur externe.
- Monsieur le Docteur Bernard WENIGER, maître de conférences HDR à la Faculté de pharmacie de l'Université de Strasbourg (Laboratoire de Pharmacognosie et Molécules Naturelles Bioactives) qui m'a aidée dans ma prise de contact avec la Société française d'Ethnopharmacologie, me permettant ainsi de publier deux articles dans la revue *Ethnopharmacologia*.
- Monsieur le Professeur Christian BONAHE, professeur d'Histoire de la médecine à l'Université de Strasbourg, directeur du Département d'Histoire des Sciences de la Vie et de la Santé (DHVS) et membre de l'Institut Universitaire de France, qui m'a confié la charge d'assurer quelques heures de cours afférents à l'UE « L'innovation thérapeutique en perspective historique : sciences, technologie et société », dans le cadre du master « Sciences du médicament » de la Faculté de pharmacie de l'Université de Strasbourg.
- Madame le Docteur Yveline RIVAL, directeur de ma thèse d'exercice et Directeur-adjoint de la Faculté de pharmacie de l'Université de Strasbourg, ainsi que Madame le Professeur Line BOUREL-BONNET qui m'ont vivement encouragée – à l'issue de la soutenance de ce premier mémoire – à poursuivre mes activités de recherche par une formation doctorale particulièrement enrichissante.
- Monsieur le doyen Marc PHILONENKO, membre de l'Institut (Académie des inscriptions et belles-lettres), qui m'a conseillé la lecture de l'ouvrage fondamental du Docteur François DAGOGNET, *La raison et les remèdes*.

- Monsieur le Docteur Marc FOLLMER, Madame le Docteur Nelly SÉGUR-FANTINO – membre de ce jury en tant qu’examineur – Madame le Docteur Elisabeth MARTIN-SUBIGER ainsi que l’ensemble des membres du service « Enregistrement et Développement Analytique » du laboratoire WELEDA S.A. de Huningue qui m’ont permis, à travers mon stage de fin d’études pharmaceutiques effectué en 2009, de m’initier à l’élaboration de dossiers d’enregistrement de spécialités pharmaceutiques et de monographies analytiques de souches homéopathiques.

- Monsieur Ferdinand de HERDT, ancien secrétaire et actuel président de l’*European Cooperation on Homeopathic and Anthroposophic Medicinal Product* (ECHAMP), trésorier de l’Association des Entreprises Fabriquant des Médicaments Utilisés en Thérapeutique Anthroposophique (AEFMUTA) et membre de la direction du groupe WELEDA, qui m’a reçue à Bâle et m’a éclairée sur les avantages et inconvénients de la réglementation européenne des médicaments traditionnels à base de plantes, ainsi que sur les perspectives d’évolutions législatives à venir.

- Monsieur le Docteur Christian BUSSER, ancien pharmacien à Obernai, Docteur en ethnologie et fondateur de l’école Plantasanté, qui m’a offert la possibilité de prononcer un cours sur « La médecine anthroposophique, entre science et spiritualité » lors de son séminaire consacré à « Ethnomédecine et sacré » à la Faculté d’Ethnologie de l’Université de Strasbourg.

- Monsieur le Docteur Antoine AMARI qui m’a fait bénéficier de son expérience d’ancien doctorant de M. PABST et de jeune enseignant en législation pharmaceutique à l’Université d’Abidjan (Côte d’Ivoire) et m’a fourni toutes les informations relatives à l’élaboration de la législation africaine des médicaments traditionnels à base de plantes.

- Monsieur Léonard MALER, dont j’ai encadré le stage de fin d’études de master 2 de « Droit des Produits de Santé en Europe » au sein de l’équipe du Professeur PABST et qui m’a aidé dans mes recherches documentaires sur la situation réglementaire en matière de médicaments traditionnels à base de plantes en Europe ainsi que sur les aspects socio-économiques afférents aux médicaments à base de plantes.

- Mademoiselle Emilie WEINLING, dont j’ai encadré le stage en laboratoire de 5^e année d’études pharmaceutiques, qui a contribué au travail de veille réglementaire et de recherches bibliographiques concernant notamment la proposition de loi sur les herboristes, l’approche des Etats-Unis en matière de suppléments diététiques et de médicaments de phytothérapie et la question de la propriété intellectuelle, ainsi qu’à la mise à jour des tableaux annexes recensant les spécialités de phytothérapie en libre accès dans les officines françaises.

- Mademoiselle Justine GRESLAND, dont j’ai également encadré le stage en laboratoire de 5^e année d’études pharmaceutiques et qui a rédigé un mémoire intitulé « Préparation magistrale et préparation officinale. Législation française, suisse et allemande » et contribué à la traduction du *Dictionnaire des termes techniques relatifs aux dispositifs médicaux*.

- Monsieur Amaury HAAG, dont j’ai encadré le stage en laboratoire de 5^e année d’études pharmaceutiques, qui a rédigé un mémoire intitulé « Les scandales sanitaires à l’origine d’évolutions législatives en France » et m’a aidée dans mes recherches du nouveau logo de l’ANSM.

- Monsieur Damien ETTWILLER, dont j'encadre actuellement le stage en laboratoire de 5^e année d'études pharmaceutiques, qui prépare son mémoire de diplôme d'État de docteur en pharmacie sur « Les incitations administratives et financières visant à faciliter le placement et le maintien des médicaments sur le marché européen » et a par ailleurs effectué une relecture patiente de cette thèse.

- Madame le Docteur Dominique BERNHARD-LOUVET, pharmacien titulaire de la Pharmacie de la Victoire à Mulhouse, qui a contribué à me former au métier de pharmacien d'officine – me permettant ainsi, parallèlement à ce travail universitaire, de garder un contact avec le monde officinal et d'observer ainsi les utilisations thérapeutiques de certains remèdes phytothérapeutiques mentionnés dans ce travail de recherche – et m'a mis à disposition, entre autres ouvrages, le *Précis de botanique* de P. CRÉTÉ.

LE MÉDICAMENT À BASE DE PLANTES EN EUROPE. STATUT, ENREGISTREMENT, CONTRÔLES

Sommaire

Introduction..... 16

La situation mondiale en matière de médicaments à base de plantes 21

Première partie. Statut législatif du médicament à base de plantes et mise en place de sa réglementation en Europe 33

I) Éléments de définition..... 33

1) Médicaments à base de plantes, plantes médicinales et plantes pour tisanes..... 35

 α) Les plantes médicinales 35

 β) Les plantes pour tisanes 41

2) Médicaments à base de plantes et médicaments chimiques à principe actif d'origine végétale 42

3) Médicaments à base de plantes, compléments alimentaire à base de plantes et phytocosmétiques 45

4) Médicaments à base de plantes à usage humain et médicaments à base de plantes à usage vétérinaire..... 47

5) Les préparations de gemmothérapie 49

6) Les médicaments anthroposophiques 50

7) Les huiles essentielles..... 53

8) Spécialités pharmaceutiques, préparations magistrales ou officinales et produits officinaux divisés 57

9) Médicaments à base de plantes *principes* et génériques : la notion de phytoéquivalence..... 62

II) La mise en place de la réglementation des médicaments à base de plantes en Europe .	66
1) Les travaux de la Commission E allemande.....	66
2) Les travaux de l'AFSSAPS en France.....	70
3) Les travaux de l' <i>European Scientific Cooperative on Phytotherapy</i> (ESCOP)	74
4) Le rôle du « Comité des médicaments à base de plantes » (<i>Herbal Medicinal Products Committee / HMPC</i>) au sein de l'Agence européenne des médicaments (<i>European Medicines Agency EMA</i>).....	75
5) Les travaux de la <i>Kooperation Phytopharmaka</i> en Allemagne.....	79
6) Les travaux de l'Institut Suisse des Produits Thérapeutiques	80

III) Conditions de délivrance et modalités de remboursement des médicaments à base de plantes.....	81
1) Conditions de délivrance	81
Liste des indications acceptées pour une mise devant le comptoir.....	82
α) Cahiers de l'Agence n° 3.....	82
* Voie orale.....	82
* Usage local.....	84
β) Autre indication thérapeutique	85
γ) Indications issues des monographies européennes élaborées par le Comité sur les médicaments à base de plantes (HMPC) au sein de l'Agence européenne du Médicament (EMA).....	86
2) Modalités de prise en charge par les organismes nationaux d'assurance maladie ..	90

Deuxième partie. Enregistrement ou autorisation de mise sur le marché des médicaments à base de plantes 94

Bilan des enregistrements obtenus par pays (données fournies par l’AESGP – 5 décembre 2011)..... 98

I) Les différentes procédures d’enregistrement ou d’autorisation de mise sur le marché. 103

1) Enregistrement par procédure simplifiée, AMM par procédure allégée et AMM par procédure « standard » 103

α) L’enregistrement par procédure simplifiée des médicaments à base de plantes d’usage traditionnel..... 103

β) L’AMM par procédure allégée des médicaments à base de plantes d’usage médical bien établi 105

γ) L’AMM par procédure « standard » des autres médicaments à base de plantes 106

δ) Le cas de la Suisse 107

2) Procédures nationales et communautaires 117

α) Les procédures nationales..... 118

β) Les procédures européennes..... 119

γ) Le cas particulier des « Autorisations Standard » en Allemagne 120

II) Le contenu des dossiers d'enregistrement ou d'autorisation de mise sur le marché ...	122
1) La partie qualilogique.....	123
2) Les parties toxicologique et clinique.....	124
α) La partie toxicologique (pré-clinique).....	125
β) La partie clinique.....	127

III) Avantages et inconvénients de la nouvelle législation	130
1) Protection de la santé publique.....	131
2) Harmonisation européenne, libre circulation des médicaments et respect du libre choix thérapeutique des patients	141
3) Préservation des ressources végétales et des droits de propriété intellectuelle	142
4) Une législation à double tranchant ?.....	148
α) Les conditions de l'enregistrement de l'usage traditionnel.....	149
β) La « chasse aux sorcières » ?.....	151
5) Perspectives d'évolution de la législation relative à l'enregistrement de l'usage traditionnel	158

Troisième partie. Contrôles des médicaments à base de plantes..... 161

I) Nécessité d'effectuer ces contrôles	162
1) Contrôles de la plante ou de la drogue végétale	162
2) Contrôles de la préparation à base de plantes.....	165
3) Contrôles du médicament à base de plantes	166
II) Normes utilisées.....	167
III) Nature des contrôles analytiques	168
1) Contrôles de la plante ou de la drogue végétale	168
α) Contrôles botaniques	168
β) Contrôles chimiques	177
γ) Recherche d'impuretés	188
2) Contrôles de la préparation à base de plantes.....	194
3) Contrôles du médicament à base de plantes	196
α) Contrôles chimiques	196
β) Contrôles liés à la forme galénique	197
γ) Contrôles microbiologiques.....	202
IV) Surveillance post-AMM : pharmacovigilance.....	206
1) Risques de toxicité.....	206
2) Risques d'interactions médicamenteuses	212
α) Interactions de nature pharmacodynamique	213
β) Interactions de nature pharmacocinétique	214

Conclusion	216
La législation pharmaceutique européenne comme contribution à la réglementation des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle africaine.....	218
Comparaison entre les législations européenne et américaine en matière de médicaments et de compléments alimentaires à base de plantes	226
Fiche signalétique.....	229

Liste des abréviations

- ADPIC = Accords des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce
- AEFMUTA = Association des Entreprises Fabriquant des Médicaments Utilisés en Thérapeutique Anthroposophique
- AESGP = Association Européenne des Spécialités pharmaceutiques Grand Public
- AFERPA = Association Française pour l'Étude et la Recherche en Pharmacie Anthroposophique
- AFIPA = Association Française des Industriels Pour une Automédication responsable
- AFNOR = Agence Française de Normalisation
- AFSSA = Association Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
- AFSSAPS = Association Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (ancienne appellation, l'AFSSAPS étant devenue ANSM à compter du 1^{er} mai 2012)
- AHP = *American Herbal Pharmacopoeia*
(= Pharmacopée phytothérapeutique américaine)
- AMM = Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (anciennement appelée AFSSAPS)
- APMA = Association des Patients de la Médecine d'orientation Anthroposophique
- AQR = Apports Quotidiens Recommandés
- ARS = Agence Régionale de Santé
- ASSGP = Association Suisse des Spécialités pharmaceutiques Grand Public
- ATC [classification] = Anatomique – Thérapeutique – Clinique
- BfArM = *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*
(= Institut fédéral des médicaments et des produits de santé)
- BGA = *Bundesgesundheitsamt*
(= Bureau fédéral de la santé)
- BPC = Bonnes Pratiques Cliniques
- BPD = Bonnes Pratiques de Distribution
- BPF = Bonnes Pratiques de Fabrication
- BPP = Bonnes Pratiques de Publicité
- CAM = *Complementary and Alternative Medicines*
(= médecines complémentaires et alternatives)
- CITES = *Convention on International Trade in Endangered Species*
(= Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction)
- CDB = Convention sur la Diversité Biologique
- CHMP = *Committee for Human Medicinal Products*
(= Comité des médicaments à usage humain)
- CJCE = Cour de Justice des Communautés Européennes
- CNOP = Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
- COMP = *Committee for Orphan Medicinal Products*
(= Comité des médicaments orphelins)
- CSP = Code de la Santé Publique
- CSS = Code de la Sécurité Sociale
- CVMP = *Committee for Veterinary Medicinal Products*

- (= Comité des médicaments à usage vétérinaire)
- DAB = *Deutsches Arzneibuch*
(= Pharmacopée Allemande)
- DDCSPP = Direction Départementale de la Cohésion Sociale et de la Protection des Populations (anciennement DGCCRF)
- DGAT = Dénombrement des Germes AérobieS viables Totaux
- DGCCRF = Direction Générale du Contrôle, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes (actuellement DDCSPP)
- DMLT = Dénombrement des Moisissures et Levures Totales
- DSHEA = *Dietary Supplement Health and Education Act*
- EFSA = *European Food Safety Agency*
(= Agence européenne de sécurité sanitaire des aliments)
- ELIANT = *European aLliance of Initiatives for Applied aNthroposophy*
(= Alliance européenne des initiatives pour l'anthroposophie appliquée)
- EMA = *European Agency for the Evaluation of medicinal Products*
(= Agence européenne du médicament), anciennement EMEA
- ESCOP = *European Scientific Cooperative on Phytotherapy*
(= Coopération scientifique européenne en phytothérapie)
- EURD [list] = [*list of*] *European Union Reference Dates*
(= [Liste] des données de référence au sein de l'Union Européenne)
- FAO = *Food and Alimentation Organization*
(= Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture)
- FDA = *Food and Drug Administration*
(= Administration de l'alimentation et du médicament)
- GACP = *Good Agricultural and Collection Pratices*
(= Bonnes pratiques agricoles et de récolte)
- GPhy = (*Deutsche*) *Gesellschaft für Phytotherapie*
(= Société [allemande] de phytothérapie)
- GRAS = *Generally Recognized as Safe*
(= généralement reconnu comme sûr)
- HAS = Haute Autorité de Santé
- HMPC = *Herbal Medicinal Products Committee* ou *Committee on Herbal Medicinal Products*
(= Comité des médicaments à base de plantes)
- ICH = *International Conference on Harmonisation*
(= Convention internationale d'harmonisation)
- IRCH = *International Regulatory Cooperation for Herbal medicines*
(= Coopération réglementaire internationale sur les médicaments à base de plante)
ou, *International Register of Consultant Herbalists and Homepaths*
(= Registre international des praticiens phytothérapeutes et homéopathes)
- ISPT = Institut Suisse des Produits Thérapeutiques
- IUCN = *International Union for Conservation of Nature*
(= Union Internationale pour la Conservation de la Nature / UICN)
- KP = *Kooperation Phytopharmaka*
(= Coopération Phytopharmaka)
- LPTh = Loi sur les Produits Thérapeutiques (Suisse)
- MABP = Médicament à base de plantes
- MI = Mesure d'Instruction
- MLWP = *community Monographs and community Lists Working Party*
(= groupe de travail sur les monographies et listes [de plantes] communautaires)

- NCE = *New Chemical Entity* (= Nouvelle « entité chimique)
- NDI = *New Dietary Ingredients* (= Nouveaux ingrédients diététiques)
- ÖAB = *Österreichisches Arzneibuch* (= Pharmacopée Autrichienne)
- OAMéd = Ordonnance sur les Autorisations dans le domaine des Médicaments
- OAMédcophy = Ordonnance sur les Autorisations dans le domaine des Médicaments complémentaires et les phytomédicaments
- OAPI = Organisation Africaine de la Propriété Intellectuelle
- OASMéd = Ordonnance sur l'Autorisation Simplifiée de Médicaments et l'autorisation de médicaments sur annonce
- OCDE = Organisation de Coopération et de Développement Économique
- OMéd = Ordonnance sur les Médicaments
- OMC = Organisation Mondiale du Commerce
- OMPI = Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
- OMS = Organisation Mondiale de la Santé
- OPha = Ordonnance sur la Pharmacopée
- OTC = *Over The Counter*
(= médicaments délivrables sans ordonnance ; médicaments « conseil »)
- PDCO = *Pediatric Committee*
(= Comité pédiatrique [de l'EMA])
- PNUE = Programme des Nations Unies pour l'Environnement
- PSURs = *Periodic Safety Update reports*
(= rapports périodiques actualisés en matière de sécurité / pharmacovigilance)
- RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit
- SAT = [liste des] Substances Asiatiques Traditionnelles
- SHA = [liste des] Substances Homéopathiques et Anthroposophiques
- SIMPLES = Syndicat Inter-Massifs pour la Production et L'Économie des Simples
- TFUE = Traité Fondateur de l'Union Européenne
- UICN = Union Internationale pour la Conservation de la Nature
- UNESCO = *United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization*
(= Organisation des Nations Unies pour l'Éducation, la Science et la Culture)
- USP = *United States Pharmacopoeia*
(= Pharmacopée des États-Unis)
- WHA = *World Health Assembly*
(= Assemblée mondiale de la santé)
- WWF = *World Wildlife Fund*
(= Fonds mondial pour la nature)

LE MÉDICAMENT À BASE DE PLANTES EN EUROPE. STATUT, ENREGISTREMENT, CONTRÔLES

Introduction

Le recours aux plantes à des fins thérapeutiques est connu depuis la nuit des temps. C'est ainsi que la mythologie antique témoigne d'un vif intérêt pour les plantes médicinales – à preuve la protection divine exercée par Déméter (en partenariat avec Dionysos et les Charites) sur les fruits mûrs comme ceux du pavot, une plante herbacée mi-cultivée, mi-folle, qui pousse au milieu du blé et de l'orge, et dont la déesse grecque des céréales ingéra le suc aux vertus stupéfiantes pour surmonter le chagrin que lui avait causé l'enlèvement de sa fille Perséphone par le dieu des Enfers. Du reste, cet engouement pour la médication végétale a fait l'objet, dès l'Antiquité grecque, d'une enquête approfondie dans la *Pharmakitis* – un ouvrage de référence aujourd'hui perdu mais cité à plusieurs reprises par le traité hippocratique des *Affections*, et où le lecteur pouvait trouver quantité d'informations pratiques notamment sur les remèdes végétaux. De même, à propos de la guérison des maladies aiguës – sujet d'un autre traité hippocratique intitulé précisément *Régime dans les maladies aiguës* – l'auteur expose longuement l'usage de la décoction d'orge ou ptisane, ce qui explique que le traité ait été appelé anciennement *Sur la ptisane*. Tant il est vrai que cette médecine diététique apparaissait aux yeux des contemporains d'Hippocrate comme un progrès notable par rapport à la médecine purement pharmacologique de l'époque d'Homère, que continuaient à recommander les auteurs des *Sentences cniidiennes*. Enfin, c'est dans les traités gynécologiques du *Corpus hippocraticum* qu'on trouve toute une pharmacopée héritée d'âges obscurs, où le magique affleure sous le rationnel et qui comporte des listes de remèdes combinant les substances végétales, animales et minérales les plus familières voire les plus inattendues. Parmi les produits utilisés, certains proviennent de pays éloignés – tel le silphion, qui poussait à l'état sauvage en Cyrénaïque et était employé en médecine pour sa tige et surtout pour son suc. De surcroît, dans son traité médical en six livres, le *De Materia medica*, Dioscoride (40 env. – env. 90) décrit près de 600 plantes médicinales (dont plusieurs étaient inconnues avant lui). Il y précise la manière de les utiliser et la liste des maladies qu'elles guérissent, ainsi que leurs méthodes de récolte et leur origine géographique¹.

Par intuition et par expérimentation, l'Homme a sélectionné les plantes alimentaires pour se nourrir, les plantes médicinales pour se soigner, et les plantes toxiques pour s'en servir comme poisons de flèche à la chasse ou à la guerre. Au temps des cathédrales, les Arabes diffusèrent la médecine par les plantes en Europe. Malgré une certaine éclipse due à l'essor de la chimie de synthèse à partir du XIX^e siècle, les médicaments à base de plantes sont encore largement utilisés de nos jours, aussi bien dans les pays en voie de développement où les tradipraticiens jouent un rôle considérable, que dans les pays industrialisés où ils sont surtout employés en automédication.

Selon le Docteur François DAGOGNET, médecin et philosophe, auteur notamment de *La raison et les remèdes* (1984), « [...] les forêts fournissent une incalculable variété de sucres, de résines, de gommes, de fruits, d'écorces, de feuilles, de cendres, de racines dont on célèbre, encore de nos jours, les influences et les bienfaits. L'arbre, avant d'entrer dans les légendes, existe d'abord comme source réelle de vie, comme fontaine de jouvence. Par lui, on peut calmer les fièvres démoniaques, relever les forces, favoriser la sudation, soutenir le cœur, entretenir la santé. Il peut tellement que la luxuriante industrie pharmaceutique reste curieusement sujette des arbrisseaux, des forêts et des plantations. Elle n'a pas encore coupé ce lien de dépendance. La pilocarpine réside dans les feuilles d'une espèce brésilienne, la cocaïne dans celles du cocaïer. Ne parlons pas de la caféine, ni de la fameuse théobromine, retirée des fèves du cacao. La strychnine vient de la noix du vomiquier qui habite les Indes, le strophanthus des racines d'arbustes africains. On en a extrait l'ouabaïne, d'un emploi fréquent et on utilise également ses graines pour la synthèse de la cortisone. »

Jusqu'au XXe siècle, les plantes ont constitué l'essentiel de la pharmacopée, soit sous leur forme « native » ou brute, soit sous des formes galéniques plus élaborées comme les teintures, extraits, tisanes, opiats, électuaires (préparation pharmaceutique de consistance molle, formée de poudres mélangées à du sirop, du miel, des pulpes végétales), thériaques (électuaire contenant de nombreux principes actifs – dont l'opium – et qui était employé contre les morsures de serpents ; par extension, préparation pharmaceutique aux multiples composants et aux multiples indications thérapeutiques correspondant ainsi à une panacée), loochs (médicament sirupeux, adoucissant, composé essentiellement d'une émulsion et d'un mucilage) et trochisques (médicament composé de substances sèches pulvérisées et moulées en forme de cône, destiné aux fumigations par combustion)...

A l'heure actuelle, les plantes demeurent indéniablement une source importante de médicaments, soit parce que leurs constituants sont de précieux principes actifs, soit parce que les chimistes sont parvenus à modifier la structure de certaines molécules qu'elles renferment, afin de les rendre moins toxiques, plus efficaces, ou de leur conférer une meilleure biodisponibilité. L'importance du règne végétal n'a d'ailleurs jamais cessé d'être démentie, que ce soit à travers la découverte des anticancéreux (podophylline, ellipticine, camptothécine, vinorelbine, docétaxel...), des antipaludéens (quinine, artémisinine...), des antalgiques (morphine extraite de l'opium), des anesthésiques (curares en pots ou en calebasse...). Il n'existe ainsi aucun domaine thérapeutique pour lequel les plantes feraient défaut. A titre d'exemple, le pavot à opium *Papaver somniferum* permit le début de la chimie extractive : c'est en effet à partir de l'opium – issu du latex qui s'écoule suite à une incision réalisée dans les capitules encore verts de la plante – que SERTUERNER isola au début du XIXe siècle, la morphine, puis ROBIQUET la codéine. En cancérologie, de nombreuses molécules cytotoxiques sont originaires de plantes, même si bien souvent, elles sont produites ensuite par synthèse ou hémisynthèse : podophylline extraite de *Podophyllum peltatum* (à l'origine de l'étoposide et du téniposide), camptothécine extraite de *Camptotheca cuminata* (à l'origine de l'irinotécan), alcaloïdes de la (grande) pervenche de Madagascar *Vinca rosea* (ou *Cataranthus roseus*) et poisons du fuseau extraits des aiguilles d'if *Taxus bacchata* et *Taxus brevifolia* (à l'origine du Taxol[®] et du Taxotère[®]).

Cependant, de nombreuses plantes s'avèrent toxiques voire toxicomanogènes, c'est pourquoi l'idée selon laquelle tout ce qui est végétal et naturel serait dénué de risque s'avère dangereuse. En France, 5 à 10 % des intoxications observées aux urgences hospitalières et dans les centres anti-poison sont attribués à l'ingestion – accidentelle ou volontaire – de plantes toxiques. En effet, l'absorption d'aconit, d'if, de datura, de belladone, pour ne citer que les cas les plus courants, peut avoir des conséquences létales ou morbides. D'autres plantes sont sources de toxicomanie (résine de cannabis *Cannabis sativum*, cactus hallucinogènes comme le peyotl *Echinocactus williamense*...) ou renferment des molécules toxicomanogènes qui peuvent en être extraites ou bien synthétisées chimiquement (cocaïne issue des feuilles d'*Erythroxylon coca*...).

A l'inverse, d'autres plantes renferment à l'état brut très peu de principes actifs et seule l'extraction et la purification de ces substances permet un traitement efficace par administration d'une forme pharmaceutique adaptée, avec un dosage précis en principe actif. La seule ingestion d'écorce de quinquina ou de feuilles de grande pervenche ne suffirait pas à guérir respectivement un accès palustre ou une leucémie aiguë².

Mais l'Homme est loin d'être le seul à se soigner avec des plantes médicinales : l'automédication par les plantes existe également chez d'autres espèces animales et a été particulièrement étudiée chez les grands singes, parmi lesquels figurent les chimpanzés. Des études comportementales d'une tribu de chimpanzés menées en Tanzanie par le chercheur américain Mickaël HUFFMANN et par ses collègues japonais ont permis de révéler la consommation successive de deux drogues végétales par ces singes lorsqu'ils étaient parasités par des vers tels les schistosomes. En effet, lorsqu'ils sont malades, ces chimpanzés se mettent à consommer des plantes bien particulières qui ne rentrent pas dans leur régime alimentaire habituel et c'est ainsi qu'en cas de parasitose intestinale, ils mâchent la moelle amère d'un arbuste appelé *Vernonia amygdalina* Delile, après s'être débarrassés des feuilles et de l'écorce de ce dernier. Des analyses parasitologiques ont montré qu'après un jour d'un tel traitement, l'infestation était fortement réduite et un principe actif aux propriétés anthelminthiques, la vernodaline, a été isolé par la suite. Cette molécule – contenue dans la moelle des tiges de l'arbuste *Vernonia amygdalina* Delile est active contre les schistosomes tout en étant dépourvue de toute toxicité pour les chimpanzés. Ces derniers consomment en outre – en association avec la moelle des tiges de *Vernonia* – des feuilles de trois espèces différentes du genre *Aspilia* qu'ils roulent et avalent sans les mâcher. Ces feuilles sont parsemées de poils courts et flexibles qui permettent d'arracher les helminthes parasites (déjà affaiblis et paralysés par la vernodaline) de la muqueuse intestinale, de les accrocher et de les éliminer dans les selles. Ces chimpanzés ont donc découvert l'utilisation synergique de deux drogues végétales à effets complémentaires, l'une agissant chimiquement et l'autre mécaniquement, par « effet Velcro[®] »³.

Dans l'Union Européenne, plus de 600 plantes sont employées en phytothérapie (dont 200 fréquemment) et 1500 en homéopathie (dont 300 fréquemment), selon Jacqueline VIGUET-POUPELLOZ de l'AFSSAPS. Cet espace économique représente 50 % du marché mondial des médicaments à base de plantes, dont 38 % pour l'Allemagne et 22 % pour la France (chiffres de 2005). La pharmacopée occidentale comporte 50 % de médicaments d'origine naturelle (végétale, animale, marine, microbiologique...) et 25 % de médicaments renfermant des extraits de plantes ou des molécules actives provenant directement de plantes. Alors qu'il y a de cela une dizaine d'années, les études ethnopharmacologiques pouvaient être assimilées à du charlatanisme, elles font désormais l'objet de recherches de haut niveau reconnues par la communauté scientifique internationale. Sur les 500 000 espèces végétales recensées à la surface du globe, dont seule la moitié est repertoriée par les botanistes, l'Organisation Mondiale de la Santé a identifié 22 000 plantes utilisées par les médecines traditionnelles. Seules 3 000 d'entre elles ont fait l'objet d'évaluations scientifiques.

Les médicaments à base de plantes peuvent être constitués d'une plante entière, d'une partie de plante appelée drogue végétale ou encore d'un extrait de plante et diffèrent ainsi des médicaments chimiques dont le principe actif a été isolé d'un végétal et éventuellement modifié chimiquement par ajout d'un groupement fonctionnel. Le principe de la phytothérapie repose sur l'action synergique de l'ensemble des molécules contenues dans la plante, la drogue végétale ou l'extrait végétal.

L'usage de médicaments à base de plantes est toutefois loin d'être dénué de risques pour le patient. En effet, la disparition des traditions thérapeutiques transmises jusqu'alors oralement par les guérisseurs est source de mésusages. En outre, l'automédication entraîne souvent une surconsommation, des prises prolongées, parfois en inadéquation avec l'état physiologique (âges extrêmes de la vie, grossesse, allaitement) ou pathologique (insuffisances hépatique, rénale et cardiaque, diabète, immunodépression...) des patients. De surcroît, les études épidémiologiques, pharmacologiques et toxicologiques manquent souvent pour ce type de produit et sont difficiles à réaliser dans le cas d'associations de plusieurs plantes dans un même médicament, de contamination ou de manque de traçabilité sur l'origine de la plante. Sans oublier qu'il existe de nombreux cas d'interactions entre médicaments à base de plantes et médicaments allopathiques chimiques (notamment avec le millepertuis, l'ail, le curcuma, l'harpagophyton, le gingembre, le ginseng, le marronnier d'Inde, le colchique ou encore la réglisse...).

De ce fait, il est nécessaire d'établir une réglementation spécifique, visant à garantir la qualité pharmaceutique, la sécurité d'emploi et l'efficacité thérapeutique du médicament, tout en prenant en compte l'usage traditionnel des remèdes à base de plantes. La mise en place de la réglementation des médicaments à base de plantes a débuté par les travaux de la « Kommission E » en Allemagne à partir de 1979, suivis par la publication d'un premier « Avis aux fabricants » par l'AFSSAPS en France en 1986.

L'objet de cette thèse de doctorat consistera à étudier – sur la base des dispositions en vigueur dans l'Union Européenne et en Suisse – le statut législatif du médicament à base de plantes, son mode d'enregistrement ou d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et enfin les contrôles pratiqués sur la drogue végétale, la préparation à base de plantes (extrait, macérat, teinture ...) et le médicament à base de plantes (produit fini).

Mais au préalable et à titre de mise en perspective du sujet, nous traiterons brièvement de la situation mondiale en matière de médicaments à base de plantes.

La situation mondiale en matière de médicaments à base de plantes

Les médicaments traditionnels comprennent les médicaments à base de plantes – dont les substances actives consistent en des parties de plantes (drogues végétales), d'autres matières végétales (gommes, résines, exsudats...), des préparations à base de plantes (extraits, teintures...) ou des combinaisons de celles-ci – mais également des remèdes d'origine animale (propolis, gelée royale, venins de serpents...) ou minérale. Les médicaments traditionnels ont été utilisés dans le monde entier, depuis des millénaires, afin de promouvoir, maintenir ou rétablir la santé humaine (voire animale) et continuent à l'être actuellement encore. Les médicaments traditionnels s'inscrivent dans le vaste domaine de la médecine traditionnelle qui repose sur des praticiens expérimentés, détenteurs de savoirs-faire millénaires. À titre d'exemple, la médecine traditionnelle chinoise constitue un système médical pleinement défini, auquel il est recouru avec succès depuis plus de 2500 ans pour diagnostiquer, prévenir ou traiter les maladies ; de nos jours, cette médecine ancestrale est souvent pratiquée parallèlement à la médecine allopathique.

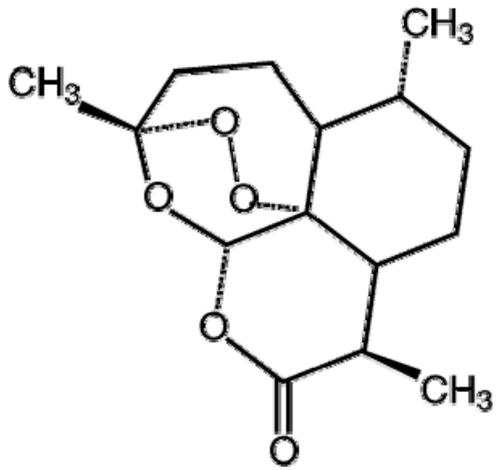
Malgré le recours continu à la médecine traditionnelle au fil des siècles, l'histoire de son utilisation réglementée est relativement récente. Dans de nombreux pays en effet – tant dans les pays développés que dans les pays en voie de développement – les remèdes de la médecine traditionnelle ne sont pas encore officiellement reconnus par la loi. Bien que plusieurs organisations nationales et régionales aient développé des modèles de réglementation à adopter, les systèmes réglementant les médicaments traditionnels doivent encore être plus largement adoptés. Parmi les quelques pays ayant pris très tôt des mesures régulant la production et l'utilisation de tels remèdes, il convient de citer l'Arabie Saoudite, le Brésil, la Chine, le Danemark, le Ghana, le Japon, la Norvège, la République de Corée, la Suisse ainsi que – du moins pour ce qui est des médicaments de phytothérapie – les pays de l'Union européenne.

Il est estimé à environ 25 % de tous les médicaments « modernes » la proportion de médicaments dérivés, directement ou indirectement, de plantes médicinales, principalement grâce à l'application de technologies modernes (extractions successives, criblage à haut débit...) aux connaissances traditionnelles. Et dans le cas de classes thérapeutiques telles les anticancéreux ou les anti-infectieux, cette proportion atteint les 60 %.

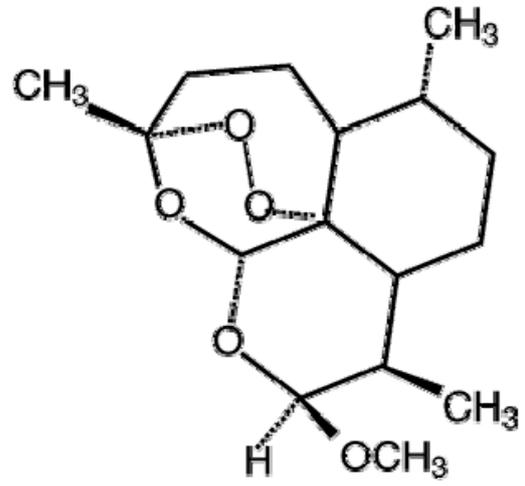
À titre d'exemple, en 1971, des expériences de laboratoire ont permis de vérifier l'activité antiparasitaire d'extraits purifiés d'armoise annuelle *Artemisia annua* à l'encontre de l'agent du paludisme murin *Plasmodium berghei*. Les résultats de ces expériences ne furent publiés en Chine qu'en 1979 et l'OMS préféra ne pas les utiliser mais tenter d'extraire d'autres produits de l'armoise, sous le contrôle de l'armée américaine. L'échec de ces opérations d'extraction fut total : en effet, les produits isolés, notamment l'éthyl-éther de l'artémisinine, étaient liposolubles, moins maniables et devaient être administrés par injection tandis que leur efficacité antipaludéenne était inférieure à celle du dérivé utilisé par les Chinois. Ce dernier permis quant à lui l'éradication du paludisme en Chine dès les années 1980. Il faudra attendre la fin des années 1990 pour que Novartis redécouvre l'artéméthér, fabriqué à partir de l'artémisinine isolée de l'extrait d'armoise annuelle. Ce dernier dérivé est présent dans la spécialité Riamet[®], en association avec la luméfanthrine : la bithérapie est en effet recommandée afin de réduire les risques de résistance qui sont fréquentes lorsqu'on utilise un seul agent antipaludéen, comme l'expliquent les professeurs Philippe EVEN et Bernard DEBRÉ, dans leur *Guide des 4000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux*.

Un autre problème se pose actuellement : il s'agit de l'approvisionnement en artémisinine, du fait de l'insuffisance des cultures d'armoise annuelle et du caractère à la fois onéreux et complexe de la synthèse chimique totale (réalisée en Chine en 1983) et de la difficulté à synthétiser d'autres endoperoxydes similaires ; quant à la production à l'aide de bactéries génétiquement modifiées, elle n'est pas encore au point et serait également coûteuse.

Artémisinine



Artéméther



Dans la plupart des pays en voie de développement, notamment en Asie, en Afrique, en Amérique latine et au Moyen-Orient, entre 70 et 95 % de la population affirme se fier à la médecine traditionnelle pour les soins primaires. Et même dans certains pays développés, tels le Canada, les États-Unis, la France, l'Allemagne et l'Italie, entre 40 et 80 % de la population dit avoir eu recours à des médicaments traditionnels, qualifiés de « complémentaires », « alternatifs » ou « non conventionnels ».

Les médicaments traditionnels ont toujours occupé une place centrale dans le système de santé mondial et continuent à être utilisés en première intention pour traiter un grand nombre de pathologies. Une enquête menée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à l'occasion de son programme de travail « Faire reculer le paludisme » a montré qu'au Ghana, au Mali, au Nigéria et en Zambie, près de 60 % des enfants fébriles, probablement du fait de la malaria, étaient traités à leur domicile, avec des plantes médicinales. Les informations compilées par ONU-SIDA ont révélé qu'environ deux tiers des malades atteints du VIH / SIDA dans les pays en voie de développement cherchaient des traitements symptomatiques et géraient leurs infections opportunistes à l'aide de médicaments traditionnels. Parmi les autres pathologies traitées par des remèdes traditionnels, il convient de mentionner en outre les infections microbiennes (bronchites, diarrhées...), l'anémie falciforme (ou drépanocytose), les troubles digestifs, les céphalées, l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies, les brûlures et éruptions cutanées, les troubles liés à la ménopause... Par ailleurs, au Brésil, 89 % des patients atteints de cancer utilisent des médicaments traditionnels pour soigner leurs affections.

On constate une acceptation croissante de la médecine traditionnelle parmi les décideurs qui estiment qu'il peut être approprié et efficace que cette dernière soit utilisée dans le traitement ou le contrôle de certaines maladies. Dans certains pays, la médecine traditionnelle est activement promue comme un moyen de réduire la charge de la santé sur le budget public. En 2007, 110 des 193 États membres de l'OMS avaient mis en place une politique de réglementation concernant la production et / ou l'enregistrement de médicaments traditionnels, contre seulement 15 en 1986.

Les produits traditionnels sont qualifiés de différentes manières selon les diverses réglementations en vigueur dans le monde. C'est ainsi qu'ils peuvent être qualifiés de médicaments traditionnels, médicaments à base de plantes – soumis à prescription médicale ou en vente libre – plantes médicinales, compléments alimentaires voire aliments fonctionnels ou denrées alimentaires. Les Canadiens utilisent fréquemment le terme de « médecine populaire » pour qualifier la médecine traditionnelle.

L'existence de cette diversité de descriptions et de classifications des remèdes traditionnels implique que, dans de nombreux pays, les plantes médicinales et les autres remèdes traditionnels soient soumis à des réglementations différentes. Dans un tel contexte, une même plante médicinale peut être simultanément définie et réglementée au titre de différents instruments réglementaires. D'après une enquête réalisée par l'OMS en 2001, 57 pays ont adopté des réglementations stipulant que les médicaments traditionnels doivent répondre aux mêmes exigences que celles prévues pour les produits pharmaceutiques classiques, tandis qu'une autre liste de 82 pays requièrent pour les médicaments traditionnels, des exigences particulières, différentes des exigences requises pour les médicaments conventionnels. Enfin, 28 pays ont indiqué n'avoir aucune exigence régissant la fabrication des médicaments traditionnels. Il existe donc une grande variabilité dans les niveaux d'intégration des médicaments traditionnels à la culture de chaque pays⁴.

Plus de 120 États membres de l'OMS ont demandé que l'OMS fournisse un appui pour créer une base de données commune et un réseau permettant de partager des informations en matière réglementaire. Cela a conduit en 2006 à la création de la « Coopération internationale en matière de réglementation pour les médicaments à base de plantes » (*International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines / IRCH*), coordonnée par l'OMS. La mission dévolue à l'IRCH est de protéger et de promouvoir la santé publique ainsi que la sécurité sanitaire grâce à une amélioration de la réglementation des médicaments à base de plantes. Actuellement, l'IRCH comprend 19 pays (Arabie Saoudite, Arménie, Australie, Brésil, Canada, Chine, Ghana, Émirats arabes unis, États-Unis, Hongrie, Inde, Indonésie, Japon, Malaisie, Mexique, Pakistan, République de Corée, Singapour et Royaume-Uni) et trois groupes régionaux ou sous-régionaux (l'Association des nations de l'Asie du Sud-Est – ANASE, l'Agence européenne des médicaments – EMA et le Parlement latino-américain).

Compte tenu du manque de cohérence dans la terminologie et le statut réglementaire des médicaments à base de plantes, il apparaît difficile d'indiquer des chiffres précis quant à la valeur économique de tels produits. Les données disponibles sont généralement considérées comme nettement inférieures à l'incidence économique réelle de cette branche du marché. Il paraît certain en revanche que le marché mondial des médicaments à base de plantes s'est considérablement développé au cours de la dernière décennie, grâce à une forte croissance de la demande et donc de la production et des ventes. Les estimations révèlent des taux de croissance annuels du marché des médicaments à base de plantes compris entre 5 et 18 % selon les pays.

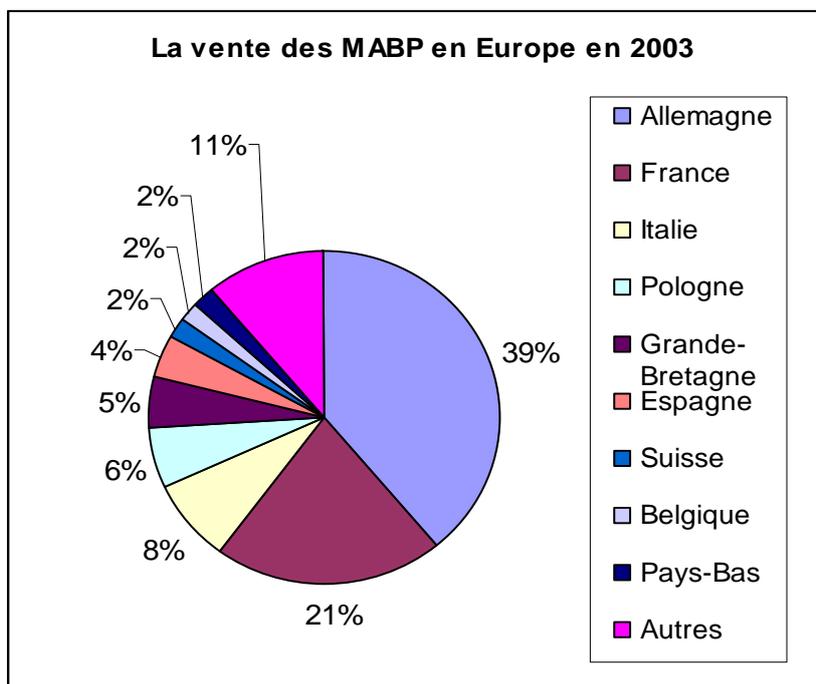
Les tendances récentes en matière de ventes annuelles de médicaments à base de plantes dans un échantillon de neuf pays représentant un certain nombre de régions du monde, ainsi qu'une gamme de revenus différents, ont été étudiées. Il en résulte qu'entre 1999 et 2001 seulement, la valeur des ventes de médicaments à base de plantes dans ce groupe de pays a augmenté de plus de 40 %. En l'absence d'autres informations économiques, il est toutefois délicat de replacer ces données dans un contexte historique et d'évaluer quelle proportion de la hausse est liée tout simplement à l'augmentation des coûts associés à leur commercialisation.

En Chine, les médicaments à base de plantes représentent entre 30 et 50 % de la consommation totale de médicaments, ce qui équivaut à une valeur de vente de 14 milliards \$ US en 2005, soit une hausse de 28 % par rapport à l'année précédente. Au Japon, les dépenses en matière de médicaments traditionnels – connus sous le nom de « Kampo » – s'élevaient en 2006 à un peu plus d'1 milliard \$ US, tandis que durant la période allant de juin 2004 à juin 2005, les Australiens ont dépensé un total de 1,86 milliard \$ US pour les plantes médicinales.

Au Royaume-Uni et au Brésil, les dépenses en 2007 ont été relativement moins importantes, de seulement 230 millions \$ US et 160 millions \$ US respectivement. En Europe, la valeur des ventes de médicaments à base de plantes en 2003 a été estimée à 5 milliards \$ US. Ce total est cependant sous-estimé car il a été établi sur la base du prix demandé aux grossistes par les fabricants, et ne reflète donc pas le prix d'achat par les patients. En outre, ces statistiques ne comptabilisent que les médicaments à base de plantes et non les autres remèdes traditionnels d'origine animale ou minérale.

Le premier diagramme ci-après présente la répartition des ventes de médicaments de phytothérapie en Europe selon les pays, tandis que le deuxième et le troisième permettent de visualiser la répartition de ces ventes par indications thérapeutiques⁴.

Le diagramme suivant représente la répartition des ventes de médicaments à base de plantes en Europe par indications thérapeutiques en 2003.

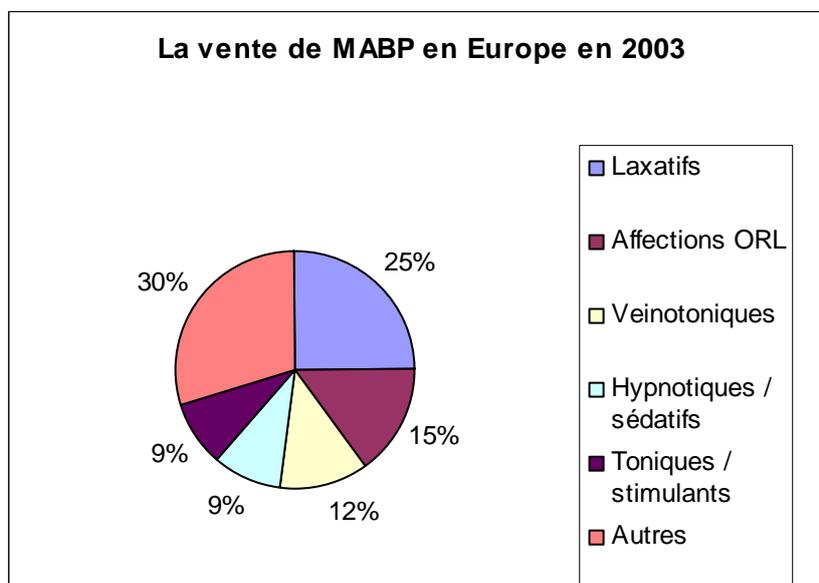


Source des données statistiques:

M. M. ROBINSON, X. ZHANG, *The world medicines situation 2011 / Traditional medicines: global situation, issues and challenges*, World Health Organization, Genève, 2011

Il ressort clairement de ce diagramme que l'Allemagne et la France sont, de loin, les deux plus grands pays consommateurs de médicaments à base de plantes en Europe.

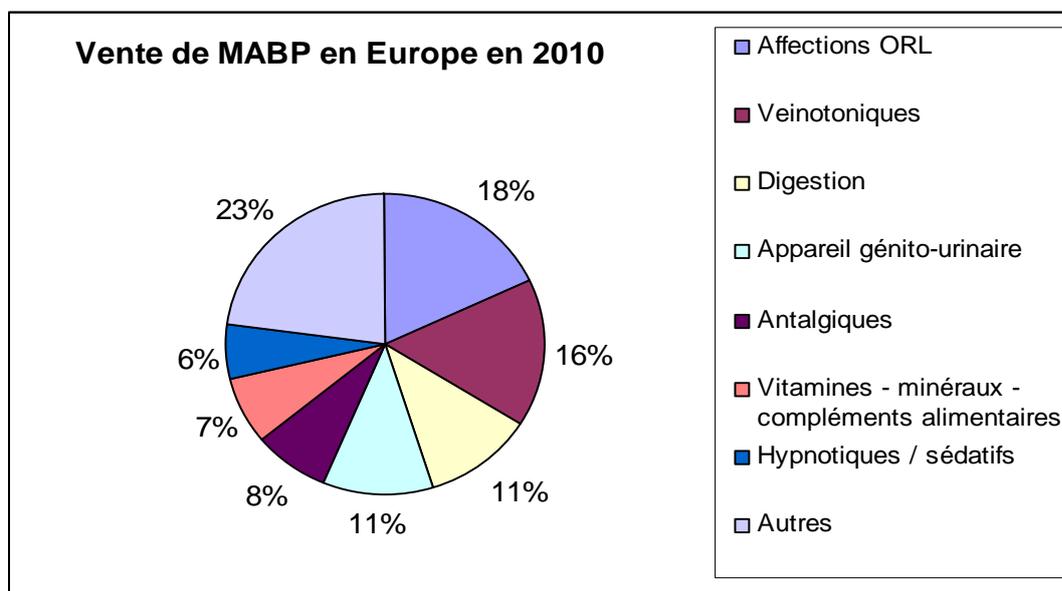
Les diagrammes suivants présentent la répartition des ventes de médicaments à base de plantes en Europe par catégories d'indications thérapeutiques, en 2003 et en 2010.



N. B. : les ventes totales s'élèvent à 5 milliards \$ soit 4 milliards € (selon la parité de l'époque qui était alors de 1 € = 1,13 \$).

Source des données statistiques:

M. M. ROBINSON, X. ZHANG, *The world medicines situation 2011 / Traditional medicines: global situation, issues and challenges*, World Health Organization, Genève, 2011



Source des données statistiques : données fournies par l'AESGP.

L'examen de ces deux diagrammes suscite deux commentaires. D'une part, les catégories retenues pour l'un et l'autre ne sont pas toutes identiques ce qui s'explique par leurs origines différentes (respectivement l'OMS et l'AESGP) et rend la comparaison des chiffres difficile. En effet, si les trois catégories « Affections ORL », « Veinotoniques » et « Hypnotiques / sédatifs » sont similaires, il n'en est pas de même pour la catégorie « Digestion » choisie par l'AESGP, bien plus vaste que la catégorie « Laxatifs » retenue par l'OMS ; quant à la catégorie « Autres » définie par l'OMS elle englobe bien plus d'indications que celle définie par l'AESGP puisque dans le premier cas, il y a cinq autres rubriques contre sept dans le second cas.

D'autre part, l'existence d'une catégorie « Vitamines – minéraux – compléments alimentaires » au sein d'un diagramme censé porter uniquement sur les médicaments à base de plantes est malvenue ; ainsi, des compléments alimentaires – vitaminiques ou à base de plantes – entrent dans les statistiques au même titre que des médicaments à base de plantes. L'interprétation des résultats est ainsi faussée.

L'impact des médicaments traditionnels dans le secteur économique et dans le domaine de la santé a conduit à une forte demande d'information du public concernant la fiabilité des médicaments à base de plantes. Les patients-consommateurs veulent des garanties de qualité, de sécurité et d'efficacité de ces produits d'un niveau acceptable. D'où un intérêt accru des autorités sanitaires pour la recherche sur les médicaments traditionnels, et la mise en place d'une réglementation y afférente. Des progrès considérables ont été accomplis au cours des dernières années, tant à l'échelon national qu'aux niveaux régional et international, afin de créer les cadres institutionnels et les environnements réglementaires permettant de soutenir l'enregistrement, la recherche et la production de médicaments à base de plantes.

De nombreux pays continuent toutefois à solliciter l'assistance technique de l'OMS afin de se conformer aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité requises pour les médicaments traditionnels. À cette fin, l'OMS a produit plusieurs documents destinés à aider les gouvernements nationaux, y compris des notes explicatives concernant les méthodes de recherche et d'évaluation, les « bonnes pratiques agricoles et de collecte » (*Good Agricultural and Collection Practices for medicinal plants / GACP*), les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et le rôle du pharmacien dans la médecine traditionnelle. Les GACP visent à garantir la qualité des matières premières végétales utilisées dans la production de médicaments tandis que les BPF fournissent des orientations sur la façon de convertir ces composants en médicaments de qualité.

Certains bureaux régionaux de l'OMS – y compris ceux de l'Afrique, de la Méditerranée orientale et des régions du Sud-Est asiatique – ont également produit des notes explicatives à portée plus locale, concernant la réglementation et l'enregistrement des médicaments traditionnels, ainsi que des suggestions relatives à leur commercialisation.

L'OMS continue de contrôler le statut des médicaments traditionnels dans le monde entier grâce à des enquêtes et d'autres activités de collecte des données. Les informations ainsi recueillies ont servi de base à l'examen à l'échelle mondiale du statut juridique des médicaments à base de plantes. Les résultats de l'enquête la plus récente ont permis à l'OMS d'élaborer sa stratégie en matière de médecine traditionnelle. Cette stratégie est actuellement dans un processus de mise à jour, et une seconde enquête mondiale est en cours afin d'appuyer cet effort.

Les différents travaux de l'OMS ont abouti à l'adoption en 2009 d'une résolution de l'« Assemblée mondiale de la santé » (*World Health Assembly / WHA 62.13*) sur la médecine traditionnelle. Cette résolution WHA 62.13 invite les gouvernements à respecter, préserver et diffuser largement les connaissances en matière de médecine traditionnelle tout en développant des politiques nationales visant à promouvoir l'utilisation sûre et efficace des médicaments traditionnels, à développer une médecine traditionnelle confortée par la recherche et l'innovation et à inclure la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé nationaux. La WHA 62.13 incite en outre les différents États membres à coopérer entre eux et à partager leurs connaissances, ainsi qu'à renforcer le dialogue entre praticiens classiques et tradipraticiens.

L'idée communément répandue selon laquelle les médicaments à base de plantes – puisqu'ils proviennent de la nature – seraient nécessairement dénués de tout risque, est dangereuse car tout ce qui est naturel n'est pas inoffensif. Les remèdes de la médecine traditionnelle doivent être utilisés à bon escient, comme tout autre médicament, en pleine connaissance des risques de toxicité ou d'interactions médicamenteuses. Or la connaissance de ces risques de mésusage par les patients est assez superficielle, alors que les risques d'événements indésirables sont relativement faibles lorsque ces produits sont bien utilisés. La plupart des effets indésirables constatés sont imputables à des facteurs extrinsèques au produit et découlent d'une mauvaise identification botanique, d'une falsification par emploi d'une

autre plante, d'une contamination fongique ou bactérienne, de mauvaises pratiques de fabrication du produit et de l'absence de normalisation, ou encore d'une mauvaise posologie ou du non respect de certaines contre-indications inhérentes à l'état physio-pathologique des patients ou à des comédications allopathiques. En outre, les drogues végétales sont très sensibles à la lumière, la température, l'humidité, la qualité du sol, la période de la récolte, l'âge de la plante... Tous ces facteurs environnementaux compliquent le processus de fabrication du médicament et nécessitent des contrôles de qualité normalisés.

Si le développement d'un médicament conventionnel (contenant une seule entité chimique) prend généralement en moyenne douze ans, de la découverte de la molécule à la production du médicament fini, et implique un coût de plusieurs milliards \$, celui d'un médicament traditionnel – avec ses nombreuses complexités additionnelles – pourrait nécessiter beaucoup plus de temps et induire un coût bien plus important s'il fallait le mettre au point et le développer *ex nihilo*. De plus, dans le cas de médicaments chimiques synthétiques, l'argent consacré à la recherche et au développement est récupérable si le produit breveté est mis sur le marché. En revanche, les plantes ne peuvent pas être brevetées de la même façon car on ne peut détenir de droits exclusifs sur un arbre ou une fleur, et rien ne peut empêcher quiconque de cultiver la même plante à des fins médicinales. En pratique, il en résulte que la somme consacrée à l'analyse et à la normalisation de certains médicaments à base de plantes ne pourrait être récupérée par les ventes du produit fini. On comprend dès lors les réticences des entreprises pour investir alors que la possibilité de recueillir un retour sur investissement est limitée voire inexistante.

L'élaboration de critères d'identification sans équivoque des constituants de chaque produit (qui n'implique pas nécessairement la connaissance de la composition chimique détaillée de chacun de ces constituants) ainsi que la détermination du rôle des combinaisons de ces constituants, représentent une première étape dans la vérification de la qualité.

C'est également une condition préalable aux analyses de laboratoire pratiquées sur les médicaments à base de plantes. Une seconde étape consistera en une uniformisation de la culture, de la récolte et de la manipulation des matières premières végétales. La création ou l'expansion des systèmes de pharmacovigilance visant à évaluer la toxicité potentielle des médicaments à base de plantes, ainsi que leurs risques d'interactions médicamenteuses, constituera la troisième étape du processus destiné à assurer la qualité et la sécurité de ces médicaments.

Tout en reconnaissant que l'ensemble des médicaments traditionnels doivent être soumis à une évaluation de leur sécurité, de leur efficacité et de leur qualité et faire l'objet de suivis en matière de pharmacovigilance, l'OMS cherche dans ses évaluations à reconnaître le développement historique unique de ces remèdes. Les analyses de laboratoire, fussent-elles normalisées, ignorent cependant qu'il existe pour de nombreux médicaments traditionnels, une longue histoire d'observations, d'essais sur le terrain et d'essais cliniques. Un historique d'utilisation régulière et prolongée d'une substance, apparemment sans incident majeur, peut compléter la vérification de sa sécurité d'emploi et renforcer les revendications quant à son efficacité thérapeutique. C'est ainsi que la législation européenne – en l'occurrence la directive 2004/24/CE – a retenu, entre autres critères permettant un enregistrement simplifié, celui de l'usage trentenaire (dont au moins 15 ans d'utilisation dans l'Union européenne) – garantie d'un usage sûr et d'une efficacité plausible.

Il importera à l'avenir pour l'OMS de préserver les connaissances historiques tout comme les données nouvellement recueillies, ce qui pourrait se traduire par la création d'une base mondiale de données regroupant toutes les informations relatives à la médecine traditionnelle. Cela permettra de consolider la recherche pré-existante et de mieux déterminer les besoins prioritaires dans un avenir proche.

Cette base de données devrait également inclure les connaissances des guérisseurs traditionnels, tout en respectant les droits de la propriété intellectuelle.

Première partie.

Statut législatif du

médicament à base de

plantes

et mise en place

de sa

réglementation

en Europe

Première partie. Statut législatif du médicament à base de plantes et mise en place de sa réglementation en Europe

I) Éléments de définition

Le « **médicament à base de plantes** » est défini ainsi à l'article premier de la directive 2004/24/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain : « *tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association d'une ou de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes* ».

Les « **substances végétales** » y sont définies comme désignant « *l'ensemble des plantes, parties de plantes, algues, champignons, lichens, principalement entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, le plus souvent desséchés, mais parfois frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des substances végétales. Les substances végétales sont précisément définies par la partie de la plante utilisée et la dénomination botanique selon le système à deux mots (genre, espèce, variété et auteur)* ».

Les « **préparations à base de plantes** » comprennent « *les préparations⁵ obtenues par traitement de substances végétales, tel que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation. Elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus obtenus par pression et les exsudats traités* ». A noter qu'il existe différents types d'extraits, selon leur consistance (liquide, semi-solide ou solide), leur mode de préparation (solvant, traitement préalable...) et leur teneur éventuellement ajustée en un composant.

D'après la Pharmacopée Européenne (7.4),

« *Les extraits sont des préparations*

- **liquides** (*extraits fluides et teintures*)
- **de consistance semi-solide** (*extraits mous ou fermes*)
- **ou solide** (*extraits secs*),

obtenues à partir de drogues végétales, généralement à l'état sec. [...]

Les extraits sont principalement définis par leur procédé de production (état de la drogue végétale à extraire, solvant, conditions d'extraction) et leurs spécifications. »

« *Différents types d'extraits peuvent être distingués :*

- *les **extraits titrés** sont ajustés avec une tolérance acceptable à une teneur donnée en constituants ayant une activité thérapeutique connue ; l'ajustement du titre de l'extrait est obtenu au moyen d'une substance inerte ou en mélangeant des lots d'extraits ;*
- *les **extraits quantifiés** sont ajustés à une fourchette définie de constituants en mélangeant des lots d'extraits. »*

« Les extraits sont préparés par des procédés appropriés, en utilisant de l'éthanol ou d'autres solvants appropriés. Différents lots de la drogue végétale peuvent être mélangés avant extraction.

*Les drogues⁶ végétales à extraire peuvent subir un traitement préalable (tel que l'inactivation d'enzymes, le broyage ou le dégraissage).
De plus, des matières indésirables peuvent être éliminées après extraction. »*

D'après la Pharmacopée Européenne (0765),
« Les teintures sont des préparations liquides généralement obtenues soit à partir de 1 partie de drogue végétale ou de matière animale et de 10 parties de solvant d'extraction, soit à partir de 1 partie de drogue végétale ou de matière animale et de 5 parties de solvant d'extraction ».

Il convient de préciser que le médicament à base de plantes peut comporter, dans sa formulation, des vitamines et / ou des minéraux, *« à condition que leur action soit accessoire »* à celle des drogues végétales, substances végétales ou préparations à base de plantes (directive 2004/24/CE)⁷.

Le médicament à base de plantes est un médicament à part entière, puisqu'il répond à la définition du médicament donnée à l'article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique et reprise à l'article premier du Titre I de la directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain :

« On entend par médicament toute substance ou composition⁸ présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales [médicament par présentation], ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques [médicament par fonction]. »

En France, le médicament à base de plantes relève donc du monopole pharmaceutique et sa mise sur le marché nécessite ainsi un enregistrement ou une AMM préalable. Il convient de noter toutefois que dans certains autres pays européens, certains médicaments, qu'ils soient de synthèse ou à base de plantes, peuvent être vendus en dehors des pharmacies, par exemple dans des *drugstores* voire dans d'autres commerces : c'est le cas en Allemagne, en Grande-Bretagne, en Italie, en Suisse, en Autriche...

Nous aborderons dans cette partie différentes catégories réglementaires de médicaments à base de plantes, que l'on définira parfois par opposition avec d'autres catégories de produits de santé, et nous aborderons également certaines branches connexes de la phytothérapie qui emploient des formes particulières de médicaments à base de plantes. Il convient de préciser toutefois que nous ne traiterons pas des fleurs de Bach dans ce travail puisque la florithérapie – qui repose sur l'utilisation d'élixirs floraux dont les indications thérapeutiques concernent essentiellement le domaine psychique – se rattache à l'homéopathie et non à la phytothérapie.

1) Médicaments à base de plantes, plantes médicinales et plantes pour tisanes

Le médicament à base de plantes se présente sous différentes formes galéniques (gélules, comprimés, sirops, suppositoires, pommades, ampoules injectables...) et sa formulation comprend ainsi un ou plusieurs excipients, ce qui le différencie des plantes médicinales, entières ou divisées.

α) Les plantes médicinales

Les plantes médicinales sont inscrites à la Pharmacopée Française dans ses différentes éditions successives, la première datant de 1818.

Dans la dixième édition, la liste révisée des plantes médicinales est divisée en deux parties :

- **liste A** (chapitre IV.7.A de la Pharmacopée Française) qui comprend des plantes médicinales utilisées traditionnellement en allopathie, et pour certaines en homéopathie (326 plantes en 2006 contre 454 en 2000) ;
- **liste B** (chapitre IV.7.B de la Pharmacopée Française) qui comprend des plantes dont le rapport bénéfice / risque est considéré comme négatif pour une utilisation traditionnelle en préparation magistrale (113 plantes en 2006 contre 79 en 2000).

Ces deux listes, dans leur version de 2012 (XI^e édition de la Pharmacopée Française) sont jointes en annexes de cette thèse (cf. volume 2).

Depuis 2002, la Pharmacopée Européenne prime sur la Pharmacopée Française et 185 plantes y disposent d'une monographie analytique.

Les plantes médicinales relèvent, en France, du monopole pharmaceutique, c'est-à-dire qu'elles ne peuvent être dispensées qu'en pharmacie, conformément à l'article L. 4211-1/5^o du Code de la Santé Publique.

Cependant, outre les pharmaciens d'officine (dûment inscrits à l'Ordre), les herboristes diplômés – de plus en plus rares du fait de la suppression de leur diplôme par le gouvernement de Vichy le 20 septembre 1941 – ont le droit de délivrer des plantes médicinales, même non « libérées », à l'exception toutefois des plantes inscrites sur une liste des substances vénéneuses ou classées parmi les stupéfiants, comme le stipule l'article L. 4211-7 du Code de la Santé Publique :

« Les herboristes diplômés au 20 septembre 1941 ont le droit d'exercer leur vie durant.

Les herboristes diplômés peuvent détenir pour la vente et vendre pour l'usage médical les plantes ou parties de plantes médicinales, indigènes ou acclimatées, à l'exception de celles mentionnées à l'article L. 5132-7 [c'est-à-dire celles inscrites sur une des listes des substances vénéneuses ou classées comme stupéfiants].

Ces plantes ou parties de plantes ne peuvent, en aucun cas, être délivrées au public sous forme de mélange préparé à l'avance ; toutefois, des autorisations concernant le mélange de certaines plantes médicinales déterminées peuvent être accordées par le ministère de la santé.

La vente au public des plantes médicinales mélangées ou non est rigoureusement interdite dans tous les lieux publics, dans les maisons privées et dans les magasins autres que les officines de pharmacie et les herboristeries.

Les herboristes diplômés sont astreints, dans l'exercice de leur profession, aux mêmes règles que celles qui régissent les pharmaciens pour la vente des produits qui les concernent. »

De plus, certaines de ces plantes dont l'usage populaire est banalisé ont été libérées par le décret n° 79-480 du 15 juin 1979 : il s'agit de 34 plantes inscrites à la Pharmacopée et dont la vente en l'état est autorisée pour tout commerce à condition toutefois qu'elles ne comportent pas d'indications thérapeutiques. La circulaire n°346 du 2 juillet 1979 précise que peuvent être considérées comme plantes médicinales les plantes à usage exclusivement médicinal, à l'exception de tout usage alimentaire, condimentaire et hygiénique. En outre, ces plantes ne doivent pas être délivrées hors circuit pharmaceutique sous forme de mélanges, à l'exception de sept espèces autorisées: le tilleul, la verveine, la camomille, la menthe, l'oranger, le cynorrhodon et l'hibiscus.

Puis, dans un souci de prise en compte de l'évolution de l'utilisation de certaines plantes de la Pharmacopée (introduction de ces plantes dans des compléments alimentaires, régression ou disparition de certains usages thérapeutiques...), il a paru nécessaire de remettre cette liste à jour et de valider l'usage médicinal pour chacune des plantes, en mentionnant leurs limites. C'est pourquoi l'AFSSAPS a constitué un groupe de travail chargé d'établir une nouvelle liste conçue de telle sorte qu'elle clarifie l'usage des plantes médicinales et permette une meilleure protection de la santé publique, tout en respectant la liberté du commerce.

Ainsi les trois listes de plantes suivantes ont été élaborées par ce groupe d'experts :

- **Liste 1 : plantes médicinales utilisées traditionnellement en allopathie** qui correspond à la liste A de la XI^e édition de la Pharmacopée Française et comporte 365 plantes.
- **Liste 2 : plantes médicinales dont l'évaluation du rapport bénéfice / risque est négative** qui correspond à la liste B de la XI^e édition de la Pharmacopée Française et recense 123 plantes.
- **Liste 3 : plantes médicinales à usage thérapeutique non exclusif.** Cette dernière liste comprend les 147 plantes ainsi libérées du monopole pharmaceutique, en application des décrets n° 2008-839 et 2008-841 du 22 août 2008.

Dès le Moyen Âge, les herboristes ont joué un rôle important dans le commerce des drogues végétales et ont représenté une sérieuse concurrence pour les apothicaires et les médecins, ces derniers leur reprochant d'exercer illégalement la médecine. L'article 37 de la loi du 21 germinal an XI (11 avril 1803) déterminait les droits des herboristes et soumettait l'exercice de cette profession à l'obtention d'un certificat d'herboriste, qui était alors délivré par une école de pharmacie (les trois premières créées à la même époque étant situées à Strasbourg, Paris et Montpellier) ou bien par un jury de professeurs de médecine. Les herboristes peuvent ainsi vendre des plantes ou des parties de plantes médicinales indigènes et atoxiques, fraîches ou sèches. En revanche, l'arrêté du 25 thermidor an XI leur interdit la vente des plantes exotiques et/ou vénéneuses. Puis au XIX^{ème} siècle, de nombreux conflits opposèrent les pharmaciens aux herboristes relativement à la délimitation des prérogatives de ces derniers, s'agissant en particulier des mélanges de plantes. Les pharmaciens considéraient en effet que la vente de compositions à visée thérapeutique relevait de leur monopole et la jurisprudence (Cour de cassation, 9 octobre 1824 ; tribunal de la Seine, 7 mai – 3 juillet – 5 décembre 1844) précise bien que les herboristes ne peuvent délivrer que des plantes indigènes et en nature et qu'ils ne peuvent préparer aucun mélange de plantes ou de compositions pour tisane. Enfin, la loi du 11 septembre 1941 (adoptée sous le gouvernement de Vichy) supprime

le certificat d'herboriste mais accorde toutefois à ceux qui en sont titulaires le droit d'exercer leur vie durant, tandis que les dispositions antérieures applicables à l'herboristerie, notamment ce qui concerne les mélanges de plantes, restent inchangées⁹.

En France en 2011, un groupe de travail parlementaire présidé par le sénateur socialiste Jean-Luc FICHET discute de l'éventuelle création d'un diplôme d'herboriste. Ces discussions ont conduit au dépôt, le 12 juillet 2011, d'une proposition de loi visant à créer un diplôme d'herboriste et à organiser la profession d'herboriste. En effet, le sénateur Jean-Luc FICHET défend actuellement la réapparition de cette profession qui, selon lui, « *permettrait d'ouvrir une voie à de nouvelles formes de médecine* », le diplôme de pharmacien ne lui semblant pas adapté à la pratique de l'herboristerie et cette activité lui paraissant trop peu développée dans les officines. La proposition de loi visant à créer un diplôme et à organiser la profession d'herboriste que défend la mission sénatoriale que cet élu préside, comporte 5 articles.

- L'article 1^{er} crée le diplôme et la profession d'herboriste.

- L'article 2 met en place dans le code de la santé publique la profession d'herboriste. Le nouvel article L. 4395-1 stipule que l'usage de ce titre est réservé aux personnes titulaires d'un diplôme sanctionnant une formation spécifique d'herboriste délivrée par un établissement de formation agréé par le ministre chargé de la santé. C'est l'AFSSAPS qui aura pour rôle de veiller aux bonnes pratiques de cette profession et de la contrôler. Seuls les herboristes pourront vendre les plantes ou parties de plantes médicinales, indigènes ou acclimatées « libérées » qui sont aujourd'hui au nombre de 148 (décret du 22 août 2008). Le ministère de la santé aura la possibilité d'ajouter de nouvelles plantes à cette liste. Enfin, le nouvel article L. 4395-3 précise que la vente des plantes est toujours possible pour les pharmaciens.

- L'article 3 prévoit que les herboristes diplômés avant 1941 conservent le droit d'exercer leur profession.

- L'article 4 dispose que le Gouvernement remettra un rapport au Parlement sur l'économie des compléments alimentaires. Au-delà de la profession d'herboriste, il s'agit de réfléchir à un meilleur encadrement de ces produits pour une meilleure protection des consommateurs.

- L'article 5 précise que toute vente de plante médicinale devra faire l'objet d'une certification par un herboriste. Cet article vise ainsi à protéger le consommateur ainsi que les ressources de la flore qui ne sont pas inépuisables. Les professionnels de l'industrie agro-alimentaire seront tenus de faire certifier les plantes qu'ils utilisent par un herboriste. Cette mesure vise à obliger les industriels à plus de transparence dans l'utilisation des plantes dans leurs produits finis.

Cette proposition de loi n'est cependant pas encore inscrite à l'ordre du jour des travaux parlementaires et a suscité de nombreuses réactions de la part de la profession pharmaceutique. Ainsi, selon le Docteur François CHAST du service de pharmacie clinique, pharmacologie et toxicologie des hôpitaux universitaires de Paris-Centre (Cochin, Hôtel-Dieu, Broca), « *ce projet de loi est inutile et dangereux. La chaîne de sécurité sanitaire que représente la pharmacie doit rester le cadre de l'organisation de la commercialisation des plantes ; ce d'autant plus que depuis 2008, un grand nombre de plantes dont les vertus médicinales ont pu être vantées, est en vente libre. Selon les parlementaires auteurs de la proposition, « le développement de l'herboristerie permettrait d'agir efficacement en complémentarité des traitements traditionnels et contribuerait ainsi à la maîtrise du déficit de notre système de sécurité sociale. Ce serait également une réponse pour améliorer la prévention et le bien-être ». Cette approximation mêlant des considérations économiques, dont la prise en compte par l'organisation des soins doit être un impératif, avec l'invocation de raisons sanitaires, ne tient pas l'analyse objective. [...]* »

D'autres affirmations sont non moins dangereuses : « Aujourd'hui, les plantes médicinales interviennent dans les traitements contre le sida ou les cancers, notamment pour éliminer certains effets secondaires inhérents aux traitements [conventionnels] ». Cette contre-vérité notoire n'est pas sans inquiéter l'Académie nationale de Pharmacie. On s'étonne du silence des autorités de l'AFSSAPS et de l'INCa. Au mieux, l'emploi de ces pratiques ne peut consister qu'en un accompagnement, jamais un traitement, des patients.

A l'heure où il serait question de reconnaître l'herboristerie comme nouvelle profession de santé, méfions-nous, plus que jamais, des amateurs éclairés et des marchands d'espoir qui surfent sur la vague du « naturel » pour faire des plantes des médicaments au rabais, tantôt véritables dangers pour notre santé, tantôt leurres mercantiles présentés à des malades crédules et naïfs. »

Quant à la présidente du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP), Isabelle ADENOT, elle a – lors d'une audition organisée dans le cadre de ce groupe de travail parlementaire – clairement fait part de l'opposition ordinaire à ce projet et a proposé au contraire de clarifier les textes concernant les préparations de mélanges à base de plantes réalisées en officine. Le CNOP entend ainsi rappeler que le Code de la Santé Publique réserve aux pharmaciens la vente de certaines plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et que ces derniers bénéficient d'une formation adaptée pour les dispenser. De plus, le circuit pharmaceutique permet de garantir aux clients la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits distribués. En outre, l'Ordre fait valoir le fait que le maillage territorial officinal permet de répondre aisément aux besoins de la population en ce domaine. Par ailleurs, il souligne le fait que les herboristes n'ont jamais été autorisés à préparer des mélanges de plantes en dehors de certaines dérogations accordées par le ministre chargé de la Santé. L'Ordre s'interroge également sur l'intérêt qu'il y aurait à recréer cette profession alors que pas moins de 147 plantes médicinales ont été libéralisées par le décret n° 2008-841 du 22 août 2008, ce qui autorise leur vente par tout commerce. En tout état de cause, le principal risque couru résiderait dans l'apparition de nouveaux contentieux, à l'instar de ceux observés en matière de compléments alimentaires à base de plantes.

La mission sénatoriale présidée par le sénateur Jean-Luc FICHET prétend que les pharmaciens seraient incompétents en matière de plantes médicinales car ils ne bénéficieraient que d'une trentaine d'heures d'enseignements obligatoires sur les plantes, or ce chiffre sous-estime largement la réalité de leur formation théorique et pratique. En effet, à titre d'exemple sont énumérés dans le tableau ci-après les différents enseignements relatifs aux plantes (biologie végétale, pharmacognosie, phytothérapie et aromathérapie, reconnaissance de plantes sèches ou fraîches etc...) dispensés à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Strasbourg, avec le nombre d'heures de cours magistraux (CM), de travaux dirigés (TD) et de travaux pratiques (TP). Force est ainsi de constater qu'un pharmacien diplômé ayant opté pour l'option « Officine » aura suivi au moins 214 heures d'enseignement relatif aux plantes, à la phytothérapie et à la pharmacognosie, sans compter les 26 heures consacrées à l'homéopathie et les 39 heures de mycologie des macromycètes (15 heures de CM + 24 heures de TP).

Quant aux étudiants en pharmacie se destinant à l'industrie pharmaceutique ou à la recherche, il leur aura été possible de suivre l'unité d'enseignement « Production industrielle de médicaments et de produits de santé d'origine végétale » dans le cadre des Masters mention « Sciences du médicament ».

Par ailleurs, en ce qui concerne la vente de plantes médicinales par le pharmacien d'officine, il convient de préciser que ce dernier est tenu de s'approvisionner auprès de fournisseurs soumis à déclaration auprès de l'ANSM ou bien d'établissements pharmaceutiques autorisés à le faire, conformément aux articles R. 5124-8 et R. 5124-2, 11° du Code de la Santé Publique¹⁰.

Enseignements relatifs aux plantes dispensés en Faculté de pharmacie à l'Université de Strasbourg

Unités d'enseignement	Année de pharmacie	Heures de CM	Heures de TD	Heures de TP
Biologie végétale	2 ^e année	18	3	
Pharmacognosie	3 ^e année	22	6	12
Mycologie des macromycètes	3 ^e année / option « Officine »	15		24
Homéopathie	4 ^e année / option « Officine »	20	6	
Phytothérapie et aromathérapie	5 ^e année / option « Officine »	22	6	4
Reconnaissance de plantes médicinales sèches	5 ^e année / option « Officine »		12	
Reconnaissance de plantes médicinales fraîches	5 ^e année / option « Officine »		15	15
Conseils en produits de santé à base de plantes	6 ^e année / option « Officine »	18	15	
Reconnaissances végétales, fongiques et zoologiques	6 ^e année / option « Officine »	15	15	
Production industrielle de médicaments et de produits de santé d'origine végétale	4 ^e ou 5 ^e année / option « Industrie-recherche »	18		

β) Les plantes pour tisanes

D'après la Pharmacopée Européenne (1435),

« *Les plantes pour tisanes sont constituées exclusivement d'une ou plusieurs drogues végétales destinées à des préparations aqueuses buvables par décoction, infusion ou macération. La préparation est réalisée au moment de l'emploi. Celles-ci n'exigent aucun dosage quantitatif par tasse ; elles peuvent aussi renfermer des extraits de drogues totalement insolubles (tisanes instantanées)* ».

D'après la monographie « TISANES » / « *Ptisanae* » de la Pharmacopée Française (Xe édition, 2007), la tisane est définie comme étant une :

« *Préparation pour administration orale, obtenue à partir d'une ou plusieurs drogues végétales. Les drogues végétales satisfont à la monographie « PLANTES POUR TISANES » (1435). L'eau pour tisane répond aux exigences de l'eau pour la consommation humaine.* »

« *Les tisanes peuvent être obtenues par les opérations suivantes :*

- **macération** : maintenez la drogue en contact avec de l'eau, à température ambiante, pendant une durée de 30 min,
- **décoction** : maintenez la drogue en contact avec de l'eau, à ébullition, pendant une durée de 15 à 30 min.

Ces deux procédés conviennent à la plupart des racines, rhizomes et écorces. Pour les drogues à gomme et mucilage, procédez par macération à une température plus élevée.

- **infusion** : versez sur la drogue l'eau bouillante. Laissez en contact la durée prescrite. »

Dans cette monographie « TISANES » de la Pharmacopée Française (Xe édition, 2007), un tableau annexe indique les conditions d'obtention (méthode de production et durée) ainsi que la concentration et les doses usuelles des tisanes les plus courantes¹¹.

Il convient de noter que certaines tisanes sont classées parmi les médicaments à base de plantes dès lors qu'elles présentent des indications thérapeutiques. C'est le cas par exemple de la tisane Médiflor n°1 « Minceur », composée de fucus, de frêne, de maté vert et de piloselle et « *traditionnellement utilisée chez l'adulte comme adjuvant des régimes amaigrissants* », ou bien de la tisane Médiflor n°4 « Diurétique » (anciennement « Rétention d'eau »), constituée de chiendent, de reine des prés, de frêne et de busserole et « *traditionnellement utilisée chez l'adulte pour faciliter l'élimination rénale de l'eau* » (indications validées dans le dossier d'AMM de ces médicaments).

2) Médicaments à base de plantes et médicaments chimiques à principe actif d'origine végétale

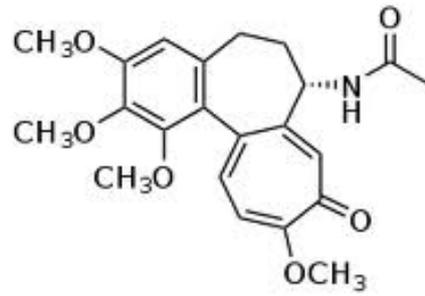
Le médicament à base de plantes est préparé à partir d'une plante ou partie de plante appelée « drogue végétale » ou bien à partir d'une « préparation à base de plantes » tel un extrait végétal et il comporte ainsi de nombreuses substances chimiques mélangées : à titre d'exemple, les spécialités destinées au traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate Tadenan[®] et Permixon[®] sont respectivement constituées d'un extrait de prunier d'Afrique *Pygeum africanum* et d'un extrait de palmier de Floride *Serenoa repens* tandis que le Tanakan[®] ou le Ginkor Fort[®] sont constitués tous deux d'un extrait de *Ginkgo biloba* aux propriétés vasodilatatrices.

Le médicament chimique à principe actif d'origine végétale, quant à lui, comporte une molécule active hautement purifiée et concentrée : c'est le cas de la spécialité cytotoxique Oncovin[®] dont le principe actif est la vinorelbine, un alcaloïde puissant extrait des feuilles de pervenche de Madagascar *Catharanthus roseus* (encore appelée *Vinca rosea*) ainsi que du Quinimax[®], un médicament antipaludéen à base de quinine, extraite d'écorces de *Cinchona sp.*, ou encore de la Colchicine Opocalcium[®], une spécialité renfermant de la colchicine aux propriétés hypo-uricémiantes, extraite des bulbes de *Colchicum autumnale*, également utile dans le traitement de la maladie de Behçet (aphtose généralisée), dans le traitement de la fièvre périodique méditerranéenne ainsi que dans le traitement et la prévention des péricardites, notamment virales ou inflammatoires.

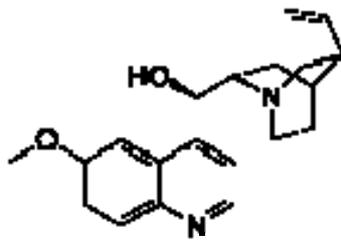
Force est de constater l'existence de spécialités pharmaceutiques associant comme principes actifs à la fois une préparation à base de plantes et une molécule d'origine végétale hautement purifiée : c'est le cas par exemple des spécialités Okimus[®] et Quinisédine[®] qui sont indiquées dans le traitement des crampes et comportent à la fois un extrait sec d'aubépine *Crataegus sp.* et de la quinine extraite d'écorces de *Cinchona sp.* et hautement purifiée.

A la différence de la médecine allopathique classique qui consiste en l'administration de médicaments renfermant un ou plusieurs principe(s) actif(s) isolé(s), la phytothérapie consiste en l'administration de l'ensemble des principes actifs contenus dans la plante. Les nombreuses molécules que cette dernière renferme agissent ainsi en synergie ce qui permet de réduire les doses à administrer et donc les effets indésirables, tout en conservant une efficacité identique. En outre, l'action conjuguée des différents principes actifs permet parfois l'apparition de propriétés qu'aucun des constituants de la plante ne possède isolément. C'est notamment le cas pour les vertus hypoglycémiantes de l'eucalyptus (feuilles d'où l'on tire l'huile essentielle) et du géranium (parties aériennes).

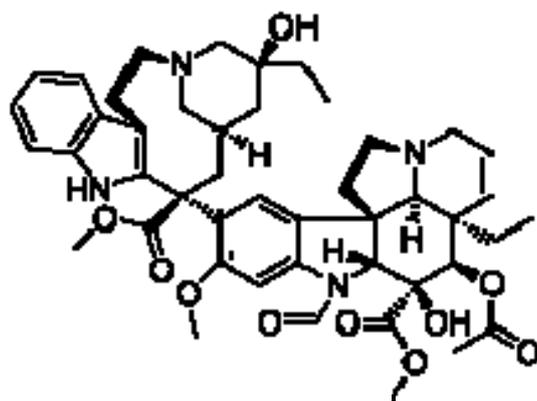
Colchicine



Quinine



Vincristine



3) Médicaments à base de plantes, compléments alimentaire à base de plantes et phytocosmétiques

Comme tout médicament, les médicaments à base de plantes sont pourvus d'indications thérapeutiques mentionnées dans la notice ou dans toute autre information relative au médicament à base de plantes tel le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de leur dossier d'AMM, tandis que les compléments alimentaires, qui sont définis à la directive européenne 2002/46/CE comme des « *Produits destinés à être ingérés en complément de l'alimentation courante, afin de pallier l'insuffisance réelle ou supposée des apports journaliers* », ne comportent aucune indication thérapeutique. Ce sont des produits d'origine végétale, animale ou minérale, des substances naturelles plus ou moins concentrées, des produits de transformation de substances naturelles et des substances de synthèse ou biotechnologiques. Ils sont destinés à apporter les apports quotidiens recommandés (AQR) et à compléter l'alimentation courante. Les compléments alimentaires peuvent comporter des parties de plantes traditionnellement considérées comme alimentaires, ou d'autres qui doivent alors recevoir une autorisation de l'ANSM. Ils respectent la législation imposée par la directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires transposée en droit français par le décret n° 2006-352 du 20 mars 2006. En application du décret n° 2008-839 du 20 août 2008, les compléments alimentaires ne peuvent en aucun cas renfermer de plantes médicinales appartenant à la liste B publiée au chapitre IV.7.B de la Pharmacopée Française, qui comprend les plantes médicinales « *utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparations dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu* ». Il convient de signaler en outre qu'en France, la vente de compléments alimentaires en pharmacie ne fut autorisée que tout récemment par l'arrêté du 2 octobre 2006 modifiant l'arrêté du 15 février 2002 fixant la liste des marchandises dont la vente est autorisée dans les officines de pharmacie. Les compléments alimentaires sont dépourvus d'indications thérapeutiques mais possèdent des « allégations santé » évaluées au niveau européen par l'*European Food and Safety Agency* (EFSA).

Force est d'observer le vocabulaire choisi pour présenter les allégations santé de ces deux compléments alimentaires : en effet, la mention « *protecteur urinaire* » évite soigneusement toute référence à une indication thérapeutique du type « *traditionnellement utilisé pour faciliter l'élimination de l'eau et dans les troubles urinaires bénins* », de la même façon que l'intitulé « *jambes légères* » est préféré à celui de « *traditionnellement utilisé dans le traitement des jambes lourdes* ».

Quant aux « phytocosmétiques », ils répondent à la définition des cosmétiques donnée à l'article L. 5131-1 du Code de la Santé Publique :

« On entend par produit cosmétique toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaires, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles », et sont eux aussi dépourvus de toute indication thérapeutique, à la différence d'un médicament à base de plantes qui se présenterait sous la forme d'une pommade ou d'un gel à usage externe, comme par exemple l'Arnicagel[®] des laboratoires Weleda (gel présenté en tube de 25 g) *« traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des ecchymoses (bleus) ».*

4) Médicaments à base de plantes à usage humain et médicaments à base de plantes à usage vétérinaire

Si la grande majorité des médicaments à base de plantes sont destinés à un usage humain, il existe néanmoins un certain nombre de spécialités de phytothérapie (ainsi que de nombreux compléments alimentaires à base de plantes) qui ont été formulées et conçues pour un usage vétérinaire, répondant ainsi à une demande croissante de produits naturels de la part des propriétaires d'animaux de compagnie ou d'élevage, qui considèrent ces remèdes comme efficaces et sûrs et cherchent à soigner leurs animaux aussi bien et aussi naturellement qu'ils se soignent eux-mêmes au quotidien.

Force est de constater que bien souvent, la médecine vétérinaire recourt aux mêmes plantes que la médecine humaine, et ce avec les mêmes indications thérapeutiques. C'est ainsi que l'on trouve sur le marché des spécialités vétérinaires à base d'extraits de griffes du diable *Harpagophytum procumbens* (Flexadin[®]), de palmier de Floride *Serenoa repens* et de pépins de courge *Cucurbita pepo* (*Serenoa*[®]), de vigne *Vitis vinifera* et de *Ginkgo biloba* (Sanilife[®]) ou encore de souci *Calendula officinalis* (mousse cicatrisante Dermadoo[®]).

Tout comme les médicaments à base de plantes à usage humain, les médicaments à base de plantes à usage vétérinaire peuvent comporter, outre des parties de plantes ou préparations à base de plantes, des vitamines, des oligo-éléments ou des acides aminés dont l'action est accessoire par rapport à celle des substances végétales : à titre d'exemple, il convient de citer les spécialités Fumachol[®] (à base de fumeterre, de pissenlit, d'artichaut et de choline) et Legaphyton[®] (à base d'orthosiphon, de chardon-marie et d'ornithine) ainsi que le sédatif canin Canizen[®] (composé de magnésium, de manganèse, de cuivre, de nébulisats de pavot de Californie, de valériane et de passiflore ainsi que de levure de bière) et la spécialité anti-diarrhéique Ultradiar[®] (constituée de poudre de baie de myrtille, de poudre de caroube, de montmorillonite, de levure de bière revivifiable, de charbon actif et de probiotiques).

La phytothérapie vétérinaire recourt parfois à des plantes bien peu connues en médecine humaine, à preuve l'existence d'un diurétique hypoazotémiant à base de teinture de *Lespedeza capitata* (spécialité Lespedesia[®] qui existe en solution buvable ou injectable et en comprimés) et d'un topique à usage dermatologique à base d'extraits de *Securidaca longepedunculata* (Urticalm[®] ou Epicalm[®])¹² standardisés en sénégénine aux propriétés anti-inflammatoires et antiprurigineuses.

Chaque espèce animale présentant son propre métabolisme et possédant des mécanismes de détoxification spécifiques, certaines plantes dont l'effet est bénéfique pour une espèce peuvent être en revanche contre-indiquées chez d'autres espèces, tout comme certains médicaments allopathiques. Alors que la belladone *Atropa belladonna* est toxique et mortelle chez l'homme du fait de la présence d'atropine, le lapin peut quant à lui en ingérer de grandes quantités grâce à son atropine estérase – enzyme qui lui permet de métaboliser et détoxifier cet alcaloïde. De la même façon, la valériane *Valeriana officinalis* – traditionnellement utilisée à des fins sédatives et anxiolytiques chez l'homme et le chien – exerce chez le chat un effet inverse d'excitation probablement lié à l'odeur de cette plante, d'où son appellation populaire d'« herbe à chat ». Pour cette raison, les médicaments ou préparations renfermant de la valériane, dont le sédatif canin Canizen[®] précédemment cité, sont contre-indiqués chez le chat.

La mise sur le marché des médicaments à usage vétérinaire est régie par les dispositions prévues dans la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire pour les médicaments à usage vétérinaire, qui remplace et regroupe en un acte unique les anciennes directives suivantes :

- la directive 81/851/CEE relative aux conditions générales de mise sur le marché des médicaments vétérinaires ainsi que ses modifications ultérieures (90/676/CEE, 90/677/CEE, 92/74/CEE, 93/40/CEE et 2000/37/CE);

- la directive 81/852/CEE relative aux conditions complémentaires de mise sur le marché des médicaments vétérinaires ainsi que ses modifications ultérieures (87/20/CEE, 92/18/CEE et 1999/104/CE).

La directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage vétérinaire est organisée de la même façon que la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.

Il convient de souligner que la directive 2004/24/CE ne modifie, en ce qui concerne les médicaments à base de plantes d'usage traditionnel, que la directive 2001/83/CE et non la directive 2001/82/CE : elle ne s'applique donc qu'aux médicaments à usage humain et non aux médicaments à usage vétérinaire.

5) Les préparations de gemmothérapie

La **gemmothérapie** (du latin *gemma* = « pierre précieuse » et « bourgeon » par analogie car le bourgeon est à la fois statique et précieux) est une branche de la phytothérapie, fondée par le Docteur Pol HENRY, consistant en l'utilisation à des fins thérapeutiques de tissus embryonnaires végétaux en croissance tels que jeunes pousses, bourgeons et radicules, préparés par macération dans un mélange d'eau, de glycérine végétale et d'alcool éthylique pour obtenir un « macérat glycérimé ».

Les macérats glycérimés se présentent soit sous forme de préparation galénique diluée, soit sous forme de préparation galénique concentrée. Les préparations galéniques diluées sont préparées à partir de bourgeons frais mis à macérer dans un mélange d'alcool et de glycérine végétale sans adjonction d'eau ce qui donne le macérat-mère, que l'on va ensuite diluer dix fois dans un mélange d'eau, d'alcool et de glycérine végétale pour obtenir le macérat glycérimé au 1/10^{ème}. Le rapport bourgeon / solvant initial résultant de ces opérations est de 1/20^{ème} en équivalent de poids sec de bourgeon, ce qui représente une concentration deux fois moins élevée que celle d'une teinture préparée au 1/10^{ème} selon la Pharmacopée Française. Quant aux préparations galéniques concentrées, elles sont obtenues par macération de bourgeons dans un mélange d'alcool, de glycérine végétale et d'eau, en proportions telles que chaque liquide occupe un tiers du volume total. Il en résulte un macérat glycérimé concentré.

Selon le Docteur Pol HENRY (1918-1998), la gemmothérapie mobilise « *les énergies biologiques potentielles* » des éléments embryonnaires et les bourgeons constitueraient un véritable concentré d'information renfermant le potentiel du totum de la plante. Ainsi le macérat glycérimé de tilleul argenté *Tilia tormentosa* présenterait à la fois les propriétés sédatives des fleurs mais également les vertus diurétiques et dépuratives de l'aubier. De même, le bourgeon d'aubépine *Crataegus oxyacantha* ou *Crataegus monogyna* regroupe à lui seul les effets du fruit sur la force de contraction myocardique (inotropisme) et ceux de la fleur sur le rythme cardiaque (chronotropisme).

Le gemmothérapeute recourt, afin de caractériser au mieux l'état anatomo-pathologique d'un individu et de mesurer les effets des macérats glycérimés de bourgeons sur cet état, à des analyses biochimiques des protéines sériques telles qu'une étude des globulines séparées par électrophorèse (α_1 , α_2 , β et γ globulines), une isofloculation des protéines en phase liquide ainsi qu'un ensemble de neuf tests de floculation. Il convient de préciser toutefois qu'en dépit de ces aspects scientifiques et rationnels, la gemmothérapie n'a fait l'objet d'aucune publication scientifique et que son efficacité n'est pas reconnue à ce jour¹³.

6) Les médicaments anthroposophiques

La médecine d'orientation anthroposophique (du grec *ανθρώπος* = Homme et *σώφια* = sagesse) se situe à la rencontre d'un mouvement philosophico-religieux né dans les années 1920 sous l'impulsion de Rudolf STEINER (1861 – 1925) et des travaux du Docteur Ita WEGMAN (1876 – 1943). Elle comprend également un certain nombre de prolongements obligés : l'alimentation anthroposophique – fondée sur une diététique individualisée – et l'agriculture biodynamique ainsi que différentes thérapies complémentaires telles que l'eurythmie curative, la gymnastique Böthmer, les massages rythmiques, les thérapies artistiques et la musicothérapie.

La médecine anthroposophique est une médecine holistique qui considère l'individu dans sa dimension spirituelle et son lien avec l'univers. Du point de vue anthroposophique, l'univers est un tout dont les parties sont interdépendantes et s'influencent mutuellement.

A son image, l'Homme est composé de quatre éléments constitutifs ou corps :

- le **corps physique**, que nous percevons habituellement ;
- le **corps éthérique** ou « organisation fonctionnelle vitale », porteuse des forces de régénération, de cicatrisation et du métabolisme végétatif de base ;
- le **corps astral** ou « organisation de sensibilité », responsable de l'organisation animale (système nerveux, locomotion, respiration, système endocrinien)
- le **corps égotique** ou « organisation du moi », sur lequel repose la conscience individuelle, la capacité de réflexion, la parole, les activités culturelles.

Le corps physique est organisé par l'interaction variable des quatre éléments selon trois systèmes fonctionnels physiologiques indépendants :

- le **système neurosensoriel**, organisateur des activités conscientes et de leurs répercussions sur l'ensemble de l'organisme ;
- le **système métabolique**, responsable des échanges d'énergie et de substances ;
- le **système rythmique**, incluant tous les rythmes de l'organisme, notamment les fonctions respiratoires et circulatoires.

Selon les anthroposophes, la santé résulte de l'interaction harmonieuse des quatre corps constitutifs, tandis que la maladie survient lorsque ces interactions sont déséquilibrées. Le médecin se doit alors d'aider le malade à restaurer l'équilibre entre ses différents corps.

La médecine anthroposophique recourt à des médicaments préparés à partir de substances naturelles selon des procédés pharmaceutiques homéopathiques, phytothérapeutiques ou spécifiquement anthroposophiques. Les médecins anthroposophes n'hésitent toutefois pas à prescrire des médicaments allopathiques lorsque cela s'avère nécessaire. Les médicaments anthroposophiques sont préparés à partir de composants végétaux, minéraux ou animaux. Les médicaments homéopathiques anthroposophiques sont souvent moins fortement dilués que ceux utilisés en homéopathie classique : ils se présentent habituellement sous formes de dilutions décimales et non pas centésimales.

Par ailleurs, certains médicaments anthroposophiques subissent des processus d'élaboration complexes, telles les préparations à base de métaux végétabilisés (par exemple *Bryophyllum argento cultum*, *Urtica dioica ferro culta* ou encore *Melissa cupro culta*) obtenues par culture d'une plante sur un sol enrichi d'un engrais contenant un métal très dilué (fer, cuivre, argent, mercure...) que l'on ne récolte qu'à partir de la troisième année – les deux premières années de récolte servant uniquement pour produire l'engrais utilisé pour fertiliser la culture suivante.

Les médicaments anthroposophiques sont souvent proposés sous la forme d'ampoules injectables – un mode d'administration fort peu employé en homéopathie classique. Ils sont cependant également prescrits sous des formes destinées à la voie orale (globules, granules, solutions buvables en gouttes et triturations = poudres orales) ou à des voies locales (collyres, gouttes auriculaires, suppositoires, ovules, pommades ou huiles à appliquer sur la peau)¹⁴.

Parmi les médicaments spécifiquement anthroposophiques, il convient de citer à présent les préparations de phytothérapie à base d'extraits de gui fermenté *Viscum album* L. (famille des Loranthacées – sous-famille des Viscacées). Il existe différentes préparations sous forme d'ampoules qui se distinguent par leur dosage qui varie de 1 µg à 10 mg, et par la nature de l'arbre hôte sur lequel a été récolté le gui utilisé.

On distingue ainsi trois sous-espèces de *Viscum album*, selon l'arbre-hôte sur lequel pousse le gui :

- le *Viscum album ssp. album* qui croît sur des feuillus ;
- le *Viscum album ssp. austriacum* qui pousse sur un pin ;
- le *Viscum album ssp. abietis* dont l'arbre-hôte est un sapin.

En effet, le gui est une plante héli-parasite qui se développe uniquement sur un arbre-hôte qui peut être un sapin, un érable, un amandier, un bouleau, une aubépine, un frêne, un pommier, un pin, un peuplier, un chêne, un tilleul ou un orme. On obtient ainsi des préparations de *Viscum album* fermenté *abietis*, *aceris*, *amygdali*, *betulae*, *crataegi*, *fraxini*, *mali*, *pini*, *populi*, *quercus*, *tiliae* ou bien *ulmi*¹⁵.

Ces extraits de gui sont utilisés en médecine anthroposophique contre les tumeurs cancéreuses, aussi bien en prévention secondaire qu'en traitement complémentaire aux thérapies conventionnelles que sont la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et la chirurgie, ou en prévention des rechutes après arrêt d'un traitement classique. Les vertus anticancéreuses du gui se fondent sur une analogie entre le gui qui prolifère en se nourrissant aux dépens d'un organisme-hôte qu'il affaiblit (l'arbre), tout comme les cellules cancéreuses qui se multiplient et s'entourent de vaisseaux sanguins qui les irriguent et leur fournissent les nutriments dont elles ont besoin. Les indications des médicaments à base de gui tiennent compte des qualités apportées par l'arbre-hôte. L'injection sous-cutanée est le mode le plus habituel d'administration de la *Viscum*-thérapie. La voie intraveineuse est également possible dans les cas graves. Quant à la voie orale, elle est réservée aux cas de tumeurs cérébrales du fait du risque d'hypertension intracrânienne réactionnelle à l'injection qui constitue une contre-indication à la voie injectable¹⁶.

Il convient de préciser toutefois que sur le plan réglementaire, les médicaments à base d'extraits de gui ont le statut de spécialité pharmaceutique (comme en témoignent les noms de marque Abnoba Viscum[®], Helixor[®], Iscucin[®], Iscador[®]...) et sont pourvus d'une AMM en Suisse, en Allemagne, en Autriche et en Suède. En revanche, en France, ils sont prescrits en tant que préparations magistrales de phytothérapie et uniquement utilisés à titre de traitement complémentaire en cancérologie, dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients, en stimulant leur système immunitaire notamment.

Outre le gui, la médecine anthroposophique utilise également des préparations phytothérapeutiques à base de lichen d'Islande *Cetraria islandica* (de la famille des Parméliacées), utilisées comme tonique, sédatif et expectorant dans les affections pulmonaires, et à base de rose de Noël *Helleborus niger* (de la famille des Renonculacées) employées comme tonique, notamment chez des personnes en convalescence de maladies infectieuses touchant le système nerveux central (méningites...).

Sur le plan réglementaire, les médicaments anthroposophiques ne sont actuellement pas reconnus comme constituant une catégorie à part entière mais ils peuvent entrer dans différentes catégories pré-existantes et suivre alors la législation correspondant à cette catégorie.

C'est ainsi que s'ils sont préparés selon un procédé homéopathique, ils sont assimilés par la directive 2001/83/CE à des médicaments homéopathiques. S'ils sont dilués au moins au 1/10 000ème (soit quatrième dilution décimale D4), destinés à une administration orale ou externe et présentés sans indication thérapeutique, ils peuvent bénéficier d'un enregistrement simplifié conformément à la procédure prévue à l'article 14 de cette directive, et dans le cas contraire (injectables ; spécialités avec indications thérapeutiques ; dilutions D1, D2 ou D3), ils doivent obtenir une AMM comme prévu à l'article 16 paragraphe 2 de cette même directive.

S'ils répondent en revanche à la définition du médicament à base de plantes, ils peuvent être reconnus comme médicaments à base de plantes d'usage traditionnel ou bien d'usage médical bien établi, ou bien avoir le statut de préparation magistrale s'ils répondent à la définition de ce terme.

Mais de nombreux médicaments anthroposophiques ne rentrent dans aucune de ces catégories précédemment énoncées, et sont menacés à terme d'«anéantissement réglementaire» et dans certains pays européens où ils sont depuis longtemps reconnus et enregistrés en tant que tels, l'harmonisation européenne risque de remettre en cause ces enregistrements. C'est la raison pour laquelle le Docteur Ferdinand de HERDT prône la création d'un statut réglementaire unique pour les médicaments anthroposophiques au sein de l'Union européenne¹⁷.

Il convient de mentionner en outre l'adoption, le 29 mai 1997 (après un premier rejet en 1994) – sous l'influence du député européen Paul LANNOYE – de la «résolution A4-758/97» pour un statut des médecines non conventionnelles». Cette résolution concerne la médecine anthroposophique mais également la chiropraxie et la médecine traditionnelle chinoise – dont font partie l'acupuncture, l'ostéopathie, la naturopathie, la phytothérapie et le shiatsu.

Par ailleurs, la médecine anthroposophique a fait l'objet d'une présentation à l'EMA à Londres, ainsi qu'à l'AFSSAPS en France, lors de la présidence française de l'Union Européenne en 2008.

7) Les huiles essentielles

Les huiles essentielles sont ainsi définies à la Pharmacopée Européenne (2008):
« *Produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition.* »¹⁸

Les huiles essentielles sont donc des extraits de plantes obtenus par distillation à la vapeur d'eau. Seules les plantes dites « aromatiques » peuvent produire une huile essentielle car elles synthétisent et stockent des essences dans leurs tissus. Les essences sont des substances liquides et odorantes, composées de molécules de petite taille, qui permettent à la plante d'attirer les insectes pollinisateurs ou au contraire de repousser des prédateurs herbivores. Lors de la distillation, les poches à essence se brisent et libèrent leur contenu qui est entraîné par la vapeur d'eau. On obtient alors deux produits : l'huile essentielle et l'hydrolat aromatique (qui est quant à lui constitué de l'eau de distillation recondensée et d'une fraction inférieure à 5 % des molécules aromatiques). La composition de l'huile essentielle obtenue est ainsi différente de celle de l'essence contenue dans la plante : certaines molécules ont subi des dégradations, oxydations...

La matière première végétale peut être fraîche, flétrie, sèche, entière, contusée ou pulvérisée, à l'exception des fruits du genre *Citrus* qui sont toujours traités à l'état frais. En effet, dans le cas des agrumes (citron, bergamote, mandarine, orange, pamplemousse, combava...), la distillation ne permet pas de libérer les essences du fait de leur enfermement dans le zeste (une peau très épaisse). Ces essences sont en revanche extraites par expression des péricarpes encore frais et le produit obtenu est similaire à celui contenu dans les autres tissus végétaux.

Les huiles essentielles peuvent subir un traitement ultérieur approprié. Elles peuvent être commercialement dénommées comme étant déterpénées, désesquiterpénées, rectifiées ou privées de « X ».

* **Une huile essentielle déterpénée** est une huile essentielle privée, partiellement ou totalement, des hydrocarbures monoterpéniques.

* **Une huile essentielle désesquiterpénée** est une huile essentielle privée, partiellement ou totalement, des hydrocarbures sesquiterpéniques.

* **Une huile essentielle rectifiée** est une huile essentielle qui a subi une distillation fractionnée dans le but de supprimer certains constituants ou d'en modifier la teneur.

* **Une huile essentielle privée de « X »** est une huile essentielle qui a subi une séparation partielle ou complète d'un ou plusieurs constituants¹⁹.

Les huiles essentielles sont utilisées dans des produits cosmétiques, alimentaires et pharmaceutiques. Il n'existe pas de réglementation spécifique aux huiles essentielles en ce qui concerne leur incorporation dans des médicaments.

Ainsi les spécialités pharmaceutiques à base d'huiles essentielles répondent à la définition du médicament à base de plantes :

« tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association d'une ou de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ».

Par conséquent, les médicaments à base d'huiles essentielles doivent être conformes à la réglementation en vigueur régissant les médicaments à base de plantes. S'ils satisfont aux critères définis par l'ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 (chapitre 1^{er}, article 2), ils peuvent faire l'objet d'un enregistrement de l'usage traditionnel²⁰.

Le Code de la Santé Publique stipule dans l'article L. 4211-1 6°, issu de la loi n° 84-354 du 30 juin 1984, que « la vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret, ainsi que leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires appartiennent au monopole pharmaceutique » (cf. *Journal officiel* du 3 juillet 1984). Certaines huiles essentielles font donc l'objet de restrictions de délivrance et d'autorisation de vente.

En effet, le décret n° 2007-1221 du 3 août 2007 (article D.4211-13 du Code de la Santé Publique) énumère quinze huiles essentielles appartenant au monopole pharmaceutique et précise les dénominations vernaculaires et botaniques des plantes dont elles proviennent :

- grande absinthe *Artemisia absinthum* L.
- petite absinthe *Artemisia pontica* L.
- armoise commune *Artemisia vulgaris* L.
- armoise blanche *Artemisia herba var. alba* Asso
- armoise arborescente *Artemisia arborescens* L.
- chénopode vermifuge *Chenopodium ambrosioides* L. et *Chenopodium anthelminthicum* L.
- hysopé *Hyssopus officinalis* L.
- moutarde jonciforme *Brassica juncea* [L.] Czernj. et Cosson
- rue *Ruta graveolens* L.
- sabine *Juniperus sabina* L.
- sassafras *Sassafras albidum* [Nutt.] Nees
- sauge officinale *Salvia officinalis* L.
- tanaïsie *Tanacetum vulgare* L.
- thuya *Thuja plicata* Donn ex D. Don.
- thuya du Canada ou cèdre blanc *Thuja occidentalis* L. et cèdre de Corée *Thuja Koraenensis Nakai*, dits « cèdre feuille ».

L'insertion dans le monopole pharmaceutique ne signifie évidemment pas que les huiles essentielles constituent nécessairement des médicaments. Il peut toutefois en être autrement comme en témoigne un jugement du tribunal correctionnel de Bordeaux rendu en 1983²¹. En l'espèce, un professionnel non pharmacien était poursuivi notamment pour la mise en vente d'essences végétales qu'il adressait par voie postale à sa clientèle, accompagnées de notices et d'un livre explicatif. Le tribunal a estimé que les huiles essentielles, dès lors qu'elles étaient vendues assorties de notices indiquant des propriétés curatives à l'égard de maladies humaines, devaient être considérées comme des médicaments au sens de l'article L. 5111-1 alors applicable.

La cour d'appel de Colmar a pareillement retenu la qualification de médicament pour une solution aux essences végétales destinée à des inhalations :

« *une inhalation est une méthode thérapeutique, certes simple et traditionnelle, mais qui appelle immédiatement la notion de maladie et de médicament* »

(cf. *Cour d'appel Colmar, 23 mars 1988 in Bulletin de l'Ordre des pharmaciens, 1988, n° 312, p. 758, note Viala*).

Les critères de qualité des huiles essentielles sont établis en fonction de la matière première végétale utilisée et du mode d'obtention de l'huile essentielle (entraînement à la vapeur d'eau, distillation sèche, expression à froid pour péricarpes des *Citrus sp.*) qui influe sur la viscosité, la couleur, la solubilité, la volatilité, l'enrichissement ou l'appauvrissement en « X » ...

Il convient de souligner le rôle majeur des travaux du Docteur Jean VALNET (1920-1995) dans l'essor de la phyto-aromathérapie en France. Médecin et chirurgien des armées, ce dernier a en effet contribué à réhabiliter dès 1948 bon nombre de traitements naturels et il s'est attaché plus particulièrement à définir de manière scientifique les propriétés des huiles essentielles. Médecin humaniste, le Docteur Jean VALNET s'est alarmé très tôt « *des dangers du tout chimique, désastreux pour la terre et la santé des hommes* » et il a écrit dès 1970 que « *la culture biologique apparaît de plus en plus comme la seule solution d'avenir, source de santé et de vie, scientifiquement étayée, et de ce fait l'une des alliées incomparables du médecin* ». Alors que les plantes et les essences étaient à l'époque quelque peu vouées à l'oubli, il a entrepris de codifier leurs indications thérapeutiques et d'établir des listes de posologies usuelles. Dès 1964, le résultat de ses années de recherche, d'expérimentation et de pratique furent publiés dans un premier ouvrage de référence intitulé *Aromathérapie*. Trois autres ouvrages fondamentaux suivront : *Traitement des maladies par les légumes, les fruits et les céréales* (1967), *Docteur Nature* (1971) puis *Phytothérapie, traitement des maladies par les plantes* (1972). Réédités des dizaines de fois, les ouvrages du Docteur VALNET ont constamment été complétés, revus et corrigés par lui-même jusqu'en 1992. Son oeuvre complète et son enseignement, bien connus de tous les spécialistes du monde entier, l'ont consacré « père de la phyto-aromathérapie moderne ». Il a donné naissance à deux grands courants d'école d'aromathérapie :

- l'école française, relevant d'une approche clinique et scientifique
- l'école anglo-saxonne, qui s'attache plus spécifiquement à la notion de bien-être.

8) Spécialités pharmaceutiques, préparations magistrales ou officinales et produits officinaux divisés

Les médicaments à base de plantes peuvent avoir le statut de **spécialités pharmaceutiques** (Arkogélules Harpadol[®], Prospan[®], Phytotux[®], Crataeguti[®], Prostagutt[®]...), de **préparations magistrales** (*Viscum album* fermenté Weleda utilisé en médecine d'orientation anthroposophique) ou **officinales**, de **produits officinaux divisés**...

- **Spécialité pharmaceutique** : « *tout médicament préparé à l'avance, mis sur le marché sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier* » (titre I – article premier de la directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain).
- **Préparation magistrale** : il convient de distinguer les trois définitions suivantes de la préparation magistrale.

1° L'ancienne définition nationale de la préparation magistrale, donnée dans le Code de la Santé Publique, au chapitre Ier : Dispositions générales - article L. 5121-1 :
« *Préparation magistrale, tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'État dans le département après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales* ».

2° L'actuelle définition nationale de la préparation magistrale donnée dans le Code de la Santé Publique, au chapitre Ier : Dispositions générales - article L. 5121-1 modifié par la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 – article 3 :
« *tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-2* »

3° La définition européenne de la préparation magistrale, selon la directive 89/341/CEE du Conseil du 3 mai 1989 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques – article 1^{er} :
« *Formule magistrale ; tout médicament préparé en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé* ».

Il convient de noter que l'obligation d'extemporanéité n'apparaît pas dans cette définition européenne, alors que le droit français l'imposait jusqu'en 2009. Le droit communautaire primant sur le droit national ainsi que l'a encore récemment rappelé le Conseil d'État dans une jurisprudence du 8 février 2007, la définition française, non conforme au droit européen, ne pouvait continuer à être appliquée. D'où la modification à la définition française de la préparation magistrale apportée par la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009²².

La notion de préparation magistrale est particulièrement répandue en France. C'est ainsi que les préparations à base d'extraits de gui fermentés bénéficient de ce statut en France, tandis que les médicaments contenant de tels extraits sont enregistrés en tant que spécialités en Allemagne, en Autriche, en Suisse et en Suède.

- **Préparation officinale** : « *tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie* » (article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique modifié par la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 – article 3).

- **Produit officinal divisé** : « *toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur, telle que définie au chapitre VI du présent titre* » (article L. 5121-1 du CSP modifié par la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 – article 3).

En ce qui concerne les préparations magistrales à base de plantes, il convient de signaler l'existence de quelques restrictions quant à leur exécution.

* Interdiction de l'exécution et de la délivrance des préparations magistrales à base de germandrée *Teucrium chamaedrys* imposée par l'arrêté du 12 mai 1992 (publié au *Journal officiel de la République Française* du 23 mai 1992) en raison de la néphrotoxicité de cette plante qui était utilisée dans le cadre de régimes amaigrissants.

* Interdiction de l'exécution et de la délivrance de préparations contenant les plantes *Stephania tetrandra* et *Aristolochia fanghi* imposée par l'arrêté du 9 août 1995 (publié au *Journal officiel de la République Française* du 30 août 1995) du fait des risques de néphrotoxicité, cancérogenèse et mutagenèse.

Cette interdiction a été étendue par la décision du 29 janvier 2001 :

1° à l'ensemble des plantes de la famille des Aristolochiaceae

2° aux autres plantes contenant des acides aristolochiques et des aristolactames :

- *Saururus cernuus* (Saururaceae)
- *Schefferomitra subaequalis* (Annoceae)
- *Goniothalamus sesquipedalis* (Annoceae)
- *Stephania cepharantha* (Menispermaceae)
- *Piper longum* (Piperaceae), toutes les parties de la plante étant interdites à l'exception du fruit
- *Piper boehmerifolium* (Piperaceae)
- *Piper attenuatum* (Piperaceae)
- *Piper hamiltonii* (Piperaceae)
- *Doryphora sassafras* (Monimiaceae)

3° aux plantes pouvant être substituées par des espèces contenant de l'acide aristolochique, notamment du fait de leur dénomination chinoise voisine, Mutong ou Fangji :

- *Akebia quinata* (Lardizabalaceae)
- *Akebia trifoliata* (Lardizabalaceae)
- *Clematis armandii* (Ranunculaceae)
- *Clematis montana* (Ranunculaceae)
- *Cocculus laurifolius* (Menispermaceae)
- *Cocculus orbiculatus* (Menispermaceae)
- *Cocculus trilobus* (Menispermaceae).

En effet, la décision du 29 janvier 2001 – publiée au *Journal officiel de la République Française* du 4 février 2001 – interdit la préparation, la prescription, la délivrance et l'administration de préparations magistrales, hospitalières et officinales, y compris de préparations homéopathiques à des dilutions inférieures ou égales à la douzième centésimale hahnemannienne, contenant ces plantes.

* Interdiction des préparations renfermant de l'éphédrine ou des plantes du genre *Ephedra* (« Ma Huang » en chinois), en application de la décision de l'AFSSAPS du 8 octobre 2003 portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique y compris des préparations homéopathiques à des dilutions inférieures ou égales à la cinquième dilution centésimale hahnemannienne contenant de l'éphédrine et de l'Éphédra ou Ma Huang ainsi que de prescription, de délivrance et d'administration à l'homme de la plante Éphédra ou Ma Huang – décision imposée par les nombreux effets secondaires et les risques d'utilisation détournée de cette plante comme anorexigène et / ou psychostimulant.

* Interdiction en application de la décision de l'ANSM du 12 avril 2012 de l'exécution et de la délivrance de préparations contenant les plantes *Garcinia cambogia* (qui renferme de l'acide hydroxy-citrique) et *Hoodia gordonii* toutes deux utilisées comme coupe-faim dans le cadre de régimes amincissants, ainsi que *Citrus aurantium* L. *ssp.* *aurantium* (fruit vert de l'oranger amer ou bigaradier, qui contient de la synéphrine), utilisé comme brûleur de graisse, également dans le cadre de régimes amincissants. En effet, l'association de l'acide hydroxy-citrique avec d'autres substances comme le chrome (minéral diminuant l'absorption du glucose) ou la caféine (brûleur de graisses), pourrait provoquer des rhabdomyolyses, tandis que les associations de synéphrine avec des médicaments anti-hypertenseurs ou avec de la caféine, serait à l'origine d'effets indésirables cardiologiques et / ou neurologiques.

Suite à cette décision du 12 avril 2012 – qui ne concernait pourtant que les préparations magistrales et officinales contenant les plantes précédemment citées, et non les compléments alimentaires en renfermant – les laboratoires Arkopharma (Carros – Alpes-Maritimes) ont décidé, par simple mesure de précaution, de suspendre temporairement la commercialisation de leurs Arkogélules® à base de *Garcinia cambogia* et de *Citrus aurantium* L. *ssp.* *aurantium*, en attendant les instructions officielles de la DGCCRF. Cette dernière ayant confirmé le 26 juillet 2012 que les compléments alimentaires contenant l'une ou l'autre des plantes visées par ladite décision ne feraient l'objet d'aucune mesure d'interdiction spécifique, les laboratoires Arkopharma ont décidé le 27 août 2012 de lever cette suspension de commercialisation. En effet, les études menées par le DGCCRF ont montré qu'une supplémentation quotidienne en *Citrus aurantium* par le biais d'extraits titrés à 6 % en synéphrine apportait 20 à 30 mg de synéphrine par jour ce qui n'entraînait aucun effet indésirable notoire ; or la consommation d'Arkogélules® *Citrus aurantium* à la posologie recommandée de 2 gélules par jour n'apporte que 10 mg de synéphrine par jour. Il convient cependant d'informer de la teneur en synéphrine de ces produits les populations fragiles (enfants, femmes enceintes et allaitantes) et les personnes qui suivent des traitements anti-hypertenseurs ou consomment des produits riches en caféine. Quant au lien entre la consommation d'acide hydroxy-citrique présent dans la plante *Garcinia cambogia* et les rhabdomyolyses, il est très difficile à établir à partir des données scientifiques disponibles ; il semblerait que ce soit plutôt l'association de cette molécule avec d'autres substances comme la caféine ou le chrome qui serait à l'origine des effets indésirables constatés. Il convient donc de mettre en garde également les consommateurs de *Garcinia cambogia* contre les risques inhérents à son association avec d'autres compléments alimentaires à base de chrome comme Arkovital® Chrome, ou avec des produits à base de plantes riches en caféine (café, maté, guarana, thé vert ...) ou avec des médicaments pouvant causer eux aussi des rhabdomyolyses (notamment les statines hypocholestérolémiantes).

En outre, pour que des préparations magistrales ou officinales qualifiées de « dangereuses » (c'est-à-dire contenant au moins une substance inscrite sur une des listes I ou II des substances vénéneuses) ou « stériles » puissent être exécutées dans une pharmacie d'officine, il faut que cette pharmacie soit dûment habilitée à les exécuter : en effet, depuis l'entrée en vigueur du décret n° 2009-1283 du 22 octobre 2009 relatif à l'exécution des préparations magistrales et officinales²³, toute pharmacie désirant exécuter de telles préparations dangereuses ou stériles doit avoir déposé un dossier de demande d'autorisation d'exécution de préparations dangereuses ou stériles auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS) concernée et ce dossier doit avoir été accepté par le directeur général de l'ARS.

Il convient de préciser par ailleurs que les préparations, magistrales ou officinales, ne peuvent en aucun cas constituer des « remèdes secrets ». En effet, l'article R. 5125-57 du Code de la Santé Publique prévoit qu' « *une préparation sur le conditionnement de laquelle ne figurent pas, entre autres, le nom et la dose de chacune des substances actives contenues dans le produit préparé constitue un remède secret* ». Elles doivent de ce fait respecter les nouvelles règles d'étiquetage énoncées dans le décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques²⁴.

Enfin, il convient de signaler qu'un projet de monographie « PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES » publié dans *Pharmeuropa* suggère de proposer des médicaments non encore enregistrés ou autorisés sous le statut de préparations²⁵. La publication de ce texte harmonise le cadre réglementaire européen, la terminologie et la qualité des préparations pharmaceutiques. Il conviendrait toutefois de l'adapter afin d'assurer une parfaite cohérence avec le cadre réglementaire français s'appliquant aux préparations magistrales. En effet, en France, l'exécution d'une préparation magistrale peut être sous-traitée par une officine à un établissement pharmaceutique dûment autorisé à fabriquer des médicaments, alors que le texte du projet de monographie tel qu'il est rédigé sous-entend que les « *préparations pharmaceutiques non enregistrées* » ne peuvent être réalisées que par des officines ou des établissements de santé, ce qui ne correspond pas à la situation réglementaire française.

9) Médicaments à base de plantes *principes* et génériques : la notion de phytoéquivalence

La question de la comparaison de préparations ou de spécialités pharmaceutiques à base de plantes s'est rapidement posée au législateur, et ce d'autant plus qu'une bioéquivalence a été établie pour les substances chimiquement définies. Ainsi, dès 1994, la nécessité de soumettre individuellement à des études cliniques un médicament de phytothérapie dont les principes actifs étaient semblables à ceux d'un autre médicament antérieur, a été mise en doute, notamment dans les cas où les constituants actifs – clairement identifiés – étaient qualitativement et quantitativement comparables. Cependant, les spécialités à base de plantes peuvent présenter de grandes variations – à drogue végétale identique – du fait de la grande variabilité des extraits préparés.

Il existe actuellement un consensus de la plupart des scientifiques et des autorités de tutelle pour admettre qu'une équivalence thérapeutique ne peut être reconnue qu'à certaines conditions :

- la matière première doit non seulement être identique sur le plan botanique, mais également provenir de zones géographiques comparables ;
- les technologies d'extraction doivent être les mêmes ;
- le rapport entre la matière première et l'extrait final (drogue / extrait ratio = DER) doit être similaire ;
- les spécifications du médicament (profil chimique du produit fini) doivent être comparables ;
- la standardisation de l'extrait doit également être identique, notamment par l'emploi des mêmes méthodes de dosage dûment validées
- la présentation galénique doit être similaire ;
- les posologies usuelles et l'étiquetage figurant sur le conditionnement doivent s'aligner sur ceux du *princeps*²⁶.

Les médicaments à base de plantes présentés sous la forme d'une spécialité pharmaceutique dont le brevet est tombé dans le domaine public (c'est-à-dire à l'issue d'un délai de vingt ans après son dépôt, auquel il est possible d'ajouter cinq ans en cas d'obtention d'un certificat complémentaire de protection) peuvent ainsi, comme tout médicament, faire l'objet de copies appelées « spécialités génériques » qui sont ainsi définies à l'article L. 5121-1 alinea 5 du Code de la Santé Publique :

« On entend par [...] spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. »

Probablement en raison du faible nombre de médicaments à base de plantes figurant sur la liste des spécialités remboursables par la sécurité sociale, la place des

médicaments génériques est relativement mineure en phytothérapie par rapport à celle qu'elle occupe en allopathie « classique ».

Quelques exemples de génériques de médicaments à base de plantes méritent toutefois d'être mentionnés, en particulier le Vitalogink[®] du laboratoire Mylan, qui peut se substituer au Tanakan[®] du laboratoire Ipsen Pharma. Nous étudierons ici le Vitalogink[®] à titre d'exemple, mais il faut signaler l'existence de plusieurs autres spécialités génériques du Tanakan[®] : le Ginkogink[®], le Ginkmongo[®], le Ginkgo Biogaran[®] et le Tramisal[®].

Ces médicaments présentent les indications thérapeutiques suivantes :

- le traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) ;
- le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2) ;
- le traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire ;
- le traitement d'appoint des baisses d'acuité auditive et de certains syndromes vertigineux et / ou acouphènes présumés d'origine vasculaire ;
- l'amélioration du phénomène de Raynaud.

Toutes ces spécialités ont fait l'objet d'une réévaluation de leur rapport bénéfices / risques par l'AFSSAPS qui a conclu, dans un rapport de la Commission d'AMM du 3 novembre 2011, à une efficacité insuffisante et à un rapport bénéfices / risques défavorable.

Le **Tanakan[®]** et le **Vitalogink[®]** contiennent comme principe actif un extrait standardisé de *Ginkgo biloba* titré à 24 % en hétérosides de ginkgo et à 6 % en ginkgolides-bilobalides et se présentent soit sous la forme de comprimés enrobés dosés à 40 mg de principe actif et vendus par boîtes de 30 ou de 90 comprimés, soit sous la forme d'une solution buvable dosée à 40 mg/ml de principe actif et commercialisée en flacons de 30 ou de 90 ml. Ils diffèrent cependant dans leur composition en excipients, comme indiqué dans le tableau ci après. Force est de constater l'utilisation d'essences naturelles de citron et d'orange dans la fabrication de la solution buvable *princeps* tandis que des arômes synthétiques sont incorporés à l'équivalent générique²⁷.

Nom de spécialité	Tanakan[®]	Vitalogink[®]
Laboratoire	Ipsen Pharma	Mylan (= Merck)
Principe actif	Extrait standardisé de <i>Ginkgo biloba</i> titré à 24 % d'hétérosides de ginkgo et à 6 % de ginkgolides-bilobalides	
Excipients pour la forme comprimé enrobé (dosage = 40 mg de principe actif par comprimé enrobé)	Lactose, cellulose microcristalline, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium, macrogol 400, macrogol 6000, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge.	Lactose monohydrate, poudre de cellulose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, rouge II opadry (= macrogol 3350, dioxyde de titane, oxydes de fer rouge et jaune et rouge cochenille A)
Excipients pour la forme solution buvable (dosage = 40 mg de principe actif par millilitre de solution buvable)	Saccharine sodique, essences d'orange et de citron, eau purifiée, alcool.	α -tocophérol, hydroxystéarate de macrogolglycérol, citrate de sodium, saccharinate de sodium, alcool, arômes citron et orange maracuja, eau purifiée.

Par ailleurs, il convient de citer également les spécialités **Prunier d'Afrique**[®] des laboratoires Mylan et Qualimed qui peuvent remplacer le **Tadenan**[®] du laboratoire Abbott Products SAS. Ces médicaments sont destinés au traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate et se présentent sous la forme de capsules molles dosées à 50 mg de principe actif soit 50 mg d'extrait mou d'écorce de prunier d'Afrique *Prunus africana* (Hook f.) Kalm = *Pygeum africanum* Hook f., avec un rapport drogue / extrait de 200 pour 1. Les excipients diffèrent cependant selon les spécialités, comme indiqué dans le tableau ci-dessous, et l'on peut ainsi remarquer l'absence de solvant d'extraction résiduel dans les capsules molles *principes* alors que ce dernier (en l'occurrence du chlorure de méthylène) figure en première place parmi les excipients dans les deux marques de génériques²⁸.

Nom de spécialité	Tadenan [®]	Prunier d'Afrique [®]	
Laboratoire	Abbott Products SAS	Mylan	Qualimed
Principe actif	Extrait mou d'écorce de prunier d'Afrique <i>Prunus africana</i> (Hook f.) Kalm = <i>Pygeum africanum</i> Hook f. (rapport drogue / extrait de 200 pour 1)		
Excipients	Huile d'arachide, gélatine, glycérol, dioxyde de titane, chlorophylline cuivrique hydrosoluble.	Solvant d'extraction (chlorure de méthylène), huile de colza, gélatine, glycérol, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, bleu patenté V, jaune de quinoléine.	

II) La mise en place de la réglementation des médicaments à base de plantes en Europe

1) Les travaux de la Commission E allemande

En Allemagne, le décret impérial de 1901 – qui sera par la suite incorporé dans les articles 29 à 31 de la *Première loi sur les médicaments* de 1961 – permet le commerce de nombreux remèdes à base de plantes en dehors des pharmacies. Puis, du fait de l'obligation de transposer les directives européennes 65/65/EEC, 75/318/EEC et 75/319/EEC, l'Allemagne adopte le 24 août 1976 la *Seconde loi sur les médicaments* (*Arzneimittelgesetz 76* ou AMG 76) qui entre en application le 1^{er} janvier 1978 et requiert l'entrée dans le monopole pharmaceutique de tous les médicaments, y compris ceux à base de plantes, ainsi que des plantes médicinales. Des sections spéciales consacrées aux médicaments à base de plantes sont incluses dans cette loi : article 22 al. 2 n°2, articles 25, 36, 44 et 45.

Une réglementation particulière a existé en Allemagne pour les médicaments qui se trouvaient sur le marché au moment de l'entrée en vigueur de l'AMG 1976, c'est-à-dire à partir du 1^{er} janvier 1978. Ces préparations pouvaient néanmoins continuer à être commercialisées grâce à une sorte d'« autorisation fictive » qui consistait en une demande d'« autorisation a posteriori », en allemand « *Nachzulassung* ». Compte tenu du nombre élevé de cas concernés, le délai initial proposé pour l'évaluation de ces dossiers – fixé au 31 décembre 1989 – a été prolongé jusqu'au 30 avril 1990. Le 5^e amendement de l'AMG – en vigueur depuis le 17 août 1994 – imposa un changement majeur pour ces médicaments à base de plantes, conduisant pratiquement à trois cas de figure :

- les préparations faisant l'objet de niveaux d'exigence aussi élevés que pour les autres médicaments (cas général) ;
- les préparations relevant d'une procédure allégée visant à prendre en compte leur usage traditionnel, et exigeant de la part du fabricant un engagement solennel ; leur indication thérapeutique est précédée de la mention « traditionnellement utilisé dans... » ;
- les préparations pour lesquelles la demande d'« autorisation a posteriori » a été refusée ; en application de la 10^e loi de l'AMG du 4 juillet 2000, il a été admis que ces préparations fassent l'objet d'une commercialisation jusqu'au 31 janvier 2001, et dans quelques cas précis jusqu'à la fin 2003 ; après cette date, ils ont été retirés du marché.

En 1978, le Ministère de la Santé allemand a constitué une série de commissions (cf. liste dans le tableau ci après) destinées à évaluer l'ensemble des médicaments. Parmi ces commissions figure la Commission E, chargée spécifiquement de l'évaluation des drogues végétales et préparations à base de plantes.

Commissions	Spécialités
B ₁	Angiologie / Cardiologie / Néphrologie
B ₂	Rhumatologie
B ₃	Neurologie
B ₄	Endocrinologie
B ₅	Gastroentérologie / Métabolisme / Urologie
B ₆	Infectiologie / Oncologie / Immunologie / Pneumologie
B ₇	Dermatologie / Hématologie
B ₈	Balnéothérapie
B ₉	Dentisterie / Odontologie
B ₁₀	Perfusions et transfusions
B ₁₁	Radiologie et médecine nucléaire
C	Anthroposophie
D	Homéopathie
E	Phytothérapie
F	Médecine vétérinaire

Ces commissions ont été domiciliées au sein du *Bundesgesundheitsamt* (BGA) – l'Agence nationale chargée d'évaluer et d'approuver la sécurité et l'efficacité de tous les médicaments – qui deviendra en 1994 le *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (BfArM). Tous les médicaments mis sur le marché après 1978 seront évalués conformément aux nouvelles procédures en vigueur. En revanche, pour les anciens médicaments, une période de transition de 12 ans est accordée – période pendant laquelle ils restent sur le marché en attendant la validation de leur qualité pharmaceutique, de leur sécurité d'emploi et de leur efficacité clinique. Entre 1978 et 1994, pas moins de 1369 médicaments conventionnels, 360 phytomédicaments ainsi que 187 médicaments vétérinaires furent évalués par l'ensemble des commissions. A la fin de l'année 1995, le nombre total de plantes évaluées s'élevait à 360, tandis que le nombre de préparations faites à partir de ces plantes atteignait 391 : en effet, plusieurs parties différentes d'une même plante ont pu être utilisées (par exemple, les fruits et les feuilles de séné, et les fleurs, les feuilles, les fruits et le mélange de feuilles et de fleurs d'aubépine) ce qui explique cet écart numérique.

La Commission E allemande est pluridisciplinaire. Elle se compose de 24 membres choisis parmi les professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, naturopathes...), les universitaires (pharmacologues, toxicologues, biostatisticiens...) et les représentants de l'industrie pharmaceutique. Les chercheurs et médecins qui en sont membres sont auteurs de plus d'un millier de publications scientifiques, non seulement dans le domaine de la phytothérapie, mais également en médecine générale, pharmacologie, odontologie, éthique médicale, santé publique... La Commission est dirigée par un président, assisté d'un vice-président et d'un membre « référent » chargé des relations avec le BfArM. Tous les 3 ans, la composition de la Commission est modifiée par le Ministère de la Santé.

Lors de ses travaux d'expertise, la Commission E s'appuie sur des données bibliographiques permettant de prouver la sécurité d'emploi et l'efficacité thérapeutique des drogues végétales et des phytomédicaments, conformément à la section 26 de l'AMG 76. Pour chaque plante évaluée, entre 100 et 200 références sont mentionnées. Les membres de la Commission E ne se contentent pas de reprendre les références soumises à l'Agence par les

fabricants de phytomédicaments, mais effectuent eux-même leurs propres recherches (à la différence des experts américains de la FDA).

Depuis 1992, les travaux de la Commission E sont facilités par l'aide de la coalition scientifique et industrielle *Kooperation Phytopharmaka*, affiliée au *Bundesfachverband der Arzneimittel-Hersteller* (Association Fédérale des Industriels du Médicament), à la *Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie* (Association Fédérale de l'Industrie Pharmaceutique), au *Verband der Reformwaren-Hersteller* (Association des Industriels de l'Alimentaire) et à la *Deutsche Gesellschaft für Phytotherapie* (Société Allemande de Phytothérapie). La *Kooperation Phytopharmaka* collecte des données ethnobotaniques, phytochimiques, épidémiologiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques sur les plantes médicinales et les médicaments à base de plantes, mais n'émet pas d'avis quant à leur utilisation. Elle transmet ensuite ces données à la Commission E qui les évalue.

La Commission E – tout comme l'*European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ESCOP) – publie des monographies thérapeutiques, à la différence de la Pharmacopée Européenne, qui n'établit que des monographies purement analytiques destinées aux contrôles d'identité et de pureté des drogues ou substances pharmaceutiques. Il existe des monographies positives pour les drogues d'usage thérapeutique approuvé par la Commission E, des monographies négatives pour celles dont l'usage thérapeutique est désapprouvé par la Commission E en raison de risques documentés d'effets secondaires importants (pouvoir allergisant, hépato- ou néphrotoxicité, mutagenèse et / ou cancérogenèse, reprotoxicité...) ainsi que des monographies dites « neutres » ou « négatives-nulles » pour les plantes dont l'efficacité thérapeutique n'est pas suffisamment documentée de sorte que leur usage ne saurait être approuvé par la Commission E. Il convient de noter que certaines drogues faisant l'objet d'une monographie positive sont néanmoins très actives pharmacologiquement, et de ce fait, leur consommation n'est pas dénuée de risques : c'est le cas notamment de la jusquiame *Hyosciamus niger* (riche en alcaloïdes tropaniques telle l'hyosciamine), du serpentaire *Rauwolfia serpentina* (à forte teneur en alcaloïdes indoliques telle la réserpine) et de la scille maritime *Scilla maritima* (qui renferme de dangereux hétérosides cardiotoniques). Grâce à une vigilance constante des membres de la Commission E, il est parfois procédé à la révision de monographies et au déclassement de monographies positives en monographies négatives : c'est ainsi que l'usage du fruit d'*Amni visnaga*, approuvé en 1986, fut désapprouvé depuis 1994, du fait de la découverte d'effets allergisants et photosensibilisants de la khelline présente dans ces fruits.

A chaque monographie de la Commission E correspond un fonds de références qui ne sont pas mentionnées à la suite du texte de la monographie, mais stockées au BfArM à Berlin et consultables seulement par un procureur ou une organisation scientifique, en cas de litige.

Les monographies de la Commission E ont été rédigées afin d'informer les patients et de faciliter l'enregistrement des phytomédicaments par les firmes pharmaceutiques qui les produisent et les commercialisent. Elles ont été conçues comme des documents officiels. Cependant, certaines des données étant fournies par des industriels qui ne les ont pas publiées (les documents rédigés par la *Kooperation Phytopharmaka* ne sont pas publiés) ne peuvent être diffusées. Pour cette raison, aucune référence ne figure dans les monographies de la Commission E.

Les monographies de la Commission E indiquent le ou les usage(s) thérapeutique(s) approuvé(s), la posologie recommandée, les effets indésirables et contre-indications éventuels ainsi que d'autres informations spécifiques à la drogue ou substance végétale étudiée. Les critères d'évaluation de la Commission E reposent sur ce que le Professeur VARG E. TYLER – expert américain internationalement reconnu pour ses compétences dans le domaine de la phytochimie et de la pharmacognosie – définissait comme la « doctrine de la preuve absolue » pour ce qui est de l'innocuité, et la « doctrine de la certitude raisonnable » concernant

l'efficacité. Cependant, cela ne signifie pas que toutes les préparations médicinales approuvées par la Commission E soient suffisamment inoffensives pour être en vente libre, d'où la présence sur le marché pharmaceutique allemand de produits de phytothérapie dispensés uniquement sur ordonnance médicale.

Parmi les 380 monographies publiées par la Commission E, 126 concernent des plantes « non approuvées » c'est-à-dire des plantes pour lesquelles la documentation consultée n'a pas été jugée suffisante pour justifier un usage thérapeutique sûr et efficace. En janvier 1992, un statut de « médicament traditionnel » est alors établi et permet l'enregistrement de médicaments traditionnels sans preuves cliniques d'efficacité, à condition toutefois que la qualité pharmaceutique et la sécurité d'emploi soient garanties, conformément à l'article 109a de l'AMG 76. Tous les médicaments traditionnels destinés au renforcement de l'organisme ou à la prévention d'une maladie sont concernés, qu'ils soient à base de plantes ou non, mais pas les médicaments indiqués à titre curatif. La mention « *traditionnellement utilisé dans ...* » doit figurer sur la notice de ces médicaments, qui ne sont par ailleurs pas remboursables par la sécurité sociale. La création de ce nouveau statut de « médicament traditionnel » conduisit à la formation d'une nouvelle commission, la Commission 109a AMG 76. Du fait de la prépondérance des médicaments à base de plantes parmi les médicaments traditionnels, cette dernière commission travaille en étroite collaboration avec la Commission E, d'autant plus que ces deux commissions partagent le même vice-président. Entre 1996 et 1997, la Commission 109a AMG 76 a évalué – sur demande des industriels qui les commercialisent – environ 800 substances, d'origine végétale pour la plupart.

La Commission E n'a pas publié de nouvelles monographies depuis 1995. Elle joue désormais un rôle de comité avisé pour l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux qui approuve les demandes d'AMM pour les produits de phytothérapie délivrés sur ordonnance médicale en Allemagne. Et à ce jour, la Commission E demeure le seul organisme officiel mandaté par un gouvernement pour évaluer l'efficacité des plantes médicinales.

En 1998, l'*American Botanical Council* a publié une première version anglaise des monographies de la Commission E, suivie en 2000 par une version augmentée de 100 monographies²⁹.

Il convient de signaler en outre que la directive européenne 2004/24/CE a été transposée en droit fédéral allemand aux articles 39a à 39d de l'*Arzneimittelgesetz (AMG)*.

2) Les travaux de l'AFSSAPS en France

En 1986, un premier « Avis au fabricant » intitulé « Médicaments à base de plantes » est publié dans les *Cahiers de l'Agence*. Ce document présente tout d'abord un certain nombre de définitions afin d'uniformiser la terminologie : y sont ainsi définies les notions de médicament à base de plantes, drogue végétale, préparation à base de drogue végétale, constituants à effets thérapeutiques, traceurs, principes actifs, matières premières. Puis une liste de 174 espèces végétales et de 31 plantes laxatives, dont l'usage médical est considéré comme suffisamment bien documenté et sûr, a été établie. Toute plante toxique a été exclue de cette liste, ce qui a éliminé d'emblée de nombreuses plantes à alcaloïdes ! Cette liste n'est cependant pas figée, puisque le fabricant de médicaments est libre de proposer des drogues végétales appartenant à des variétés, sous-espèces voire espèces voisines à condition de justifier ses choix. De même, la nature de la préparation à mettre sur le marché est laissée à la libre appréciation du fabricant. Cette liste comprend des plantes correspondant toutes à une ou plusieurs indication(s) thérapeutique(s) traditionnelle(s), et qui sont utilisées soit par voie orale, soit pour voie locale. Une liste d'indications thérapeutiques a par ailleurs été proposée et comporte des indications en rapport avec des pathologies mineures du quotidien ; certaines pathologies sévères en ont été volontairement exclues.

L'« Avis au fabricant » comporte en outre une liste d'associations fixes de plantes. En effet, des associations de drogues ou de préparations à usage semblable, sinon voisin, sont autorisées pour les drogues correspondant aux axes thérapeutiques suivants :

- éréthisme cardiaque et effet neurosédatif
- troubles gastro-intestinaux et effet cholérétique
- colite spasmodique et diarrhée
- élimination rénale et régime amaigrissant
- asthénie et stimulation de l'appétit
- refroidissement et bronchite
- douleurs articulaires mineures et effet antalgique
- troubles urinaires et élimination rénale.

L'AFSSAPS (devenue ANSM en 2012) a en outre élaboré toute une série de recommandations spéciales concernant l'usage de laxatifs à base de plantes. Deux classes principales de laxatifs sont concernées par ces recommandations :

- Les laxatifs stimulants renfermant des hétérosides anthracéniques : les drogues à hétérosides anthracéniques telles que le suc d'aloès *Aloe sp.*, la bourdaine *Rhamnus frangula*, le cascara *Rhamnus purshiana*, la rhubarbe *Rheum officinale*, le rhapontic *Rheum rhabarbarum*, le fucus *Fucus vesiculosus* et les graines de canéficier (encore appelé « séné ») *Cassia senna*, présentent une marge thérapeutique étroite ; de ce fait, les médicaments laxatifs contenant de telles drogues (Péristaltine[®], Modane[®], Dragées Fuca[®]...) ne sont autorisés que dans le « traitement de courte durée de la constipation occasionnelle », leur posologie journalière maximale étant strictement définie, la durée de traitement limitée à 8 ou 10 jours et la taille du conditionnement limitée en conséquence ; de plus, ces médicaments sont contre-indiqués chez l'enfant, la femme enceinte et en cas de diverses pathologies digestives et font l'objet de nombreuses précautions d'emploi, compte tenu notamment du risque d'interactions médicamenteuses.
- Les laxatifs de lest : dix-huit drogues végétales de la liste appartiennent à cette catégorie ; il s'agit de drogues renfermant des gommes, des mucilages, des pectines et des fibres végétales ainsi que d'autres principes actifs divers.

Certaines associations de drogues à visée laxative sont acceptables, à condition qu'elles ne comportent guère plus de deux drogues à hétérosides anthracéniques. En effet, le mécanisme d'action étant identique pour tous les dérivés anthracéniques, il est inutile d'associer toute la panoplie de drogues en contenant, comme ce fut le cas par le passé. Des associations de drogues à hétérosides anthracéniques et de laxatifs de lest sont possibles mais réservées à des traitements de courte durée. Enfin, dans le cas des tisanes laxatives, il est possible d'ajouter deux à cinq drogues améliorant les caractères organoleptiques.

Cet « Avis au fabricant » est complété par une description détaillée du contenu du dossier, une liste des recommandations toxicologiques selon les préparations en question et les règles d'étiquetage et d'emballage des médicaments à base de plantes.

Du fait du durcissement des essais cliniques, une « **procédure aménagée d'AMM** » qui dispense d'effectuer certains essais cliniques et toxicologiques, à condition de fournir un dossier bibliographique étayé, a été mise en place pour les médicaments à base de plantes d'usage traditionnel ou d'usage médical bien établi, ce qui permet de continuer à enregistrer ces produits comme médicaments et de les conserver ainsi dans le monopole pharmaceutique.

Une dispense d'évaluation de la toxicité est ainsi prévue pour :

- les drogues destinées aux tisanes et les extraits aqueux
- les extraits hydroéthanoliques de titre faible (jusqu'à 30 %)
- les extraits hydroéthanoliques et les teintures inscrits à la Pharmacopée Française et / ou à la Pharmacopée Européenne et d'usage traditionnel.

Une étude toxicologique « allégée » a été prévue pour les drogues de la liste présentées sous forme de poudres et de teintures d'usage non traditionnel ou d'extraits hydroéthanoliques de titre élevé (supérieur à 30 %).

En l'absence de telles mesures de simplification, les industriels qui fabriquent ces produits auraient eu des difficultés à les enregistrer en tant que médicaments à base de plantes. Il convient de souligner que, selon cette procédure aménagée, les industriels doivent étudier, de façon « allégée » certes, la toxicité des extraits hydroéthanoliques de titre élevé. Ils ont donc majoritairement choisi de privilégier la fabrication de médicaments constitués de poudre de plantes totales au détriment de préparations à base d'extraits complexes de titres élevés, ce qui n'a pas favorisé l'essor de la recherche en pharmacognosie. Et malgré ces dispositions réglementaires, beaucoup de laboratoires ont décidé de privilégier la mise sur le marché de compléments alimentaires à base de plantes, qui doivent faire l'objet d'un simple dépôt de dossier auprès de la Direction Départementale de la Cohésion Sociale et de la Protection des Populations (DDCSPP) – ancienne Direction Générale du Contrôle, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) –, encore plus facile à réaliser, et bien moins onéreux qu'un dossier d'AMM, fût-il constitué selon la procédure « aménagée ».

Depuis l'entrée en vigueur de la législation européenne, la procédure aménagée d'AMM n'est plus utilisée pour les nouveaux médicaments en cours de demande d'AMM. Cependant, les médicaments ayant obtenu antérieurement une AMM aménagée peuvent la conserver jusqu'en 2013. A partir de cette date, soit ils seront enregistrés conformément à la nouvelle procédure européenne, soit ils disparaîtront du marché pharmaceutique pour éventuellement réapparaître sous la forme d'un complément alimentaire à base de plantes³⁰.

Par ailleurs, l'AFSSAPS, désormais devenue ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)³¹ mène actuellement un travail d'évaluation des plantes médicinales utilisées dans les communautés de l'outre-mer français. Cette démarche a abouti à l'inscription d'un nombre significatif de ces plantes sur les listes de la Pharmacopée française, et à la mise au point de monographies analytiques pour deux plantes médicinales antillaises :

- *Senna alata* (L.) Roxb. (famille des Fabacées / Césalpiniacées) qui est utilisée dans les Antilles en cas d'affections cutanées ou de mycoses ;
- *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown, également appelée *Lantana camara* L. ou plus communément « thé de Gambie » (famille des Verbénacées) qui est utilisée dans les Antilles contre la grippe et les refroidissements³².

3) Les travaux de l'*European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ESCOP)

Un rapport des États Membres de l'Union Européenne datant de 1991 indique que plus de 1400 drogues végétales seraient disponibles au sein de la Communauté Européenne. Mais lorsque l'on se focalise sur 5 États Membres, seules 145 drogues végétales sont effectivement répertoriées. Selon le Docteur Konstantin KELLER, expert au BfArM, cette disparité traduit un problème majeur d'harmonisation en matière de médicaments à base de plantes au sein de l'Union Européenne. Une des initiatives importantes prises pour tenter de remédier à ce défaut d'harmonisation consiste en l'établissement de monographies thérapeutiques de drogues végétales par l'ESCOP – une fédération fondée en 1989 et regroupant 15 associations nationales de phytothérapie, pour la plupart de pays d'Europe de l'Ouest, ainsi que 5 membres affiliés provenant d'Australie, d'Inde et des Etats-Unis.

La principale mission de l'ESCOP consiste à faire progresser les connaissances scientifiques en matière de phytothérapie et à contribuer à l'harmonisation du statut des médicaments à base de plantes en Europe. Cet organisme vise également à favoriser l'acceptation de l'utilisation des plantes en thérapeutique. L'ESCOP organise régulièrement des *symposia* réunissant les plus grands spécialistes de phytochimie, pharmacognosie, phytothérapie... et la transcription de certaines de ces conférences est disponible via l'*European Phytojournal*. Depuis 1996, l'ESCOP a produit une série de 80 monographies publiées sous forme de fascicules de 10 monographies chacun. Ces monographies se présentent sous la forme d'un « résumé des caractéristiques du produit », analogue à celui que l'on peut trouver dans un dossier d'AMM standard de médicament et mentionnant le ou les usage(s) thérapeutique(s) approuvé(s), la posologie recommandée, les effets indésirables et contre-indications éventuels ainsi que d'autres informations spécifiques à destination des professionnels de santé, industriels, législateurs et patients. Le Comité scientifique de l'ESCOP, tout en élaborant de nouveaux projets de monographie, continue à suivre les recherches récentes sur les plantes faisant l'objet d'anciennes monographies, afin de pouvoir les réviser si cela s'avérait nécessaire³³.

4) Le rôle du « Comité des médicaments à base de plantes » (*Herbal Medicinal Products Committee / HMPC*) au sein de l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency / EMA*)

En vue de la mise en place des nouvelles procédures d'autorisation et de surveillance des médicaments au sein de l'Union européenne, le règlement 2309/93/CEE du 22 juillet 1993 a institué l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Située à Londres, cette agence est devenue opérationnelle à compter du 1^{er} juillet 1995. Elle fut chargée de coordonner les ressources scientifiques existantes mises à sa disposition par les autorités compétentes des États membres en vue de l'évaluation et de la surveillance des médicaments. Puis le règlement 726/2004/CE abrogeant le règlement 2309/93/CEE a substitué l'Agence européenne des médicaments à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Cette nouvelle agence voit ses missions et pouvoirs étendus, tandis que le nombre de ses comités scientifiques augmente ; ses compétences, notamment en matière de pharmacovigilance, sont étendues. La capacité d'expertise de l'agence est ainsi renforcée et élargie. Par ailleurs, son organisation tient compte de l'accroissement du nombre d'États membres.

Elle comporte désormais :

- le **comité des médicaments à usage humain** (*Committee for Human Medicinal Products / CHMP*) (anciennement dénommé « comité des spécialités pharmaceutiques ») chargé de préparer l'avis de l'agence sur toute question relative à l'évaluation des médicaments à usage humain ;
- le **comité des médicaments à usage vétérinaire** (*Committee for Veterinary Medicinal Products / CVMP*) chargé de préparer l'avis de l'agence sur toute question relative à l'évaluation des médicaments à usage vétérinaire ;
- le **comité des médicaments orphelins** (*Committee for Orphan Medicinal Products / COMP*) chargé des questions relatives aux désignations de médicaments en tant que médicaments orphelins ;
- le **comité des médicaments à base de plantes** (*Herbal Medicinal Products Committee / HMPC*) chargé de préparer l'avis de l'agence sur toute question relative aux médicaments à base de plantes et d'élaborer un corpus européen concernant ces médicaments ;
- le **groupe de coordination de la reconnaissance mutuelle** (anciennement dénommé « groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle ») chargé d'examiner toute question relative à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans deux États membres ou plus, selon les procédures prévues par la directive 2004/27/CE ;
- le **secrétariat** chargé de fournir une assistance technique, scientifique et administrative aux comités et d'assurer la coordination adéquate de leurs travaux ;
- le **directeur exécutif** ;
- le **conseil d'administration**³⁴.

Le **Comité des médicaments à base de plantes** (*Herbal Medicinal Products Committee – HMPC*) a été institué par la directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Comme c'est le cas pour le Comité des médicaments à usage humain ainsi que pour le Comité des médicaments à usage vétérinaire, le Comité des médicaments à base de plantes comprend un membre titulaire ainsi qu'un membre suppléant par État membre. Ces experts

sont nommés pour une période de trois ans et choisis pour leur expérience et leurs compétences reconnues dans le domaine de l'évaluation des médicaments à base de plantes. Ils représentent les autorités nationales compétentes en la matière. Cinq membres supplémentaires peuvent en outre être choisis pour leurs compétences scientifiques particulières. Ces membres supplémentaires n'ont, quant à eux, pas de suppléants.

Le comité est chargé d'évaluer les demandes d'enregistrement simplifié et d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à base de plantes. Il peut en outre être amené à formuler un avis sur des substances végétales.

Il a également une activité normalisatrice puisqu'il prépare la liste des substances végétales, préparations à base de plantes et associations de substances végétales ou de préparations à base de plantes susceptibles d'entrer dans la composition de médicaments à base de plantes traditionnelles et qu'il établit des monographies de ces substances ou préparations, contribuant ainsi à l'élaboration d'un corpus européen en la matière : ces dernières tâches sont confiées au **groupe de travail sur les monographies et listes de plantes communautaires** (*community Monographs and community Lists Working Party / MLWP*), qui dépend du HMPC.

D'après le compte-rendu de la rencontre de mai 2012 de ce groupe de travail à laquelle a notamment participé l'AESGP, les monographies qu'édite le HMPC sont d'une grande qualité, et les commentaires formulés par les différents acteurs concernés sont pris en compte pour la révision de monographies. C'est ainsi que la monographie communautaire *Arctostaphylos uva-ursi – folium* a fait l'objet d'une reformulation de l'indication thérapeutique de cette drogue, dont l'usage est réservé au traitement symptomatique des infections urinaires basses chez la femme, lorsque tout signe de gravité a été écarté par un médecin ; tandis que la monographie communautaire *Plantago lanceolata* a été augmentée afin d'introduire les remarques suggérées par l'AESGP au sujet des conditionnements et dosages pédiatriques. Parmi les autres points abordés au cours de cette rencontre, il convient de mentionner la question de l'éventuelle applicabilité d'une monographie d'extrait fluide de drogue végétale à un extrait sec de la même drogue : la transposition est possible à condition de pouvoir prouver la pertinence des différents critères ; cependant, dans le cas d'un extrait fluide contenant des huiles essentielles, la composition peut s'avérer très différente de celle de l'extrait sec correspondant et la plus grande prudence est donc recommandée. Enfin, la nécessité d'accroître rapidement le nombre de monographies disponibles a été abordée et il a été suggéré d'impliquer davantage les agences nationales de santé dans ce travail colossal d'établissement de monographies, plutôt que de regrouper plusieurs plantes au sein d'une seule monographie : en effet, en raison des effets de synergie, ou au contraire, d'antagonismes, l'effet d'une combinaison ne correspond que très rarement à la somme des effets des plantes unitaires qu'elle comprend.

Ces monographies communautaires ont été utilisées dans pas moins de 40 % des dossiers d'enregistrement de l'usage traditionnel déposés en Europe en 2011 : en effet, c'est le cas pour 25 dossiers d'enregistrement sur un total de 62 dossiers étudiés par l'AESGP. De plus, elles ont été pleinement suivies dans la plupart des cas : sur 17 dossiers parmi les 25 précédemment mentionnés.

Le plan détaillé suivi pour les monographies thérapeutiques éditées par le HMPC est indiqué aux pages suivantes.

Structure d'une monographie thérapeutique éditée par le HMPC de l'EMA

TITRE = nom latin botanique de la plante + partie de plante utilisée

Dates importantes depuis la discussion du projet de monographie jusqu'à l'adoption de la monographie par le HMPC

Mots-clefs

Nom vernaculaire de la plante dans chaque langue de l'Union Européenne

1) Nom du médicament

2) Composition qualitative et quantitative

(avec deux colonnes : usage médical bien établi / usage traditionnel)

- Drogue végétale
- Préparation à base de plante

3) Forme pharmaceutique

(avec deux colonnes : usage médical bien établi / usage traditionnel)

4) Particularités cliniques

(avec deux colonnes : usage médical bien établi / usage traditionnel)

4.1 Indications thérapeutiques

4.2 Posologie, durée d'utilisation et mode d'administration

4.3 Contre-indications

4.4 Mises en garde particulières et précautions d'emploi

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

4.6 Grossesse et allaitement

4.7 Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines

4.8 Effets indésirables

4.9 Surdosage

5) Propriétés pharmacologiques

(avec deux colonnes : usage médical bien établi / usage traditionnel)

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

5.3 Données précliniques de sécurité

6) Particularités pharmaceutiques

7) Date de rédaction / de dernière mise à jour

5) Les travaux de la *Kooperation Phytopharmaka* en Allemagne

Créée à Bonn en 1982, la *Kooperation Phytopharmaka (KP)* consiste en un regroupement de quatre organisations professionnelles ou scientifiques :

- le *Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller (BAH)*
(Association des fabricants de médicaments)
- le *Bundesverband der Pharmazeutische Industrie (BPI)*
(Association des industries pharmaceutiques)
- le *Verband der Reformwaren-Hersteller (VRH)*
(Union des industries agro-alimentaires)
- la *Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (Gphy)*
(Société de phytothérapie)

La *Kooperation Phytopharmaka* a travaillé sur quelque 255 drogues végétales pour lesquelles elle a examiné l'importance thérapeutique, mais aussi la sécurité d'emploi et la qualité pharmaceutique. Elle a également mené des recherches dans le domaine de la galénique, au sujet des usages pédiatriques de médicaments à base de plantes ainsi que sur les interactions médicamenteuses et la pharmacovigilance. Enfin, elle est impliquée – en étroite coopération avec le MLWP du HMPC de l'EMA – dans l'élaboration et la révision des monographies et listes de plantes communautaires³⁵.

6) Les travaux de l'Institut Suisse des Produits Thérapeutiques

La Suisse est un État extérieur à l'Union Européenne, mais elle siège cependant à la Pharmacopée Européenne. Elle se caractérise en outre par une grande tradition de médecine naturelle, et notamment phytothérapique d'où l'intérêt de l'étude de sa réglementation dans le cadre de cette thèse.

La deuxième étape de la révision de la loi sur les produits thérapeutiques a permis d'élaborer des propositions visant à simplifier la procédure d'autorisation de mise sur le marché des médicaments complémentaires et des phytomédicaments. Il en résulta l'adoption le 22 juin 2006 de l'« Ordonnance de l'Institut Suisse des Produits Thérapeutiques (ISPT) sur l'autorisation simplifiée des phytomédicaments et des médicaments complémentaires (OAMédcophy) ».

Il convient de signaler qu'en Suisse il est question de « phytomédicament » et non de « médicament à base de plantes » comme dans l'Union Européenne, sans que ces deux termes soient strictement synonymes. En effet, au sens de l'ordonnance sus-mentionnée, la définition des « phytomédicaments » est la suivante : *« médicaments ne contenant comme principes actifs qu'une ou plusieurs substances végétales ou préparations végétales et qui ne sont pas classifiables dans les thérapies à orientation spéciale, telles que l'homéopathie ou la médecine anthroposophique »* ce qui exclut d'une part les médicaments renfermant, outre les substances végétales ou préparations végétales, des vitamines et/ou minéraux dont l'action est accessoire alors que la définition européenne du « médicament à base de plantes » les inclut ; et d'autre part sont également exclues les préparations à base de plante utilisées en médecine anthroposophique puisque classifiables dans les « thérapies à orientation spéciale » et répondant ainsi à la définition des « médicaments de la médecine complémentaire » : *« médicaments utilisés en médecine complémentaire et obtenus selon les prescriptions de fabrication correspondantes, notamment les médicaments asiatiques, homéopathiques (y compris les médicaments homéopathiques-spagyriques / spagyriques) et anthroposophiques »*³⁶.

Cette ordonnance permet de répondre à une attente du peuple helvétique qui s'est exprimé dès 2006 lors de l'initiative populaire « Oui aux médecines complémentaires ». La demande d'adaptation de la législation en vigueur fut à nouveau formulée en 2007, cette fois lors d'une initiative parlementaire intitulée « Médicaments de la médecine complémentaire. Réglementer concrètement la procédure d'autorisation simplifiée dans la loi sur les produits thérapeutiques » ainsi qu'à travers la motion « Reconnaissance de la médecine complémentaire ». Puis en 2008, le Parlement a élaboré un article constitutionnel ne prévoyant pas de prise en compte complète des médecines complémentaires, contrairement à ce que préconisait l'initiative précédente. Mais le 17 mai 2009, le peuple a voté à 67 % l'article constitutionnel « Pour la prise en compte des médecines complémentaires ». Selon cette nouvelle disposition réglementaire, la Confédération et les cantons sont tenus de pourvoir, dans la limite de leurs compétences respectives, à la prise en compte des médecines complémentaires, notamment en matière d'enseignement de ces approches thérapeutiques dans les facultés de médecine et de pharmacie, ainsi que pour ce qui est de la prise en charge des médicaments complémentaires et des phytomédicaments par les caisses nationales d'assurance maladie.

III) Conditions de délivrance et modalités de remboursement des médicaments à base de plantes

1) Conditions de délivrance

* En France, les médicaments à base de plantes sont dispensés exclusivement dans les officines pharmaceutiques du fait de l'existence du monopole pharmaceutique. Il existe toutefois une possibilité de laisser certains de ces médicaments en libre accès pour les clients ; le libre accès est limité à certaines spécialités pharmaceutiques ayant des indications thérapeutiques bien précises définies par décret. En effet, en France, depuis l'application du décret n° 2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments disponibles en libre accès dans les officines de pharmacie (version consolidée au 2 juillet 2008), un certain nombre de médicaments non soumis à prescription médicale et non remboursables peuvent être disposés devant les comptoirs des pharmacies et sont ainsi librement accessibles au public. Ces médicaments sont inscrits sur des listes publiées par l'ANSM et qui regroupent l'ensemble des spécialités allopathiques, homéopathiques et phytothérapeutiques concernées ainsi que l'ensemble des indications acceptées pour une présentation devant le comptoir.

Dans le cas des médicaments à base de plantes, les indications retenues correspondent à celles figurant dans les *Cahiers de l'Agence n°3 - Médicaments à base de plantes* (1997), auxquelles s'ajoutent une nouvelle indication ainsi que les indications répertoriées dans les monographies adoptées et publiées par le Comité sur les médicaments à base de plantes (HMPC) au sein de l'Agence européenne du Médicament (EMA)³⁷.

Liste des indications acceptées pour une présentation devant le comptoir

α) Cahiers de l'Agence n° 3

* Voie orale

N° code	Information au corps médical	Information au public	Durée de traitement	Population cible
15	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, tels que ecchymoses, pétéchies.	Traditionnellement utilisé dans les manifestations de la fragilité des petits vaisseaux de la peau.	15 jours	Adulte
17	Traditionnellement utilisé - dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes; - dans la symptomatologie hémorroïdaire.	Traditionnellement utilisé en vue de diminuer les sensations de jambes lourdes ou les troubles hémorroïdaires.	1 mois	Adulte
23	Traditionnellement utilisé dans les états séborrhéiques de la peau.	Traditionnellement utilisé dans les états séborrhéiques de la peau (peau grasse).	1 mois	Adulte et adolescent +12 ans
41	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que: ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence.	Traditionnellement utilisé pour faciliter la digestion.	1 semaine	Adulte
45	Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.	Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination de l'organisme.	2 à 3 semaines	Adulte
47	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des diarrhées légères.	Traditionnellement utilisé dans les diarrhées légères.	2 j	Adulte
49	Traditionnellement utilisé dans le mal des transports.	Traditionnellement utilisé dans le mal des transports.		Adulte et enfant +6
51	Traditionnellement utilisé dans les règles douloureuses.	Traditionnellement utilisé dans les règles douloureuses.		Adulte et adolescent +12 ans

71	Traditionnellement utilisé dans les états fébriles et grippaux.	Traditionnellement utilisé en cas de fièvre légère et d'état grippal.	3 à 5 j	Adulte
81	Traditionnellement utilisé pour stimuler l'appétit.	Traditionnellement utilisé pour stimuler l'appétit.	1 mois	Adulte
83	Traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles.	Traditionnellement utilisé dans les états de fatigue passagers.	1 mois	Adulte et adolescent +12 ans
85	Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants.	Traditionnellement utilisé pour faciliter la perte de poids en complément de mesures diététiques.	1 mois	Adulte
87	Traditionnellement utilisé pour faciliter la prise de poids.	Traditionnellement utilisé pour faciliter la prise de poids.	1 mois	Adulte
91	Traditionnellement utilisé comme antalgique (céphalées, douleurs dentaires)	Traditionnellement utilisé en cas de douleurs (maux de tête, douleurs dentaires)	3 à 5 j	Adulte
93	Traditionnellement utilisé dans la prévention des céphalées.	Traditionnellement utilisé dans la prévention des maux de tête.	1 semaine	Adulte
95	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.	Traditionnellement utilisé pour réduire la nervosité des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles du sommeil.	1 mois	Adulte et enfant +6 ans
111	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de la toux.	Traditionnellement utilisé dans les toux bénignes occasionnelles.	1 semaine	Adulte et enfant +6 ans
113	Traditionnellement utilisé au cours des affections bronchiques aiguës bénignes.	Traditionnellement utilisé au cours des affections bronchiques aiguës bénignes.	1 semaine	Adulte et enfant +6 ans
131	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures	Traditionnellement utilisé dans les manifestations articulaires douloureuses, mineures.	1 mois	Adulte
151	Traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau.	Traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau.	2 à 3 semaines	Adultes

*** Usage local**

N° code	Information au corps médical	Information au public		
14	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des ecchymoses.	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des ecchymoses (bleus).	5 j	Adulte et enfant +1 an
16	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, tels que ecchymoses, pétéchies.	Traditionnellement utilisé dans les manifestations de la fragilité des petits vaisseaux de la peau.	15 j	Adulte
18	Traditionnellement utilisé dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes.	Traditionnellement utilisé en vue de diminuer les sensations de jambes lourdes.	1 mois	Adulte
20	Traditionnellement utilisé dans la symptomatologie hémorroïdaire.	Traditionnellement utilisé en vue de diminuer les troubles hémorroïdaires.		Adulte
22	Traditionnellement utilisé pour le traitement des petites plaies après lavage abondant (à l'eau et au savon) et élimination des souillures.	Traditionnellement utilisé pour le traitement des petites plaies après lavage abondant (à l'eau et au savon) et élimination des souillures.		Adulte et enfant +6 ans
24	Traditionnellement utilisé dans les états séborrhéiques de la peau	Traditionnellement utilisé dans les états séborrhéiques de la peau (peau grasse).	1 mois	Adulte et adolescent +12 ans
26	Traditionnellement utilisé dans les démangeaisons et desquamations du cuir chevelu avec pellicules.	Traditionnellement utilisé dans les démangeaisons et desquamations du cuir chevelu avec pellicules.	1 mois	Adulte
30	Traditionnellement utilisé en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes.	Traditionnellement utilisé en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et pour calmer les démangeaisons des affections de la peau, en cas de crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes.	1 semaine	Adulte et enfant +6 ans
32	Traditionnellement utilisé en cas d'érythème solaire, de brûlures superficielles et peu étendues, d'érythèmes fessiers.	Traditionnellement utilisé en cas de coups de soleil, de brûlures superficielles et peu étendues, d'érythèmes fessiers.	1 semaine	Adulte et enfant +3 ans Nourrisson (érythèmes fessiers)
34	Traditionnellement utilisé chez l'enfant dans les poussées dentaires douloureuses.	Traditionnellement utilisé chez l'enfant dans les poussées dentaires douloureuses.		Nourrisson

86	Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants.	Traditionnellement utilisé pour faciliter la perte de poids en complément de mesures diététiques.	1 mois	Adulte
92	Traditionnellement utilisé comme antalgique (céphalées, douleurs dentaires)	Traditionnellement utilisé en cas de douleurs (maux de tête, douleurs dentaires)	3 à 5 j	Adulte
102	Traditionnellement utilisé en cas d'irritation ou de gêne oculaire due à des causes diverses (atmosphère enfumée, effort visuel soutenu, bains de mer ou de piscine, etc.)	Traditionnellement utilisé en cas d'irritation ou de gêne oculaire due à des causes diverses (atmosphère enfumée, effort visuel soutenu, bains de mer ou de piscine, etc.) ¹	2 j	Adulte
114	Traditionnellement utilisé au cours des affections bronchiques aiguës bénignes	Traditionnellement utilisé au cours des affections bronchiques aiguës bénignes.	1 semaine	Adulte et enfant +6 ans
122	Traditionnellement utilisé en cas de nez bouché, de rhume.	Traditionnellement utilisé en cas de nez bouché, de rhume.	5 j	Adulte
132	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures	Traditionnellement utilisé dans les manifestations articulaires douloureuses, mineures	1 mois	Adulte
142	Traditionnellement utilisé par voie locale (collutoire, pastille), comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx	Traditionnellement utilisé pour le soulagement temporaire des maux de gorge et/ou des enrouements passagers.	5 j	Adulte et enfant +6 ans
144	Traditionnellement utilisé par voie locale en bain de bouche, pour l'hygiène buccale.	Traditionnellement utilisé en bain de bouche, pour l'hygiène buccale	5 j	Adulte et enfant +6 ans

β) Autre indication thérapeutique

Indication thérapeutique	Durée de traitement	Population cible
Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états anxieux mineurs et en cas de troubles mineurs du sommeil des adultes et des enfants	1 mois	Adulte et enfant +6

γ) Indications issues des monographies européennes élaborées par le Comité sur les médicaments à base de plantes (HMPC) au sein de l'Agence européenne du Médicament (EMA)

Indications thérapeutiques	Durée de traitement	Population cible
Médicament traditionnel à base de plantes utilisé en préparation lénifiante pour soulager les symptômes dus à un inconfort gastro-intestinal modéré	1 semaine	Adulte et adolescent +12
Médicament traditionnel à base de plantes pour le traitement symptomatique des douleurs spasmodiques légères telles que les ballonnements et flatulences	2 semaines	Adulte
Médicament traditionnel à base de plantes utilisé en tant qu'expectorant en cas de toux associé à un rhume	1 semaine	Adulte et adolescent +12
Médicament traditionnel à base de plantes pour le traitement symptomatique des spasmes mineurs pendant les règles	2 semaines	Adulte et adolescent +12
Médicament traditionnel à base de plantes pour soulager les symptômes modérés dus à de la tension nerveuse et faciliter le sommeil	1 mois	Adulte et adolescent +12

La plupart des médicaments de phytothérapie sont disponibles sans ordonnance en France mais ils peuvent toutefois être prescrits, comme c'est le cas habituellement pour certaines préparations à base d'extraits de gui fermenté, utilisées en médecine d'orientation anthroposopique dans le traitement complémentaire de maladies tumorales ou auto-immunes : ces médicaments, qui se présentent en général sous forme d'ampoules injectables, sont prescrits par des médecins spécialisés dans ce type de traitement, existent dans plusieurs dosages et diffèrent en outre selon la nature de l'arbre hôte sur lequel a poussé le gui (chêne, sapin, pin, pommier, tilleul ou orme...), d'où la nécessité pour le patient d'être suivi par un médecin bien documenté sur ce type de traitement.

En application de l'article L. 5132-7 du Code de la Santé Publique :

« Les plantes, substances ou préparations vénéneuses sont classées comme stupéfiants ou comme psychotropes ou sont inscrites sur les listes I et II par arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ».

C'est ainsi que certaines plantes très actives, donc potentiellement toxiques, sont inscrites sur l'une des listes (I ou II) des substances vénéneuses et ne peuvent de ce fait être délivrées en pharmacie que sur prescription médicale : notamment la jusquiame noire *Hyosciamus nigra*, le serpentaire *Rauwolfia serpentina*, le yohimbe *Corynanthe yohimbe*, la scille maritime *Scilla maritima* ...

De plus, depuis l'application de l'arrêté du 10 mars 2011 portant classement sur les listes des substances vénéneuses (publié au *Journal officiel de la République Française* n° 0065 du 18 mars 2011 page 4913 – texte n°21), les douze teintures mères homéopathiques énumérées ci-après sont classées sur la liste I des substances vénéneuses :

- Baptisia tinctoria (*Baptisia tinctoria*)
- Cévadille (*Schoenocaulon officinale* = *Sabadilla officinalis*)
- Cinéraire maritime (*Senecio bicolor*)
- Clématite droite (*Clematis recta*)
- Clématite vigne blanche (*Clematis vitalba*)
- Coloquinte (*Citrullus colocynthis*)
- Consoude (*Symphytum officinale*)
- Grande chélidoïne (*Chelidonium majus*)
- Jasmin jaune (*Gelsemium sempervirens*)
- Laurier rose (*Nerium oleander*)
- Petite ciguë (*Aethusa cynapium*)
- Rhododendron (*Rhododendron ferrugineum*)³⁸.

Il convient de préciser par ailleurs que le caractère « hors liste » ou « inscrit sur une liste I et II des substances vénéneuses » ainsi que le caractère remboursable ou non par la sécurité sociale détermine le type de publicité autorisé pour un médicament à base de plantes, comme pour tout médicament : en effet, si la publicité auprès des professionnels de santé (médecins et autres prescripteurs tels les chirurgiens-dentistes, les vétérinaires et les sages-femmes, pharmaciens d'officine et préparateurs en pharmacie...) est autorisée pour tous les médicaments, la publicité auprès du grand public n'est légale en revanche que pour les médicaments non soumis à prescription obligatoire et non inscrit sur la liste des médicaments remboursables. Compte tenu des faibles proportions de médicaments de phytothérapie remboursables et/ ou listés, la publicité auprès de tous les publics est ainsi rendue possible dans la plupart des cas.

* En Allemagne, certains médicaments à base de plantes sont en vente libre soit en pharmacie, soit dans des drogueries, des magasins de diététique ou d'autres commerces, tandis que d'autres, essentiellement des préparations magistrales, sont délivrés uniquement sur ordonnance médicale en pharmacie. Le chiffre d'affaires total des médicaments à base de plantes en vente libre dans les pharmacies s'élevait à 4,5 milliards de DM en 1995 (niveau des prix au public), soit presque 30 % du chiffre d'affaires des médicaments en vente libre (15,2 milliards de DM). Les préparations vendues sur ordonnance se sont élevées à 2,4 milliards de DM et celles achetées pour l'automédication à 2,1 milliards de DM du chiffre d'affaires total des médicaments à base de plantes en vente libre. On trouve les médicaments à base de plantes parmi les 2 000 médicaments les plus importants qui sont prescrits par les médecins et remboursés par les caisses nationales d'assurance maladie.

* En Suisse, les produits médicinaux sont classés selon un système de listes désignées par les lettres A, B, C, D et E, définies par l'Organe intercantonal de contrôle des médicaments :

- Liste A : prescription restreinte à certains spécialistes
- Liste B : délivrance uniquement sur ordonnance
- Liste C : vente limitée aux pharmacies, sans ordonnance
- Liste D : vente limitée aux pharmacies mais aussi aux drugstores, sans ordonnance
- Liste E : aucune restriction quant au point de vente.

Les phytomédicaments appartiennent généralement à l'une des listes B, C ou D et suivent la législation correspondant à leur liste de rattachement. S'ils sont en vente libre (sans ordonnance médicale), ils doivent être utilisables sans diagnostic préalable, sans surveillance médicale et présenter une composition, un mode d'action, une voie d'administration et une durée de traitement compatible avec l'automédication.

* En Italie, le 8 janvier 1981, l'Autorité sanitaire italienne a publié une directive qui classe les produits à base de plantes comme étant respectivement des « médicaments » ou des « produits favorables à la santé ». La notion de « produit favorable à la santé » désigne des plantes traditionnellement utilisées comme aliments ou comme arômes. Elles ont un rôle purement alimentaire ou aromatique et ne peuvent prétendre avoir des vertus thérapeutiques. Elles sont classées comme produits diététiques et n'ont pas besoin d'une approbation par l'Autorité sanitaire, mais celle-ci doit recevoir une copie de leurs étiquettes. Ces produits peuvent être vendus librement en dehors des pharmacies, dans les herboristeries par exemple. Mais les herboristes ne sont pas autorisés à émettre des recommandations concernant l'utilisation des produits à base de plantes et ils ne peuvent vendre que des produits simples, pas de mélanges de plantes. Les produits à base de plantes ayant des prétentions thérapeutiques, une action pharmacologique notoire ou qui sont potentiellement toxiques, sont considérés comme des médicaments et ne peuvent être vendus qu'en pharmacie. Les mélanges de plantes, tels que les infusions ou les préparations complexes à base de plantes doivent être enregistrés comme des produits médicinaux. Ils ne peuvent être vendus que par un pharmacien dans une pharmacie. La directive contient deux listes en annexe, une recensant les plantes médicinales qui ne peuvent être vendues qu'en pharmacie et l'autre répertoriant les plantes en vente libre.

* En Autriche, la loi sur les médicaments ne fait pas de distinction entre les produits médicinaux préparés à partir de substances chimiques et ceux fabriqués à partir de plantes ou de substances naturelles. En principe, les produits médicinaux peuvent être vendus uniquement en pharmacie. Une dérogation est toutefois prévue à la section 59, paragraphe 3, de la *Loi autrichienne sur les médicaments*, et elle stipule que certains produits qui ne présentent aucun risque pour la santé peuvent être vendus en dehors des pharmacies, par exemple dans les *drugstores*. Une liste de ces produits, dont plusieurs sont des plantes médicinales, a été publiée officiellement. Cette liste comporte une description de la plante médicinale ou de la partie de plante utilisée (drogue végétale) accompagnée de ses indications thérapeutiques et de recommandations posologiques³⁹.

2) Modalités de prise en charge par les organismes nationaux d'assurance maladie

* En France, les préparations magistrales et officinales à base de plantes (quelle que soit leur forme : poudre, extraits secs, extrait hydroalcoolique...) et d'oligo-éléments ne sont pas ou plus prises en charge par la sécurité sociale « *en raison d'une efficacité mal établie et d'une place mineure dans la stratégie thérapeutique* », et rares sont les spécialités de phytothérapie à être encore remboursées à ce jour.

Le remboursement des préparations magistrales et officinales est conditionné par les dispositions prévues par le décret du 29 novembre 2006 (paru au *Journal Officiel* du 1^{er} décembre 2006) et par son arrêté complémentaire du 20 avril 2007 (paru au *Journal Officiel* du 12 mai 2007). Ce décret prévoit le remboursement des préparations magistrales homéopathiques à certaines conditions – notamment l'apposition par le médecin prescripteur de la mention « *prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles* » – mais l'arrêté complémentaire mentionne différentes restrictions et exclut du remboursement en particulier les préparations de phytothérapie : « *ne sont pas remboursés :*

1. *Préparations magistrales et préparations officinales dès lors qu'il existe des spécialités allopathiques ou homéopathiques disponibles et adaptées à l'usage thérapeutique auquel elles répondent.*
2. *Préparations magistrales et préparations officinales visant à se substituer, sans apport spécifique, à une spécialité à service insuffisant ou à une spécialité non remboursable par l'Assurance Maladie.*
3. *Préparations magistrales et préparations officinales réalisées à partir de plantes en l'état ou de préparations de plantes.*
4. *Préparations magistrales et préparations officinales réalisées à partir d'oligo-éléments.* »

Les préparations de phytothérapie comme par exemple les extraits de *Viscum album* fermenté utilisés en médecine d'orientation anthroposophique sont donc exclues du remboursement en vertu de ce texte.

Quant aux spécialités de phytothérapie, elles ont été pour la plupart également déremboursées, et ce dès les années 2003-2005, la Commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) ayant estimé que leur service médical rendu était insuffisant ou leur rapport bénéfice/risque mal établi du fait d'une efficacité incertaine. C'est le cas par exemple pour de nombreuses spécialités à visée sédatrice comme l'Antinerveux Lesourd[®] (à base de lotier corniculé et de mélilot), la Passiflorine[®] (passiflore et aubépine), le Cardiocalm[®] (aubépine), le Sympavagol[®] (passiflore et aubépine), le Biocardé[®] (passiflore, aubépine, valériane, avoine, mélisse et agripaume), le Vagostabyl[®] (aubépine, mélisse, lactate de calcium et thiosulfate de magnésium), le Sympathyl[®] (eschscholtzia ou pavot de Californie, aubépine et oxyde de magnésium lourd), le Tranquital[®] (valériane et aubépine) ou encore l'Euphytose[®] (passiflore, aubépine, valériane et ballote), ainsi que d'autres spécialités destinées à favoriser les fonctions d'élimination (rénale ou digestive) comme le B.O.P.[®] (nébulisat d'olivier et bouleau) et le Canol[®] (aploïa, cynara et chimaphylla). Plus récemment en 2012, la spécialité Tanakan[®] (*Ginkgo biloba*) ainsi que ses génériques, utilisés comme vasodilatateur cérébral (en cas de vertiges, de manque de concentration ou encore de pathologies rétinienne), ont fait l'objet eux aussi d'un déremboursement.

De rares médicaments de phytothérapie restent en revanche remboursés à ce jour : c'est le cas des spécialités Permixon[®] (palmier de Floride *Serenoa repens* ou *Sabal serulata*) et Tadenan[®] (prunier d'Afrique *Pygeum africanum* ou *Prunus africana*) destinées toutes deux au traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate⁴⁰.

En dehors de leur caractère remboursé ou non par la sécurité sociale, force est de constater que les médicaments de phytothérapie, tout comme les médicaments homéopathiques ou à base d'oligo-éléments avec lesquels ils sont bien souvent confondus, sont souvent considérés comme étant certes inoffensifs, mais surtout inefficaces par bon nombre de professeurs de médecine et de praticiens hospitaliers, au motif que leur efficacité ne serait pas scientifiquement établie. En témoignent ainsi les différents tableaux récapitulatifs de l'« étude analytique de 24 classes de médicaments » qui figure en quatrième partie dans le *Guide des 4000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux* des professeurs EVEN et DEBRÉ (paru en 2012) : en effet, toutes les spécialités de phytothérapie, tout comme celles d'homéopathie et d'oligo-thérapie, y sont classées en E5 (= efficacité nulle, hormis l'effet placebo subjectif important pour tous les médicaments) et R0 (= risque nul), y compris celles qui renferment des sennosides laxatifs dont l'efficacité est pourtant prouvée par les données bibliographiques concernant l'usage traditionnel ou l'usage médical bien établi de telles drogues. Ces appréciations sont en totale contradiction avec les données figurant dans les monographies thérapeutiques de la Commission E du BfArM allemand par exemple.

* En Allemagne, les médicaments à base de plantes qui sont prescrits par un médecin sont en général remboursables par le système d'assurance maladie, sauf si des critères spéciaux d'exclusion s'appliquent : c'est le cas pour certaines indications thérapeutiques (rhume de cerveau, constipation...) ou pour les substances dont l'évaluation par la Commission E s'est révélée négative.

* En Suisse, depuis l'inscription des médecines complémentaires dans la constitution (suite à la consultation populaire du 17 mai 2009 qui aboutit à l'adoption de l'article « Pour la prise en compte des médecines complémentaires » à plus de 67 % des suffrages exprimés), la médecine anthroposophique, la phytothérapie, l'homéopathie, la médecine traditionnelle chinoise et la neuralthérapie sont désormais reconnues et remboursées par le régime général d'assurance maladie⁴¹.

Deuxième partie.

Enregistrement ou

autorisation de mise

sur le marché

du médicament

à base de plantes

Deuxième partie. Enregistrement ou autorisation de mise sur le marché des médicaments à base de plantes

Comme tout médicament, le médicament à base de plantes se doit d'obtenir une AMM afin de pouvoir être dispensé en pharmacie⁴². Cependant, pour les médicaments à base de plantes médicinales d'usage traditionnel, la possibilité de présenter un dossier d'**AMM par procédure aménagée** a été introduite dans la réglementation française suite aux travaux effectués depuis 1982 par un groupe d'experts qui a sélectionné des plantes médicinales dont l'usage traditionnel est reconnu et dont l'innocuité est garantie : cf. le dernier « Avis au fabricant » publié en 1998 et qui recense 198 plantes avec 44 indications thérapeutiques. On considère alors que l'usage traditionnel est suffisant et qu'il n'est pas nécessaire de réaliser des expérimentations pharmacologiques et cliniques. Des essais de toxicologie ne seront pas exigés si la préparation du médicament est réalisée de manière traditionnelle (infusion, macération...) et si le titre alcoolique du solvant ne dépasse pas 30°. L'objectif du dossier d'**AMM par procédure aménagée** est de garantir la conformité, la traçabilité, la sécurité, l'innocuité et la qualité du médicament à base de plantes. Ainsi toutes les plantes toxiques ou supposées toxiques ont été éliminées. Les critères de sélection des plantes sont fondés sur leur usage traditionnel en France, excluant ainsi les plantes à usage non traditionnel. Des plantes originaires d'autres régions du monde figurent aussi sur cette liste, car elles sont utilisées depuis plusieurs décennies en France et appartiennent à la médecine traditionnelle d'autres cultures : passiflore et boldo (Amérique du Sud), pavot de Californie (Indiens d'Amérique du Nord), ginseng et réglisse (Chine)...

Cette réglementation française permet de reconnaître la tradition et de garantir la qualité et l'innocuité des médicaments à base de plantes sans pour autant exiger de preuves d'efficacité pharmacologique et clinique⁴³.

Mais le droit communautaire (européen) prévalant sur le droit national (français), il conviendrait d'appliquer la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire pour les médicaments à usage humain, qui prévoit toutefois une procédure d'AMM allégée pour les médicaments à base de plantes d'**usage médical bien établi** (*well-established use*). Cela impliquerait l'obligation de déposer des dossiers complets d'autorisation de mise sur le marché (AMM) – aussi lourds que pour les médicaments allopathiques chimiques – pour les médicaments de phytothérapie dont l'usage médical bien établi de la plante utilisée ne peut être prouvé.

C'est ce qui a conduit à l'adoption de la directive 2004/24/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cette dernière directive déroge à la directive 2001/83/CE (transposée en droit français par l'ordonnance n° 2007-613 du 27 avril 2007 modifiant le Code de la Santé Publique et par le décret n° 2008-436 du 6 mai 2008 relatif à l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques et des médicaments traditionnels à base de plantes) vise à introduire une procédure d'enregistrement simplifiée pour les médicaments à base de plantes d'**usage traditionnel** (*traditional use*), en s'inspirant de l'antécédent français de la procédure d'AMM aménagée. Cette procédure permet la mise sur le marché de médicaments d'usage traditionnel ne disposant pas d'une bibliographie scientifique suffisante pour démontrer leur usage bien établi mais dont l'ancienneté de l'usage, attestée par des éléments bibliographiques ou des rapports d'experts, permet de juger de l'efficacité plausible.

On pourrait en quelque sorte distinguer une « **phytothérapie ancienne** », issue de l'**usage traditionnel**, d'une « **phytothérapie moderne** », résultant de l'**usage médical bien établi**.

Un délai de sept ans a été laissé aux États afin de leur permettre de transposer la directive en droit national, tandis que les demandeurs ont besoin d'un cadre réglementaire leur expliquant comment constituer leurs dossiers. Ainsi, à partir du 30 avril 2011, la directive 2004/24/CE est entrée en vigueur et tous les médicaments traditionnels à base de plantes commercialisés avant le 27 avril 2007 et pour lesquels le dépôt de demande d'enregistrement n'a pas eu lieu en date du 30 avril 2011 ne sont plus commercialisables en tant que médicaments. Il convient de préciser que cette date butoir du 30 avril 2011 s'entend comme la date limite de dépôt des dossiers et non comme la date limite d'enregistrement de ces médicaments. Les médicaments à base de plantes pour lesquels une demande d'enregistrement a été déposée à temps pourront continuer à être commercialisés jusqu'à notification éventuelle d'un refus d'enregistrement, dans la limite de la durée de validité de leur ancienne autorisation de mise sur le marché.

Probablement en raison des contraintes imposées par l'application de la directive 2004/24/CE, certains laboratoires pharmaceutiques comme le laboratoire Boiron – qui produit essentiellement des médicaments homéopathiques et a abandonné au 1^{er} mai 2011 la fabrication et la commercialisation de ses gélules à base de teinture-mère de frêne *Fraxinus excelsior*, de griffe du diable *Harpagophytum procumbens*, de vigne rouge *Vitis vinifera* et de thé vert *Camellia sinensis* ainsi que celle de la pommade au souci des jardins *Calendula officinalis* obtenue jusqu'alors par digestion – renoncent à déposer les dossiers d'enregistrement ou d'AMM requis. En effet, bien souvent l'impossibilité matérielle, ou du moins, les grandes difficultés rencontrées pour prouver l'usage traditionnel ou, à défaut, l'usage médical bien établi a conduit certains laboratoires pharmaceutiques à cesser la commercialisation de certains de leurs médicaments de phytothérapie dont l'ancienne autorisation de mise sur le marché est devenue caduque au 30 avril 2011, tandis que d'autres produisent plus volontiers des compléments alimentaires à base de plantes.

En tout état de cause, conformément à l'article L. 5421-3 du Code de la Santé Publique, le fait de commercialiser ou même de distribuer à titre gratuit, en gros ou au détail, des médicaments n'ayant pas fait l'objet d'un enregistrement auprès de l'ANSM en France, ou dont l'enregistrement auprès de cette agence a été refusé, suspendu, retiré ou est devenu caduque, est punissable de 30 000 € d'amende.

Le HMPC de l'EMA a publié la mise à jour 2011 du rapport « *Uptake of the traditional use registration scheme and implementation of the provisions of Directive 2004/24/EC in EU Member States* ». Ce rapport indique notamment le nombre d'enregistrements /AMM par procédure simplifiée octroyés pour des médicaments à base de plantes, dans les Etats membres. Nous présentons ci après les données chiffrées issues de ce rapport.

*** Usage traditionnel**

- En 2011 dans l'ensemble de l'Union Européenne, 375 dossiers d'enregistrement de l'usage traditionnel ont été déposés (contre 225 en 2010), dont 246 dossiers de médicaments unitaires et 129 dossiers de médicaments composés.
- Au total depuis l'implémentation de la directive 2004/24/CE, 1790 dossiers ont été déposés dont 852 sont encore en cours d'évaluation, 751 ont été acceptés, 107 refusés et 72 retirés par le demandeur.
- Les 4 pays comptabilisant le plus d'enregistrements sont la Pologne (164 dossiers acceptés), le Royaume-Uni (150 dossiers), l'Allemagne (107 dossiers) et l'Autriche (92 dossiers).
- Les 10 plantes les plus présentes dans les dossiers de médicaments unitaires sont les suivantes : *Hyperici herba* (millepertuis) – *Pelargonii radix* (racine de pélagonium) – *Harpagophyti radix* (racine de griffes du diable) – *Valerianae radix* (racine de valériane) – *Crataegi folium cum flore* (feuille et fleur d'aubépine) – *Echinaceae purpureae radix* (racine d'échinacée) – *Hippocastaneae semen* (graine de marronnier d'Inde) – *Passiflorae herba* (passiflore) – *Salviae officinalis folium* (feuille de sauge officinale) – *Melissae folium* (feuille de mélisse).
- Les 3 domaines thérapeutiques majeurs pour lesquels sont indiqués des médicaments ayant fait l'objet d'un dossier sont les suivants : toux et refroidissements – troubles gastro-intestinaux – stress psychique et troubles de l'humeur.

*** Usage médical bien établi**

- En 2011 dans l'ensemble de l'Union Européenne, 71 dossiers d'AMM par procédure simplifiée ont été déposés au titre de l'usage médical bien établi (contre 78 en 2010), dont 54 dossiers de médicaments unitaires et 17 dossiers de médicaments composés.
- Les 10 plantes les plus présentes dans les dossiers de médicaments unitaires sont les suivantes : *Ginkgo folium* (feuille de ginkgo biloba) – *Hederae heliis folium* (feuille de lierre grimpant) – *Hyperici herba* (millepertuis) – *Echinaceae purpureae radix* (racine d'échinacée) – *Valerianae radix* (racine de valériane) – *Silybi mariani fructus* (fruit de chardon-marie) – *Crataegi folium cum flore* (feuille et fleur d'aubépine) – *Pelargonii radix* (racine de pélagonium) – *Sabalios serrulatae fructus* (fruit de palmier de Floride) – *Glycine max* (lécithine de soja).
- Les 3 domaines thérapeutiques majeurs pour lesquels sont indiqués des médicaments ayant fait l'objet d'un dossier sont les suivants : toux et refroidissements – autres indications (dont cardio-vasculaires) – stress psychique et troubles de l'humeur.

Il convient de préciser que par l'expression « autres indications », on entend toute indication thérapeutique autre que celles mentionnées dans la table de corrélation entre les groupes de la classification ATC (anatomique – thérapeutique – clinique) et les domaines thérapeutiques établis par le secrétariat de l'EMA – en étroite coopération avec l'AESGP – sur la base des indications thérapeutiques figurant dans les monographies communautaires établies par le HMPC. Cette table de corrélation figure dans le document de l'EMA n° 568320/2009 du 6 juin 2011 intitulé *Matching patients friendly therapeutic areas for browse search on herbal medicines for human use with TU indications to ATC therapeutic groups (level 2)*.

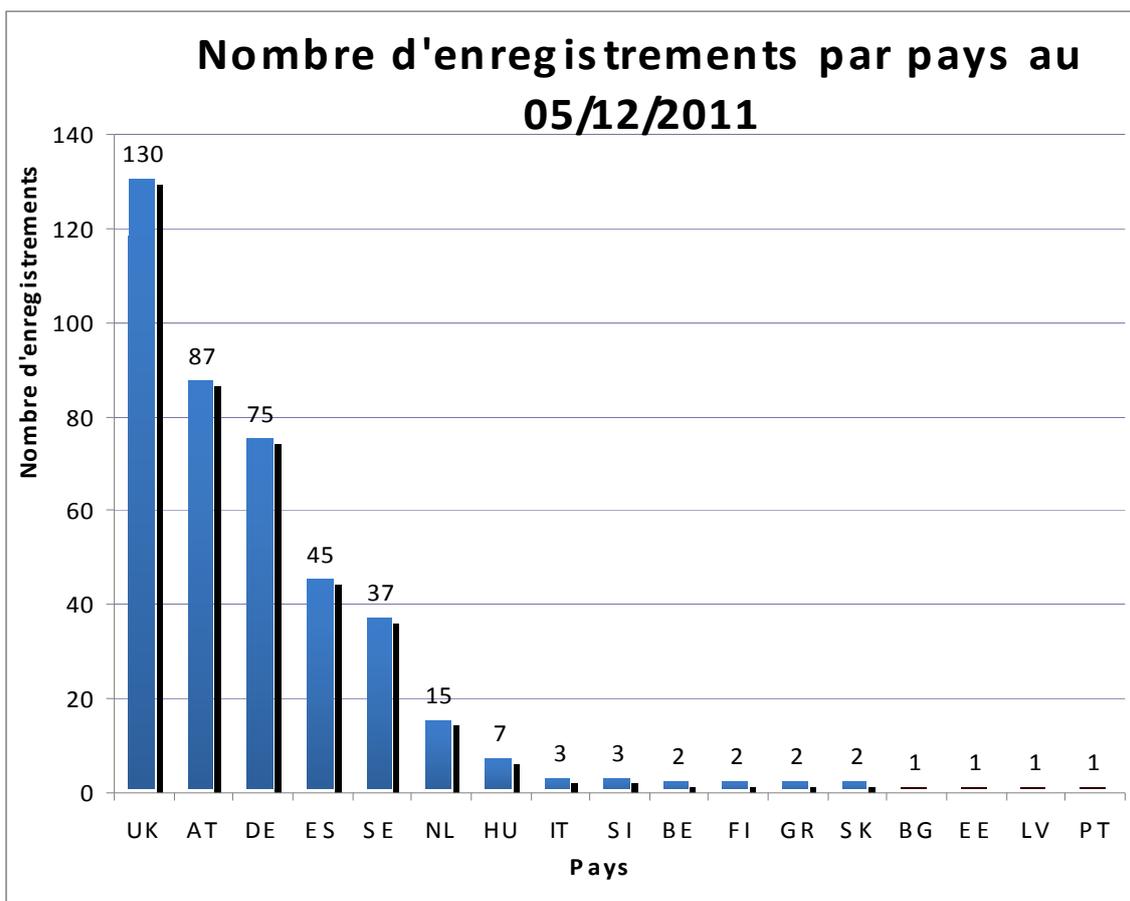
De plus, d'après des données fournies par l'Association Européenne des Spécialités pharmaceutiques Grand Public (AESGP), sur 62 dossiers de demande d'enregistrement de l'usage traditionnel étudiés, 23 correspondent à de nouvelles demandes d'enregistrement et 39 consistent en des demandes de validation d'anciens dossiers.

Par ailleurs, 25 dossiers concernent des MABP faisant l'objet d'une monographie communautaire, tandis que 33 dossiers concernent des MABP n'en comportant pas et les 4 dossiers restant sont encore en cours d'étude.

Sur les 25 dossiers concernant des MABP faisant l'objet d'une monographie communautaire, ces monographies sont suivies pour 17 dossiers, non suivies pour 5 dossiers tandis que la question est encore en cours d'étude pour 3 autres dossiers.

Les graphes présentés pages suivantes montrent la répartition des enregistrements par pays et par plantes utilisées, en date du 05/12/2011, d'après des données chiffrées fournies par l'Association Européenne des Spécialités pharmaceutiques Grand Public (AESGP).

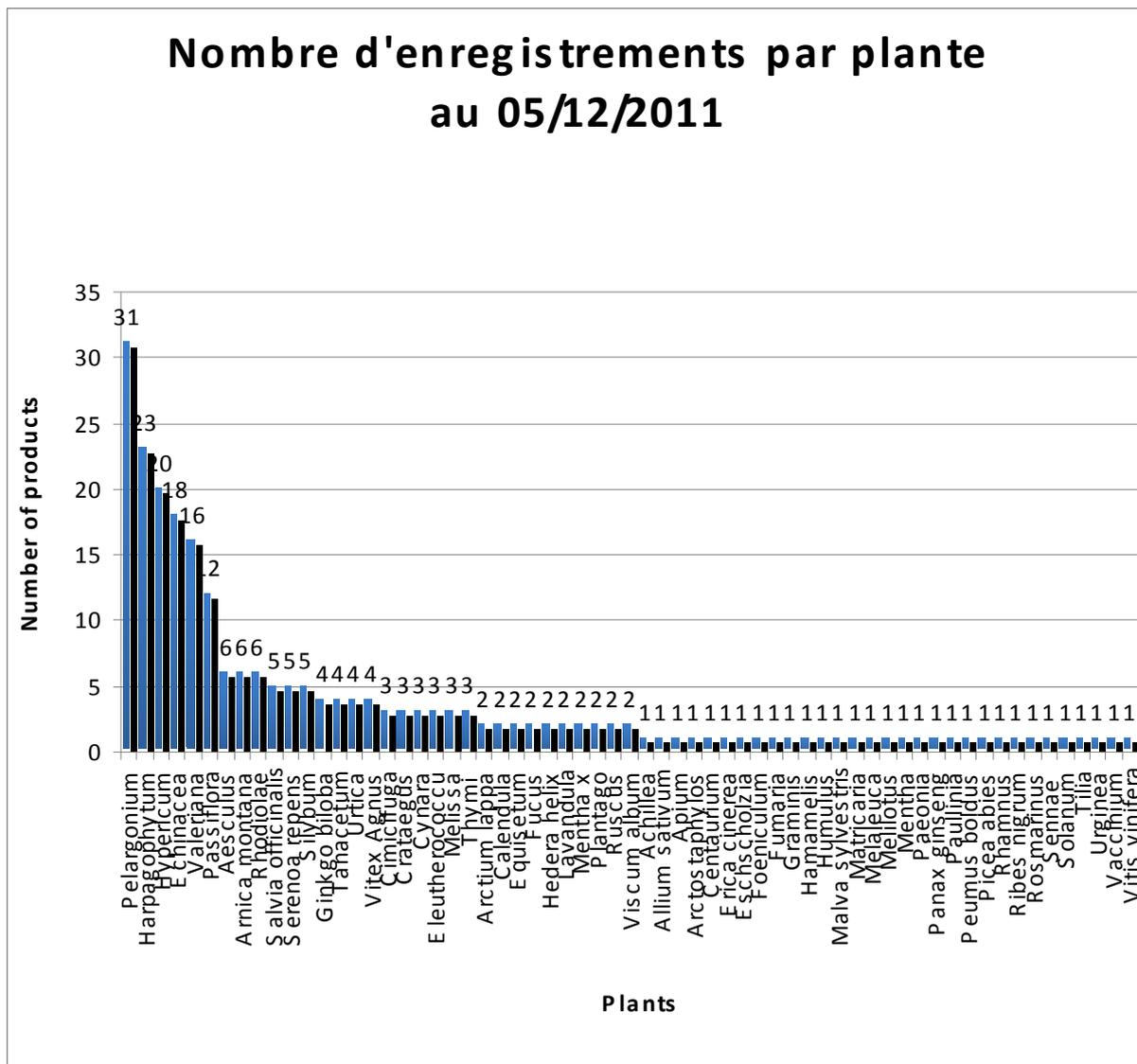
**Bilan des enregistrements obtenus par pays
(données fournies par l'AESGP – 5 décembre 2011)**



Légende :

- UK = Grande-Bretagne
- AT = Autriche
- DE = Allemagne
- ES = Espagne
- SE = Suède
- NL = Pays-Bas
- HU = Hongrie
- IT = Italie
- SI = Slovénie
- BE = Belgique
- FI = Finlande
- GR = Grèce
- SK = Slovaquie
- BG = Bulgarie
- EE = Estonie
- LV = Latvia (Lettonie)
- PT = Portugal

**Bilan des enregistrements obtenus par plantes
(données fournies par l'AESGP – 5 décembre 2011)**



Légende : les dénominations vernaculaires françaises correspondant aux noms latins botaniques des différentes plantes sont indiquées par le tableau inséré dans les pages suivantes.

Noms latins botaniques	Noms français vernaculaires
<i>Pelargonium sidoides</i>	Pélargonium
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Griffes du diable
<i>Hypericum perforatum</i>	Millepertuis
<i>Echinacea purpurea</i>	Echinacée
<i>Valeriana officinalis</i>	Valériane officinale
<i>Passiflora incarnata</i>	Passiflore
<i>Aesculus hippocastanum</i>	Marronnier d'Inde
<i>Arnica montana</i>	Arnica des montagnes
<i>Rhodiola rosea</i>	Rhodiola
<i>Salvia officinalis</i>	Sauge officinale
<i>Serenoa repens / Sabal serrulata</i>	Palmier de Floride
<i>Silybum marianum</i>	Chardon-marie
<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgo biloba (ou Arbre aux mille écus)
<i>Tanacetum parthenium</i>	Tanaisie
<i>Urtica sp.</i>	Ortie
<i>Vitex Agnus castus</i>	Gattilier
<i>Cimicifuga racemosa</i>	Cimicifuga
<i>Crataegus sp.</i>	Aubépine
<i>Cynara scolymus</i>	Artichaut
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	Eleuthérocoque (ou Ginseng de Sibérie)
<i>Melissa officinalis</i>	Mélisse officinale
<i>Thymus sp.</i>	Thym
<i>Arctium lappa</i>	Bardane
<i>Calendula officinalis</i>	Souci des jardins
<i>Equisetum arvense</i>	Prêle des champs
<i>Fucus vesiculosus</i>	Fucus vésiculeux
<i>Hedera helix</i>	Lierre grimpant
<i>Lavandula angustifolia</i>	Lavande
<i>Mentha x piperita</i>	Menthe poivrée
<i>Plantago lanceolata</i>	Plantain lancéolé
<i>Ruscus aculeatus</i>	Fragon petit-houx
<i>Viscum album</i>	Gui
<i>Achillea millefolium</i>	Achillée millefeuille
<i>Allium sativum</i>	Ail
<i>Apium graveolens</i>	Céleri
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	Busserole
<i>Centaurium erythraea</i>	Centaurée
<i>Erica cinerea</i>	Bruyère
<i>Eschscholzia californica</i>	Pavot de Californie
<i>Foeniculum vulgare</i>	Fenouil

<i>Fumaria officinalis</i>	Fumeterre
<i>Graminis</i>	Graminées
<i>Hamamelis virginiana</i>	Noisetier de Virginie
<i>Humulus lupulus</i>	Houblon
<i>Malva sylvestris</i>	Mauve sylvestre
<i>Matricaria recutita</i>	Camomille matricaire
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Arbre à thé
<i>Melilotus officinalis</i>	Mélilot
<i>Mentha arvensis</i>	Menthe des champs
<i>Paeonia lactiflora</i>	Pivoine blanche
<i>Panax ginseng</i>	Ginseng de Chine
<i>Paullinia cupana</i>	Guarana
<i>Peumus boldus</i>	Boldo
<i>Picea abies</i>	Epicéa
<i>Rhamnus purshianus</i>	Bourdaine
<i>Ribes nigrum</i>	Cassis
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Romarin officinal
<i>Sennae</i>	Séné (ou Canéficier)
<i>Solanum dulcamara</i>	Douce-amère
<i>Tilia sp.</i>	Tilleul
<i>Urginea maritima</i>	Scille maritime
<i>Vaccinium myrtillus</i>	Myrtille
<i>Vitis vinifera</i>	Vigne

Ce rapport de l'EMA mis à jour en date du 31/12/2011 ne prend pas en compte quatre enregistrements de l'usage traditionnel majeurs octroyés ultérieurement par l'ANSM en France au mois de mars 2012 : il s'agit des enregistrements des spécialités Dolosoft[®], Elusanes Fragon[®], Huile essentielle de menthe Servier[®] et Locabiotol[®], que nous détaillons dans le tableau ci-après. L'obtention de ces quatre enregistrements montre le succès de cette procédure d'enregistrement.

Nom de spécialité	Composition en principe actif	Dosage	Forme galénique	Laboratoire	Date de l'ancienne autorisation	Date d'octroi de l'enregistrement
Dolosoft[®]	Extrait sec d'harpagophyton	450 mg	Comprimé enrobé gastro-résistant	R & D Pharma	25/07/2006	12/03/2012
Elusanes Fragon[®]	Extrait sec de petit houx (fragon épineux)	200 mg	Gélule	Pierre Fabre Médicament	19/08/2010	12/03/2012
Huile essentielle de menthe Servier[®]	Huile essentielle de menthe poivrée	0,25 g / 100 ml	Solution pour pulvérisation nasale ou buccale	Servier	16/12/2005	05/03/2012
Locabiotol[®]	Huile essentielle de menthe poivrée	0,25 g / 100 ml	Solution pour pulvérisation nasale ou buccale	Servier	16/12/2005	12/03/2012

Source des données : site de l'ANSM (anciennement AFSSAPS) <http://www.ansm.sante.fr>.

I) Les différentes procédures d'enregistrement ou d'autorisation de mise sur le marché

1) Enregistrement par procédure simplifiée, AMM par procédure allégée et AMM par procédure « standard »

α) L'enregistrement par procédure simplifiée des médicaments à base de plantes d'usage traditionnel

Le chapitre 2 bis « Dispositions particulières applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes » de la directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain instaure, en son article 16 bis, une procédure d'enregistrement simplifiée (dénommée « enregistrement de l'usage traditionnel ») pour les médicaments à base de plantes répondant à certains critères bien définis :

- médicaments d'automédication : utilisation possible sans la surveillance d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi du traitement
- administration selon un dosage et une posologie spécifiés
- administration par voie orale, externe et/ou par inhalation, ce qui exclut les injectables et les collyres notamment
- durée d'usage traditionnel d'au moins trente ans dont quinze ans dans la Communauté européenne (exceptions possibles si durée d'usage inférieure à quinze ans dans la CE mais que toutes les autres conditions requises sont remplies)
- données suffisantes en matière d'innocuité et efficacité plausible du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience.

Il convient de noter que *« la présence dans le médicament à base de plantes de vitamines ou de minéraux dont la sécurité est dûment établie n'empêche pas le produit de pouvoir bénéficier de l'enregistrement [simplifié], pour autant que l'action des vitamines soit accessoire à celle des composants actifs à base de plantes pour ce qui concerne les indications spécifiées revendiquées »*.

Cette procédure d'enregistrement simplifiée dispense le demandeur de fournir des résultats d'études cliniques et toxicologiques, mais nécessite en revanche des éléments bibliographiques ou des rapports d'experts établissant que l'usage médical traditionnel du médicament date d'au moins trente ans, dont au moins quinze ans dans la Communauté européenne, ainsi qu'une étude bibliographique des données de sécurité accompagnée d'un rapport d'expert.

Différentes informations doivent ainsi être fournies avec le dossier de demande d'enregistrement :

- nom ou raison sociale et domicile ou siège social du demandeur et, le cas échéant, du fabricant
- dénomination du médicament
- composition qualitative et quantitative de tous les composants (principaux constituants phytochimiques)
- description du mode de fabrication
- indications thérapeutiques, contre-indications et effets indésirables

- posologie, forme pharmaceutique, mode et voie d'administration et durée présumée de stabilité
- s'il y a lieu, explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets, ainsi qu'information sur les risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement
- description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant
- résultats des essais physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques
- résumé des caractéristiques du produit (RCP) conforme à l'article 11 de la directive 2001/83/CE, exempté des données de pharmacologie et de pharmacocinétique
- document prouvant que le fabricant est autorisé dans son pays à produire des médicaments
- autorisation ou enregistrement antérieurement délivré au demandeur dans un autre État membre ou dans un pays tiers ou données relatives à une décision de refus d'octroi d'enregistrement ou d'autorisation pour le même médicament
- éléments bibliographiques ou rapports d'expert sur l'ancienneté de l'usage
- étude bibliographique des données de sécurité + rapport d'expert.

Dans le cas des associations de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes entre elles, ou d'associations d'une ou plusieurs substance(s) végétale(s) ou préparation(s) à base de plantes avec des vitamines et/ou des minéraux dont l'action est accessoire à celle des composants à base de plantes dans l'indication revendiquée, il convient de joindre en outre les données relatives à l'association.

Il existe une liste des substances végétales, préparations à base de plantes et associations de celles-ci établie en vue de leur utilisation dans des médicaments traditionnels à base de plantes par le Comité des Médicaments à base de plantes. Cette liste mentionne, pour chaque substance végétale, préparation à base de plantes ou association qui y figure, l'indication thérapeutique, le dosage et la posologie, la voie d'administration ainsi que toute autre information nécessaire pour une utilisation sûre de la substance végétale, préparation à base de plantes ou association comme médicament traditionnel. L'inscription d'une substance végétale, d'une préparation à base de plantes ou d'une association sur cette liste dispense de fournir les données bibliographiques concernant l'ancienneté de l'usage et la sécurité d'emploi ainsi que les antécédents de demandes d'enregistrement déposées dans d'autres pays.

La reconnaissance mutuelle des autorisations entre les différents États membres de l'Union Européenne est possible à condition que le médicament à base de plantes concerné soit composé de substances végétales, de préparations à base de plantes ou d'associations inscrites sur la liste élaborée par le HMPC ou bien qu'une monographie communautaire des plantes médicinales ait été établie pour ces substances.

Il convient de souligner le fait que la notion de preuve de l'usage trentenaire d'une drogue végétale fait l'objet de grandes différences d'interprétation selon les pays européens. En effet, les experts allemands ont tendance à chercher la trace d'un usage thérapeutique de ladite drogue année par année de manière discontinue pendant trente ans, tandis qu'en général pour leurs homologues français, un recensement d'usage à l'année 0 et un autre à l'année + 30 suffit à prouver l'usage trentenaire.

β) L'AMM par procédure allégée des médicaments à base de plantes d'usage médical bien établi

L'usage médical bien établi (*well-established use*) concerne des substances végétales ou préparations à base de plantes utilisées depuis au moins **dix ans** dans la Communauté Européenne, en quantités suffisantes et présentant un intérêt médical (apprécié au regard de publications scientifiques notamment) et pour lesquelles les avis scientifiques cohérents et non contradictoires permettent de garantir un niveau de sécurité acceptable. Les médicaments à base de plantes relevant de cette catégorie doivent obtenir une AMM allégée, conformément aux dispositions énoncées à la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cette procédure dispense d'effectuer des essais cliniques, qui sont remplacés par des données bibliographiques et un rapport d'experts, mais le dossier doit tout de même comporter des données toxicologiques.

Très peu de monographies thérapeutiques éditées par le Comité des Médicaments à base de plantes (HMPC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) concernent des plantes dont l'usage médical bien établi a pu être prouvé : en effet, dans bien des cas, les études cliniques nécessaires à l'établissement du *well-established use* font défaut. On peut cependant citer l'exemple de l'écorce de marronnier d'Inde *Aesculus hippocastanum* L. - *cortex* qui fait l'objet d'une monographie thérapeutique du HMPC de l'EMA, au titre du *well-established use*⁴⁴.

γ) L'AMM par procédure « standard » des autres médicaments à base de plantes

Les médicaments à base de plantes qui ne sont pas éligibles dans la catégorie « usage traditionnel » ni dans la catégorie « usage médical bien établi » doivent obtenir une AMM standard, dont le dossier comporte 5 modules, avec les mêmes niveaux d'exigence en matière d'études pharmacologiques, toxicologiques et cliniques que pour les médicaments allopathiques comportant des principes actifs d'origine chimique ou biotechnologique.

Il s'agit essentiellement de médicaments à base de plantes d'origine étrangère à l'Union Européenne pour lesquelles le recul d'utilisation dans l'Union est insuffisant (inférieur à dix ans) pour garantir un niveau de sécurité acceptable. Pour cette catégorie de médicaments de phytothérapie, il convient alors de fournir des résultats d'études pré-cliniques et cliniques complètes.

Il convient de noter que l'impossibilité matérielle ou du moins les grandes difficultés à prouver l'usage traditionnel ou l'usage médical bien établi a conduit certains laboratoires pharmaceutiques à cesser la commercialisation de certains de leurs médicaments de phytothérapie dont l'ancienne autorisation de mise sur le marché est devenue caduque au 30 avril 2011, tandis que d'autres produisent plus volontiers des compléments alimentaires à base de plantes.

δ) Le cas de la Suisse

Les médicaments de la médecine complémentaire dont font partie les phytomédicaments tout comme les médicaments homéopathiques et anthroposophiques, peuvent être mis sur le marché en Suisse soit sur la base d'une autorisation délivrée par l'Institut suisse des produits thérapeutiques (ISPT), soit sur la base d'une dispense légale du régime de l'autorisation, soit sur la base de dispositions transitoires applicables aux médicaments mis sur le marché avant l'entrée en vigueur de la Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh) le 1^{er} janvier 2002.

*** Mise sur le marché sur la base d'une autorisation de l'ISPT**

- Procédure ordinaire (articles 9 à 11 de la LPTh)

La procédure ordinaire d'autorisation de mise sur le marché (AMM) suppose la constitution d'un dossier complet comportant en particulier une documentation relative aux essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques effectués visant à prouver ainsi que le médicament concerné est de qualité, sûr et efficace. La procédure ordinaire est ouverte aux médicaments de la médecine complémentaire et aux phytomédicaments et s'applique obligatoirement à ceux qui ne remplissent pas les conditions requises pour pouvoir bénéficier de la procédure simplifiée ou de la procédure d'annonce. En pratique, bien peu de médicaments de la médecine complémentaire et de phytomédicaments font l'objet d'une AMM par la procédure ordinaire car bien souvent, il est très difficile d'apporter la preuve complète de leur efficacité.

- Demande d'un deuxième requérant (article 12 de la LPTh)

Dans le cas où un fabricant sollicite une AMM pour un médicament très proche d'un médicament déjà autorisé (appelé « préparation originale ») et de même indication thérapeutique, celui-ci est autorisé à se référer aux essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques du requérant précédent, sous réserve toutefois que ce dernier l'y autorise par écrit ou bien que la protection de la préparation originale soit échue. Il convient de préciser que l'AMM de la préparation originale doit avoir été obtenue par la procédure ordinaire. La procédure de demande d'un deuxième requérant joue ainsi également un rôle mineur dans l'enregistrement des médicaments de la médecine complémentaire et des phytomédicaments.

- Reconnaissance d'une autorisation délivrée à l'étranger (article 13 de la LPTh)

Dans le cas où un médicament a déjà obtenu une AMM dans un autre pays disposant d'un système de contrôle des médicaments équivalent à celui de la Suisse – pays membres de l'Union Européenne et autres pays membres de l'Association Européenne de Libre Échange (AELE qui regroupe l'Islande, la Norvège et le Liechtenstein) ainsi que les Etats-Unis, le Japon, le Canada, l'Australie et Singapour – les résultats des essais effectués en vue de l'obtention de cette AMM doivent être pris en considération, à condition qu'ils datent de moins de quatre ans au moment du dépôt de la demande auprès de l'ISPT. Ce dernier évalue par ailleurs au cas par cas la possibilité de prendre en compte tout ou partie des essais effectués dans d'autres pays que ceux mentionnés précédemment.

- Procédure simplifiée (article 14 de la LPTh), dont fait partie la procédure d'annonce

L'article 14 de la LPTh prévoit des procédures simplifiées d'AMM pour certains médicaments, lorsque cela est compatible avec les exigences en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité. La procédure simplifiée est ouverte aux médicaments contenant des principes actifs connus, aux médicaments de la médecine complémentaire, aux phytomédicaments, aux spécialités de comptoir préparées pour constituer des stocks (c'est-à-dire fabriquées selon une « formule propre »), aux préparations hospitalières, aux médicaments fabriqués par l'armée, aux médicaments orphelins, aux médicaments faisant l'objet d'importations parallèles ainsi qu'à certains médicaments autorisés pour une durée déterminée pour lutter contre des maladies mortelles. Selon la catégorie de médicaments visée, la simplification de la procédure peut être de nature documentaire (dossier moins lourd) ou de nature matérielle et prévoir par exemple que le requérant apporte une preuve plus simple de l'efficacité du médicament. L'ISPT a édicté l'Ordonnance sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation sur annonce (OASMéd) qui régit la procédure simplifiée et instaure une forme particulière de procédure simplifiée appelée « procédure d'annonce » et prévoyant d'autres simplifications importantes. Cette procédure d'annonce est ouverte notamment aux médicaments en comarketing ainsi qu'aux médicaments à usage vétérinaire non soumis à prescription.

L'ISPT a adopté l'**Ordonnance sur l'autorisation simplifiée des médicaments complémentaires et des phytomédicaments (OAMédcophy)** le 12 septembre 2006. Cette ordonnance supplémentaire instaure une réglementation spécifique pour l'autorisation simplifiée de mise sur le marché des médicaments complémentaires et des phytomédicaments et remplace les dispositions antérieures de l'OASMéd applicables à ces produits :

« L'Institut prévoit des procédures simplifiées d'autorisation de mise sur le marché pour certaines catégories de médicaments, lorsque cela est compatible avec les exigences en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité, et qu'aucun intérêt de la Suisse ni aucun engagement international ne s'y opposent. Cette règle vaut notamment pour : [...] c^{bis}. Les phytomédicaments », à condition que les conditions énumérées aux articles 5, 6 et 7 du chapitre 1 « Dispositions générales » de l'OAMédcophy soient remplies.

Cela implique que soient fournies une documentation relative aux essais pharmacologiques et toxicologiques (qui peut être purement bibliographique) ainsi que des preuves de l'efficacité thérapeutique et de la sécurité :

« Article 5 – Principe de l'autorisation simplifiée

Peuvent faire l'objet d'une autorisation simplifiée ou être autorisés sur la base d'une procédure d'annonce les médicaments de la médecine complémentaire et les phytomédicaments, pour autant que les conditions posées par la présente ordonnance soient remplies. »

« Article 6 – Documentation sur les essais pharmacologiques et toxicologiques

1. En vertu des articles 4 et 8 à 10 OEMéd, les documentations peuvent en principe être purement bibliographiques pour autant que la littérature publiée fournisse des preuves suffisantes.*

2. Les articles 9 et 10 OEMéd ne s'appliquent pas lorsque :

*a. tous les principes actifs d'un médicament vétérinaire à autoriser figurent dans la liste a de l'annexe 2 OMédV** ; ou que*

b. le médicament vétérinaire homéopathique ou anthroposophique à autoriser ne comporte que des dilutions à partir de D4. »

« Article 7 – Preuve de l'efficacité thérapeutique et de la sécurité

1. Le requérant doit apporter une preuve de la tolérance. Les exceptions admises sont définies dans les annexes 1, 2 et 4 à 6.

2. Dans la mesure où la composition du médicament, son innocuité, son effet et sa marge thérapeutiques, son mode d'administration, l'indication et la posologie revendiquées et la durée du traitement le justifient et le permettent, les essais portant sur l'efficacité thérapeutique et la sécurité peuvent être remplacés par :

a. la preuve de l'équivalence thérapeutique entre le médicament annoncé et un médicament déjà autorisé ;

b. la preuve de l'équivalence pharmaceutique entre le médicament annoncé et un médicament déjà autorisé ;

c. des données d'application ;

d. une documentation bibliographique, pour autant que la littérature scientifique publiée fournisse des preuves suffisantes et que les résultats s'appliquent par analogie au médicament annoncé.

3. L'institut décide au cas par cas quels documents parmi ceux cités sont appropriés. »

* OEMéd = Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments
(ordonnance de l'ISPT du 9 novembre 2001)

** OMédV = Ordonnance sur les médicaments vétérinaires
(ordonnance de l'ISPT du 18 août 2004)

Cependant, en l'absence de dispositions spéciales dans l'OAMédcophy, les prescriptions générales de l'OASMéd (et de l'OEMéd) restent valables. En application des articles 5 à 7 de l'OAMédcophy, la procédure simplifiée d'AMM est ouverte à tous les médicaments rentrant dans les définitions des médicaments complémentaires et des phytomédicaments. La simplification porte, d'une part, sur la documentation à fournir, qui peut être purement bibliographique du moment que la littérature publiée fournit des preuves suffisantes, et d'autre part sur la preuve de l'efficacité thérapeutique et de la sécurité d'emploi. Il est également possible d'apporter la preuve de l'équivalence thérapeutique et pharmaceutique entre le médicament annoncé et un médicament déjà autorisé.

L'OAMédcophy apporte une simplification supplémentaire à la procédure simplifiée ordinaire en instaurant une **procédure d'annonce**, ouverte aux médicaments homéopathiques, anthroposophiques et asiatiques sans indication et dont les matières premières figurent dans des listes déterminées – la liste des substances homéopathiques et anthroposophiques (SHA) et la liste des substances asiatiques traditionnelles (SAT). Pour les médicaments asiatiques (notamment chinois, tibétains ou ayurvédiques), dont un grand nombre sont à base de plantes, le chapitre 3 « Médicaments asiatiques » de l'OAMédcophy prévoit une autorisation simplifiée d'associations médicamenteuses fixes (article 25) ainsi qu'une autorisation simplifiée de médicaments asiatiques sans indications (article 26). La liste SAT répertorie les substances asiatiques faisant l'objet d'une monographie de pharmacopée officielle relative à la qualité de la substance, rédigée dans une langue officielle suisse (français, allemand, italien ou romanche) ou bien en anglais, conforme aux exigences de la Pharmacopée et incluant les contrôles nécessaires pour prouver l'identité, la pureté, et si besoin la teneur en constituants pertinents, ou bien les substances asiatiques faisant l'objet d'une monographie publiée et approuvée par l'ISPT (article 29).

L'OAMédcophy comporte respectivement en annexes I et II deux chapitres intitulés « Exigences relatives à l'autorisation simplifiée de médicaments homéopathiques et anthroposophiques » et « Exigences relatives à l'autorisation simplifiée de médicaments homéopathiques et anthroposophiques sans indication et à la procédure d'annonce ». Pour les médicaments à base de plantes issus de la médecine d'orientation anthroposophique, il convient donc de se référer à ces deux annexes.

Alors que la procédure d'annonce n'est ouverte aux médicaments asiatiques traditionnels sans indication que s'ils sont exclusivement destinés à un usage oral ou externe, cette restriction ne s'applique pas aux médicaments homéopathiques et anthroposophiques sans indication. Ces derniers peuvent donc être destinés à une administration par voie parentérale, mais ils doivent toujours présenter un degré de dilution élevé. Les mêmes exigences de qualité que pour les autres médicaments s'appliquent aux médicaments autorisés par la procédure d'annonce : leur qualité doit pouvoir être démontrée par une documentation relative à la fabrication et aux contrôles analytiques.

La procédure d'annonce comporte plusieurs étapes. Dans un premier temps, il convient de fournir un dossier de base contenant notamment des informations relatives au fabricant ainsi que des documents concernant la qualité en général et valables pour plusieurs préparations. Puis, dans le cas des médicaments homéopathiques et anthroposophiques, l'ISPT demande des dossiers réduits concernant la qualité de chacune des préparations, et, le cas échéant, des « dossiers maîtres ». Une fois le dossier de base approuvé, le fabricant peut présenter des annonces individuelles qui contiennent peu d'informations spécifiques sur chacune des préparations. L'ISPT effectue le rapprochement entre les préparations annoncées et la liste SHA. S'il estime que l'annonce ne satisfait pas aux exigences de qualité et de sécurité, l'ISPT peut refuser l'AMM sur la base de la procédure d'annonce et orienter le fabricant vers une procédure d'AMM simplifiée ordinaire.

La procédure d'annonce des médicaments homéopathiques et anthroposophiques permet également d'obtenir une « autorisation commune » pour différents médicaments unitaires ayant fait l'objet d'annonces individuelles uniques. En effet, selon l'article 23, alinea 3 de l'OAMédcophy, une autorisation commune peut être délivrée pour différents unitaires s'ils sont produits par le même fabricant, se présentent sous la même forme galénique, avec une composition qualitative et un mode d'application identique et ne diffèrent entre eux que par leur dilution ou leur concentration. L'AMM commune délivrée sur la base d'une annonce unique est très importante en pratique car elle permet à un fabricant d'obtenir en un seul dossier l'AMM pour un grand nombre de médicaments correspondant à des dilutions successives d'une même souche homéopathique. Les conditions prévues pour l'obtention de cette « autorisation commune » sont similaires à celles existant dans l'Union européenne pour l'obtention de l'« autorisation globale » prévue à l'article 6, alinea 1 de la directive 2001/83/CE.

*** Mise sur le marché sur la base d'une dispense du régime de l'autorisation**

- Obligation d'annoncer (article 15 de la LPTh)

Lorsque certains médicaments ou certaines catégories de médicament remplissent les conditions d'octroi d'une AMM simplifiée mais qu'il n'est pas judicieux d'engager une telle procédure, l'ISPT prévoit une simple « obligation d'annoncer » ce qui implique que les produits concernés peuvent être mis sur le marché sans décision d'autorisation. Cependant, à ce jour, ni l'ISPT ni les auteurs d'ordonnance n'ont concrétisé l'article 15 de la LPTh, c'est-à-dire réglementé la possibilité de mettre sur le marché un médicament sur la base d'une simple déclaration.

- Médicaments à formule (article 9, alinea 2 de la LPTh) : formule magistrale, formule officinale, formule propre, formule hospitalière

Les médicaments à formule sont des médicaments fabriqués selon une formule déterminée pour un cercle de personnes limité. Entrent dans cette catégorie les médicaments fabriqués selon une formule magistrale, une formule officinale, une formule propre ou une formule hospitalière. Les médicaments à formule revêtent une grande importance en médecine complémentaire. Les réglementations présentées concernant les médicaments à formule ne prévoient pas de catégories spéciales selon la nature du médicament fabriqué. Les facteurs déterminants sont plutôt la prescription, le mode de fabrication, la quantité fabriquée et la distribution du médicament à formule. Bien que ces réglementations ne mentionnent pas expressément les médicaments complémentaires ni les phytomédicaments, elles revêtent une importance considérable pour ces préparations, souvent produites en petites quantités à la demande de médecins et de naturopathes pour des patients et des régions donnés. Cela s'explique en grande partie par l'ondoyante diversité des combinaisons possibles entre les composants médicamenteux existants, ce qui ne permet pas une fabrication en quantités économiquement rentables compte tenu de la faible demande.

Afin de minimiser le risque supplémentaire induit par les assouplissements législatifs pratiqués dans le cadre de la première étape de la révision partielle de la LPTh concernant les médicaments à formule, une nouvelle série d'ordonnances prévoit de définir des restrictions quantitatives et qualitatives pour les médicaments à formule : l'Ordonnance sur les médicaments (OMéd), l'Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd) et l'Ordonnance sur la pharmacopée (OPha). Ce projet vise à permettre une plus grande transparence et à améliorer la qualité des médicaments à formule. Le projet consiste à définir les quantités maximales autorisées en fonction des besoins et des risques. Jusqu'à présent, la fabrication de médicaments à formule était limitée à une quantité annuelle totale, fixée à 1000 emballages et à 30000 doses journalières pour une formule officinale ou une formule propre, et à 90000 doses journalières pour une formule hospitalière. Cette démarche normative consistant à fixer un plafond rigide est jugée inadaptée à la pratique et le projet cherche ainsi à mettre en place un système plus flexible qui permette d'adapter les volumes de production aux besoins et aux risques éventuels.

- Importation de médicaments non autorisés en Suisse

Des médicaments de la médecine complémentaire et de la phytothérapie sans AMM peuvent malgré cela entrer sur le territoire suisse en vertu des règles générales d'importation.

Selon l'article 20 de la LPT (en relation avec l'article 36, alinéa 1 de l'OAMéd), les particuliers peuvent importer des médicaments prêts à l'emploi non autorisés en Suisse, en quantités correspondant à leur consommation personnelle.

Quant aux personnes exerçant une profession médicale (médecins, médecins-dentistes, médecins-vétérinaires et pharmaciens), elles doivent solliciter une autorisation auprès de l'ISPT pour pouvoir importer des médicaments prêts à l'emploi pour le traitement d'un patient donné, sauf dans certains cas d'exemption d'autorisation (petites quantités exonérées et situations d'urgence médicale).

*** Mise sur le marché sur la base de réglementations spéciales applicables aux médicaments anciens**

La loi suisse du 15 décembre 2000 sur les produits thérapeutiques – entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2002 – comporte à l'article 95 des dispositions transitoires concernant les médicaments présents sur le marché suisse avant cette date. Ainsi, un délai de validité de cinq ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la loi a été accordé aux titulaires d'enregistrements de médicaments effectués par l'Office fédéral de la santé publique, par l'Office vétérinaire fédéral et par l'Office intercantonal de contrôle des médicaments, ce qui laissa aux fabricants le temps jusqu'à la fin 2006 pour convertir les enregistrements en AMM. Quant aux médicaments non soumis à autorisation selon l'ancienne législation, ils devaient faire l'objet d'une demande d'AMM avant le 1^{er} janvier 2003.

De plus, un délai de validité supplémentaire a été accordé pour les médicaments complémentaires et les phytomédicaments autorisés préalablement par les cantons : initialement fixé à sept ans, ce délai a été jugé insuffisant notamment au vu des quelque 3000 produits thérapeutiques naturels autorisés dans le canton d'Appenzell Rhodes-Extérieures⁴⁵, et la période de transition a donc été prolongée jusqu'au 31 décembre 2013 lors de la première étape de la révision partielle de la LPTh.

*** Évolutions législatives prévues dans la deuxième étape de la révision partielle de la LPT_h concernant l'AMM des médicaments de la médecine complémentaire**

Le 17 mai 2009, l'inscription des médecines complémentaires dans la Constitution fédérale helvétique a été approuvée par votation par deux tiers du corps électoral et par la totalité des cantons suisses. Depuis cette date, l'article 118a de la Constitution fédérale affirme que la Confédération et les cantons pourvoient, dans la limite de leurs compétences respectives, à la prise en compte des médecines complémentaires. Cet article constitutionnel est associé entre autres à l'exigence de préserver le patrimoine pharmaceutique éprouvé en Suisse, et en particulier les médicaments du canton d'Appenzell Rhodes-Extérieures précédemment évoqués, qui étaient enregistrés au niveau cantonal à l'entrée en vigueur de la LPT_h et n'ont à ce jour pas encore été autorisés par l'ISPT. Les défenseurs de l'article constitutionnel sur les médecines complémentaires estiment que les obstacles juridiques à la commercialisation des médicaments complémentaires restent trop importants et les exigences fixées par l'ISPT pour la procédure d'AMM simplifiée telle qu'elle est définie dans l'OAMédcophy trop strictes et trop coûteuses.

C'est pourquoi le Parlement helvétique a donné suite à l'initiative parlementaire 07.424 « **Médicaments de la médecine complémentaire. Réglementer concrètement la procédure d'autorisation simplifiée dans la loi sur les produits thérapeutiques** » présentée par la conseillère nationale Marianne KLEINER. Appelée « motion KLEINER », cette initiative parlementaire détaille les modifications qu'il faudrait apporter à la loi afin de préserver la diversité des traitements et des médicaments relevant de la médecine complémentaire :

- dispense d'AMM pour les médicaments produits en petites quantités (inférieures ou égales à 100 emballages par an) à condition toutefois que l'entreprise qui les fabrique dispose d'une autorisation de fabrication et de distribution des médicaments ;
- procédure d'AMM simplifiée pour les médicaments traditionnels utilisés depuis au moins dix ans, avec uniquement obligation d'attester de la qualité pharmaceutique du produit, l'efficacité et la sécurité étant considérées comme établies du fait de l'ancienneté de l'usage ;
- simple obligation d'annoncer pour les médicaments sans indications qui relèvent de la médecine complémentaire et sont commercialisés depuis au moins dix ans sans qu'aucun effet secondaire sérieux n'ait été observé.

Dans le cadre de la deuxième étape de la révision de la LPT_h, un projet de loi est en cours d'élaboration afin notamment de mettre en œuvre la motion KLEINER. Ce projet de loi propose des modifications de la procédure d'AMM ainsi que du régime de dispense d'AMM de certains médicaments et soumet en outre à discussion deux variantes visant à sauvegarder les autorisations cantonales de certains médicaments.

- Modifications proposées pour la procédure d'AMM : introduction dans la LPT_h de règles spéciales concernant les médicaments complémentaires sans indication

Le projet de loi envisage de distinguer les deux catégories de médicament suivantes :

- **les médicaments avec indication**, destinés à être utilisés selon les règles des sciences médicales et pharmaceutiques ;
- **les médicaments sans indication**, destinés à un usage thérapeutique individuel sur la base d'une thérapeutique spéciale, telle que l'homéopathie, la médecine anthroposophique ou la médecine traditionnelle chinoise.

Ainsi, la LPT_h révisée imposera l'obligation expresse d'apporter la preuve de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité de tous les médicaments avec indication, tandis que les médicaments sans indication pourront être autorisés dès lors que la preuve de leur qualité aura été apportée et que leur innocuité aura été rendue vraisemblable. En accord avec cette approche, il est préconisé de tenir compte de l'état de la science et de la technique ainsi que des résultats obtenus avec la thérapeutique concernée, dans le cas des médicaments sans indication. Ces nouvelles dispositions de la LPT_h créeront une base légale pour la procédure d'annonce déjà instaurée dans l'OAMédcophy pour les médicaments de la médecine complémentaire sans indication.

- Modifications proposées concernant les dispenses du régime d'autorisation

Le projet de loi propose de reformuler l'article 15 de la LPT_h qui constitue la base légale permettant d'autoriser la mise sur le marché de certains médicaments en se fondant sur une simple déclaration. Cette procédure sera désormais ouverte aux médicaments pour lesquels la procédure d'AMM simplifiée est disproportionnée par rapport au risque minime qu'ils présentent. L'AMM sera ainsi octroyée sur la base d'une simple déclaration, sans examen matériel du médicament et après un simple contrôle formel. Les dispositions d'exécution nécessaires seront édictées par le Conseil fédéral par voie d'ordonnance. Il est prévu une simple obligation d'annonce pour les médicaments sans indication dont les matières premières figurent dans les listes SHA ou SAT et qui ne sont pas d'origine animale ou humaine – à condition qu'ils soient administrés exclusivement par voie orale ou externe et fabriqués uniquement selon les principes de la Pharmacopée.

Par ailleurs, le projet de loi prévoit une nouvelle dispense du régime de l'autorisation pour les médicaments à formule en permettant aux établissements pharmaceutiques titulaires d'une autorisation de fabrication, de produire sans AMM et même s'ils ne sont pas mandatés à cet effet, de petites quantités de médicaments selon une formule officinale ou une formule propre. Ils pourront distribuer ces médicaments à des pharmacies et à des drogueries. La notion de « petites quantités » est limitée à 100 emballages par an et par fabricant.

Comme pour les autres médicaments à formule, des critères de qualité visant à réduire le risque seront définis dans le cadre du troisième train d'ordonnances sur les produits thérapeutiques.

- Dispositions spéciales proposées pour l'AMM des médicaments anciens

Le projet de loi présente deux propositions visant à maintenir la vente des médicaments anciens sur la base d'une autorisation cantonale.

La **variante A** prévoit que les médicaments bénéficiant d'une autorisation cantonale au moment de l'entrée en vigueur de la LPT_h puissent continuer à être commercialisés, exclusivement dans le canton concerné, sans autorisation fédérale. Cette disposition s'appliquerait essentiellement au canton d'Appenzell Rhodes-Extérieures, seul canton où de nombreux médicaments ayant bénéficié d'une autorisation cantonale circulaient encore au moment de l'entrée en vigueur de la LPT_h.

La **variante B** maintient la nécessité pour les médicaments anciens ayant bénéficié d'une autorisation cantonale, d'obtenir une AMM auprès de l'ISPT, mais elle prévoit toutefois que ces médicaments puissent dans un premier temps obtenir de la part de l'ISPT

une AMM provisoire d'une durée de cinq ans. La demande d'autorisation provisoire doit être déposée dans les deux ans suivant l'entrée en vigueur de la modification de la LPTh. Il convient pour obtenir cette AMM provisoire d'apporter la preuve de la qualité du médicament, de rendre vraisemblable que ce dernier ne présente pas de risque et de prouver également qu'il se trouvait réellement sur le marché au moment de l'entrée en vigueur de la modification de la loi. Il n'est pas encore précisé si l'AMM provisoire obtenue sera valable uniquement dans le canton d'origine, ou bien sera étendue à l'ensemble du territoire suisse.

Par la suite, le médicament provisoirement autorisé devra faire l'objet d'une AMM définitive, dont la demande devra être présentée avant l'expiration de l'AMM provisoire, c'est-à-dire dans les cinq ans.

- Bilan de la révision partielle de la LPTh

La procédure de consultation au sujet de cette deuxième étape de révision partielle de la LPTh s'est achevée le 5 mars 2010 et la transmission des remarques au Parlement est prévue pour 2012. En avril et en octobre 2010, les modifications de l'OAMéd sont entrées en vigueur dans le cadre du troisième train d'ordonnances sur les produits thérapeutiques⁴⁶.

2) Procédures nationales et communautaires

Quatre types de procédures d'enregistrement ou d'autorisation de mise sur le marché des médicaments coexistent dans l'Union européenne :

- la **procédure nationale** qui permet d'obtenir un enregistrement ou une AMM valable pour un seul État membre ; cette dernière procédure est la seule utilisée dans la Confédération Helvétique ;
- la **procédure de reconnaissance mutuelle** qui permet d'obtenir des enregistrements ou des AMM dans plusieurs États membres à partir d'un premier enregistrement ou d'une première AMM obtenu(e) dans un État membre, qui devient alors État membre de référence ;
- la **procédure centralisée** qui permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les États membres de l'Union européenne ; elle est obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies et ceux destinés au traitement de l'infection par le VIH, des cancers et du diabète et est optionnelle pour les médicaments innovants ; en revanche, les médicaments à base de plantes, s'ils ne sont pas destinés au traitement de pathologies majeures précitées, ne sont pas éligibles à cette procédure ;
- la **procédure décentralisée** vise à autoriser un nouveau médicament simultanément dans plusieurs États membres de l'Union Européenne, l'un de ceux-ci étant désigné comme État membre de référence.

Nous traiterons donc successivement des procédures nationales puis des procédures européennes par reconnaissance mutuelle et décentralisée.

α) Les procédures nationales

Dans le cadre d'une demande d'enregistrement ou d'AMM au niveau national, le dossier de demande est déposé auprès de l'Agence nationale compétente (en France, l'ANSM, ancienne AFSSAPS ; en Allemagne, le BfArM...) et le dossier est alors soumis à l'expertise scientifique des différents spécialistes de l'Agence. La Commission d'AMM rend son avis à l'issue des expertises : octroi de l'enregistrement ou de l'AMM, projet de refus, ou demande d'informations complémentaires, sous la forme de questions écrites auxquelles le demandeur se doit de répondre en renvoyant un « Complément d'informations » ou une « Mesure d'instructions » qui feront l'objet d'une évaluation de la Commission d'AMM.

L'enregistrement ou l'AMM est octroyé(e) pour une période de cinq ans renouvelable. Toute modification dans les données présentées dans le dossier initial (changement d'excipient, variation dans le procédé de fabrication, allongement de la durée de stabilité...) doit être déclarée et évaluée et se concrétise par une modification de l'enregistrement ou de l'AMM.

β) Les procédures européennes

La procédure centralisée n'étant guère usitée dans le cas des médicaments de phytothérapie, nous nous limiterons aux deux cas de la procédure de reconnaissance mutuelle et de la procédure décentralisée, dont le champ d'application est identique.

*** La procédure de reconnaissance mutuelle**

Cette procédure est fondée sur la reconnaissance mutuelle d'un enregistrement ou d'une AMM obtenu(e) dans un premier État membre de l'Union européenne qui devient alors rapporteur.

Dans un premier temps, le demandeur obtient un enregistrement ou une AMM auprès des autorités compétentes nationales dans un État membre de l'Union européenne. Puis, le rapport d'évaluation et le dossier sont soumis aux autorités compétentes des autres États membres, afin qu'ils reconnaissent l'autorisation initiale dans un délai de 150 jours. En cas de désaccord entre les autorités compétentes des différents pays, c'est le Comité des médicaments à usage humain (CHMP), ou dans le cas des médicaments à base de plantes, le Comité des médicaments à base de plantes (HMPC) de l'Agence européenne des médicaments qui rend son arbitrage. La décision s'impose alors aux États membres concernés.

*** La procédure décentralisée**

Dans le cadre de cette dernière procédure, l'évaluation du dossier est effectuée simultanément par l'État membre choisi par le demandeur et par les États membres concernés.

La procédure se déroule en trois temps :

- une phase nationale de 120 jours à l'issue de laquelle l'État membre de référence doit rédiger un rapport d'évaluation et des propositions de résumé des caractéristiques du produit (RCP), de notice et d'étiquetage ; cette phase comporte une période d' « arrêt de l'horloge » pouvant durer 3 à 6 mois (ou plus selon les cas) ;
- une phase européenne d'évaluation en 90 jours impliquant les États membres concernés ;
- une phase européenne de 30 jours d'octroi de l'enregistrement ou de l'AMM par les États membres concernés.

Il convient de noter par ailleurs que les modifications et extensions d'un enregistrement ou d'une AMM obtenu(e) par procédure décentralisée ou par reconnaissance mutuelle sont gérées par une procédure européenne commune.

γ) Le cas particulier des « Autorisations Standard » en Allemagne

En Allemagne, l'existence de « *Standardzulassungen* » (en français « Autorisations Standard ») offre la possibilité au pharmacien de préparer et de stocker lui-même des mélanges pour infusions qui ne requièrent pas au préalable un processus d'autorisation long et coûteux mais dont la préparation doit simplement être conforme à un texte de référence, en général une Pharmacopée (*Deutsches Arzneibuch, Österreiches Arzneibuch, Pharmacopeia Helvetica...*). Ainsi, la composition de certains mélanges pour infusion est précisée. Mais la formule de certains mélanges peut toutefois connaître quelques variations, dans certaines limites, laissant ainsi une certaine souplesse d'exécution au pharmacien.

Les prescriptions de ces « Autorisations Standard » sont donc particulièrement adaptées à la fabrication à l'officine de mélanges pour infusion. Ces mélanges comportent des **drogues majeures** à hauteur d'environ 70 %, qui sont des drogues d'importance primordiale pour les indications revendiquées et que l'on nomme « *remedium cardinale* ». Des **drogues complémentaires** assistent l'activité recherchée, mais leur importance est néanmoins secondaire. Enfin, des drogues adjuvantes peuvent remplir différentes fonctions : empêcher la sédimentation du mélange lors du transport ou du stockage (feuilles pubescentes de framboisier, bractées de tilleul...), servir de correcteur de goût ou « *remedium corrigens* » (fleurs d'oranger, bourgeons de sapin...) ou bien améliorer l'aspect du mélange (fleurs de bouillon blanc, de mauve, de violette...).

À titre d'exemple, il convient de citer les *Species sedativae* (tisane calmante inscrite à la Pharmacopée Helvétique et composée de fruit contusé d'anis vert, de fleur d'oranger, de feuille de menthe poivrée, de feuille de mélisse, de passiflore et de racine de valériane), les *Species carminativae* (tisane digestive inscrite à la Pharmacopée Helvétique et composée de rhizome d'acore, de fruit contusé de carvi, de fleur de matricaire, de feuille de menthe poivrée et de racine de valériane), les *Species Althaeae* (tisane de Guimauve inscrite à la Pharmacopée Autrichienne et composée de feuille et de racine de guimauve ainsi que de racine de réglisse et de fleur de mauve) ou encore les *Species anticysticae* (tisane diurétique inscrite à la Pharmacopée Helvétique et composée de feuille de bouleau, de feuille de busserole et de racine de réglisse). Les formules détaillées de ces préparations sont données ci-après⁴⁷.

Species sedativae
 = tisane calmante
 (Pharmacopée Helvétique)

Anis (fruit contusé)	15 parties
Oranger (fleur)	20 parties
Menthe poivrée (feuille)	10 parties
Mélicse (feuille)	10 parties
Passiflore (plante totale)	20 parties
Valériane (racine)	25 parties

Species carminativae
 = tisane digestive anti-ballonnements
 (Pharmacopée Helvétique)

Acore (rhizome)	15 parties
Carvi (fruit contusé)	30 parties
Matricaire (fleur)	25 parties
Menthe poivrée (feuille)	20 parties
Valériane (racine)	10 parties

Species Althae
 = tisane de guimauve
 (Pharmacopée Autrichienne)

Guimauve (feuille)	55 parties
Guimauve (racine)	25 parties
Réglisse (racine)	15 parties
Mauve (fleur)	5 parties

Species anticysticae
 = tisane diurétique

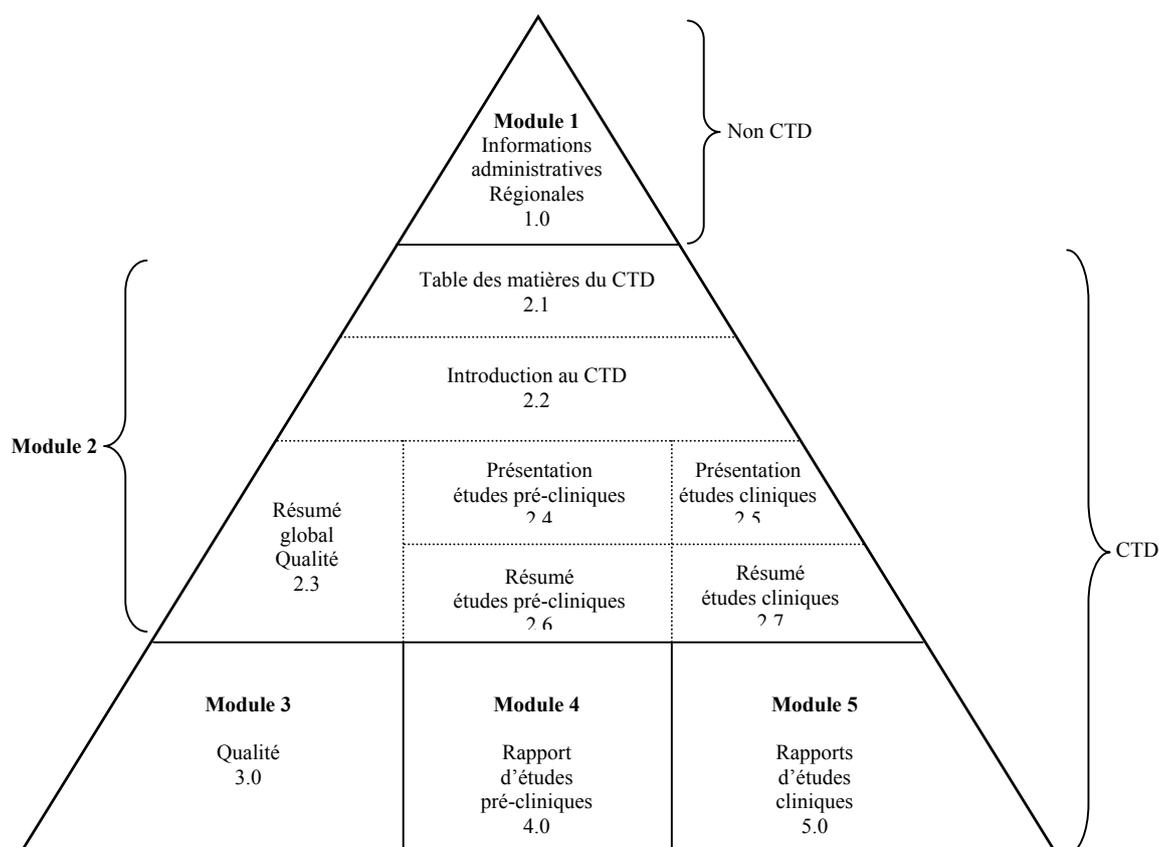
Bouleau (feuille)	25 parties
Busserole (feuille)	45 parties
Réglisse (racine)	30 parties

II) Le contenu des dossiers d'enregistrement ou d'autorisation de mise sur le marché

Les dossiers d'enregistrement ou d'AMM suivent le format CTD (*Common technical document*), qui est commun pour l'Union Européenne, les Etats-Unis et le Japon – à l'exception du module 1 intitulé « Informations administratives régionales » qui est, quant à lui, spécifique à la zone géographique concernée. Ils sont ainsi organisés en cinq parties appelées « modules », comme tend à l'expliquer le schéma ci-après :

- * **Module 1** : informations administratives régionales
- * **Module 2** : résumés concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité
- * **Module 3** : information chimique, pharmaceutique et biologique (qualité)
- * **Module 4** : données pré-cliniques (toxicologie)
- * **Module 5** : données cliniques⁴⁸

Représentation schématique du plan général d'un dossier d'AMM suivant le plan CTD



1) La partie qualilogique

Le module 3 du dossier d'AMM ou d'enregistrement simplifié, intitulé « Information chimique, pharmaceutique et biologique », concerne la qualité pharmaceutique. Dans le cas des médicaments à base de plantes, quel que soit le caractère traditionnel ou bien établi de l'usage, les exigences sont similaires à celles requises pour un médicament allopathique chimique, malgré un certain nombre de spécificités inhérentes aux médicaments de phytothérapie.

Le module 3 comporte ainsi une section 3.1 consacrée au sommaire du module 3, une section 3.2.S consacrée à la substance active, une section 3.2.P pour le produit fini, une section 3.2.A pour les annexes et une section 3.2.R dédiée aux informations régionales (c'est-à-dire propres à l'Union Européenne, aux USA ou au Japon) ainsi qu'une section 3.3 qui regroupe la bibliographie. Dans le cas des médicaments de phytothérapie, la section 3.2.S est divisée en deux sous-parties concernant respectivement la drogue végétale (partie de plante utilisée) et la préparation à base de plante (teinture, extrait, macérat...).

Afin de différencier d'une part les médicaments chimiques constitués d'une molécule pure chimiquement définie, d'autre part les médicaments à base de plantes contenant un extrait végétal, il importe de définir le niveau de purification des extraits permettant de qualifier une molécule de chimiquement « pure ». D'où l'adoption par le HMPC en novembre 2008 d'un *Reflection paper on level of purification of extracts to be considered as herbal preparations*.

Un autre point important concernant la qualité des médicaments à base de plantes réside dans le choix des constituants retenus comme marqueurs pour les dosages. Il peut s'agir soit de principes actifs bien identifiés, soit de traceurs d'activité (molécules contribuant à l'activité mais moins efficaces seules que le *totum*), soit de traceurs analytiques (molécules inactives mais choisies comme marqueurs de qualité), comme le préconise le *Reflection paper on markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products* adopté par l'EMA en juillet 2008.

Les études de stabilité sont requises également pour les médicaments de phytothérapie. Cependant, comme de nombreuses substances végétales et préparations à base de plantes sont connues pour leur instabilité, le *Reflection paper on stability testing of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products*, adopté par le HMPC en mars 2010, préconise de pratiquer un petit nombre de tests caractéristiques tels un profil chromatographique et le dosage d'un marqueur par exemple. Les limites de variation de teneur en marqueur habituellement admises sont de 5 % ; des variations de 10 % peuvent cependant être acceptées si cela est justifié.

2) Les parties toxicologique et clinique

Dans les parties pré-clinique (ou toxicologique) et clinique, qui correspondent respectivement aux modules 4 et 5 du dossier d'AMM ou d'enregistrement simplifié, il est tenu compte de l'usage médical bien établi (*well-established use*) ou de l'usage traditionnel (*traditional use*) des médicaments à base de plantes. Le HMPC prépare une liste de substances végétales, préparations à base de plantes et mélanges de celles-ci, en vertu de l'article 16 sexies de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instaurant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. S'il est fait usage, dans un médicament à base de plantes d'usage traditionnel, d'une substance végétale, d'une préparation à base de plantes ou d'un mélange de celles-ci figurant sur cette liste communautaire, il n'est alors pas nécessaire de fournir d'autres données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité clinique dans l'indication revendiquée. Dans le cas contraire, il est recommandé de se référer à une monographie communautaire ou à défaut à une monographie d'un État membre, ou à défaut de constituer une monographie interne.

Les résultats des essais pré-cliniques et cliniques ne sont pas requis si l'on peut démontrer l'usage médical bien établi ou traditionnel avec une efficacité reconnue et un niveau de sécurité acceptable par des données bibliographiques dûment étayées. En effet, par analogie avec le contenu des modules 4 et 5 défini à l'Annexe I de la directive 2001/83/CE, une bibliographie scientifique détaillée doit être fournie. Celle-ci doit couvrir tous les aspects toxicologiques et cliniques et inclure des références à des publications scientifiques, des études épidémiologiques, notamment comparatives... Tous les documents, favorables ou défavorables, doivent être joints au dossier. Si certaines études venaient à manquer, il conviendrait de démontrer que, en dépit de ces lacunes, un niveau de sécurité et d'efficacité acceptable peut être garanti. Des résultats d'études de pharmacovigilance concernant d'autres médicaments à base de plantes contenant une substance active analogue à celle que l'on veut utiliser, sont particulièrement appréciées dans les dossiers.

Si dans le cas de médicaments à base de plantes d'usage traditionnel, la bibliographie concernant la toxicologie et la clinique est acceptée dans le cadre du dossier d'enregistrement simplifié, en revanche pour les médicaments à base de plantes d'usage médical bien établi, il est nécessaire de fournir pour le dossier d'AMM par procédure allégée des données d'études toxicologiques expérimentales, et non purement bibliographiques. On parle alors d'application mixte puisque comportant des données toxicologiques expérimentales pour le module 4 et des données cliniques bibliographiques pour le module 5.

Nous allons détailler à présent certaines spécificités inhérentes aux médicaments de phytothérapie d'usage traditionnel ou bien établi pour les parties pré-cliniques et cliniques.

α) La partie toxicologique (pré-clinique)

Le module 4 du dossier d'AMM ou d'enregistrement simplifié contient la documentation pré-clinique et toxicologique, qui peut être purement bibliographique dans le cas des médicaments à base de plantes d'usage traditionnel mais non dans le cas des médicaments à base de plantes d'usage médical bien établi, comme nous l'avons précédemment explicité. Les données toxicologiques doivent comporter des informations relatives à la reprotoxicité, à la génotoxicité, à la carcinogénicité ainsi qu'à la toxicocinétique, conformément aux recommandations de la *Guideline on non-clinical documentation for herbal medicinal products in applications for Marketing Authorization (bibliographical and mixed applications) and in applications for simplified registration* adoptée par le HMPC en septembre 2006. Il convient de préciser que les études de pharmacovigilance ne permettent de détecter ni la reprotoxicité, ni la génotoxicité, ni la carcinogénicité ; c'est pourquoi même des données de pharmacovigilance positives couvrant de longues périodes ne peuvent permettre d'écarter ces toxicités potentielles.

Des guidelines générales concernant la génotoxicité ont été établies par l'OCDE, l'ICH et l'EMA. Puis le HMPC a particulièrement travaillé sur la génotoxicité dans le cas des médicaments de phytothérapie et a assoupli les recommandations pour les médicaments à base de plantes d'usage traditionnel ou bien établi. Il a ainsi adopté en juillet 2007 la *Guideline on the assessment of genotoxicity of herbal substances / preparations* qui indique quelle batterie de tests pratiquer parmi ceux existants, et en février 2009 la *Guideline on selection of test materials for genotoxicity testing for traditional herbal medicinal products / herbal medicinal products* qui aide à choisir les substances ou préparations à tester. Il est en effet nécessaire de prendre en compte le fait que les médicaments à base de plantes, à la grande différence des médicaments allopathiques chimiques, contiennent un mélange complexe de substances naturelles et que, de plus, ils sont souvent employés sur de courtes durées.

Les documents édités par le HMPC préconisent de pratiquer systématiquement un test de mutation réverse bactérien (pratiqué en général sur *Salmonella typhimurium*) avec différentes activations métaboliques sur différentes lignées cellulaires. Dans le cas où les résultats seraient positifs et où l'on ne pourrait attribuer cet effet à un constituant spécifique, au profil de sécurité bien établi, comme par exemple la quercétine, il faut alors effectuer en plus un test *in vitro* tel l'essai réalisé sur la cellule de lymphome de souris. Si les résultats de ce test s'avèrent positifs, il convient alors de conduire des études *in vivo*.

Le HMPC a par ailleurs étudié un certain nombre de plantes, substances végétales et préparations à base de plantes non dénuées de risques comme les furocoumarines d'*Angelica archangelica* ou bien les préparations contenant de l'asarone, du méthyleugénol et du saffrole.

Un certain nombre de médicaments de phytothérapie comportent de l'alcool éthylique comme excipient, notamment les teintures, les alcoolats, les élixirs... Si dans la plupart des cas, compte tenu des faibles doses présentes, l'alcool est métabolisé par les enzymes du foie et bien toléré chez l'adulte (hormis dans certaines situations physiologiques ou pathologiques particulières telles la grossesse, l'épilepsie, les maladies hépatiques ou la prise simultanée de traitements allopathiques à effet antabuse, sédatif ou inhibiteur des cytochromes P 450 ...), il n'en est pas de même chez l'enfant. Le HMPC a donc élaboré et adopté en janvier 2010 un *Reflection paper on ethanol content in herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products in children*. Ce document vise à limiter et encadrer strictement la prise de médicaments à base de plantes contenant de l'éthanol chez l'enfant.

Différentes préconisations y sont mentionnées :

- L'administration d'éthanol aux enfants doit être réduite et le ratio bénéfice / risque apprécié.
- Aucun médicament à base de plantes renfermant de l'éthanol ne doit être administré aux enfants de moins de deux ans.
- L'association concomitante de plusieurs médicaments contenant de l'alcool doit être évitée.
- Il convient dans tous les cas de respecter un intervalle le plus long possible entre deux prises (au moins égal à quatre heures) afin d'éviter toute accumulation d'éthanol dans l'organisme ; de plus, la période de traitement doit être réduite au minimum (tout traitement de plus d'une semaine chez un enfant de moins de six ans doit être justifié).
- Des alternatives appropriées et sûres doivent être considérées et les efforts des industriels pour remplacer l'éthanol dans les préparations liquides à base de plantes à usage pédiatrique sont à poursuivre.
- En tout état de cause, l'administration d'une dose unique de médicament de phytothérapie contenant de l'éthanol ne doit pas entraîner d'augmentation de la concentration sanguine en éthanol de plus de 0,125 g / l car, au-delà de cette concentration, des troubles des fonctions psychomotrices peuvent survenir.
- Si un médicament à base de plantes contient plus de 30 g d'éthanol, son emballage doit comporter un dispositif de « sécurité enfant ».
- Une information claire et aisément compréhensible sur la teneur en éthanol doit être fournie sur l'étiquette ou l'emballage du médicament.

β) La partie clinique

Le module 5 du dossier d'AMM ou d'enregistrement simplifié contient la documentation clinique, qui est purement bibliographique dans le cas des médicaments à base de plantes d'usage traditionnel et d'usage médical bien établi, comme nous l'avons précédemment explicité. Nous développerons ici essentiellement quelques spécificités des médicaments de phytothérapie en matière d'évaluation de l'efficacité clinique.

Parmi ces spécificités, nous aborderons à présent la notion de médicament ou de plante « **adaptogène** ». Le terme « adaptogène » – employé pour la première fois par N. V. LAZAREV en 1947 – qualifie les substances qui présentent la capacité de normaliser les fonctions physiologiques et de renforcer les organismes qui subissent diverses agressions et stress (au sens d' « état de menace de l'homéostasie » selon la définition de Hans SELYE) extérieurs.

Des propriétés adaptogènes sont ainsi attribuées à différents médicaments et préparations à base de plantes, notamment à base d'éléuthérocoque (ou « ginseng d'Europe ») *Eleutherococcus senticosus*, de ginseng de Chine *Panax ginseng*, de rhodiola *Rhodiola rosea* et de *Schisandra chinensis* (une liane arborescente chinoise). Lors de l'élaboration de la monographie communautaire de la racine d'éléuthérocoque *Eleutherococcus senticosus*, le HMPC s'est penché sur la notion générale d'adaptogénicité et a rédigé un *Reflection paper on the adaptogenic concept* qui a été adopté en 2008.

Les effets anti-stress de la racine d'éléuthérocoque ont été éprouvés chez l'animal par BRECKMAN en 1969, lequel a décrit les caractéristiques d'un médicament adaptogène :

- un adaptogène est atoxique pour celui qui le prend ;
- un adaptogène présente des propriétés pharmacologiques non spécifiques et agit en augmentant la résistance de l'organisme face à des agressions (micro)biologiques, chimiques ou physiques ;
- un adaptogène agit comme un régulateur conduisant ainsi à une action normalisatrice sur l'ensemble des systèmes de l'organisme ;
- l'effet de l'adaptogène est d'autant plus prononcé que les changements pathologiques survenus dans l'organisme sont profonds.

Il importe de distinguer les **adaptogènes** d'autres catégories de médicaments tels les toniques, les stimulants et les immunostimulants :

- un **tonique** est une substance, telle la vitamine C, qui après de multiples administrations, accroît le bien être général et la capacité de travail, et que l'on administre en cas d' « asthénie » (« état de faiblesse ou de manque de tonus », selon la définition donnée par BRECKMAN en 1969) ;
- un **stimulant** est une substance, telle la caféine, qui entraîne après une administration unique, une augmentation temporaire de la capacité de travail suivie d'une période de diminution de la capacité de travail, à la différence des adaptogènes, qui, quant à eux, entraînent une augmentation de la capacité de travail non suivie d'une diminution ;
- un **immunostimulant** est une substance, telle la racine d'échinacée *Echinacea sp. radix*, qui accroît la réponse de l'organisme face au stress causé par des agents infectieux (bactéries, virus, champignons inférieurs, parasites) alors qu'un adaptogène accroît la réponse de l'organisme sur l'ensemble des stress, qu'ils soient causés par des agents infectieux ou non infectieux. C'est ainsi que Panossian en 2005 définit les adaptogènes comme des composés qui augmentent la capacité de l'organisme à s'adapter aux facteurs environnementaux et lui évitent de subir les dommages liés à ces facteurs.

Force est de constater que le concept de correspondance entre une drogue et un symptôme ou une pathologie n'est pas applicable aux adaptogènes puisque ceux-ci possèdent un large spectre d'activité. Les adaptogènes sont ainsi utilisables aussi bien lorsqu'une maladie est déjà déclarée, afin d'en prévenir les complications et de renforcer l'état général de l'organisme, qu'à titre préventif, en cas de stress ou de fatigue par exemple.

Le mécanisme d'action des adaptogènes demeure à ce jour encore mal élucidé, bien que différentes hypothèses aient été émises à ce sujet :

- Effet sur la synthèse cellulaire d'acides nucléiques ?
- Effet direct sur la production de protéines ?
- Induction de la formation de glucose-6-phosphate ?
- Activité anti-oxydante / antiradicallaire de certains constituants ? Cette hypothèse semble peu plausible car d'autres antioxydants / antiradicaux libres connus tel le tocophérol sont dépourvus d'activité adaptogène !
- Effet sur des complexes immuno-neuroendocriniens ?

Quoi qu'il en soit, il demeure que les adaptogènes augmentent la qualité de vie en général, sont bénéfiques en cas de pathologies liées au stress ou induites par le stress (maladies psychosomatiques telles des ulcères de l'estomac, des troubles fonctionnels intestinaux, des migraines...) et en cas de pathologies chroniques. Un vaste domaine de conditions cliniques a fait l'objet d'études mais toujours sur un petit nombre de patients, d'où la nécessité de poursuivre les recherches sur les adaptogènes. En effet, le concept d'adaptogène n'est à l'heure actuelle pas encore accepté dans les dossiers d'AMM ; il est en revanche permis d'employer ce terme dans les dossiers d'enregistrement de l'usage traditionnel (enregistrement par procédure simplifiée).

- La notion d'adaptogénicité s'applique parfaitement à de nombreux remèdes issus de la médecine d'orientation anthroposophique qui sont destinés à soutenir un organe ou une fonction particulière de l'organisme, soit en le stimulant, soit en le freinant à l'inverse afin de rétablir l'équilibre : c'est le cas par exemple du Cardiodoron® (*Hyosciamus niger, herba – Onopordon, flos – Primula, flos*), de l'Hépatodoron® (*Fragaria vesca, folium – Vitis vinifera, folium*), du Choléodoron® (*Chelidonium majus, radix 1 DH – Curcuma xanthorrhizza, rhizoma 1 DH*) et du Digestodoron® (composition préparée à partir de trois espèces de fougères des genres et de trois espèces de saules : *Aspidium filix-mas, folium 1DH – Polypodium vulgare, folium 1DH – Scolopendrium officinale, folium 1DH – Salix alba, folium 1DH – Salix viminalis, folium 1DH – Salix vitellina, folium 1DH*) à visées respectivement cardio-circulatoire, hépatique, biliaire et digestive, du Somnidoron® (*Coffea tosta 20 DH – Stramonium 12 DH – Valeriana 3 DH*) et du Stressdoron® (*Avena sativa 3 DH – Ignatia amara 15 DH – Kalium phosphoricum 6 DH – Aurum metallicum 10 DH*) – destinés à rétablir les cycles de sommeil et à lutter contre le stress, ainsi que du Gencydo®, (*Succus citri 1 DH – Succus cydoniae 1 DH*), un médicament anthroposophique traditionnellement utilisé contre le rhume des foins qui vise à rétablir l'équilibre du système immunitaire, présenté sous forme de spray nasal, de collyre ou d'ampoules injectables⁴⁹.

Une autre particularité propre au domaine de la phytothérapie est d'associer souvent plusieurs drogues végétales ou préparations à base de plantes au sein d'un même médicament, sous forme de combinaisons fixes. Cela a conduit le HMPC à élaborer un document intitulé *Clinical assessment of fixed combinations of herbal substances / herbal preparations* qui fut adopté en 2006.

Le recours à ces combinaisons fixes de substances végétales et / ou de préparations à base de plantes présente l'avantage de pouvoir augmenter le ratio bénéfice / risque grâce à une addition voire souvent une potentialisation des effets thérapeutiques des substances actives ou grâce à la réduction voire à l'annulation par une substance d'un effet indésirable provoqué par une autre substance. Cela permet en outre de simplifier la thérapie ce qui augmente la compliance (= l'observance) du patient. Par contre, ces combinaisons fixes peuvent parfois ne pas être tout à fait adaptées aux besoins individuels de chaque patient. Par ailleurs, il peut arriver également que des effets indésirables propres à chaque substance s'additionnent. S'il y a des raisons de suspecter qu'une combinaison fixe de substances végétales ou de préparations à base de plantes d'usage traditionnel ou d'usage bien établi produit davantage d'effets secondaires que les mêmes substances ou préparations prises séparément, il faut alors prouver le contraire par des études cliniques (études épidémiologiques ou données de pharmacovigilance).

Au cours de la rencontre de mai 2012 du groupe de travail sur les monographies et listes de plantes communautaires, la question de l'utilisation de monographies communautaires individuelles de plantes dans le cas d'une combinaison, a été abordée. Il est résulté de la discussion des différentes parties concernées que l'addition des différentes monographies individuelles n'était pas forcément transposable à l'étude d'une combinaison, dans la mesure où des effets de synergie, ou au contraire d'antagonismes, entre plusieurs drogues végétales peuvent intervenir. Il est donc appelé à la plus grande prudence et l'étude de la combinaison elle-même est vivement recommandée.

En matière d'essais cliniques de médicaments à base de plantes, les données relatives à certaines populations particulières comme les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes ou encore les personnes âgées font bien souvent défaut. Il en résulte ainsi des recommandations d'usage « pas avant 6 ans », « pas avant 12 ans » voire « pas avant 18 ans » ou bien « ne pas utiliser chez la femme enceinte et allaitante ». Pour pallier à ces carences notamment dans le domaine pédiatrique, le comité pédiatrique de l'EMA suggère aux industriels de mener des essais cliniques sur des populations pédiatriques.

III) Avantages et inconvénients de la nouvelle législation

L'entrée en vigueur de la directive 2004/24/CE en date du 30 avril 2011 a réactivé de nombreux débats sur l'avenir de la médecine traditionnelle et déclenché beaucoup d'inquiétude parmi les adeptes de plantes médicinales, à tel point que des centaines de milliers de citoyens européens ont signé des pétitions contre cette directive, par peur de voir les plantes médicinales disparaître de leurs armoires et jardins. Les auteurs de ces pétitions affirmèrent que selon cette directive, les patients n'auraient plus le droit de se soigner avec des plantes médicinales réputées et éprouvées depuis des siècles, et dont l'usage deviendrait illégal !

Mais la nouvelle directive instaure en réalité, pour les médicaments traditionnels à base de plantes, une procédure d'enregistrement plus simple que celle prévue pour les autres médicaments – procédure simplifiée que justifie l'ancienneté de l'usage des médicaments traditionnels à base de plantes. De plus, des garanties sérieuses quant à la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces médicaments sont apportées. Il convient donc à présent de démontrer que cette directive vise à assurer aux Européens un haut niveau de protection de la santé publique, en leur donnant accès aux médicaments de leur choix, sûrs, efficaces et de qualité pharmaceutique constante.

1) Protection de la santé publique

La directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain vise avant tout à protéger la santé publique en imposant que tout médicament soit soumis à une procédure d'autorisation de mise sur le marché, destinée à prouver sa qualité pharmaceutique, son efficacité clinique et sa sécurité d'emploi.

La directive 2004/24/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, a permis toutefois de prendre en compte l'usage traditionnel et l'usage médical bien établi de certains médicaments à base de plantes en instaurant des procédures d'enregistrement simplifié et d'AMM allégée, moins contraignantes que la procédure d'AMM requise pour les médicaments allopathiques chimiques. Cependant, en dépit de ces assouplissements, des difficultés perdurent pour les demandeurs :

- montant trop élevé des coûts d'enregistrement, surtout pour les industriels qui ont une large gamme de médicaments de phytothérapie à enregistrer
- délais d'attente bien souvent trop longs entre le dépôt du dossier et l'ampliation, ce qui conduira dans bien des cas au dépassement de la date butoir du 30 avril 2011
- inadaptation des dispositions législatives aux plantes étrangères à l'Union Européenne (plantes issues des médecines traditionnelles chinoises, indiennes ou ayurvédiques par exemple) qui oblige à recourir, pour ces dernières, à l'AMM standard, avec toutes les études toxicologiques et cliniques que cela implique, ou bien le plus souvent à renoncer tout simplement à les inclure dans la catégorie des médicaments et à les assimiler à des compléments alimentaires à base de plantes.

C'est pourquoi certaines associations de patients (comme l'APMA= Association des patients de la médecine d'orientation anthroposophique) demandent que des amendements soient votés, visant à réduire les coûts d'enregistrement, à reporter la date du 30 avril 2011 et à soumettre les médicaments à bases de plantes d'origine étrangère à l'Union Européenne à des procédures d'enregistrement simplifiées.

Du fait d'un grand flou administratif relativement à l'entrée en vigueur de la directive 2004/24/CE, des pétitions mentionnant une prétendue « interdiction de plantes médicinales » et demandant le retrait de cette directive, font l'objet d'une diffusion de la part d'associations aux positions écologistes et anti-européennes extrémistes, alors que l'objet principal de la législation est d'autoriser des médicaments de phytothérapie sûrs et efficaces, dans un souci permanent de protection du patient-consommateur. Il apparaît plutôt légitime que des médicaments à base de plantes non utilisées jusqu'à présent en Europe telles des plantes chinoises, indiennes, africaines ou américaines, fassent l'objet d'études cliniques et toxicologiques plus approfondies, afin de supprimer ou du moins de diminuer les risques de survenue d'effets indésirables graves, d'interactions avec d'autres médicaments, de mésusages ou de confusions / falsifications avec d'autres plantes ressemblantes.

C'est toujours dans un souci de protection de la santé publique que sont réglées les affaires de contentieux relatives à la qualification ou non de « médicaments » de certains produits à base de plantes ou d'huiles essentielles. C'est ainsi que, en France, la Cour de cassation a décidé que les plantes conditionnées en gélules, après micronisation et nébulisation, constituaient des médicaments et n'étaient pas des plantes vendues « en l'état ».

Il convient de citer à cet égard l'exemple de l'affaire des gélules Fenioux : il s'agit de gélules figurant dans un catalogue de vente avec mention de leurs vertus thérapeutiques. La Cour d'appel de Bourges a ainsi statué à propos de ces gélules litigieuses : afin de déclarer le dirigeant de la société et exploitant personnel du laboratoire (qui n'avait pas la qualité de pharmacien) coupable de délit d'exercice illégal de la pharmacie en raison de la commercialisation de ginkgo biloba, d'aubépine, de valériane, d'harpagophyton, d'orthosiphon et de bourgeons de pin, les juges du second degré ont relevé que ces produits – qui sont extraits de plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée – présentent, selon l'expert désigné par le juge d'instruction, des propriétés préventives et curatives à l'égard des maladies humaines⁵⁰. Ces mêmes juges ajoutent – en réponse à l'exception d'incompatibilité de la législation nationale sur les plantes médicinales avec l'article 30 (devenu 28) du traité de la Communauté Européenne, soulevée par le prévenu, – qu'en l'état des propriétés pharmacologiques définies par l'expert spécialiste de ces produits, le monopole de vente des pharmaciens est justifié par l'intérêt général de la protection de la santé publique, en application de l'article 36 (devenu 30) dudit traité.

Un autre exemple de contentieux illustre concerne des gélules à base de poudre d'ail *Allium sativum*. L'ail est en effet utilisé comme aliment et / ou condiment (épice) dans le monde entier, mais il présente également des propriétés thérapeutiques : effets hypolipémiant et anti-oxydant notamment qui sont mis à profit dans la prévention des affections cardiovasculaires et cancéreuses⁵¹.

De nombreux contentieux surviennent également dans certaines boutiques revendiquant une activité d'herboristerie sans en remplir les conditions légales et vendant au public des produits présentant des risques sanitaires non négligeables. C'est ainsi que le 8 avril 2011, le tribunal correctionnel de Paris a condamné la gérante d'une herboristerie chinoise à une amende ainsi qu'à six mois d'emprisonnement avec sursis, pour exercice illégal de la pharmacie. Il lui fut en effet reproché, dans cette affaire, la commercialisation de médicaments chinois à base de plantes faisant l'objet d'alertes sanitaires, telles que l'éphédra, ainsi que de substances vénéneuses et de matières d'origine animale. Plus de 30 000 médicaments ont été saisis dans cette boutique. Parallèlement, un particulier avait fait citer les prévenus du chef de blessure involontaire, en alléguant avoir été victime d'une hépatite ayant entraîné un coma, après avoir consommé des médicaments à base de plantes achetés dans cette même boutique. Le tribunal correctionnel a toutefois relaxé les prévenus sur ce point, au motif que le plaignant n'a pu apporter la preuve formelle que les produits qui avaient causé son hépatite étaient bien ceux achetés chez eux⁵².

Dès 2009, un pharmacien inspecteur en chef de santé publique – actuellement en poste au Service national des douanes judiciaires – soulignait que le phénomène des pharmacies clandestines concernait aujourd'hui quasiment tous les pays occidentaux. Il est intervenu dans le cadre de procès de plusieurs herboristeries chinoises, dont l'un des responsables avait été condamné à de la prison ferme.

En février 2010, les cours d'appel d'Orléans et de Lyon ont rendu trois arrêts importants et ont ainsi retenu la qualification de médicaments par présentation et par fonction pour des produits à base de plantes médicinales commercialisés sous formes de gélules ou sous d'autres formes galéniques.

En effet, la cour d'appel d'Orléans a rendu un arrêt le 2 février 2010 dans une affaire relative à la vente au public de gélules à base de plantes médicinales, soit libéralisées, soit relevant au contraire du monopole pharmaceutique. L'instance judiciaire susmentionnée a retenu, pour ces produits, la qualification de médicaments tant par présentation que par fonction. Et suite à l'action civile, le prévenu a été condamné à verser des dommages et intérêts au Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP).

De la même façon, la cour d'appel de Lyon a rendu deux arrêts le 18 février 2010. Dans chacune des deux affaires en question, la qualification de médicament a été retenue et chacun des deux prévenus a dû également verser des dommages et intérêts au CNOP. La cour a par ailleurs ordonné la publication de ces décisions de justice dans *Le Quotidien du pharmacien*, dans la revue *UFC Que choisir* ainsi que dans le journal *Le Figaro*. Il convient de noter en outre que deux de ces trois arrêts préalablement cités ont fait l'objet de pourvois en cassation⁵³.

Ces décisions des différentes cours d'appel ont été motivées par les principes de définition légale du médicament :

- **médicament par présentation** : les cours d'appel ont procédé à une interprétation extensive de cette définition, en tenant compte du caractère explicite (mention d'états pathologiques mais sous des expressions déguisées) et implicite (faisceau d'indices concordants permettant de penser que la présentation conforte le consommateur dans l'idée qu'il achète un médicament : forme galénique, mode d'emploi suggérant une posologie, emploi de termes scientifiques...) de la présentation des produits ;
- **médicament par fonction** : pour déterminer si un produit répond à cette définition du médicament, les cours d'appel se prononcent au cas par cas, en prenant en compte l'ensemble des caractéristiques du produit, notamment sa composition, ses propriétés pharmacologiques, métaboliques, immunologiques, établies en l'état actuel de la connaissance scientifique, ainsi que ses modalités d'emploi, l'ampleur de sa diffusion, la connaissance qu'en ont les patients-consommateurs et les risques sanitaires éventuels que peut leur faire courir l'utilisation du produit ;
- **cumul de qualification – règle « supplétoire »** : en cas de doute, c'est la qualification de médicament qui l'emporte toujours, conformément à la directive 2004/27/CE qui introduit à l'article 2, paragraphe 2 de la directive 2001/83/CE une nouvelle règle concernant le champ d'application du Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ; selon cette règle dite « supplétoire », « *en cas de doute, lorsqu'un produit, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, est susceptible de répondre à la fois à la définition d'un médicament et à la définition d'un produit régi par une autre législation communautaire, les dispositions de la présente directive s'appliquent* ».

Au niveau européen, la Cour de Justice des Communautés européennes (CJCE) a également eu l'occasion d'intervenir, à de nombreuses reprises, pour préciser la définition du médicament. Elle a notamment affirmé que, dans un souci de protection de la santé publique, la définition du médicament devait être interprétée de façon large : « *la définition donnée à l'article premier [de la directive 65/65/CEE] ne peut pas recevoir une interprétation restrictive* » (arrêt « Tissier »). De plus, dans l'arrêt « Delattre », la Cour a précisé que la définition du médicament était double – par présentation et par fonction – et qu'un produit était qualifié de médicament s'il répondait à l'une ou à l'autre de ces définitions, qui sont ainsi alternatives.

* La définition du médicament par présentation

L'extension de la définition du **médicament par présentation** s'est caractérisée par une conception large de la présentation : celle-ci peut se faire par le biais de l'étiquetage et / ou de la notice fournie avec le produit, mais également via une annonce séparée diffusée dans un journal ou un prospectus. De la même façon, l'affirmation selon laquelle le produit n'est pas un médicament ne peut suffire à en exclure la qualification, et certaines juridictions ont même estimé qu'une simple présentation orale des propriétés thérapeutiques pouvait suffire à qualifier un produit de médicament. Le juge communautaire a même été plus loin en considérant la présentation implicite du produit, comme par exemple dans l'arrêt « Van Bennekom ». La CJCE y indique en effet qu'il convient de considérer qu'un produit est présenté comme possédant des propriétés préventives ou curatives « *non seulement lorsqu'il est décrit ou recommandé expressément comme tel, éventuellement au moyen d'étiquettes, de notices ou d'une présentation orale, mais également lorsqu'il apparaît, de manière même implicite, mais certaine, aux yeux d'un consommateur moyennement avisé, que ledit produit devrait avoir un tel effet* ». La présentation implicite recouvre différents éléments tels la forme galénique, la mention d'une posologie, d'un mode d'utilisation, la présence de logos ou de marques à connotation pharmaceutique ou le recours à un vocabulaire médical ou pharmaceutique. Dans l'arrêt « Delattre » précité, la CJCE a même estimé que tout produit dont la forme et le conditionnement font « *suffisamment ressembler à un médicament* » était un médicament par présentation. En outre, des témoignages de médecins en faveur de l'utilisation du produit peuvent également constituer un indice dans cette qualification.

Cette extension de la notion de présentation s'est accompagnée d'une conception élargie de la maladie : c'est ainsi que des affections bénignes telles la couperose, la cellulite, les taches de rousseur, les cors, les durillons, les verrues ou encore l'insuffisance mammaire ont été considérées comme des maladies. Tout comme la CJCE, la Cour de cassation a systématiquement suivi cette interprétation large de la notion de maladie en refusant catégoriquement d'établir une distinction entre pathologies graves et bénignes.

De l'extension corrélatrice des notions de présentation et de maladie il a résulté un élargissement de la notion de médicament par présentation qui a motivé de nombreuses décisions consistant à qualifier divers produits de médicaments.

Selon une jurisprudence constante, la notion de présentation d'un produit doit être interprétée de façon extensive. La directive 2001/83/CE vise à inclure non seulement les médicaments qui ont un effet thérapeutique ou médical véritable, mais également les produits qui ne seraient pas suffisamment efficaces, ou qui n'exerceraient pas l'effet que les patients seraient en droit d'attendre eu égard à leur présentation. Ladite directive tend ainsi à préserver les consommateurs non seulement des médicaments nocifs ou toxiques en tant que tels, mais aussi de divers produits qui seraient utilisés à la place des remèdes d'efficacité reconnue et éprouvée. Dans ce contexte, il y a lieu de considérer qu'un produit est « *présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives* » au sens de la directive 2001/83/CE lorsqu'il est décrit ou recommandé expressément comme tel, éventuellement au moyen d'étiquettes, de notices ou d'une présentation orale.

Un produit est également présenté comme étant un médicament dès lors qu'il apparaît, de manière même implicite mais certaine, aux yeux d'un patient moyennement avisé, que ledit produit devrait – eu égard à sa présentation – posséder les propriétés thérapeutiques revendiquées. La forme donnée à un produit pourrait inspirer une confiance particulière évoquant celle qu'inspirent habituellement les médicaments, compte tenu des garanties inhérentes à leurs conditions de fabrication et aux contrôles pratiqués sur eux. L'examen de la

forme du produit concerne également son conditionnement extérieur, qui peut le faire ressembler à un médicament et constituer ainsi un indice sérieux en faveur de sa qualification de médicament par présentation.

Cependant, la forme extérieure donnée à un produit ne saurait – bien qu'elle constitue un indice sérieux de l'intention du vendeur ou du fabricant de le commercialiser en tant que médicament – constituer un indice exclusif et déterminant, sous peine d'englober de nombreux produits alimentaires traditionnellement présentés sous des formes analogues à celles de médicaments. A titre d'exemple, la présentation sous forme de gélule n'est pas spécifique aux médicaments⁵⁴. Un grand nombre de compléments alimentaires sont en effet présentés sous cette forme afin de permettre une prise plus facile pour les consommateurs. A cet égard, il convient de relever que la directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires, fait expressément référence, parmi les critères utilisés pour définir la notion de complément alimentaire, à la présentation sous forme de gélule. Par conséquent, cet indice, à lui seul, ne saurait suffire à conférer au produit en question la qualité de médicament par présentation au sens de la directive.

* La définition du médicament par fonction

Les notions de restauration, de correction ou de modification des fonctions organiques sont à rattacher à la notion de **médicament par fonction**, conformément à la définition du médicament par fonction donnée à l'article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique. Il convient de préciser que cette notion a été introduite en 1967 afin de régir le domaine particulier des contraceptifs hormonaux (oestro-progestatifs), mais que dans la pratique, elle a été mise à profit pour élargir encore la définition générale du médicament. Cette dernière utilisation trouve son origine dans deux arrêts de la CJCE de 1991 : les arrêts « Upjohn » et « Monteil et Samani » qui ont posé qu'« *est un médicament par fonction tout produit administré en vue de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques, même s'il ne possède pas de propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines* ». L'emploi de la locution « *en vue de* » a entraîné un basculement de la notion de médicament par fonction du domaine de la preuve objective, reposant sur la démonstration scientifique de propriétés pharmacologiques, au domaine de la preuve subjective.

L'article premier du Titre I de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain donne une nouvelle définition encore plus large du médicament : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines* » (**médicament par présentation**) et « *toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier les fonctions physiologiques chez l'homme* » (**médicament par fonction**). La notion de « *fonctions physiologiques* » semble encore plus large que la mention précédente de « *fonctions organiques* ».

Un projet de révision de cette définition du médicament suggère d'en modifier la seconde partie, qui serait alors formulée ainsi : « *toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques* ». La notion d'administration serait abandonnée au profit de celle d'utilisation, beaucoup plus large : en effet, certains produits de diagnostic (bandelettes de mesures de la glycémie, bandelettes urinaires de recherche d'albumine ou de leucocytes, tests de grossesse...) sont utilisés sans être administrés, à la différence de produits de contrastes iodés ou barytés qui sont respectivement injectés et ingérés oralement.

Pour décider de la qualification d'un produit de médicament par fonction, la jurisprudence a établi que les autorités nationales agissant sous le contrôle d'un juge doivent se prononcer au cas par cas et qu'il convient de tenir compte – en dehors des effets pharmacologiques du produit – de ses modalités d'emploi, de l'ampleur de sa diffusion, de la connaissance qu'en ont les patients-consommateurs et des risques que son utilisation fait courir.

Les propriétés pharmacologiques d'un produit constituent le facteur principal à apprécier si l'on veut déterminer si ce produit peut, au sens de la directive 2001/83/CE, « *être administré à l'Homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'Homme* ». Cette définition est suffisamment large pour permettre d'inclure parmi les médicaments des produits qui, s'ils sont de nature à avoir une incidence sur les fonctions physiologiques, ont en réalité un autre objectif : c'est le cas des contraceptifs oestro-progestatifs. Ce critère ne doit pas cependant conduire à qualifier de médicament par fonction des substances qui, tout en ayant une influence sur le corps humain, n'ont pas d'effet significatif sur le métabolisme⁵⁵.

Contrairement à la notion de médicament par présentation, dont l'interprétation extensive vise à préserver les consommateurs des produits qui n'auraient pas l'efficacité qu'ils seraient en droit d'attendre, celle de médicament par fonction fait l'objet d'une interprétation restrictive afin de n'englober que les produits dont les propriétés pharmacologiques ont été scientifiquement validées et qui sont ainsi réellement destinés à « *établir un diagnostic médical ou à restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques* ».

Il convient de préciser toutefois que l'effet physiologique n'est pas spécifique aux médicaments, puisqu'il fait également partie des critères utilisés pour la définition du complément alimentaire. Dans ces conditions, et afin que soit préservé l'effet utile de ce critère, il n'est pas suffisant, pour la Cour de Justice, qu'un produit présente des propriétés bénéfiques pour la santé en général, mais il faut qu'il ait véritablement pour fonction de prévenir ou de guérir une maladie.

Cette affirmation est d'autant plus pertinente dans le cas de produits généralement reconnus comme denrées alimentaires, et qui peuvent en outre être utilisés à des fins thérapeutiques. Cette circonstance ne saurait toutefois suffire à leur conférer la qualité de médicament. Dans ces conditions, un produit dont l'incidence sur les fonctions physiologiques ne dépasse pas les effets qu'une denrée alimentaire consommée en quantités raisonnables peut avoir sur ces fonctions, n'a pas d'effet significatif sur le métabolisme : cf. arrêt CJCE du 19 juin 2008, affaire n° C-140/07 (affaire des gélules de riz rouge fermenté), « *Un produit ne peut être considéré comme un médicament par fonction, au sens de la directive 2001/83/CE modifiée (article 1er, point 2 sous b) que lorsqu'il est de nature, compte tenu de son dosage et dans des conditions d'utilisation normales, de modifier notablement des fonctions physiologiques chez l'homme, en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique scientifiquement constatées* ». Dans cette affaire Hecht-Pharma / Gewerbeaufsichtsamt Lüneburg, la CJCE avait eu à se prononcer sur la qualification de gélules préparées à partir de riz rouge fermenté contenant de la monocoline K – substance chimique proche de la lovastine qui est utilisée comme hypocholestérolémiant. Les autorités et juridictions nationales allemandes avaient refusé d'autoriser la commercialisation de ce produit au motif qu'il s'agissait d'un médicament et non d'un complément alimentaire, et qu'il devait par conséquent faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. La CJCE conclut aisément que la préparation à base de poudre de riz rouge fermenté ne répond pas à la définition du médicament par présentation, puisque la présentation sous forme de gélules ne peut constituer un indice exclusif et déterminant. Et le fait que l'emballage mentionne un dosage et une posologie journalière recommandée n'entraîne pas *ipso facto* la qualification de médicament par présentation car des plafonds peuvent être fixés même pour des denrées alimentaires. La CJCE vérifie alors dans un second temps que la préparation en question ne constitue pas un médicament par fonction. Pour le gouvernement allemand et l'office de protection des consommateurs et de sécurité alimentaire du *Land* de Basse-Saxe, cette préparation à base de riz rouge constitue un médicament par fonction puisqu'elle contient de la monocoline K qui n'est pas un aliment mais un agent thérapeutique ayant des propriétés pharmacologiques. Ce composant est susceptible, à une certaine dose, d'entraîner des modifications physiologiques ; cependant son dosage dans le produit incriminé reste, dans les conditions normales d'utilisation, inférieur à la dose minimale considérée comme efficace. La consommation de la préparation en question aux doses recommandées aboutirait en effet à l'absorption quotidienne de 1,33 à 4 mg de monocoline K tandis que la dose minimale efficace de lovastine est de 10 à 80 mg. La CJCE a donc repris cet argument et a énoncé que hormis le cas des substances ou compositions destinées à établir un diagnostic médical, un produit ne peut pas être considéré comme un médicament par fonction lorsque, compte tenu de sa composition – y compris son dosage en substances actives – et dans des conditions

normales d'emploi, il n'est pas apte à restaurer, corriger ou modifier de manière significative des fonctions physiologiques chez l'homme. Car les propriétés pharmacologiques d'un produit « *ne doivent pas conduire à qualifier de médicament par fonction des substances qui, tout en ayant une influence sur le corps humain, n'ont pas d'effet significatif sur le métabolisme et ne modifient dès lors pas les conditions de son fonctionnement* ». Et la distinction que fait la juridiction du renvoi dans cette affaire, entre l'aptitude à exercer une action pharmacologique et l'aptitude à modifier des fonctions physiologiques est sans pertinence pour la qualification d'un produit en tant que médicament par fonction. En effet, le critère de l'effet physiologique n'est pas propre au médicament et fait également partie des critères de qualification du complément alimentaire. Ainsi, le produit qui présente des propriétés bénéfiques pour la santé mais qui ne procure aucun « *effet significatif* » sur le métabolisme, ne répond pas aux critères spécifiques de qualification du médicament. La Cour reste cependant très évasive sur l'interprétation de la notion d' « *effet significatif* ». C'est ainsi que les gélules à base de poudre de riz rouge fermenté n'ont pas été qualifiées de médicament par fonction⁵⁶.

* La règle supplétoire

La directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain a introduit à l'article 2, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, une nouvelle règle concernant le champ d'application de la législation sur les médicaments. Il s'agit de la règle dite « *supplétoire* » selon laquelle « *en cas de doute, lorsqu'un produit, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament et à la définition d'un produit régi par une autre législation communautaire, les dispositions de la présente directive s'appliquent* ». La directive 2004/27/CE vise ainsi à fixer dans un texte législatif la primauté, reconnue par la jurisprudence de la Cour, de la législation des médicaments par rapport à celle des aliments, des compléments alimentaires ou des cosmétiques. La législation des médicaments constitue dans cette mesure une *lex specialis* par rapport aux autres législations existantes.

L'application de la législation des médicaments, plus rigoureuse, aux produits qui ne peuvent être classés avec certitude, prend clairement en compte l'objectif de protection de la santé publique poursuivi par la directive 2001/83/CE.

Selon la Cour, l'application de la règle supplétoire est d'interprétation stricte. Elle doit reposer sur les critères visés dans la directive, notamment en ce qui concerne la preuve de l'action pharmacologique du produit – fondée sur des informations et évaluations scientifiques disponibles. Cette règle ne s'applique donc pas à un produit dont la qualité de médicament par fonction n'aurait pas été scientifiquement établie sans toutefois pouvoir être exclue, en raison, par exemple, d'un manque de connaissances scientifiques des autorités. Elle suppose au préalable que les critères pour répondre à la définition du médicament soient bien remplis et que le doute ne naisse que du fait d'un rattachement supplémentaire à une autre catégorie de produit (complément alimentaire, cosmétique).

Tous ces développements montrent cependant qu'une interprétation et une application trop extensives de la définition du médicament, car insuffisamment fondée sur des connaissances scientifiques, présenterait trois inconvénients :

- premièrement, la définition perdrait son caractère distinctif en s'appliquant à des produits qui, de par leurs qualités et leurs effets, ne devraient pas en relever, ce qui nuirait à l'objectif de protection de la santé publique plutôt que de le servir ;
- deuxièmement, les réglementations communautaires spécifiques à certaines catégories de produits (aliments, compléments alimentaires, cosmétiques), qui comportent des dispositions adaptées aux risques particuliers que présentent ces produits, perdraient leur raison d'être ;
- troisièmement, une extension du champ d'application de la directive 2001/83/CE à des produits avec lesquels elle n'a aucun rapport, nuirait à la libre circulation des marchandises. C'est cet argument qu'a utilisé la CJCE dans l'affaire des gélules de riz rouge fermenté (affaire n°C-140/07) : selon elle en effet, « *classer une préparation de riz rouge fermenté comme médicament entraînerait une entrave à la libre circulation des marchandises sans commune mesure avec l'objectif poursuivi de protection sanitaire. Plus précisément, la décision du gouvernement allemand de soumettre la préparation de riz rouge à une AMM constituerait une restriction quantitative à l'importation, interdite par l'article 36 TFUE, c'est-à-dire une mesure susceptible d'entraver directement ou indirectement, actuellement ou potentiellement, le commerce intracommunautaire* ».

2) Harmonisation européenne, libre circulation des médicaments et respect du libre choix thérapeutique des patients

L'harmonisation européenne des législations pharmaceutiques constitue la conséquence logique de la communautarisation de l'enregistrement spécial des médicaments traditionnels à base de plantes. La directive 2004/24/CE précise en effet que « *afin de promouvoir l'harmonisation, les États membres devraient reconnaître les enregistrements des médicaments traditionnels à base de plantes délivrés par un autre État membre sur la base des monographies communautaires de plantes médicinales* ». Il convient de noter cependant que l'enregistrement prévu ici est uniquement national et non communautaire. La reconnaissance mutuelle des enregistrements est une simple recommandation émanant des autorités européennes.

La directive 2004/24/CE mentionne dans son préambule au point 3 que « *les disparités actuelles entre les dispositions des États membres peuvent entraver le commerce des médicaments traditionnels dans la communauté et entraîner une discrimination et des distorsions de concurrence entre les fabricants de ces médicaments* ». En effet, concernant les médicaments traditionnels à base de plantes, les différences liées aux législations nationales favoriseraient le cloisonnement d'un marché déjà très sectorisé, portant finalement atteinte à la santé publique du fait de la disparition « programmée » de ces produits et conduiraient à des restrictions de choix pour le citoyen européen – les fabricants ne parvenant pas à rentabiliser leurs investissements du fait de l'étroitesse du marché. Tandis que la directive précitée – par l'ouverture du marché qu'elle permet – améliore considérablement la circulation des médicaments traditionnels à base de plantes et permet un choix plus important pour les utilisateurs.

Au-delà d'un souci de protection de la santé publique, la réglementation des médicaments à base de plantes permet ainsi d'offrir un vaste choix thérapeutique au patient-consommateur en lui donnant la possibilité de se soigner aussi par la phytothérapie grâce à des médicaments efficaces, sûrs et de qualité contrôlée.

Deux résolutions européennes, votées par le Parlement et le Conseil de l'Europe demandent la prise en compte des médecines alternatives et complémentaires parmi lesquelles figurent notamment l'homéopathie, la phytothérapie et la médecine anthroposophique :

- **La résolution A4-758/97** du Parlement Européen sur le statut des médecines non conventionnelles (29/05/97).

- **La résolution n° 1206** du Conseil de l'Europe, intitulée « Une approche européenne des médecines non conventionnelles » (04/11/99), qui demande aux États membres d'intégrer ces médecines à leurs systèmes de santé⁵⁷.

Dans la synthèse des « Consultations Européennes des Citoyens » de mars 2009 est exprimé le vœu que les médecines alternatives aient leur place à côté de la médecine allopathique dans les systèmes de santé européens. Ces « Consultations Européennes des Citoyens » visent à rapprocher les citoyens des autorités décisionnaires. Ces médecines sont désormais intégrées au programme de recherche européen.

3) Préservation des ressources végétales et des droits de propriété intellectuelle

L'essor des médicaments ou compléments alimentaires à base de plantes conduit à une utilisation accrue des matières premières végétales. Le marché des plantes médicinales ne cessant de progresser en Europe et dans le monde, la récolte des espèces sauvages pour l'industrie pharmaceutique ou pour l'herboristerie risque de menacer certaines espèces de disparition. L'étape de « filtrage » que constitue la demande d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament à base de plantes permet également de s'assurer que la plante est récoltée de façon à préserver durablement l'espèce à laquelle elle appartient et le biotope d'où elle provient.

* La préservation de la biodiversité végétale

Le fonds mondial pour la nature ou *World Wildlife Fund* (WWF) a identifié de nombreuses espèces européennes menacées d'extinction, parmi lesquelles figurent l'adonis de printemps *Adonis vernalis*, la busserole *Arctostaphylos uva-ursi*, l'arnica des montagnes *Arnica montana*, le lichen d'Islande *Cetraria islandica*, le rossolis à feuilles rondes *Drosera rotundifolia*, le perce-neige *Galanthus nivalis*, la gentiane jaune *Gentiana lutea*, le narcisse *Narcissus pseudonarcissus* ainsi que des espèces d'autres continents que l'on utilise en Europe comme la réglisse *Glycyrrhiza glabra* et l'harpagophyton (ou « griffes du diable ») *Harpagophytum procumbens*.

Certains laboratoires mènent des actions de préservation de la biodiversité végétale en promouvant la récolte responsable ou la culture durable d'espèces à utilisation pharmaceutique. C'est ainsi que Weleda a mis en place un plan de sauvegarde de l'arnica des montagnes dans les Hautes-Chaumes (Sud des Vosges), puis dans les Carpates en Roumanie, afin de diversifier ses sources d'approvisionnement. Ce nouveau projet de récolte de l'arnica dans les monts Apuseni en Roumanie bénéficie du soutien du WWF et de l'Université de Fribourg (Allemagne). De la même façon, Weleda a instauré des programmes de développement durable en partenariat avec des pays d'Amérique Centrale et du Sud : soutien à la production d'huile de sésame biologique au Mexique, à la récolte de cévadille au Venezuela et de ratanhia au Pérou⁵⁸.

Face à ces menaces d'appauvrissement des biotopes et de disparition d'espèces, des dispositions réglementaires visant à les préserver ont été prises. La Convention de Washington de 1974 a ainsi permis l'élaboration de la Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction (CITES) qui comporte en annexes trois listes de plantes à protéger :

- annexe 1 – espèces menacées d'extinction
- annexe 2 – espèces dont le commerce doit être réglementé pour éviter une exploitation incompatible avec leur survie
- annexe 3 – espèces protégées dans un pays donné, ayant demandé aux autres parties de la CITES leur assistance pour en contrôler le commerce.

Puis dans les années 1980, plusieurs organisations internationales comme l'Union internationale pour la conservation de la nature (UICN), le Programme des Nations unies pour l'environnement (PNUE), l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (*Food and Alimentation Organization / FAO*), le Fonds mondial pour la nature (*World Wildlife Fund / WWF*) et l'Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture (*United Nations Education Science and Culture Organization /*

UNESCO) ont amorcé une réflexion sur la préservation de la diversité génétique et l'utilisation durable des ressources biologiques. Leurs travaux conjoints ont donné lieu à l'adoption, lors du Sommet de la Terre de Rio en 1992, de la Convention sur la diversité biologique (CDB) – convention couvrant l'ensemble des traités antérieurs liés à la conservation d'espèces et d'écosystèmes et tentant d'apporter des réponses adéquates aux préoccupations écologiques et économiques. La CDB consacre l'abandon de la notion de patrimoine mondial de l'humanité au profit de la reconnaissance de la souveraineté des États sur leurs ressources génétiques – États auxquels elle confie la responsabilité de la gestion et de la conservation de ces ressources. Par ailleurs, la CDB insiste sur l'importance de la reconnaissance des droits de propriété intellectuelle des industries du vivant (sous la forme d'octroi de brevets) d'une part, et du respect des droits des populations locales autochtones sur leurs ressources et leurs savoirs d'autre part. La CDB encourage ainsi une politique contractuelle d'accès à la biodiversité qui vise à promouvoir l'exploitation de la diversité biologique et des connaissances autochtones et à découvrir des ressources présentant une valeur commerciale. Des contrats de droit privé établis entre industriels du vivant (entreprises pharmaceutiques, cosmétiques et agro-alimentaires) et communautés locales visent à financer la conservation et à rémunérer, d'une manière juste et équitable, ces communautés indigènes détentrices de ressources et / ou de savoirs potentiellement intéressants pour l'industriel.

Puis, les conférences de Buenos Aires (1996) et de La Haye (2000) ont relégué au second plan les thèmes de la conservation et de l'utilisation durable de la biodiversité pour traiter essentiellement de la question du « *partage juste et équitable des avantages découlant de l'exploitation des ressources génétiques* ».

Si le droit de la propriété intellectuelle s'est organisé pour reconnaître aux inventeurs leur mérite et favoriser l'innovation – en ce qui concerne le domaine pharmaceutique – par les systèmes classiques de protection (i. e. brevet, marque, appellation d'origine), force est de constater que la valorisation des savoirs traditionnels en revanche, s'adapte très mal à ces mécanismes internationaux. D'où l'ardente nécessité de développer des idées originales et novatrices pour protéger de tels savoirs.

*** La notion de savoirs traditionnels**

La notion de « savoirs traditionnels » désigne un ensemble de connaissances liées à la culture d'une communauté. Les savoirs traditionnels peuvent être classés en deux catégories : ceux liés au folklore et ceux relatifs aux ressources génétiques, dont font partie les savoirs concernant la pharmacopée traditionnelle, qui nous intéressent plus particulièrement.

L'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) distingue deux acceptions du terme, une plus large et une plus stricte :

« Au sens large, les savoirs traditionnels désignent tant les idées que la forme d'expression de ces idées qui ont été élaborées par des communautés autochtones et locales de manière traditionnelle. Au sens strict du terme, les savoirs traditionnels ne s'entendent que des savoirs en tant que tels, c'est-à-dire uniquement des idées et non de leurs formes d'expression ».

Et en matière de pharmacopée traditionnelle, les connaissances ethnobotaniques et médicales ont des applications pratiques dans la mesure où elles sont utilisées dans des protocoles thérapeutiques.

La protection des savoirs traditionnels s'impose non seulement du fait du reflet identitaire que représentent ces connaissances, mais également en raison des perspectives de développement culturel, scientifique et socio-économique qu'ils sont susceptibles d'apporter à la communauté. Bien que difficilement protégeables par les systèmes classiques de protection de la propriété intellectuelle, les savoirs traditionnels doivent être considérés comme des produits vendables qui doivent de ce fait bénéficier d'un système de protection sur le marché international.

Il convient de préciser que le qualificatif « traditionnel » n'est pourvu d'aucune connotation négative ou péjorative visant à cibler l'ancienneté voire le caractère désuet et dépassé des savoirs en question. Les savoirs sont simplement qualifiés de « traditionnels » afin de montrer que leur conception et leur développement sont intimement liés au terroir traditionnel. Bien souvent, des connaissances ancestrales sont mises à profit pour le développement de médicaments industriels majeurs tels des anticancéreux (Navelbine[®] = vinorelbine extraite de la grande pervenche de Madagascar *Catharanthus roseus* ; Taxol[®] = docétaxel et Taxotère[®] = paclitaxel préparés par héli-synthèse à partir de la 10-désacétyl-bacchatane, extraite des aiguilles d'if *Taxus bacchata* et *Taxus brevifolia*) ou des antipaludéens (notamment les dérivés de l'artémisinine extraite d'*Artemisia annua* que sont l'artéméther, présent en association avec la luméfántrine dans la spécialité Riamet[®] et l'artésunate, commercialisé en association avec l'amodiaquine dans la spécialité Coarsunat[®]).

Ainsi, les plantes sauvages sont dotées d'une grande valeur thérapeutique potentielle.

*** La notion de détenteurs de savoirs traditionnels**

La notion de détenteurs en matière de pharmacopée traditionnelle est étroitement liée à des aspects culturels, mais également à la notion de partage des bénéfices éventuels résultant de la valorisation économique des connaissances.

Parmi les personnes ou entités susceptibles de se voir, le cas échéant, reconnaître des droits, on peut citer :

- des individus
- des familles ou groupes particuliers
- des experts locaux (chercheurs et / ou universitaires des pays en développement)
- des communautés autochtones
- des États.

* Environnement international et protection de la propriété intellectuelle en matière de pharmacopée traditionnelle

Actuellement, les règles et mécanismes internationaux de protection de la propriété intellectuelle sont régis par l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) et sont issus de deux textes internationaux d'importance primordiale :

- la « Convention de Paris » ou « Convention de l'Union de Paris » (1883) qui concerne la protection de la propriété intellectuelle ;
- la « Convention de Berne » (1886) qui vise à la protection des œuvres littéraires et artistiques.

Signée initialement par onze États, puis par soixante-et-onze autres au 1^{er} mars 2007, la Convention de Paris instaure des règles visant à harmoniser les systèmes de protection de droit de la propriété industrielle. Les conditions de brevetabilité d'une invention y sont expressément définies : nouveauté, caractère inventif et source d'application industrielle. Ces conditions sont reprises dans l'article 27 de l'accord sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce (ADPIC). Force est de constater ainsi que les savoirs traditionnels sont difficilement brevetables dans ces conditions : en effet, leur ancienneté s'oppose à la nouveauté requise, et leur découverte fréquente lors de recherches ethnologiques et anthropologiques s'oppose à l'activité inventive ; seule la possibilité d'applications industrielles éventuelles pourrait constituer une des conditions nécessaires à leur brevetabilité.

C'est pourquoi les populations autochtones s'inquiètent à juste titre du risque de détournement abusif de leurs savoirs traditionnels. Depuis la Convention des Nations-Unies sur la Diversité Biologique (CDB) de 1992, la communauté internationale et notamment les pays en voie de développement se mobilisent pour trouver des systèmes de protection des savoirs traditionnels. Le comité intergouvernemental de la propriété intellectuelle relative aux ressources génétiques, aux savoirs traditionnels et au folklore, qui fait partie de l'OMPI, a mené des études sur le sujet.

Outre l'OMPI qui est une organisation internationale, il existe des organisations sous-régionales qui s'occupent de propriété intellectuelle. Par exemple en Afrique sub-saharienne, deux organisations traitent de ces questions :

- **l'Organisation Africaine de la Propriété Intellectuelle (OAPI)** qui regroupe seize États africains francophones (Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Congo, Centrafrique, Côte d'Ivoire, Gabon, Guinée, Guinée-Bissau, Guinée Équatoriale, Mali, Mauritanie, Niger, Sénégal et Tchad) ; le système de propriété intellectuelle de l'OAPI est issu de l'accord de Bangui du 2 mars 1977 portant révision de l'accord de Libreville du 13 septembre 1962 créant l'Office Africain et Malgache de la Propriété Intellectuelle (OAMPI) ;

- **l'African Regional Industry Property Organisation (ARIPO)** qui regroupe dix-sept États africains anglophones (Botswana, Gambie, Ghana, Kenya, Lesotho, Liberia, Malawi, Mozambique, Namibie, Sierra Leone, Somalie, Soudan, Swaziland, Tanzanie, Ouganda, Zambie, Zimbabwe).

On peut distinguer deux types de stratégie de protection des savoirs traditionnels :

- **une protection défensive** caractérisée par la prise de mesures empêchant de conférer des droits de propriété intellectuelle sur les savoirs traditionnels à d'autres personnes que les détenteurs coutumiers de ces savoirs, via la modification des systèmes de brevets ou l'élaboration de législations nationales destinées à entraver toute demande de brevet sur des savoirs traditionnels ;
- **une protection positive** consistant à fournir aux détenteurs de savoirs traditionnels les moyens de protéger et de promouvoir leurs savoirs par l'élaboration, dans certains pays, d'une législation *sui generis* spéciale destinée à traiter des questions de propriété intellectuelle.

Fondés sur les mécanismes de protection classiques par les brevets, les Accords des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce (ADPIC) ne traitent pas spécifiquement des savoirs traditionnels en matière de pharmacopée traditionnelle. Cependant certaines dispositions particulières qu'ils prévoient sont susceptibles d'être interprétées comme prenant en compte les spécificités des savoirs traditionnels, et notamment des ressources génétiques. En effet, à l'article 27.2 des ADPIC, les États membres sont autorisés à exclure de la brevetabilité « *les inventions dont il est nécessaire d'empêcher l'exploitation commerciale sur le territoire pour protéger l'ordre public ou la moralité, y compris pour protéger la santé et la vie des personnes et des animaux, ou préserver les végétaux, ou pour éviter de graves atteintes à l'environnement* ». L'accord sur les ADPIC soustrait ainsi le patrimoine floristique à une exploitation privative, mais dans le même temps, il empêche les pays qui détiennent de telles richesses naturelles d'en bénéficier en les protégeant par les systèmes classiques de protection de la propriété intellectuelle. Il apparaît donc nécessaire pour les pays en voie de développement de prévoir des systèmes de protection adaptés aux ressources traditionnelles, comme le suggère l'article 27.3 des ADPIC : « *Les membres prévoiront la protection des variétés végétales par des brevets, par un système sui generis ou par une combinaison de ces deux moyens* ».

La question de la compatibilité entre les accords des ADPIC et la CDB a suscité une polémique. En effet, la Convention des Nations-Unies sur la Diversité Biologique – signée en juin 1992 lors du Sommet de la Terre de Rio de Janeiro (Brésil), sous l'égide des Nations-Unies – affirme en son article 15 que « *Les États ont droit de souveraineté sur leurs ressources naturelles ; le pouvoir de déterminer l'accès aux ressources génétiques appartient aux gouvernements et est régi par la législation nationale [...] l'accès aux ressources génétiques est soumis au consentement préalable donné en connaissance de cause de la partie contractante qui fournit lesdites ressources sauf décision contraire de cette partie* ».

Quant à l'article 16 de la CDB, il invite par ailleurs à une utilisation rationnelle et concertée de la diversité biologique de façon à en garantir la pérennité. En préconisant, à son article 27.3, la protection « *des variétés végétales par des brevets, par un système sui generis ou par une combinaison de ces deux moyens* », l'accord des ADPIC semble autoriser une appropriation privative du vivant et contredire ainsi la CDB. En réalité, les deux textes, dont les objectifs semblent différents, ne sont pas contradictoires. Les dispositions de la CDB et celles de l'accord des ADPIC se renforcent mutuellement et la mise en place d'un système de protection *sui generis* efficace et tenant compte des intérêts de l'État membre concerné constituerait pour lui une affirmation de sa souveraineté.

*** Stratégie de protection des droits de propriété intellectuelle des détenteurs de savoirs en matière de pharmacopée traditionnelle africaine**

La protection des droits de propriété intellectuelle des détenteurs de savoirs en matière de pharmacopée traditionnelle est un impératif dans les pays en développement et constitue un facteur de croissance pharmaceutique.

C'est en associant les communautés rurales autochtones, les spécialistes locaux et, le cas échéant, des experts internationaux, à l'élaboration d'un système *sui generis* de reconnaissance et de partage de ces droits, que les autorités nationales de réglementation pharmaceutique pourront mettre en place un système efficace de protection et de promotion des droits des dépositaires de savoirs traditionnels.

Il importe donc à la fois de préserver les écosystèmes végétaux afin de garantir la pérennité des ressources, et de garantir les droits de propriété intellectuelle aux détenteurs de savoirs traditionnels en matière de pharmacopée⁵⁹.

4) Une législation à double tranchant ?

Comme la période de transition de sept ans fixée dans la directive 2004/24/CE est arrivée à son terme, seuls les médicaments enregistrés ou autorisés peuvent être commercialisés dans l'Union Européenne à compter du 1^{er} mai 2011. La nouvelle directive instaure une procédure d'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes plus simple que celle prévue pour les autres médicaments – procédure simplifiée que justifie l'ancienneté d'usage des médicaments traditionnels à base de plantes. En outre, les garanties requises quant à la qualité pharmaceutique, la sécurité d'emploi et l'efficacité thérapeutique sont dûment apportées. Cette directive constitue ainsi un indéniable gage de sécurité pour la Commission européenne, mais est perçue comme une menace par certains défenseurs des plantes médicinales. Ces derniers se demandent en effet si cette législation ne servirait pas de justification à une sorte de « chasse aux sorcières ».

α) Les conditions de l'enregistrement de l'usage traditionnel

En application des articles 16 bis à 16 decies de la directive 2001/83/CE (introduits par la directive 2004/24/CE), les États membres ont l'obligation de recourir à une procédure d'enregistrement particulière pour les médicaments traditionnels à base de plantes qui répondent à certains critères. Il s'agit d'un système de régulation calqué sur le modèle des médicaments classiques, mais simplifié. Cette procédure simplifiée, dite procédure d'« enregistrement de l'usage traditionnel », ne peut être utilisée que si une autorisation de mise sur le marché au titre de la directive 2001/83/CE précitée ne peut être obtenue, en particulier en l'absence d'une bibliographie scientifique suffisante démontrant un usage médical bien établi avec un niveau acceptable de sécurité. Elle ne doit pas s'appliquer aux médicaments homéopathiques soumis à une autorisation de mise sur le marché. En revanche, selon John DALLI, commissaire européen chargé de la Santé et de la Protection des Consommateurs, cette procédure est ouverte à tous les médicaments traditionnels à base de plantes, y compris ceux issus des phytothérapies chinoise ou ayurvédique ou à toute autre médecine traditionnelle, du moment que les conditions requises sont respectées.

Selon l'article 16 ter de la directive 2001/83/CE (introduit par la directive 2004/24/CE), le demandeur et le titulaire de l'enregistrement doivent être établis dans la Communauté européenne et ce sont les autorités compétentes de l'État membre concerné qui se prononcent sur la demande d'enregistrement de l'usage traditionnel. Celles-ci devront déterminer si l'ensemble des conditions à remplir pour l'enregistrement simplifié sont réunies, y compris les éléments de preuve attestant la sécurité d'emploi du médicament. Il est par ailleurs possible de saisir le Comité des Médicaments à base de plantes (*Herbal Medicinal Products Committee* – HMPC) afin de solliciter un avis sur la validité des preuves attestant l'ancienneté de l'usage du produit.

En vertu de l'article 16 septies de la directive 2001/83/CE (introduit par la directive 2004/24/CE), afin de faciliter encore davantage l'enregistrement de certains médicaments traditionnels à base de plantes dans l'Union Européenne, une liste de substances, préparations et combinaisons végétales destinées à être utilisées comme médicaments traditionnels à base de plantes a été définie par la Commission sur la base des propositions du HMPC. Et dans un souci d'harmonisation européenne, les États membres doivent reconnaître les enregistrements des médicaments traditionnels à base de plantes sur la base des monographies communautaires, lorsqu'elles existent pour les plantes concernées. La liste a été fixée à l'annexe I de la décision 2008/911/CE du 21 novembre 2008. L'annexe II de la même décision précise les indications, le dosage et la posologie spécifiés, la voie d'administration et toute autre information nécessaire pour une utilisation sûre de la substance végétale comme médicament traditionnel. Cette décision a ensuite été modifiée à plusieurs reprises afin de mettre constamment à jour la liste : les modifications ont été opérées via les décisions 2010/28/CE du 28 juillet 2009, 2010/30/CE du 9 décembre 2009 et 2010/180/CE du 25 mars 2010.

La nouvelle procédure d'enregistrement tient compte des caractéristiques particulières des médicaments à base de plantes, et notamment de leur ancienneté, de sorte que le demandeur doit apporter les preuves historiques d'un usage trentenaire sûr, avec au moins quinze ans d'utilisation dans l'Union Européenne. L'ancienneté d'usage permet en effet de réduire le recours aux essais cliniques. Les essais pré-cliniques (sur l'animal) ne semblent pas nécessaires non plus, dès lors que sur la base des informations relatives à son usage traditionnel, le médicament démontre son innocuité dans les conditions d'emploi spécifiées.

Ainsi, les données cliniques ne sont pas nécessairement requises pour les médicaments à base de plantes dont l'usage est ancien, à condition que l'efficacité de ces médicaments soit plausible, compte tenu de leur ancienneté d'usage et de l'expérience acquise au vu des éléments bibliographiques et rapports d'experts. Cependant, l'ancienneté d'usage ne saurait écarter toute préoccupation liée à la sécurité d'emploi du produit et les autorités compétentes sont habilitées à demander le cas échéant toutes les données nécessaires à l'évaluation de la sécurité.

L'attestation d'un usage d'au moins quinze ans dans la Communauté a été exigée car il a été jugé plus difficile de collecter des données sur l'ancienneté d'usage d'un médicament dans d'autres régions du monde, en particulier les données concernant la sécurité, car les systèmes de pharmacovigilance varient fortement selon les pays.

La mise en œuvre d'une procédure d'enregistrement simplifiée doit donc s'accompagner de la transmission d'éléments de preuves bibliographiques ou de rapports d'experts établissant que le médicament concerné ou un produit équivalent a fait l'objet d'un usage médical durant la période en question.

En revanche, pour ce qui est de la fabrication et de la qualité pharmaceutique de ces produits, les demandes doivent satisfaire aux mêmes exigences que les demandes d'autorisation de mise sur le marché « standard ».

En application de la directive 2001/83/CE, les médicaments traditionnels à base de plantes doivent être composés exclusivement de substances ou de préparations à base de plantes, à l'exception des vitamines et des minéraux ayant un effet accessoire : selon l'article 16 bis, paragraphe 2 de la directive 2001/83/CE, « *nonobstant l'article 1^{er}, point 30, la présence dans le médicament à base de plantes de vitamines ou de minéraux dont la sécurité est dûment établie n'empêche pas le produit de pouvoir bénéficier de l'enregistrement conformément au paragraphe 1, pour autant que l'action des vitamines et des minéraux soit accessoire à celle des composants actifs à base de plantes pour ce qui concerne les indications spécifiées revendiquées* ».

Pour pouvoir bénéficier de la procédure simplifiée, les médicaments traditionnels à base de plantes doivent être administrés par voie orale, par voie externe ou par inhalation. D'après le HMPC, l'interprétation des termes « usage externe » renvoie essentiellement à l'application sur la peau, mais également aux administrations par voies nasale, rectale, vaginale, oculaire ou auriculaire. Les produits administrés par injection (par exemple les extraits de gui fermenté utilisés en médecine anthroposophique) restent par conséquent soumis à la procédure normale d'autorisation de mise sur le marché.

Comme il n'est pas requis de réaliser des essais cliniques pour un produit soumis à l'enregistrement simplifié, il semble judicieux de limiter le champ d'application de la procédure aux produits destinés à traiter des affections mineures ou des symptômes bénins, et ce sans l'intervention d'un médecin, tandis que les médicaments indiqués dans des pathologies cancéreuses, métaboliques (diabète, dysthyroïdies ...), cardio-vasculaires ou infectieuses graves (hépatites, paludisme...) doivent être administrés sous surveillance médicale. C'est pourquoi, les médicaments traditionnels à base de plantes qui seraient indiqués dans des pathologies majeures, sont soumis à la procédure normale d'autorisation de mise sur le marché.

β) La « chasse aux sorcières » ?

Selon le « Collectif pour la défense de la médecine naturelle », la directive réglementant l'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes serait tout simplement liberticide car elle réduirait les choix thérapeutiques des citoyens⁶⁰. Pour dénoncer cette nouvelle législation, ce collectif a recueilli pas moins de 1,4 millions de signatures, ce qui est supérieur au seuil des 1 million nécessaire à la constitution d'une Initiative Européenne Citoyenne (IEC).

Il convient de mentionner également la pétition diffusée par l'Alliance européenne des initiatives pour l'anthroposophie appliquée (ELIANT = *European aLliance of Initiatives for applied ANThroposophy*), qui vise à obtenir la reconnaissance juridique pleine et entière de la médecine anthroposophique et a également dépassé le seuil des 1 million de signatures⁶¹.

Par ailleurs, le mouvement citoyen « Avaaz » en a récolté 850 000.

Enfin, il convient de signaler la présentation d'une pétition moins connue, n'ayant récolté que 181 signatures, présentée par le Français Gérard WEIDLICH, au nom du Centre d'Innovations, de Recherches et d'Informations Scientifique (CIRIS) et « *concernant le danger que présente la directive 2004/24/CE pour l'usage des produits de la médecine naturelle* ». Il est surtout question dans le texte de cette dernière pétition, du problème de la limitation de l'usage de vitamines et minéraux (qui ne sont autorisés dans les médicaments à base de plantes que si leur effet est accessoire par rapport à celui des substances végétales) ainsi que des contraintes économiques imposées par l'application de la directive 2004/24/CE⁶².

D'après Thierry THÉVENIN, botaniste et secrétaire du syndicat S.I.M.P.L.E.S. (Syndicat Inter-Massifs pour la Production et L'Économie des Simples, qui regroupe quatre-vingts producteurs-cueilleurs de plantes médicinales, aromatiques, alimentaires, cosmétiques et tinctoriales), cet appel des mouvements prétendant protéger la médecine naturelle a « *le mérite de mettre en lumière un phénomène bien réel et inquiétant : l'inflation galopante des outils et des procédures réglementaires qui, sous le louable prétexte de protéger le public, le désresponsabilisent et l'assujettissent progressivement aux rares groupes de pression ou d'intérêt, groupes de lobbying, qui sont suffisamment organisés et puissants pour avoir les moyens de décrypter, analyser, orienter ces mesures ou même plus simplement d'exister légalement en passant à travers le crible de ces dispositions juridiques d'une incroyable complexité* ».

Pour tenter d'appréhender les impacts réels de la réglementation des médicaments à base de plantes, nous essayerons à présent de montrer et d'analyser les principales critiques formulées à l'égard des critères d'enregistrement de l'usage traditionnel, puis celles concernant l'aspect financier de l'enregistrement.

*** Les critiques formulées à l'égard des critères d'enregistrement**

Suite à l'adoption de la directive 2004/24/CE, de nombreux médias ont présenté la nouvelle réglementation comme allant conduire à la disparition et à l'interdiction des plantes médicinales. Or, il s'agit de pure désinformation.

La directive 2004/24/CE ne bannit pas les médicaments traditionnels à base de plantes du marché européen. Bien au contraire, la procédure qu'elle instaure est visiblement moins lourde, moins complexe et moins coûteuse que celle à laquelle sont soumis les autres médicaments. De plus, une entrée en vigueur tardive a été prévue, de sorte que les fabricants de médicaments traditionnels à base de plantes bénéficient d'une période transitoire d'une durée exceptionnelle de sept ans pour pouvoir faire enregistrer leurs produits.

Selon un communiqué de presse de Bruxelles du 29 avril 2011, la directive « *n'interdit pas non plus les thérapies non conventionnelles ni les thérapeutes qui les pratiquent, pas plus que l'homéopathie, les plantes elles-mêmes ou les ouvrages qui traitent des plantes* » et « *Les médicaments traditionnels à base de plantes mis sur le marché de l'Union européenne seront désormais plus sûrs* ».

- La difficulté à recueillir les preuves de l'usage traditionnel

Les mouvements contestataires affirment que rien n'indique qu'il sera facile de réunir les preuves nécessaires concernant la durée d'usage traditionnel. Selon eux, la production des dossiers se révèle impossible pour de nombreux fabricants artisanaux.

En réalité, la directive 2004/24/CE vise à harmoniser la réglementation afférente au domaine des médicaments traditionnels à base de plantes dans tous les pays membres de l'Union européenne. Cette nouvelle législation vise à préserver la santé publique et à faciliter dans le même temps la libre circulation des médicaments traditionnels à base de plantes sur le marché européen. Ces objectifs majeurs justifient ainsi pleinement les éventuelles difficultés rencontrées par les fabricants qui doivent se conformer aux nouvelles exigences.

Une autre critique provient de la complexité de cette législation. La difficulté tient notamment à la définition des médicaments à base de plantes qui est extrêmement large et englobe un très grand nombre de plantes, substances végétales et préparations à base de plantes. Afin de simplifier la constitution des dossiers, le législateur européen a prévu la création d'une liste des substances, préparations et combinaisons végétales destinées à être utilisées dans des médicaments traditionnels à base de plantes. Cette liste est définie par la Commission sur la base d'une proposition émanant du HMPC et vise, avec les monographies communautaires élaborées par le HMPC, à faciliter encore davantage la procédure d'enregistrement.

- L'indépendance des membres du Comité des Médicaments à base de plantes

Des craintes subsistent concernant l'indépendance des experts qui composent le HMPC – organe dépendant de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Cependant, l'article 63 du règlement 726/2004/CE établit des règles destinées à éviter les conflits d'intérêt et à garantir l'objectivité des membres des comités chargés de l'autorisation des médicaments et ces règles s'appliquent évidemment aux membres du HMPC. Les experts qui composent le HMPC ne sont pas des industriels, mais des universitaires ou des personnes employées dans des organismes publics (agences nationales de santé...); de plus, ils sont dans l'obligation de déclarer leurs éventuels conflits d'intérêts.

- La situation des produits qui n'auraient pas obtenu l'enregistrement requis

Les produits reconnus comme médicaments au sens de la définition donnée à l'article premier, paragraphe 2 de la directive 2001/83/CE ne peuvent être commercialisés qu'en tant que médicaments. Dès lors qu'un médicament traditionnel à base de plantes n'est pas enregistré ou autorisé comme tel, il ne peut être placé sur le marché de l'Union européenne.

Les produits à base de plantes peuvent être répertoriés et commercialisés comme des compléments alimentaires dès lors qu'ils ne répondent pas à la définition des médicaments et qu'ils satisfont à toutes les exigences imposées par la législation européenne sur les compléments alimentaires. En particulier, ils doivent être en conformité avec la directive 2002/46/CE relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires et au règlement 1924/2006/CE concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires.

- La situation des médecines traditionnelles non européennes

Certains détracteurs de la nouvelle législation reprochent à la directive de favoriser les plantes européennes, et dans une moindre mesure, les plantes chinoises et indiennes (ces dernières étant utilisées par la médecine ayurvédique), au détriment de milliers de plantes africaines, américaines ou océaniques.

Pour répondre à cette accusation, les propos du commissaire européen John DALLI (dans sa réponse donnée au nom de la Commission le 24 février 2011) sont tout à fait pertinents. Selon lui en effet, la procédure simplifiée ne limite pas l'accès à l'enregistrement simplifié aux seuls médicaments de traditions européenne, chinoise ou ayurvédique. Elle facilite le placement de médicaments traditionnels à base de plantes sur le marché européen et n'instaure aucune obligation plus contraignante que celles déjà prévues dans les procédures d'autorisation de mise sur le marché⁶³.

Le Docteur Robert VERKERK de l'*Alliance for Natural Health* (ANH) dénonce l'incompatibilité de la procédure européenne d'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes avec les médecines non européennes. Selon lui, cela s'apparenterait à « *faire passer une cheville carrée dans un trou rond* ». Le système de régulation ignorerait les traditions spécifiques et ne serait donc pas adapté aux plantes issues d'autres cultures. Il affirme qu'une adaptation de la directive s'impose de toute urgence car cette dernière serait discriminatoire à l'égard des cultures non européennes ce qui serait contraire aux droits de l'homme.

Mais en réalité l'article 16 de la directive 2001/83/CE tel que modifié par la directive 2004/24/CE fait obligation à la Commission de présenter au Parlement européen et au Conseil un rapport sur l'application de la procédure d'enregistrement simplifiée – rapport qui évaluerait notamment la possibilité d'étendre l'enregistrement de l'usage traditionnel à d'autres catégories de médicaments que celles initialement visées par la directive. Ce rapport a été exposé dans une communication de la Commission européenne en date du 29 septembre 2008. La Commission y propose d'étendre la procédure d'enregistrement simplifiée au cas de certains médicaments traditionnels utilisés par des médecines non conventionnelles européennes et non européennes. Seraient susceptibles d'être concernées notamment les médecines anthroposophique, chinoise, ayurvédique, kampo, mongole, tibétaine, thaï, unani, vietnamienne et coréenne. La Commission suggère également de faciliter la mise sur le marché de produits traditionnels dont l'usage est ancien dans l'Union européenne mais qui ne sont pas à base de plantes : c'est ainsi qu'elle souhaite que l'on puisse enregistrer en tant que médicaments traditionnels des préparations à base de miel, de propolis, d'huiles de poisson, de minéraux ou de micro-organismes (probiotiques par exemple).

De telles propositions de la Commission peuvent étendre le champ d'application de la présente procédure d'enregistrement simplifiée ; cependant, il convient de souligner que la législation communautaire relative aux médicaments, en particulier la directive 2001/83/CE, suit une approche spécifique par produit et ne cherche pas à créer un cadre global pour la réglementation de toutes les médecines traditionnelles. La directive 2004/24/CE ne s'applique pas à l'ensemble des médecines traditionnelles : elle ne concerne que les médicaments traditionnels à base de plantes répondant à des critères définis avec précision. La réglementation des différentes médecines traditionnelles requiert une approche différente de celle prévue par la directive 2004/24/CE.

- L'évaluation systématique de la génotoxicité

D'après l'article 16 quater, paragraphe 1, point d) de la directive 2001/83/CE (introduit par la directive 2004/24/CE), une demande d'enregistrement simplifié doit être accompagnée d'une étude bibliographique des données de sécurité ainsi que d'un rapport d'expert.

Dans une de ses notes explicatives concernant la documentation non clinique des médicaments à base de plantes dans le cadre d'une demande d'enregistrement de l'usage traditionnel, le HMPC estime que le potentiel génotoxique d'une préparation à base de plantes doit toujours être évalué. Cette note explicative indique par ailleurs que des données de génotoxicité sont disponibles pour un grand nombre de substances actives mais que leur qualité est souvent inadaptée à une évaluation correcte de la sécurité. Lorsqu'une telle évaluation s'avère impossible, il est alors nécessaire de recourir à d'autres essais de génotoxicité.

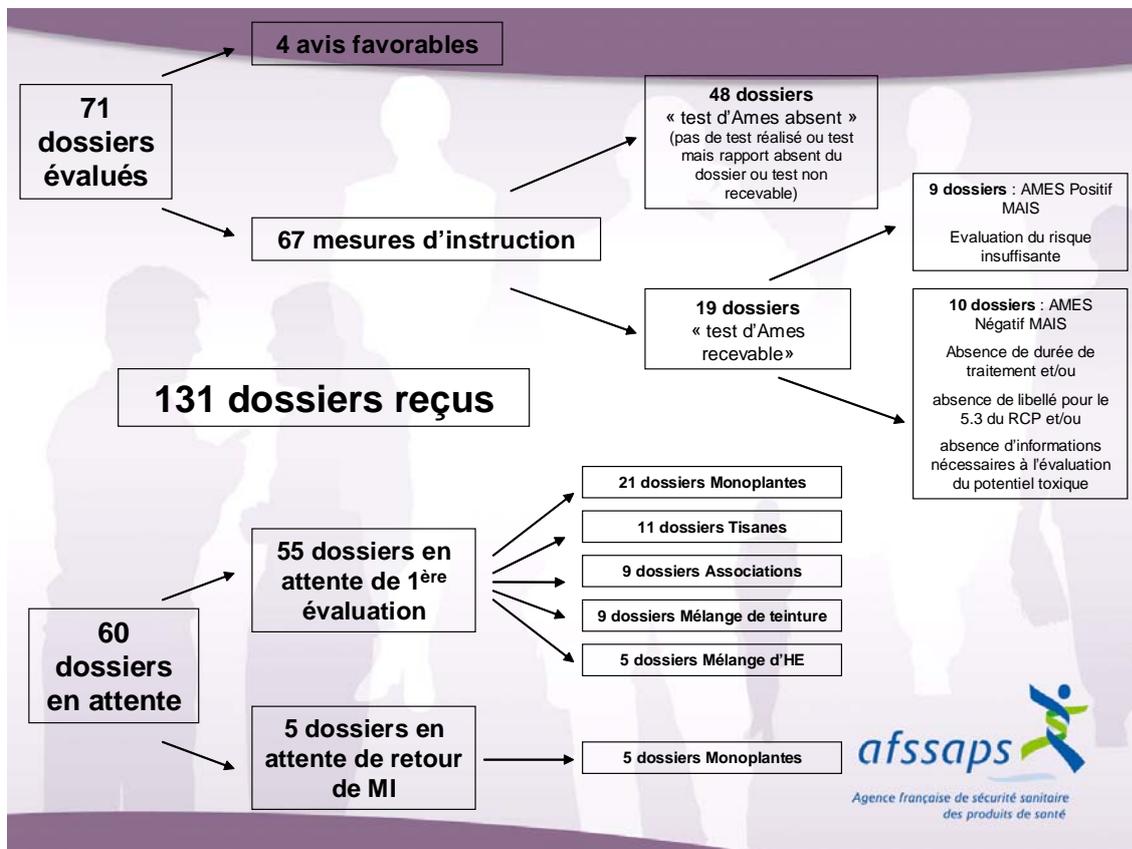
La demande systématique de données de génotoxicité rend très difficile de proposer des entrées de nouvelles plantes sur la liste communautaire des plantes médicinales, ces dernières données n'étant généralement pas disponibles. De plus, cette situation explique sans doute, en partie du moins, le faible nombre de demandes d'inscription de plantes reçu jusqu'à présent.

La Commission propose par conséquent dans un de ses rapports⁶⁴ de ne soumettre une demande de données de génotoxicité en vue de l'évaluation de médicaments traditionnels à base de plantes qu'au cas par cas, c'est-à-dire uniquement en cas de risque spécifique pour la sécurité. Cette approche est censée préserver la santé publique tout en permettant d'enregistrer de nombreux médicaments traditionnels à base de plantes.

Si une approche plus restrictive devait être adoptée, les produits concernés risqueraient en définitive de ne pas être enregistrés et d'être commercialisés sous une autre classification (compléments alimentaires ou cosmétiques) et non en tant que médicaments donc sans les contrôles de qualité, de sécurité et d'efficacité obligatoires conformément à la législation pharmaceutique.

Le schéma présenté à la page suivante montre qu'en France, l'évaluation de la génotoxicité a été à l'origine de mesures d'instructions de la part de l'AFSSAPS dans de nombreux cas : en effet, sur 71 dossiers évalués à la date du 30 novembre 2011, seuls 4 avis favorables ont été octroyés, les 67 autres dossiers ayant fait l'objet d'une ou de plusieurs mesures d'instruction, soit parce que le test d'Ames manquait (48 dossiers concernés), soit parce que ce dernier étant certes recevable, l'évaluation du risque avait été jugée insuffisante (9 dossiers) ou bien parce qu'il manquait des données indispensables telles la durée du traitement, le libellé 5.3 du RCP (qui comprend le rapport des études cliniques) ainsi que certaines informations nécessaires à l'évaluation du potentiel toxique.

**Bilan des évaluations menées par l'AFSSAPS selon la directive 2004/24/CE
(novembre 2011)**



Légende :

MI = mesure d'instruction

RCP = résumé des caractéristiques du produit

*** Les critiques formulées à l'égard des aspects économiques de l'enregistrement**

Selon le « Collectif pour la défense de la médecine naturelle », le coût de la procédure d'enregistrement de l'usage traditionnel est estimé à un montant variant entre 90 000 et 140 000 € par plante. De surcroît, il faut souligner que dans le cas d'une composition, chaque plante doit être étudiée isolément, ce qui entraîne un coût bien supérieur à ce que la plupart des fabricants peuvent supporter. Antoine SAWAYA, responsable du Département de l'Évaluation Pharmaceutique à l'ANSM (anciennement AFSSAPS) et par ailleurs membre du HMPC, n'est pas convaincu de la véracité de tels montants. Selon lui, l'enregistrement revient à environ 5000 € par plante. Il est toutefois probable qu'un remède traditionnel, par exemple chinois ou ayurvédique, qui serait composé de dix ou quinze espèces végétales, ne serait jamais rentable du fait du coût exorbitant qu'impliquerait son enregistrement.

Cette procédure, certes simplifiée, reste néanmoins largement inspirée de la procédure prévue pour les médicaments classiques, et donc coûteuse voire hors de prix pour de nombreux petits fabricants qui n'ont pas de département d'affaires réglementaires comme les grandes industries pharmaceutiques. Et la Commission européenne ne dispose d'aucun fonds particulier qui permettrait aux petites et moyennes entreprises du secteur pharmaceutique de satisfaire aux exigences de la procédure simplifiée. Cependant, les monographies communautaires établies par le HMPC et la liste de substances, préparations et combinaisons végétales destinées à être utilisées comme médicaments traditionnels à base de plantes facilitent l'enregistrement de certains médicaments et contribuent ainsi à diminuer les coûts de mise en conformité avec les exigences de la procédure simplifiée.

Les adversaires de la directive 2004/24/CE affirment qu'elle profitera aux grands laboratoires pharmaceutiques qui auront alors le monopole en matière de santé, et que la nouvelle législation aura pour effet de restreindre le nombre d'acteurs sur le marché de l'offre de soins.

Pour répondre à ces accusations, les propos d'Antoine SAWAYA sont particulièrement révélateurs. Selon cet expert, tout ce climat de désinformation serait entretenu par les fabricants de compléments alimentaires qui, depuis longtemps, se font souvent passer pour des fabricants de médicaments : en effet, le secteur des plantes médicinales ne concerne pas exclusivement la médecine et l'industrie pharmaceutique. Ainsi, certaines entreprises qui utilisent abusivement des allégations thérapeutiques préfèrent que la Commission ne se penche pas de trop près sur leur cas. Selon Antoine SAWAYA, l'offensive médiatique dirigée contre la nouvelle réglementation des médicaments à base de plantes a été entretenue par le lobby alimentaire, tandis que l'objectif premier de la directive 2004/24/CE est de préserver la santé publique en proposant uniquement des remèdes sûrs, efficaces et de qualité aux citoyens européens.

En France, la directive européenne 2004/24/CE correspond en grande partie à la législation nationale préexistante. En effet, avant l'entrée en vigueur de cette directive en date du 1^{er} mai 2011, les médicaments à base de plantes devaient déjà faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché, tout comme les médicaments chimiques classiques. La possibilité de présenter un dossier d'AMM aménagée a été introduite dans la réglementation française suite aux travaux effectués depuis 1982 par un groupe d'experts qui a sélectionné des plantes médicinales dont l'usage traditionnel est reconnu et l'innocuité garantie. Cette procédure permettait la dispense d'essais pré-cliniques et cliniques dès lors que l'usage traditionnel était prouvé. La seule différence avec la procédure européenne d'enregistrement de l'usage traditionnel consiste en l'absence de fixation d'une durée précise d'usage traditionnel requise pour l'acceptation du dossier dans le cas de l'ancienne AMM aménagée française, tandis qu'une durée d'utilisation de trente ans, dont quinze dans l'Union européenne, est exigée dans le cadre de la nouvelle procédure européenne.

La conséquence logique du poids financier de l'enregistrement, fût-il obtenu par la procédure simplifiée, pourrait être une diminution de la diversité des remèdes naturels, ce qui, d'après le « Collectif pour la défense de la médecine naturelle », signifierait la disparition programmée de la phytothérapie, de l'herboristerie, de l'homéopathie, de l'aromathérapie, de l'oligo-thérapie...

D'aucuns disent que les médicaments traditionnels à base de plantes intéressent peu les grands laboratoires pharmaceutiques car ils ne sont guère brevetables et sont donc nettement moins rentables, ce qui conduirait dès lors à une diminution conséquente du nombre de médicaments à base de plantes.

Quant à la liste de substances, préparations et combinaisons végétales destinées à être utilisées comme médicaments traditionnels à base de plantes, il faudra encore des années de travail pour la compléter, tant le nombre de plantes potentiellement utilisables est grand. Selon la députée européenne Michèle RIVASI, on recense plus de 1 500 espèces de plantes médicinales en France métropolitaine et des dizaines de milliers d'espèces couramment utilisées à travers le monde, sans parler des remèdes composés, tandis que la liste communautaire recensait, en février 2011, uniquement 215 produits et que seules 79 monographies communautaires de plantes médicinales étaient finalisées⁶⁵.

Les fervents défenseurs de médecine naturelle se demandent ainsi combien de temps s'écoulera jusqu'à ce que des milliers de remèdes végétaux traditionnels soient validés et autorisés. Mais eu égard à l'impératif de protection de la santé publique, il convient peut-être de privilégier l'aspect qualitatif sur l'aspect purement quantitatif.

5) Perspectives d'évolution de la législation relative à l'enregistrement de l'usage traditionnel

La directive 2004/24/CE visait à prendre en compte la situation particulière des médicaments qui, malgré leur ancienneté d'usage, ne remplissent pas les conditions requises pour pouvoir bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché telle qu'elle est prévue par la législation pharmaceutique communautaire. En introduisant une procédure d'enregistrement simplifiée comportant des exigences particulières, ladite directive visait à autoriser la commercialisation de ces produits dans des conditions harmonisées et à assurer la protection de la santé publique en soumettant ces produits aux garanties nécessaires en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité. Une consultation publique du projet de « Rapport sur l'expérience acquise à la suite de l'application des dispositions du chapitre 2 bis de la directive 2001/83/CE, telle qu'elle a été modifiée par la directive 2004/24/CE, aux modalités particulières applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes »⁶⁶ a été menée entre le 30 mai et le 10 août 2007 et les 53 réponses fournies par les différentes parties intéressées (syndicats de fabricants, associations de médecins, associations de patients...) ont été analysées⁶⁷.

Durant la consultation publique, certaines parties intéressées ont fait état de leur expérience dans l'application des exigences relatives à la procédure d'enregistrement simplifiée. La question de l'évaluation de la génotoxicité a été abordée tout particulièrement, tant il est vrai que la nécessité de fournir des données de génotoxicité doit être examinée au cas par cas dans le cadre de la procédure d'enregistrement simplifiée. En effet, une interprétation erronée des exigences juridiques pourrait aboutir à la commercialisation de certains médicaments à base de plantes sous une autre qualification et ce, sans qu'ils présentent forcément les mêmes garanties en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité. Un tel résultat serait contraire aux objectifs des directives 2001/83/CE et 2004/24/CE. Pour faire face à cette difficulté, la prise de décision au cas par cas, en fonction des craintes particulières relatives à la sécurité d'emploi, semble constituer une approche judicieuse et équilibrée conforme aux objectifs des directives précitées.

Concernant l'extension éventuelle du champ d'application de la directive 2004/24/CE, il convient de garder à l'esprit que toute extension de cette nature doit rester conforme aux objectifs de ladite directive, c'est-à-dire qu'il y a lieu de prévoir des règles harmonisées en ce qui concerne la mise sur le marché de certains médicaments d'usage ancien qui ne remplissent pas les critères requis pour pouvoir bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché, tout en assurant la protection de la santé publique par l'introduction d'exigences spécifiques en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité. Ainsi, la Commission européenne est disposée à envisager une extension de la procédure d'enregistrement simplifiée à des produits autres que les substances végétales d'usage ancien. L'extension proposée permettrait l'accès à la procédure d'enregistrement simplifiée pour les remèdes issus de médecines particulières européennes ou non européennes (notamment – par ordre alphabétique – les médecines anthroposophique, ayurvédique, chinoise, coréenne, kampo, mongole, thaï, tibétaine, unani ou vietnamienne) ainsi que pour les produits d'usage traditionnel dont l'usage est ancien en Europe et qui sont d'origine animale (produits de la ruche comme le miel, la gelée royale, la propolis ; huiles de poissons et de crustacés ; venins de serpents...), minérale ou micro-biologique (probiotiques...). Un grand nombre de ces produits sont présents sur le marché communautaire et la mise en œuvre de la procédure d'enregistrement simplifiée permettra d'harmoniser un secteur dans lequel les États membres affichent actuellement des différences en matière de classification et de règles de mise sur le

marché. La procédure simplifiée permettra en outre de renforcer la protection de la santé publique puisque la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits concernés seront évaluées dans le cadre de cette procédure. Cette proposition d'extension de ladite procédure a été largement approuvée durant la consultation publique du projet de rapport précité.

En revanche, il convient de souligner que les exigences-clés de la procédure d'enregistrement simplifiée – reposant sur des considérations de santé publique telles que la limitation aux produits ayant pu prouver 15 ans d'utilisation dans la Communauté européenne ou la restriction apportée à certaines voies d'administration considérées comme les plus sûres et praticables de surcroît sans la surveillance d'un professionnel de santé (ce qui exclut la voie injectable) ainsi qu'à l'usage systématique des médicaments en auto-médication – doivent être maintenues.

Par ailleurs, il convient de préciser que la législation communautaire relative aux médicaments suit une approche spécifique par produit et ne cherche pas à créer un cadre pour la réglementation des médecines traditionnelles. C'est pourquoi, durant la consultation publique, les partisans de trois médecines traditionnelles utilisant des produits d'usage ancien (en l'occurrence les médecines anthroposophique, ayurvédique et traditionnelle chinoise) se sont prononcés en faveur d'une réglementation globale de leur système thérapeutique traditionnel. Il a ainsi été suggéré d'apporter la preuve de la plausibilité ou de l'efficacité des produits non pas par médicament mais par approche thérapeutique. Mais les médecines traditionnelles susmentionnées reposent sur une approche holistique et les conditions à remplir dans le cadre de la procédure d'enregistrement simplifiée ne se prêtent pas à une réglementation globale de ces pratiques thérapeutiques. La réglementation de ces traditions requiert une approche différente de celle qui est prévue par la directive 2004/24/CE. Aussi la Commission n'envisage pas d'étendre le champ d'application de la procédure d'enregistrement simplifiée aux médecines traditionnelles en tant que telles.

Troisième partie.

Contrôles des

médicaments

à base de plantes

Troisième partie. Contrôles des médicaments à base de plantes

La substance végétale utilisée, la préparation à base de plantes (teinture, macérat, extrait...) ainsi que le médicament à base de plantes (produit fini) font l'objet de contrôles analytiques décrits dans le dossier d'enregistrement ou d'AMM. Les spécifications (paramètres et limites d'acceptation) retenues pour ces contrôles sont issues de monographies officielles (Pharmacopée Européenne ou, à défaut, Pharmacopée nationale de l'État déposant le dossier, ou, à défaut, Pharmacopée nationale d'un État tiers) ou de projets de monographies officielles (Pharneuropa...), de normes AFNOR (Agence Française de Normalisation), ou bien de monographies internes établies par l'industriel.

Les contrôles des drogues végétales sont nécessaires en raison d'une grande variabilité du métabolisme secondaire végétal (variabilités inter- et intraspécifique et variabilité selon l'origine géographique et les conditions de séchage et de conservation de la drogue) et permettent également de détecter d'éventuelles falsifications ou substitutions par des drogues toxiques ou de moindre qualité. Ils comprennent des contrôles botaniques (examen des caractères organoleptiques ; descriptions macroscopique et microscopique), des contrôles chimiques (réactions d'identification colorée, chromatographie sur couche mince...) et des recherches d'impuretés potentielles (analyses microbiologiques, recherche de résidus de pesticides et de métaux lourds, de radioactivité, de mycotoxines : aflatoxines, ochratoxines...).

Les contrôles des préparations à base de plantes tels les extraits sont nécessaires du fait de la grande variabilité de ces extraits en fonction de leur caractère sec, semi-solide ou liquide, de leur standardisation éventuelle ainsi que du solvant utilisé... Ils comprennent des contrôles chimiques (détermination des caractères organoleptiques et physico-chimiques, épreuves d'identification, essais de pureté, dosage d'un ou de plusieurs constituants) et des recherches d'impuretés potentielles (notamment une recherche de méthanol et d'isopropanol ou 2-propanol lorsque de l'éthanol est utilisé).

Les contrôles du médicament à base de plantes (produit fini) comprennent en outre des analyses spécifiques de la forme galénique sous laquelle il se présente ainsi que des études d'interaction contenant/contenu.

D) Nécessité d'effectuer ces contrôles

1) Contrôles de la plante ou de la drogue végétale

Le métabolisme secondaire des végétaux présente une grande variabilité, tant interspécifique qu'intraspécifique. Il diffère également selon la partie de plante employée (nature de la drogue végétale), l'origine géographique de la drogue, la période de semis de la plante et de récolte de la drogue et les conditions (température, hygrométrie...) de dessiccation ainsi que de conservation de la drogue. Les contrôles de la drogue végétale sont donc indispensables pour garantir la constance de sa qualité. Ils permettent en outre de détecter d'éventuelles falsifications ou substitutions par des drogues toxiques ou de qualité moindre.

*** Variabilité interspécifique**

Cette forme de variabilité s'observe entre plantes d'espèces différentes. C'est ainsi que l'huile essentielle de sauge officinale *Salvia officinalis* comporte majoritairement du camphre et de la thuyone alors que celle de sauge trilobée *Salvia fruticosa* contient surtout du cinéole tandis que la sauge des prés *Salvia pratensis* est dépourvue d'huile essentielle.

*** Variabilité intraspécifique**

Cette forme de variabilité s'observe entre des plantes de la même espèce présentant des chémotypes différents et constituant parfois des sous-espèces distinctes. À titre d'exemple, il convient de citer le fenouil *Foeniculum dulcis* ssp. *vulgare* qui comprend deux chémotypes différents : la variété *amara* riche en camphre et la variété *dulce* riche en anéthole et en estragole.

* Variabilité selon la partie de plante employée

Bien que dans le cas de la belladone *Atropa belladonna*, tous les organes, que ce soient les feuilles, les fruits ou les racines, renferment des alcaloïdes atropiniques, pour d'autres plantes en revanche, il existe des voies de biosynthèse nettement différenciées selon les organes. C'est ainsi que les fruits de la tomate *Solanum lycopersicum* ainsi que les tubercules de la pomme de terre *Solanum tuberosum* sont comestibles alors que les feuilles de ces deux plantes sont toxiques ; dans le quinquina *Cinchona sp.*, seule l'écorce accumule de la quinine – alcaloïde utilisé en thérapeutique pour ses vertus analgésiques, antipyrétiques et surtout schizonticide sur *Plasmodium sp.* qui en font un antipaludéen majeur ; quant au bouleau *Betula alba*, il produit des flavonoïdes tel l'hypéroside au niveau de ses feuilles et des triterpènes de type bétulinol dans son écorce.

Il apparaît donc important de bien contrôler la nature de la drogue ainsi que son degré de pureté si l'on veut obtenir un médicament à base de plantes présentant une bonne efficacité dans l'indication revendiquée.

* Variabilité selon l'origine géographique de la drogue

La matricaire *Matricaria recutita* comprend, selon sa provenance, entre 0,6 et 1 % d'huile essentielle, avec des taux de chamazulène et de bisabolol variables, à l'origine de propriétés anti-inflammatoires plus ou moins marquées.

La teneur en huile essentielle ainsi que sa composition varient également selon l'origine géographique dans le genêt *Sarothamnus sp.*

Le ginseng *Panax ginseng*, selon qu'il provient du Japon, de Corée ou des Etats-Unis, comprend plus ou moins de ginsénosides – principes actifs adaptogènes et stimulants.

* Variabilité selon la période de semis de la plante ou de récolte de la drogue

La chronobiologie s'applique également au monde végétal, tant il est vrai que les profils chimiques des huiles essentielles de menthe diffèrent selon que l'huile est recueillie à 8 heures, à 12 heures ou à 18 heures.

La composition chimique de la drogue est influencée par les conditions climatiques (température, humidité, ensoleillement...) auxquelles la plante a été exposée et dépend donc de la saison durant laquelle elle a été plantée ou récoltée. Il existe des éléments macroscopiques aisément repérables qui peuvent servir de marqueurs du moment optimal de la récolte : présence de fleurs, de fruits...

D'une manière générale, on récolte de préférence :

- les racines en période de repos végétatif (automne / hiver) ;
- les parties aériennes au moment de la floraison ;
- les feuilles juste avant la floraison ;
- les fleurs à leur plein épanouissement, voire en bouton (dans le cas de l'aubépine *Crataegus sp.* notamment) ;
- les graines lorsqu'elles ont perdu la majeure partie de leur humidité naturelle.

Les phases de la lune influent également sur la composition phytochimique des végétaux, comme le montre les variations de la teneur en atropine dans la belladone *Atropa belladonna* en fonction de la phase du cycle lunaire à laquelle elle est cueillie.

* Variabilité selon les conditions de dessiccation et de stockage

Afin d'assurer une bonne conservation, c'est-à-dire favoriser l'inhibition de toute activité enzymatique après la récolte, éviter la dégradation de certains constituants ainsi que la prolifération bactérienne, le séchage apparaît comme un élément primordial. Les techniques de dessiccation sont diverses :

- au soleil et à l'air libre pour les écorces et les racines ;
- à l'abri d'une lumière trop vive pour les fleurs, afin d'éviter une modification de leur aspect, et parfois de leur activité (dans le cas des drogues à huile essentielle notamment) ;
- avec une température de séchage bien déterminée car la composition chimique de certaines drogues peut varier selon les conditions thermiques. En particulier, les drogues à dérivés anthracéniques comme le séné (ou canéficier) *Cassia angustifolia*, le cascara *Rhamnus purshiana*, la bourdaine *Rhamnus frangula*, la rhubarbe officinale *Rheum officinale*, le rhapontic *Rheum rhabarbarum* et l'aloès *Aloe sp.* ne doivent pas être séchées à une température supérieure à 40°C afin de ne pas inhiber la dimérisation des hétérosides anthraquinoniques en hétérosides dianthroniques puisque ces dimères dianthroniques constituent les principes actifs de ces drogues, alors que les monomères anthraquinoniques sont considérés comme des pro-drogues. Une température de séchage trop élevée peut pour certaines drogues également entraîner la dégradation de substances thermolabiles comme des vitamines, des anthocyanes ou encore certains terpènes.

2) Contrôles de la préparation à base de plantes

La composition des extraits et teintures présente elle aussi une grande variabilité en fonction notamment de la qualité de la drogue source (utilisation de plante fraîche ou de plante sèche ; provenance de la drogue ; conditions de culture et de récolte ; conditions de dessiccation et de stockage ; granulométrie de la poudre de plante...), des conditions d'extraction (nature du solvant utilisé ; polarité, sélectivité ; temps de contact entre la drogue et le solvant ; ratio drogue/solvant ; température, pH et pression...), du degré de concentration de l'extrait (caractère fluide, semi-fluide ou sec de l'extrait) et des conditions de conservation de l'extrait (durée, température, hygrométrie, exposition aux rayonnements ultra-violets...). Selon leur degré de concentration, on qualifie les extraits de :

- **fluides** : extraits pour lesquels 1 g d'extrait provient d'1 g de drogue (en poids sec)
- **semi-fluides** : extraits pour lesquels 1 g d'extrait provient de 3 à 13 g de drogue (en poids sec)
- **secs** : extraits pour lesquels 1 g d'extrait provient de 15 g de drogue (en poids sec).

En raison de cette grande variabilité des préparations à base de plantes, il arrive fréquemment que des préparations différentes d'une même drogue végétale présentent des propriétés pharmacologiques différentes à l'origine d'indications thérapeutiques par conséquent très différentes. C'est ainsi que l'extrait aqueux de sommités fleuries d'aubépine *Crataegus oxyacantha* présente un effet sédatif mis à profit dans le traitement des troubles mineurs du sommeil avec anxiété et éréthisme cardiaque sur cœur sain, tandis que la teinture alcoolique de cette même drogue présente des propriétés spasmolytiques. Quant à l'extrait aqueux de sommités fleuries de reine des prés *Filipendula ulmaria*, il présente des propriétés anti-inflammatoires marquées lorsqu'il est préparé à froid (macérat) mais s'avère inactif s'il est préparé à chaud (infusé). De la même façon, l'extrait alcoolique de sommités fleuries de romarin *Rosmarinus officinalis* est hépatoprotecteur alors que l'huile essentielle de la même drogue est dépourvue de tropisme hépatique mais présente en revanche des propriétés antiseptiques.

3) Contrôles du médicament à base de plantes

La variabilité des médicaments à base de plantes (qui sont les produits finis) dépend par voie de conséquence de celle de la drogue végétale source et de celle de la préparation à base de plantes. Il s'y ajoute en outre les effets liés à la mise en forme galénique et à la nature des excipients. Il convient donc d'effectuer les contrôles inhérents à chaque forme galénique (gélule, comprimé, sirop, gel, pommade, suppositoire...) ainsi que les contrôles des excipients et de rechercher également d'éventuelles interactions entre la préparation à base de plantes et les excipients, ainsi qu'entre le contenant et le contenu.

II) Normes utilisées

On recourt à différentes normes issues de :

- monographies officielles (celles de la Pharmacopée Européenne primant sur celles de la Pharmacopée nationale du pays déposant le dossier, qui elle-même prévaut sur celle de la Pharmacopée d'un État-membre tiers ou de la Pharmacopée Helvetica) ;
- projets de monographie officielle (publiés dans *Pharmeuropa...*) ;
- normes éditées par l'Agence Française de Normalisation (AFNOR) ;
- monographies internes établies par le demandeur.

Il convient de signaler l'existence d'autres monographies telles que des monographies d'usage (ACCT), des monographies thérapeutiques (éditées par l'ESCOP ou par le BfArM allemand : Commission C pour l'anthroposophie, Commission D pour l'homéopathie classique et Commission E pour la phytothérapie), des monographies mixtes (analytiques et thérapeutiques, éditées par l'OMS) ainsi que des monographies de sécurité d'emploi (publiées par l'ANSM en France).

Les spécifications sont en général issues de monographies de la Pharmacopée Européenne ou à défaut de la Pharmacopée Française ou à défaut d'une pharmacopée officielle d'un autre État européen. En l'absence de spécifications officielles, les limites d'acceptation proposées doivent être justifiées sur la base de l'expérience (historique de valeurs...).

Dans le cas particulier des huiles essentielles, il existe depuis 2002 la norme ISO 4720 qui établit la nomenclature des différentes huiles essentielles avec leurs dénominations française, anglaise et latine. De plus, la norme AFNOR *Huiles essentielles. Échantillonnage et méthodes d'analyse* (tome 1) et *Monographies relatives aux huiles essentielles* (tome 2) définit les caractéristiques physiques, organoleptiques, chromatographiques et chimiques des huiles essentielles, selon des normes établies par une commission spécifique, en étroite collaboration avec les producteurs et exportateurs d'huiles essentielles. La plupart de ces normes ont été reprises au niveau mondial (normes ISO TC 54)⁶⁸.

III) Nature des contrôles analytiques

1) Contrôles de la plante ou de la drogue végétale

Ils comprennent des contrôles botaniques (caractères organoleptiques, descriptions macroscopique et microscopique) ainsi que des contrôles chimiques (réactions d'identification colorée, analyses chromatographiques...) et des recherches d'impuretés (examens de microbiologie, recherche de pesticides, de métaux lourds, de radioactivité, de mycotoxines : aflatoxines, ochratoxines...).

α) Contrôles botaniques

* Examen des caractères organoleptiques

L'examen des caractères organoleptiques (forme générale, couleur, odeur, saveur et texture de la drogue) permet une reconnaissance immédiate de la drogue végétale. Il peut servir en outre à vérifier son degré de pureté selon la présence ou non d'éléments étrangers, de moisissures... et de détecter d'éventuelles adultérations ou falsifications.

L'observation de la forme générale de certaines drogues permet parfois leur identification rapide, comme c'est le cas pour les bractées foliaires du tilleul *Tilia sp.*, les follicules étoilés de la badiane de Chine *Illicium verum* (ou « anis étoilé ») et les racines anthropomorphes du ginseng *Panax ginseng*.

La couleur peut permettre de différencier des drogues voisines : par exemple dans la famille des Éricacées, les baies de canneberge *Vaccinium macrocarpum* se caractérisent par leur couleur rouge vif, à la différence de celles de myrtille *Vaccinium myrtillus*, de bluets *Vaccinium corymbosum* et d'airelle *Vaccinium uliginosum* qui sont, quant à elles, bleu violacé. Par ailleurs, un changement de couleur peut signaler une adultération par de mauvaises conditions de séchage ou de conservation, par exemple dans le cas des fleurs de bouillon blanc *Verbascum thapsis* qui doivent être jaunes et non grises et dans le cas des fleurs de souci *Calendula officinalis* qui doivent rester orange.

Certaines familles botaniques se reconnaissent à l'odeur caractéristique de certains types de composants qu'ils renferment : glucosinolates à l'origine d'une odeur âpre et soufrée chez les Brassicacées (chou, colza, moutarde...) ; huiles essentielles conférant une odeur aromatique aux Lamiacées (thym, romarin, menthe...).

D'autres familles botaniques se reconnaissent aisément à leur saveur, en particulier les Gentianacées, auxquelles des séco-iridoïdes confèrent une forte amertume : les indices d'amertume de la gentiane *Gentiana sp.*, du ményanthe *Menyanthes trifoliatus* et de la centaurée *Centaurea cyanatus* sont respectivement supérieurs à 100 000, 3000 et 2000. Les drogues issues de cette famille sont ainsi traditionnellement utilisées pour leurs propriétés apéritives et stomachiques. Parmi les autres saveurs caractéristiques, il convient de citer la saveur âcre et brûlante due aux arylalcanes chez les Zingibéracées (drogues traditionnellement utilisées pour leurs propriétés digestives) comme le gingembre *Zingiber officinale*, le galega *Galega officinalis* et le curcuma *Curcuma xanthorrhiza*, ainsi que la saveur amère et astringente attribuée aux tanins chez les Rosacées (drogues traditionnellement utilisées comme antidiarrhéiques et veinotoniques) telles l'aigremoine eupatoire *Agrimonia eupatoria*, le fraisier *Fragaria vesca* et la sanguisorbe officinale *Sanguisorba officinalis*.

La texture de certaines drogues – étroitement liée à la présence de certains types de poils – constitue également un élément caractéristique de plusieurs familles botaniques : texture rugueuse des Boraginacées (consoude *Symphytum sp.*, bourrache *Borago officinalis*, pulmonaire *Pulmonaria sp.*) du fait de la présence de poils denses et raides ; texture urticante des Urticacées (en particulier l'ortie dioïque *Urtica dioica*) liée à la présence de poils irritants ; texture veloutée des Malvacées (mauve *Malva sylvestris*, guimauve *Althaea officinalis*) due à la présence de poils denses et souples.

Enfin certaines particularités morphologiques sont propres à certaines familles botaniques :

- tige cannelée chez les Malvacées, carrée chez les Lamiacées, à nœuds chez les Poacées...
- fleur composée chez les Astéracées, zygomorphe chez les Fabacées...
- nature du fruit : diakène chez les Apiacées, siliques chez les Brassicacées...
- présence d'une aigrette de poil appelée « pappus » chez les Astéracées...

* Étude macroscopique de la drogue entière ou incisée

L'observation macroscopique comparative permet de différencier des drogues voisines. C'est ainsi que les feuilles de busserole *Arctostaphylos uva-ursi*, à nervation réticulée et pourvues de stomates anomocytiques, se distinguent de celles d'airelle *Vaccinium myrtillus*, caractérisées quant à elles par l'absence de nervation réticulée et la présence de stomates paracytiques. De la même façon, une observation minutieuse permet de distinguer les fruits de l'anis *Pimpinella anisum* – des diakènes pyriformes à surface pubescente et pourvus d'un pédoncule – de ceux du persil *Petroselinum crispum* – des diakènes de taille inférieure à surface glabre et sans pédoncule. Quant aux écorces de la bourdaine *Rhamnus frangula*, elles se caractérisent par leur cassure fibreuse contrairement à celles d'autres espèces du genre *Rhamnus* dont la cassure est irrégulière.

* Étude microscopique de la drogue en coupe ou pulvérisée

L'étude des caractères microscopiques des drogues végétales en coupe ou pulvérisées permet de repérer certains éléments propres à certaines familles botaniques :

- poils sécréteurs octacellulaires chez les Astéracées et dodécacellulaires chez les Lamiacées (à l'exception de la menthe poivrée et du romarin)
- poils tecteurs sous forme de cystolites chez les Urticacées et sous forme de trichomes étoilés chez les Malvacées
- concrétions d'oxalate de calcium chez les Solanacées sous forme de mâcles, prismes, raphides, aiguilles ou cellules à sable
- grains d'amidon mammiformes et à hile excentré chez les Zingibéracées (différents de ceux de riz, pommes de terre, blé...)
- épiderme à parois cellulaires ondulées accompagnées de cellules stomatifères en forme de haltère chez les Poacées ou Graminées
- stomates de type anomocytique (Renonculacées), de type paracytique (Rubiacées), de type diacytique (Caryophyllacées) ou de type anisocytique (Brassicacées)
- pappus duveteux chez les Astéracées
- trachéides à ponctuations aréolées chez les Cupressacées⁶⁹.

Poudres de plantes renfermant de l'oxalate de calcium – Famille des Solanacées

Belladone *Atropa belladonna* L. – feuilles : cellules à sable d'oxalate de calcium

A - Débris épidermiques avec cellules à parois sinuées et cuticule finement striée ; les stomates sont entourés de 3 ou 4 cellules dont l'une est plus petite.

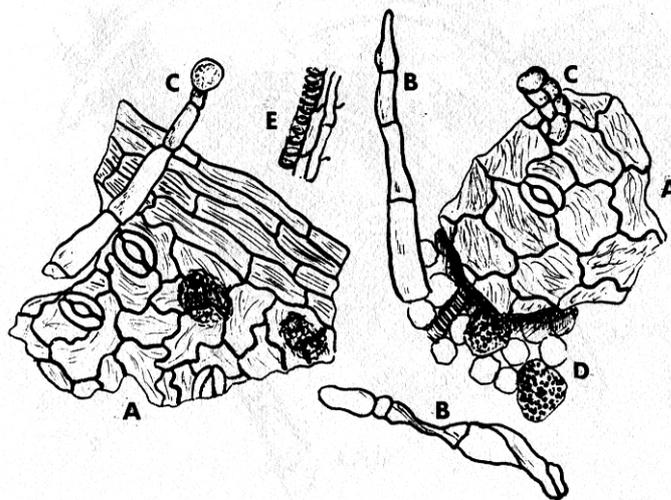
B - Poils tecteurs pluricellulaires unisériés , peu abondants.

C - Poils sécréteurs rares (pied uni- tête pluricellulaire ou pied pluri- tête unicellulaire).

D - Cellules à sable d'oxalate de calcium.

E - Débris de vaisseaux.

F - Débris de parenchyme chlorophyllien.



BELLADONE

Source : DEYSSON Guy, *Caractères analytiques des poudres végétales*, SEDES, 1976, p.18

Jusquiame *Hyosciamus niger* L. – feuilles : prismes d'oxalate de calcium

A - Poils tecteurs pluricellulaires, unisériés, lisses, très abondants, parfois brisés.

B - Prismes d'oxalate de calcium

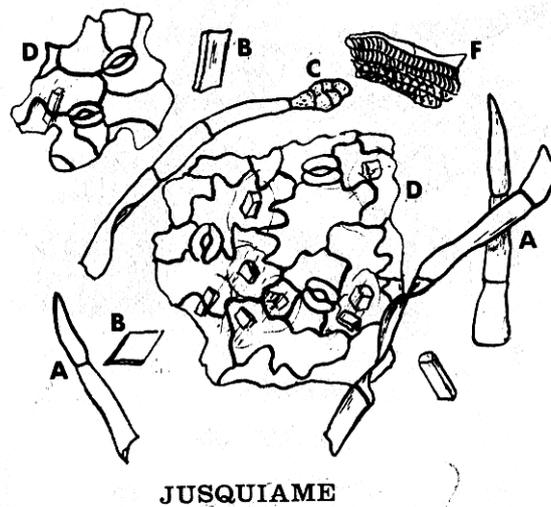
C - Poils sécréteurs (pied uni - tête pluricellulaire; pied pluri - tête pluricellulaire et pied pluri - tête unicellulaire).

D - Débris épidermiques avec cellules à parois sinueuses et cuticule lisse ; stomates .

E - Cellules à sable d'oxalate de calcium.

F - Débris de vaisseaux .

G - Débris de parenchyme chlorophyllien.



Source : DEYSSON Guy, *Caractères analytiques des poudres végétales*, SEDES, 1976, p.19

Datura stramonium L. – feuilles : mâcles d'oxalate de calcium

A - Poils tecteurs pluricellulaires unisériés, à paroi grossièrement ponctuée.

B - Macles d'oxalate de calcium

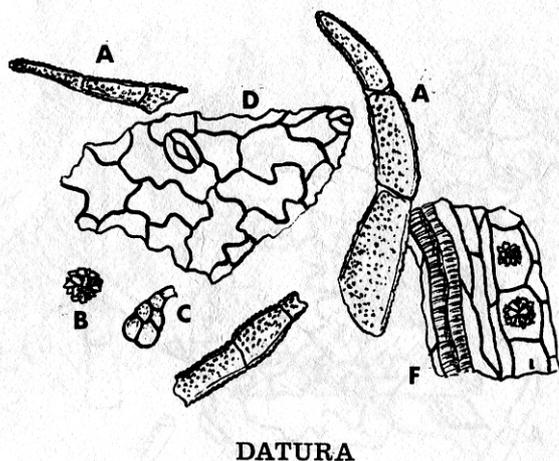
C - Poils sécréteurs (pied uni - tête pluricellulaire)

D - Débris épidermiques avec cellules à parois sinueuses et cuticule lisse ; stomates.

E - Cellules à sable d'oxalate de calcium.

F - Débris de vaisseaux.

G - Débris de parenchyme chlorophyllien.



DATURA

Source : DEYSSON Guy, *Caractères analytiques des poudres végétales*, SEDES, 1976, p.20

Grains d'amidon

Gingembre *Zingiber officinale* Rosc. – Zingibéracées – rhizome

A - Grains d'amidon très abondants, piriformes, irréguliers (12 à 30 μm), finement striés; l'extrémité amincie est munie d'un petit prolongement portant le hile; certains grains allongés, en boudin.

(Grains d'amidon semblables mais beaucoup plus rares chez le Curcuma).

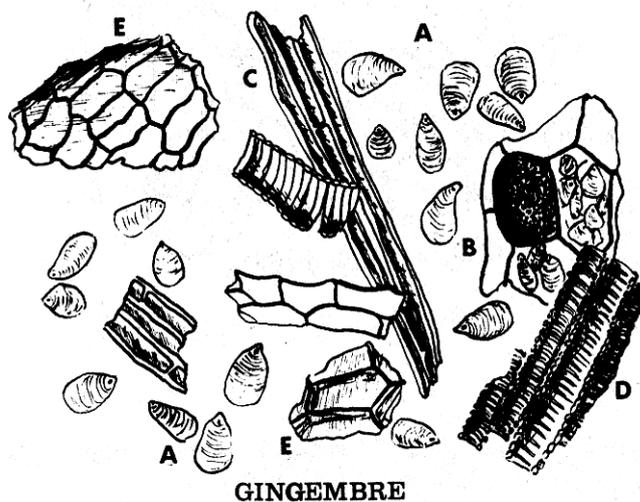
B - Débris parenchymateux avec cellules à essence colorées en rouge foncé.

C - Fibres accompagnant les faisceaux libero-ligneux.

D - Vaisseaux rayés.

E - Débris de suber à parois colorées en jaune.

(Dans la poudre de Gingembre blanc; pas de suber; débris des faisceaux plus abondants).



Source : DEYSSON Guy, *Caractères analytiques des poudres végétales*, SEDES, 1976, pp. 9 et 11

Un simple examen microscopique peut permettre la différenciation de deux drogues voisines macroscopiquement : par exemple, la sauge officinale *Salvia officinalis*, à poils tortueux, se distingue ainsi de la sauge trilobée *Salvia trilobata*, à poils rigides ; les feuilles de *Cassia senna*, à poils hérissés et courts, se différencient de celles de *Cassia auriculata* à poils longs et denses.

Un examen microscopique peut permettre de détecter d'éventuelles falsifications ou substitutions de drogues végétales par d'autres drogues toxiques.

C'est ainsi que l'on distingue la badiane de Chine *Illicium verum* – dont les follicules, de couleur brun rougeâtre, disposés en étoile régulière comportant moins de 10 méricarpes, à pointe émoussée, dégagent une odeur aromatique et anisée et dont la columelle se prolonge jusqu'au sommet et dont le pédicelle est claviforme, recourbé et épaissi – de la badiane du Japon *Illicium religiosum*, qui contient des lactones sesquiterpéniques (parmi lesquelles figure l'anisatine, hautement néphrotoxique), et dont les follicules, de couleur jaune brun, disposés en étoile irrégulière, à pointe recourbée en bec pointu, dégagent une odeur résineuse et camphrée et dont la columelle est assez courte et le pédicelle claviforme, rectiligne et non épaissi, ainsi que d'autres badianes du même genre *Illicium*, potentiellement toxiques, dont les follicules peuvent être disposés en étoile de façon régulière mais avec un nombre de méricarpes supérieur à 10 et dégagent une odeur camphrée.

De la même façon, un examen microscopique permet de différencier la prêle des champs *Equisetum arvense* – qui présente des protubérances épidermiques bicellulaires et des stomates paracytiques avec fentes à dents épaisses dites « dents de requin » – de la prêle des marais *Equisetum palustre* – riche en alcaloïdes toxiques comme la palustrine et la spermidine – qui présente des protubérances épidermiques monocellulaires et des stomates paracytiques avec fentes à fines dents dites « fermeture éclair ».

Le genêt des teinturiers *Genista tinctoria*, pourvu de tiges striées, de trichomes tricellulaires et d'un épiderme foliaire à cellules mucilagineuses, se distingue également par un examen microscopique de deux autres espèces de genêts qui renferment quant à elles de dangereux poisons ganglioplégiques (la cytisine et la spartéine) : le genêt à balai *Cytisus sparteus* et le genêt d'Espagne *Spartium junceum*, pourvu de tiges à 5 rides longitudinales saillantes, vert clair, de trichomes tricellulaires, d'un style recourbé mais non enroulé et d'un calice profondément découpé jusqu'à la base.

Parmi les risques de falsification ou substitution que permet de détecter un examen microscopique approfondi, il convient de citer en outre l'exemple de la gentiane *Gentiana lutea*, dont le parenchyme comporte de fines aiguilles d'oxalate de calcium mais est dépourvu d'amidon ce qui la différencie ainsi du vérâtre *Veratrum album* – qui renferme des alcaloïdes stéroïdiques hypotenseurs – qui présente des raphides d'oxalate de calcium et des grains d'amidon.

De même, l'aunée *Inula helenium*, qui présente de nombreuses cellules sécrétrices dans sa partie corticale ainsi que des amas d'inuline au niveau de ses cellules parenchymateuses, se distingue de la belladone *Atropa belladonna* – dont les alcaloïdes tropaniques (atropine, scopolamine, hyosciamine...) sont de puissants parasympholytiques – qui se caractérise par l'absence de poches sécrétrices mais la présence d'oxalate de calcium dans ses cellules à sable.

La microscopie permet de détecter non seulement des falsifications ou substitutions par des drogues toxiques mais également par des drogues de moindre qualité pharmaceutique.

C'est ainsi que la cannelle de Ceylan *Cinnamomum zeylanicum*, qui se présente sous la forme de fragments d'écorces de fine épaisseur, d'odeur très aromatique, à la surface externe striée (avec des raclures) et comportant peu de suber, se différencie de la cannelle de

Chine *Cinnamomum cassia*, qui se présente sous la forme de fragments plus épais, d'odeur moins fine, présentant du suber et des paquets de cellules scléreuses.

De la même façon, on distingue microscopiquement le safran *Crocus sativus* – dont les fleurs présentent une bordure élargie en cornet et finement dentelée, une odeur aromatique, des stigmates de couleur rouge tuile fendus longitudinalement et élargis vers le sommet et des grains de pollen de grande taille, sphériques, à exine finement granuleuse – du carthame *Carthamus tinctorius* dont les fleurs sont rouges, plus ou moins foncées, à odeur nettement moins aromatique et avec des grains de pollen de petite taille, à exine épaisse et verruqueuse.

β) Contrôles chimiques

Les contrôles chimiques – complémentaires aux contrôles botaniques – consistent en réactions d'identité, en tests spécifiques à certaines drogues végétales ou familles botaniques et en analyses chromatographiques.

*** Réactions d'identité**

Les réactions d'identité permettent de caractériser certains constituants ou familles de constituants à l'aide de réactions chimiques simples aboutissant en général à une coloration ou à une précipitation. C'est ainsi que les dérivés anthracéniques sont caractérisés par la réaction de Bornträger : après ajout d'ammoniaque 6N sur la face externe des écorces à tester, ces dernières se colorent en rouge-violet si elles renferment des dérivés anthracéniques. Les cyanidines (polyphénols) peuvent être mises en évidence par l'obtention d'une coloration rouge lorsqu'on ajoute du magnésium à un extrait méthanolique, en présence d'acide chlorhydrique. Les alcaloïdes se caractérisent quant à eux par des réactions de précipitation qui se produisent après ajout à la solution extractive de sels de métaux lourds tels les réactifs de Mayer-Valser (tétraiodomercurate de potassium), de Dragendorff (tétraiodobismuthate de potassium) ou de Bertrand (acide silicophosphomolybdotungstique), ou encore tel l'iodoplatinate de potassium. L'utilisation de *para*-aminobenzaldéhyde permet de caractériser plus spécifiquement les alcaloïdes de l'ergot de seigle ; la réaction de Vitali-Morin est spécifique des esters de l'acide tropique dont fait partie l'atropine ; le chlorure ferrique en milieu acide chlorhydrique permet de caractériser la colchicine tandis qu'en milieu riche en perchlorate, il permet de mettre en évidence la réserpine. Les poudres de drogues riches en amidon se colorent en violet en présence de solution iodée tandis que celles de drogues riches en tanins se colorent en bleu-vert voire en noir en présence de chlorure ferrique. Le sulfate de cérium et d'ammonium permet de distinguer, selon la coloration obtenue, les alcaloïdes indoliques (coloration jaune), les dihydroindoles (coloration rouge) et les β-anilinoacrylates (coloration bleue).

* Tests spécifiques

- Test de fluorescence

Parmi les tests spécifiques, il convient de mentionner le test de fluorescence qui facilite notamment la distinction entre la rhubarbe de Chine et le rhapontic. En effet, ces deux plantes présentant des caractères macroscopiques et microscopiques identiques, leur différenciation botanique est difficile, alors qu'un simple test de fluorescence permet la détection d'un constituant spécifique du rhapontic *Rheum rhabarbarum*, le rhaponticoside, qui produit une fluorescence bleue à la longueur d'onde de 365 nm.

- Test de l'ongle et de flottaison

Le test de l'ongle et de flottaison permet de contrôler la qualité des clous du giroflier. Dans le cas de boutons floraux frais, l'huile essentielle exsude sous la pression de l'ongle lorsqu'on les place dans de l'eau distillée, et ils tombent au fond ou surnagent verticalement ; par contre, les boutons floraux épuisés en huile essentielle flottent horizontalement dans l'eau distillée.

- Indice de gonflement

La mesure de l'indice de gonflement (IG), qui représente le « *volume (ml) occupé par 1 g de drogue ayant gonflé dans un liquide aqueux pendant 4 heures* » (Pharmacopée Européenne ...), permet la différenciation intraspécifique entre espèces officinale et ornementale de tilleul ainsi que des contrôles de qualité de drogues à mucilages telles la racine de guimauve (IG supérieur ou égal à 10), la feuille de guimauve (IG supérieur ou égal à 12) et la fleur de mauve (IG supérieur ou égal à 15).

- Indice d'amertume

L'indice d'amertume (IA), qui est déterminé par rapport à l'amertume du chlorhydrate de quinine, fixé à 200 000, est « *désigné par la réciproque de la dilution qui peut encore être qualifiée d'amère* ». Il permet notamment de contrôler l'identité et la qualité de drogues de la famille des Gentianacées telles les parties aériennes de petite centaurée (IA supérieur ou égal à 2 000), les parties aériennes de ményanthe (IA supérieur ou égal à 3 000) et les racines de gentiane (IA supérieur ou égal à 10 000).

* Analyses chromatographiques

Les analyses chromatographiques comprennent essentiellement des chromatographies sur couche mince (CCM), des chromatographies en phase gazeuse (CPG) et des chromatographies liquides dont la chromatographie liquide haute performance (CLHP).

- Chromatographie sur couche mince (CCM)

D'après la Pharmacopée Européenne (2.2.27),

« La chromatographie sur couche mince est une technique de séparation dans laquelle une phase stationnaire constituée d'un matériau approprié est répandue en une couche mince et uniforme sur un support (plaque de verre, de métal ou de plastique). Les solutions à analyser sont appliquées sur la plaque avant le développement. La séparation repose sur les mécanismes d'adsorption, de partage ou d'échange d'ions ou sur une combinaison de ces mécanismes, et elle s'effectue par migration (développement) de solutés à travers la couche mince (phase stationnaire), dans un solvant ou un mélange approprié (phase mobile). »

L'objectif de la CCM est l'évaluation du chromatogramme de la drogue par comparaison à des composés de référence, si possible décrits dans le chapitre 4.1.1 « RÉACTIFS » de la Pharmacopée Européenne. Il est nécessaire d'utiliser au minimum 2 composés de référence pour valider la séparation et l'espacement des bandes sans recourir à la détermination d'un critère de résolution. Les substances de référence choisies peuvent consister en :

- une seule substance caractéristique de la drogue examinée (par exemple l'anéthole pour la badiane de Chine *Illicium verum*) ;
- plusieurs substances, apparentées ou non, dont la présence ou la teneur est bien définie (par exemple les alcaloïdes quinine, quinidine, cinchonine et cinchonidine dans l'écorce de quinquina rouge *Cinchona succirubra*) ;
- une substance étrangère à la drogue mais présentant un comportement chromatographique comparable à celui d'un constituant majeur de la drogue et choisie à la place de ce dernier en raison de son moindre coût d'achat (par exemple la phénazone dont le R_f est voisin de celui de l'amarogentioside de la gentiane *Gentiana lutea*) ;
- un extrait de référence (par exemple un extrait de séné *Cassia angustifolia*).

Dans les monographies analytiques, les chromatogrammes ne sont pas décrits en termes de R_f mais sous la forme d'un tableau représentant les tiers supérieur, médian et inférieur de la plaque chromatographique. Seules sont décrites dans ce tableau les principales bandes du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, présentées par comparaison avec la position des bandes dues aux composés de référence dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Il est généralement nécessaire de préciser que des bandes autres que celles décrites, le plus souvent de moindre intensité, peuvent être présentes dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner. La détection peut être faite à la lumière du jour et / ou sous lumière ultraviolette, avec ou sans pulvérisation d'un réactif visant à révéler plus facilement certaines classes de composés phytochimiques.



Plaque de CCM d'*Eucalyptus globulus*,
folium siccum (à gauche) avec solution témoin
à base de cinéole (ou 1,8-eucalyptol) (à droite)

- Chromatographie en phase gazeuse (CPG)

D'après la Pharmacopée Européenne (2.2.28),

« La chromatographie en phase gazeuse est une technique de séparation chromatographique reposant sur la séparation différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et un gaz vecteur, comme phase mobile, qui traverse cette phase stationnaire. Elle est applicable aux substances, ou dérivés de substances, qui se volatilisent dans les conditions de température utilisées. La chromatographie en phase gazeuse est fondée sur les mécanismes d'adsorption, de distribution de masse ou d'exclusion. »

Il est possible d'effectuer une injection directe des solutions à examiner en tête de colonne (mode usuel) ; une injection en phase vapeur est également possible et s'effectue au moyen de systèmes d'injection à espace de tête statique ou dynamique. Les phases stationnaires sont réparties dans différents types de colonnes : colonnes capillaires en verre ou en métal ou colonnes remplies de polymères poreux ou de supports solides de granulométries variables imprégnés d'une phase liquide. Les gaz vecteurs les plus courants sont l'hélium, l'azote et l'hydrogène. Les détecteurs les plus utilisés sont les détecteurs à ionisation de flamme. Les temps de rétention des différents composés dépendent du débit du gaz vecteur et de la longueur de la colonne.

La CPG permet de comparer des espèces, sous-espèces ou variétés botaniques dont l'examen morphologique à lui seul est peu différentiel : par exemple des sauges de différentes provenances, des variétés distinctes de menthe poivrée ou encore diverses sous-espèces d'achillée millefeuille. Il est ainsi possible d'établir un profil chimique moyen d'une plante donnée et de déterminer l'identité des pics majeurs par comparaison avec les pics obtenus avec des substances de référence. La précision de cette méthode et sa sensibilité peuvent permettre d'apprécier des variations qualitatives et quantitatives parfois infimes et de mettre en évidence l'existence de chimiotypes comme dans la famille des Lamiacées (menthe, thym, romarin...).

- Chromatographie liquide (CL)

D'après la Pharmacopée Européenne (2.2.29),

« La chromatographie liquide est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles, une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile qui traverse, par percolation, cette phase stationnaire. La chromatographie liquide est principalement fondée sur les mécanismes d'adsorption, de distribution de masse, d'échange d'ions, d'exclusion ou d'interaction stéréochimique. L'appareillage se compose d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique (éventuellement thermostatée), d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données (ou d'un intégrateur ou enregistreur). La phase mobile, délivrée à partir d'un ou plusieurs réservoirs, circule à travers la colonne, généralement à débit constant, puis passe à travers le détecteur. »

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) est une forme de chromatographie liquide qui recourt à de hautes pressions ce qui lui confère une grande sensibilité et un vaste domaine d'application, essentiellement pour analyser des composés fixes non volatiles tels que des alcaloïdes, hétérosides, stéroïdes, vitamines... Les extraits aqueux ou hydro-alcooliques d'une drogue végétale peuvent souvent être chromatographiés directement, sans fastidieuses étapes de purification, et certains constituants ou groupes de constituants peuvent même être recueillis lorsque l'on utilise un appareil dit « préparatif » car il s'agit d'une technique non destructrice. La CLHP permet d'obtenir des profils chimiques types de drogues données ainsi que d'effectuer des dosages de constituants.

* Essais de pureté

- Éléments étrangers (2.8.2)

La notion d'éléments étrangers regroupe les « parties étrangères » et les « matières étrangères ». D'après la Pharmacopée Européenne (2.8.2), on entend par :

- « **parties étrangères** : tout élément qui provient de la plante-mère, mais qui ne constitue pas la drogue » (par exemple des tiges accompagnant des feuilles ; des fruits accompagnant des fleurs...)
- « **matières étrangères** : tout élément qui est étranger à la plante-mère, d'origine végétale ou minérale » (par exemple des parties d'autres plantes, des pierres...). A noter que cette définition ne mentionne pas de matières d'origine animale telles que des coquilles d'escargots, des insectes...

La présence d'éléments étrangers est appréciée par un examen macroscopique minutieux. Le taux maximal d'éléments étrangers généralement admis est de 2 % *m/m*. Un taux d'éléments étrangers anormalement élevé peut signifier soit qu'il y a eu des additions frauduleuses destinées à accroître le poids de la matière première, soit que le mondage a été mal effectué, soit que la récolte a été réalisée à une époque inadéquate.

- Perte à la dessiccation (2.2.32) / Teneur en eau (2.2.13)

La perte à la dessiccation correspond à la perte de masse exprimée en % *m/m* observée après dessiccation d'une substance jusqu'à obtention d'une masse constante ou pendant une durée prescrite, soit dans un dessiccateur en présence de pentoxyde de diphosphore ou anhydride phosphoreux P₂O₅, soit à l'étuve, soit sous vide avec un intervalle de température donné, soit sous vide poussé.

Dans le cas des drogues végétales contenant plus de 10 ml/kg d'huile essentielle (par exemple *Eucalyptus globulus – folium*), la détermination directe de la teneur en eau par entraînement (2.2.13) remplace l'essai de perte à la dessiccation. La finesse de la poudre (exprimée par le numéro de tamis) est précisée si nécessaire.

Il importe de bien déterminer la teneur en eau de la drogue car juste après la récolte de la plante fraîche, ou bien lorsque la drogue est insuffisamment deshydratée, certaines enzymes telles des hydrolases, oxydases, polymérases... sont activées et causent des réactions modifiant tant l'aspect extérieur des drogues et leurs caractères organoleptiques que leurs activités thérapeutiques, puisque des constituants initiaux de la drogue ont été altérés.

C'est ainsi que certaines fleurs (bouillon blanc), graines (cola) ou feuilles (menthe), riches en polyphénols, brunissent sous l'effet d'une oxydase. La dégradation de certaines substances telles les esters iridoïdes de la valériane conduit à la formation de substances odorantes lors de la dessiccation. De même, l'hydrolyse d'un hétéroside inodore de la gousse de vanille verte, le vanilloside, conduit – lors d'une fermentation habilement menée – à la production de la vanilline, un principe odorant recherché et caractéristique de cette drogue. La transformation de la menthone en menthol, d'odeur plus fine, se produit pendant les premières heures de séchage de la menthe.

Afin d'éviter des réactions enzymatiques non recherchées et nécessitant la présence d'eau résiduelle, il importe de recourir à une méthode de séchage appropriée et de vérifier par la suite le taux d'humidité, soit en le déterminant directement par entraînement azéotropique dans le cas de drogues à principes actifs volatils, soit par mesure de la perte à la dessiccation dans les autres cas. Il convient de noter également qu'un taux d'humidité trop élevé favorise par ailleurs le développement de micro-organismes (bactéries, levures, moisissures...) et peut entraîner le rejet de la drogue.

- Cendres totales (2.4.16) / Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique (2.8.1)

Une carbonisation de la drogue permet l'élimination de toute matière organique et la pesée du résidu obtenu – constitué exclusivement par des matières minérales – donne une indication relativement au degré de propreté et de pureté de la drogue utilisée ainsi que sur l'éventuel emploi d'agents de fertilisation de la culture de la plante.

La détermination du taux de cendres totales, ou de cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique, est particulièrement importante pour apprécier la qualité pharmaceutique de racines ou bien de certains fruits (dans la famille des Apiacées notamment), mais aussi pour juger d'un éventuel ajout, volontaire ou non, de terre ou de sable au moment de la récolte. Le taux de cendres est par ailleurs anormalement élevé lorsque le lavage de la matière première est insuffisant, ainsi qu'en cas d'emploi d'engrais à base de nitrates NO_3^- et / ou de sels de potassium qui augmentent ainsi la teneur en minéraux. De plus, certaines plantes se caractérisent par leur taux de cendres naturellement élevé : c'est le cas de certaines Solanacées riches en oxalate de calcium (sous forme de cellules à sable, raphides, mâcles ou prismes), de la prêlle *Equisetum sp.* qui est riche en silice, ou encore des plantes accumulant facilement les nitrates telle que l'ortie dioïque *Urtica dioica*.

* Dosages

Les dosages sont nécessaires en raison des variations quantitatives saisonnières (voire journalières) en principes actifs ou en traceurs. De plus, selon l'Annexe I de la Directive 2001/83/EC, un dosage est indispensable si la drogue renferme un constituant toxique. La Pharmacopée tolère une certaine souplesse dans les normes qu'elle impose pour chaque drogue végétale, afin de prendre en compte les variations biologiques normales dues à l'environnement, auxquelles toutes les plantes sont inévitablement soumises. Par conséquent, les limites sont exprimées soit sous forme d'un minimum requis en principe actif ou constituant contribuant à l'activité, soit sous forme d'un maximum dans le cas de constituants toxiques ; mais pour certaines drogues ainsi que pour les préparations galéniques titrées, une fourchette [minimum-maximum] est imposée.

Pour les drogues à constituant actif bien défini, un dosage du principe actif peut être réalisé soit par chromatographie en phase gazeuse, s'il s'agit d'une substance volatile, soit par chromatographie liquide, s'il s'agit d'une substance fixe, ou encore par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet, si l'on est en présence d'une molécule présentant une bonne absorption UV.

Pour les drogues présentant un groupe de constituants actifs, souvent constitué de substances issues de chaînes métaboliques caractéristiques de l'espèce botanique considérée et ne présentant que de faibles différences chimiques puisqu'elles correspondent à un ensemble d'intermédiaires de biosynthèse menant à des produits ultimes, il convient de procéder à un dosage global de ces constituants. En effet, les activités pharmacologiques de ces molécules appartenant à un même ensemble sont souvent très voisines, sinon équivalentes. Une évaluation spectrophotométrique est habituellement pratiquée dans ce cas et le résultat du dosage global est exprimé en molécule majoritaire.

Enfin, pour les drogues présentant un *totum* actif sans qu'aucun constituant ou groupe de constituant ne se soit avéré isolément actif, il convient de choisir avec soin un traceur analytique qui constitue l'« empreinte digitale chimique » de la drogue.

*** Essais de stabilité**

Les contrôles des drogues végétales, préparations à base de plantes et médicaments à base de plantes (produits finis) doivent être répétés dans le temps afin de garantir une certaine durée de conservation du produit, en fonction des données de stabilité ainsi obtenues. En effet, la dégradation d'un principe actif en substance inactive voire toxique peut entraîner respectivement inefficacité et toxicité⁷⁰.

Les contrôles botaniques permettent ainsi de distinguer des espèces entre elles, comme c'est le cas pour les différentes espèces de quinquinas, pour la rhubarbe par rapport au rhapontic ou encore pour la lavande par rapport au lavandin. Ils permettent également des contrôles de qualité des drogues végétales, par exemple pour les ginseng de différentes provenances, les harpagophytos de différentes origines ou encore les saules issus de lots commerciaux de qualité diverses.

Dans certains cas, les examens botaniques s'avèrent plus pertinents que les analyses chimiques. L'exemple des épilobes est révélateur à cet égard puisqu'il existe de nombreux caractères botaniques différentiels entre les multiples espèces d'épilobes : ainsi *Epilobium parviflorum* dont les feuilles sont pubescentes et les raphides d'oxalate de calcium réparties irrégulièrement se distingue tant macroscopiquement que microscopiquement d'*Epilobium angustifolium* dont les feuilles sont glabres et les raphides disposées le long des nervures.

Dans d'autres cas, les critères chimiques sont différentiels tandis que les critères botaniques sont peu pertinents, comme en témoigne l'exemple des menthes, qui comportent toutes des poils sécréteurs octacellulaires (contrairement à la plupart des Lamiacées qui présentent habituellement des poils sécréteurs dodécacellulaires) ainsi que des poils tecteurs à cuticule striée, alors que leurs profils CCM permet de distinguer les différentes espèces.

Mais bien souvent, les tests botaniques et chimiques s'avèrent complémentaires comme dans le cas des échinacées pour lesquelles il existe à la fois des critères botaniques (macroscopiques et microscopiques) et des critères chimiques (profils HPLC) différentiels entre *Echinacea purpurea*, *Echinacea pallida*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea laevigata*...

γ) Recherche d'impuretés

*** Résidus de pesticides**

D'après la Pharmacopée Européenne (2.8.13),

« Est considérée comme pesticide toute substance ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs et les espèces indésirables de plantes et d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la mise sur le marché de substances médicinales d'origine végétale. Le terme comprend les substances destinées à être utilisées comme régulateurs de croissance des plantes, comme défoliants, comme agents de dessiccation ainsi que les substances appliquées sur les cultures, soit avant, soit après la récolte pour protéger les produits contre la détérioration durant l'entreposage et le transport. »

En Allemagne, le *Deutsches Arzneibuch* (DAB = Pharmacopée Allemande) a mentionné pour la première fois en 1996 des limites concernant l'emploi de produits phytosanitaires sur des plantes utilisées à des fins pharmaceutiques. Ces prescriptions du DAB ont servi par la suite de base à l'élaboration du paragraphe 2.8.13 « RÉSIDUS DE PESTICIDES » de la Pharmacopée Européenne. Si des limites ont été fixées, des exceptions peuvent toutefois exister, notamment *« lorsqu'une plante requiert une méthode de culture particulière ou lorsqu'elle présente un métabolisme ou une structure nécessitant une teneur en pesticides supérieure à la normale »*. En outre, les dispositions législatives en vigueur pour les produits alimentaires en ce qui concerne les valeurs maximales de résidus de pesticides, incluant les normes concernant les *« tisanes et produits apparentés »* s'appliquent également aux médicaments à base de plantes et ce depuis 1994.

Les principales causes de contamination par les pesticides sont les suivantes :

- importation de matières végétales de pays où une réglementation restrictive est encore inexistante ou mal appliquée ;
- cueillette de drogues végétales dans des milieux naturels où des interventions de protection peuvent conduire à une contamination accidentelle ;
- persistance des pesticides organochlorés durant de nombreuses années, pouvant conduire de ce fait à une contamination de plantes n'ayant pas été traitées ;
- difficulté à cultiver certaines plantes médicinales à grande échelle sans l'emploi de pesticides.

* Métaux lourds

Les métaux lourds (dont le plomb, le cadmium et le mercure) sont présents naturellement à la surface de la terre ou générés par les activités humaines. Ils sont absorbés par les plantes en quantités variables selon leur concentration dans le milieu, les caractéristiques du milieu et les caractéristiques de la plante.

Dans les années 1990, l'augmentation des préoccupations en matière de santé a conduit les autorités à surveiller la teneur en métaux lourds dans les médicaments à base de plantes et compléments alimentaires à base de plantes. En Allemagne, le Ministère Fédéral de la Santé a publié un projet intitulé « *Recommandations en matière de contaminants et de métaux lourds* » et concernant les « *plantes, parties de plantes, huiles végétales, cires et produits qui en dérivent* ». Ces recommandations prévoient les limites suivantes : plomb ≤ 5 ppm ; mercure $\leq 0,1$ ppm ; cadmium $\leq 0,2$ ppm, sauf pour les graines de lin, l'achillée millefeuille et l'aubépine où l'on tolère jusqu'à 0,3 ppm et sauf pour les feuilles de bouleau, le millepertuis, le houx et l'écorce de saule où la limite est fixée à 0,5 ppm. Ces exceptions pour le cadmium ont été prévues pour les drogues dont les matières premières sont connues pour accumuler le cadmium en plus grande quantité.

En 2009, la Pharmacopée Européenne, qui exige que l'essai sur les métaux lourds soit réalisé selon la méthode 2.4.27 c'est-à-dire par spectrométrie d'absorption atomique sauf exception justifiée et autorisée, a repris les normes issues de la Pharmacopée allemande, en étendant la limite pour le cadmium à 0,5 ppm dans tous les cas. Il y est par ailleurs précisé que l'essai peut être effectué sur la plante ou sur la teinture mère si celle-ci est préparée à partir de drogues végétales fraîches.

Selon la nature et l'origine de la drogue, d'autres métaux lourds peuvent être recherchés : arsenic, cuivre, fer, nickel, zinc...

*** Mycotoxines**

Les mycotoxines forment un groupe diversifié de composés toxiques, produits par certaines espèces de moisissures qui peuvent contaminer les produits agricoles et les denrées alimentaires. Plus de 300 mycotoxines différentes ont été identifiées ; seules certaines souches peuvent produire des toxines. La production de mycotoxines n'a pas lieu durant les étapes de culture et de croissance du végétal, mais survient plutôt lors du stockage et du transport de la drogue.

- Aflatoxines

Les aflatoxines sont des métabolites secondaires produits par des champignons microscopiques proliférant sur des graines conservées en atmosphère chaude et humide. Parmi les plus courantes, on trouve les aflatoxines B1, B2, M1, G1 et G2. L'aflatoxine B1 est la plus courante et la plus toxique. Comme les aflatoxines sont très solubles dans les solvants organiques modérément polaires comme le méthanol, il semble probable qu'elles puissent passer facilement dans les extraits éthanoliques.

La Pharmacopée Européenne a fixé, sur la base des limites autorisées dans l'industrie agro-alimentaire, une limite maximale à 2 µg/kg pour l'aflatoxine B1 et une limite maximale à 4 µg/kg pour la somme des aflatoxines B1, B2, G1 et G2.

- Ochratoxines

Les ochratoxines sont également des métabolites secondaires d'origine fongique. Leur recherche n'est pas pertinente pour la plupart des plantes médicinales, à quelques exceptions près (grains de café, céréales, fruits séchés).

* Radioactivité

Suite à l'accident du réacteur nucléaire de Tchernobyl (survenu en mai 1986), des mesures de la contamination des drogues par des radioéléments (notamment le césium 134 et le césium 137) avaient été régulièrement effectuées sur des plantes d'usage alimentaire ou thérapeutique. La norme officielle adoptée impose une limite maximale de 600 Bq/kg.

L'analyse de certains lots de plantes tel du thym de la Drôme provençale a révélé la persistance de la radioactivité. Cependant, ce sont les champignons, et plus particulièrement les espèces mycorhiziques, ainsi que les lichens (constitués d'une symbiose entre une algue et un champignon) qui concentrent le plus la radioactivité du fait de leurs pigments qui complexent les cations alcalins et alcalino-terreux dont certains radioéléments tels le césium 134 et le césium 137. Des travaux ont été effectués à Strasbourg sur des lichens d'Islande entiers et pulvérisés, avec étude de variables telles que la température d'extraction, le temps de contact drogue/solvant, la surface de contact, l'influence du procédé de macération aqueuse à froid, ainsi que la mesure des radioéléments extractibles par l'alcool à chaud et à froid, ont été réalisés. Il en résulte que les radioéléments sont plus solubles dans l'eau à chaud qu'à froid, mais que seuls 50 % d'entre eux sont extraits et que ceux-ci sont en revanche très peu solubles dans l'alcool, que ce soit à chaud ou à froid. Ces conclusions font apparaître que si les infusions peuvent présenter un certain degré de contamination, les teintures et les extraits alcooliques sont dans l'ensemble très peu contaminants⁷¹.

Puis l'accident nucléaire survenu à Fukushima au Japon en mars 2011 (suite à un séisme accompagné d'un tsunami géant), a conduit à renforcer les contrôles de radioactivité pour les drogues provenant des régions asiatiques.

*** Méthanol et isopropanol (2-propanol)**

Les principales sources de contamination des teintures mères par le méthanol et / ou l'isopropanol (2-propanol) sont constituées par l'éthanol utilisé lors de la fabrication de teinture ou d'extraits hydro-alcooliques et par le risque de fermentation lors du transport et du stockage des plantes fraîches.

* Contamination microbienne

Les micro-organismes présents dans le sol, le fumier et les poussières, contaminent en général les drogues végétales. Le nombre de germes totaux varie considérablement d'une drogue à l'autre, et se situe entre 10^2 et 10^8 germes par gramme de plante pour la quasi-totalité des saprophytes habituels, avec la présence possible de germes issus des contaminations fécales. Cependant, la quantité totale de germes est à elle seule peu significative. Il convient par contre surtout de limiter le nombre des entérobactéries et de garantir l'absence de pathogènes stricts tels que *Salmonella sp.* comme il est d'usage en alimentaire.

Le degré de contamination des plantes dépend non seulement du moment de leur récolte, mais aussi des manipulations nécessaires à leur conditionnement ultérieur – sources de contamination supplémentaire.

Afin de limiter la présence de germes dans les drogues végétales, il n'existe que peu de procédés qui ne soient pas préjudiciables à l'intégrité des constituants de la drogue :

- la pasteurisation ou l'autoclavage ne sont guère envisageables ;
- la chaleur sèche n'est utilisable que dans de rares cas ;
- les vapeurs d'oxyde d'éthylène ont été longtemps employées car cette molécule réduit non seulement le nombre de micro-organismes mais aussi le nombre d'insectes ; mais ce procédé est interdit en Europe depuis le 31 décembre 1990, en raison de la formation, par réactivité avec les ions présents, de produits résiduels toxiques et mutagènes tels le chloro-2-éthanol et le bromo-2-éthanol ;
- le traitement par rayonnements ionisants (rayonnements γ) est possible à condition toutefois d'utiliser de faibles doses de rayonnements (moins de 10 kGy) pour ne pas induire de modifications de certains constituants phytochimiques tels les polysaccharides. De trop fortes doses de rayonnements ionisants utilisées pour traiter des graines de psyllium *Plantago psyllium* ont entraîné une forte diminution de leur indice de gonflement et donc de leur effet laxatif du fait de la coupure des chaînes polysaccharidiques des mucilages sous l'effet de ces rayonnements. C'est pourquoi, tout traitement par rayonnements ionisants doit obligatoirement faire l'objet d'une déclaration.

2) Contrôles de la préparation à base de plantes

Les contrôles de la préparation à base de plantes (teinture, extrait...) comprennent des analyses chimiques (CCM, CLHP, CPG, spectrométrie...) ainsi que des recherches d'impuretés analogues à celles effectuées sur la drogue végétale, mais comprenant en outre une recherche de solvants résiduels et de ses impuretés tels le méthanol et l'isopropanol (2-propanol) dans le cas de l'éthanol.

Pour les teintures mères ou extraits, les analyses comportent un examen des caractères organoleptiques, des épreuves d'identification, des essais de pureté et habituellement un dosage ou bien un essai limite.

*** Examen des caractères organoleptiques**

Une description physique de la teinture mère ou de l'extrait est donnée. La saveur n'est pas mentionnée et l'odeur ne l'est que si elle est très caractéristique et qu'elle peut être décrite par référence à des odeurs indépendantes.

*** Essais d'identification**

Ils s'effectuent par chromatographie sur couche mince, dans des conditions bien déterminées (mélange éluant, composition de la solution témoin et de la solution à examiner, hauteur de migration, volume de solution à déposer, séchage...); les épreuves d'identification par réactions colorées figurent toujours dans certaines monographies non encore révisées, mais ne sont plus guère pratiquées du fait de leur manque de spécificité.

*** Essais de pureté**

Les essais standard sont couverts par une monographie générale. Les essais spécifiques sont décrits dans la monographie de la teinture mère considérée. Les limites des monographies spécifiques tiennent compte des méthodes de production, sources d'impuretés potentielles.

- Densité (2.2.5)

Les limites d'acceptation sont indiquées en précisant le mode de préparation de la teinture.

- Teneur en éthanol

Cet essai s'effectue dans le cas de préparations renfermant de l'alcool comme les teintures, élixirs, alcoolats ... La limite d'acceptation est exprimée par un intervalle, et la méthode de dosage de l'éthanol est précisée.

- Résidu sec (2.8.16)

La limite d'acceptation est exprimée par une valeur minimale, en précisant le mode de préparation de la teinture.

*** Dosage**

Selon l'Annexe I de la Directive 2001/83/CE, un dosage est indispensable si une substance toxique est présente. Si possible, on emploie la même méthode de dosage que pour la drogue végétale.

3) Contrôles du médicament à base de plantes

Les contrôles du médicament à base de plantes comportent des contrôles chimiques (doseur d'un principe actif, d'un traceur d'activité ou d'un traceur analytique) ainsi que des contrôles liés à la forme galénique sous laquelle se présente le médicament (essai de dissolution, de désagrégation, uniformité de masse et de teneur...), des contrôles liés aux différents excipients utilisés, des recherches d'impuretés, notamment microbiologiques, et des études d'interactions contenant / contenu.

a) Contrôles chimiques

Des dosages en un ou plusieurs constituant(s) chimique(s) sont habituellement pratiqués sur les médicaments de phytothérapie. Dans le cas des **extraits standardisés**, le type de constituant dosé est fonction du caractère titré, quantifié (ou normalisé) ou purifié de l'extrait.

* Les extraits titrés

Il s'agit d'extraits standardisés en **principes actifs**, c'est-à-dire en substance reconnue pour être à l'origine de l'activité pharmacologique de l'extrait. Par exemple, l'atropine est ainsi dosée dans les extraits de belladone *Atropa belladonna*, ou encore les oligomères proanthocyanidiques (OPC) dans les extraits de canneberge *Vaccinium oxycoccos*, la quinine dans les extraits d'écorce de quinquina *Cinchona sp.* et les sennosides dans les extraits de senné *Cassia angustifolia*.

* Les extraits quantifiés ou normalisés

Il s'agit d'extraits standardisés en **traceurs d'activité**, c'est-à-dire en constituants qui contribuent à l'activité mais n'en sont pas seuls responsables. Les extraits de millepertuis *Hypericum perforatum* utilisés dans les épisodes dépressifs légers à modérés appartiennent à cette catégorie ; ils comprennent des flavonoïdes tels l'hypéricine, la pseudohypéricine et l'hyperforine – constituants contribuant à l'activité antidépressive recherchée mais non actifs à eux seuls ; on y dose ainsi les flavonoïdes totaux exprimés en hypéroside. De même, dans les extraits d'arbre aux quarante écus *Ginkgo biloba* – qui comportent des terpènes et des polyphénols contribuant à l'activité vasodilatatrice cérébrale mais non suffisants à eux seuls – on dose les flavonoïdes totaux exprimés en ginkgoside.

* Les extraits purifiés

Il s'agit d'extraits standardisés en **traceurs analytiques**, c'est-à-dire en constituants dont la pertinence pharmacologique n'est pas établie mais que l'on a choisis comme marqueurs de qualité. Les extraits d'échinacée pourpre *Echinacea purpurea*, de valériane officinale *Valeriana officinalis* ou encore de « moustache de chat » (ou « thé de java ») *Orthosiphon stamineus*, pour lesquels on dose respectivement l'échinoside, l'acide valérénique et la sinensétine, appartiennent à cette dernière catégorie.

β) Contrôles liés à la forme galénique

Les médicaments de phytothérapie, tout comme les médicaments allopathiques dits « conventionnels », peuvent se présenter sous un grand nombre de formes galéniques destinées à différentes voies d'administration. Les contrôles propres à la forme galénique sous laquelle ils se présentent s'imposent donc aux médicaments à base de plantes, ainsi que les contrôles des excipients utilisés lors de la mise en forme galénique⁷².

a) Formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale

Les contrôles analytiques des comprimés (enrobés ou non enrobés), gélules, capsules molles, granules...comprennent différents essais : détermination du temps de désagrégation ou de la vitesse de dissolution, essai de dureté / friabilité, essai d'uniformité de dosage (teneur et masse), évaluation de la teneur en eau sans compter les études de stabilité. Et dans le cas des comprimés bi- ou quadrisécables vient s'ajouter en outre un essai de sécabilité.

*** Essai de désagrégation / dissolution**

La désagrégation est une condition généralement nécessaire mais non suffisante pour la libération du principe actif qui ne peut être absorbé qu'une fois dissout. C'est au cours de la période de recherche et développement que l'on voit si l'essai de dissolution est nécessaire en routine ou bien si l'essai de désagrégation suffit. Si l'essai de dissolution est adopté, l'essai de désagrégation est alors inutile. Selon que l'on est en présence d'une forme à libération immédiate ou d'une forme à libération modifiée ou prolongée, il convient d'effectuer une ou plusieurs mesures.

Le temps de désagrégation – également appelé temps de délitement – se détermine sur six comprimés selon la méthode de la Pharmacopée Européenne. Il convient de noter que l'essai de désagrégation est inapproprié pour les comprimés à croquer.

La vitesse de dissolution peut être déterminée quant à elle selon trois procédés différents : la méthode de l'appareil à palette, la méthode de l'appareil à panier ou encore la méthode de la cellule à flux continu.

*** Essai de dureté / résistance à la rupture**

Cet essai consiste à faire subir au comprimé une pression constante jusqu'à écrasement à l'aide d'un appareil constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre qui est fixe. La force exercée au moment de la rupture du comprimé ainsi que la position de ce dernier par rapport à l'application de la force sont mesurées à un Newton près.

*** Essai de friabilité**

Les comprimés sont placés dans un appareil qui leur fait subir des frottements et des chutes durant un temps déterminé. Ils sont pesés avant et après ce traitement et la perte de masse (exprimée en pourcentage par rapport à la masse initiale) est calculée. Celle-ci doit être minimale sinon les comprimés ne supporteront pas toutes les manipulations qu'ils devront subir jusqu'à leur utilisation.

*** Essai de sécabilité**

Cet essai ne concerne que les comprimés sécables, c'est-à-dire ceux qui comportent une ou deux barres de cassure. Il s'agit de vérifier que les fractions obtenues sont de masses sensiblement égales.

b) Formes pharmaceutiques liquides destinées à la voie orale

Les contrôles des formes pharmaceutiques liquides destinées à la voie orale comportent une mesure du pH, la détermination de la teneur en éthanol s'il y a lieu (dans le cas des teintures, alcoolats, élixirs, sirops contenant de l'alcool...), le dosage des conservateurs tant anti-oxydants qu'antimicrobiens s'il y en a, un essai de dissolution, un essai de distribution de taille des particules (dans le cas des suspensions, solutions...), un essai de redispersabilité, une étude des propriétés rhéologiques, une mesure de la viscosité ainsi qu'une détermination de la teneur en eau (directe par exemple selon la méthode de titration de Karl FISCHER, ou indirecte par l'essai de la perte à la dessiccation).

c) Formes pharmaceutiques stériles (injectables, collyres...)

Les essais des formes pharmaceutiques stériles (ampoules injectables de *Viscum album* fermenté, collyres à l'hamamélis ou au plantain par exemple) comportent un contrôle optique avec évaluation de la limpidité dans le cas des solutions injectables, une mesure du pH afin de s'assurer de la neutralité de la préparation, une vérification de l'isotonie par détermination de l'abaissement cryoscopique, ainsi qu'un essai de stérilité (cf. contrôles microbiologiques). A cela s'ajoutent, dans le cas des préparations injectables, un essai d'apyrogénie, qui comporte une recherche de pyrogènes chez le lapin et une recherche d'endotoxines bactériennes sur un lysat d'amœbocytes de limule (*Limulus* test), et dans le cas des collyres, une mesure de la viscosité. Si la préparation se présente sous la forme d'une suspension, il convient en outre de contrôler la taille des particules en suspension.

*** Contrôle optique**

Le contrôle optique d'une préparation injectable comprend d'une part le contrôle de son aspect, notamment de sa coloration, et d'autre part le contrôle de sa limpidité.

Une modification de l'aspect initial témoigne de l'altération de la préparation. L'apparition d'une coloration anormale se détecte très facilement dans le cas des solutions incolores par un examen visuel du récipient posé sur un fond blanc. Dans le cas des solutions colorées, les changements de coloration sont décelés par comparaison avec un témoin et éventuellement, en utilisant une gamme étalon appropriée voire un électrophotomètre.

Le contrôle de la limpidité ne s'applique par nécessité qu'aux solutions et non aux suspensions injectables. Il convient de préciser que la limpidité est toute relative puisqu'une solution optiquement vide n'existe pas, le nombre de particules décelées dépendant du système optique utilisé. La limite de taille des particules habituellement détectées par contrôle optique est de l'ordre de 100 µm.

*** Mesure du pH**

Le pH joue un rôle important dans la fabrication des préparations injectables et des collyres puisqu'il conditionne la tolérance du médicament par l'organisme, sa stabilité et donc parfois son activité. Le pH du sang, de la lymphe et du liquide céphalo-rachidien est de l'ordre de 7,35 à 7,45 et celui du liquide lacrymal de 7,40 à 7,70. On cherche donc dans la formulation des préparations injectables et des collyres à ne pas trop s'éloigner de la neutralité. Cependant, pour des raisons d'instabilité, de précipitations de substances à pH neutre ou de variations d'activité selon le pH, il est souvent nécessaire de s'éloigner de la neutralité. Le pH peut être ajusté en ajoutant une solution tampon.

La mesure du pH s'effectue soit en utilisant des réactifs colorés, soit à l'aide d'un pH-mètre. Il convient de préciser que le pH est susceptible de subir des modifications suite à des opérations telles que la filtration ou la stérilisation par la chaleur, ce qui nécessite de le contrôler avant et après ces opérations.

*** Isotonie / Abaissement cryoscopique**

Afin d'éviter la survenue d'un phénomène d'hémolyse, il est nécessaire que les préparations injectables qui vont entrer en contact avec les liquides tissulaires aient la même pression osmotique donc la même concentration molaire que ces derniers. De la même façon, les larmes présentant la même pression osmotique que le sang, il convient de préparer des collyres en respectant l'isotonie, et ce d'autant plus que les yeux malades sont parfois plus sensibles aux variations de pression osmotique que les yeux sains, qui peuvent tolérer quant à eux, des concentrations en NaCl allant de 0,7 % à 1,4 %.

Il est possible d'évaluer directement l'isotonie par mesure de la pression osmotique. Cependant, cette mesure directe étant souvent difficile à réaliser pratiquement, on préfère habituellement le recours à la détermination de l'abaissement cryoscopique de la solution : en effet, l'abaissement du point de congélation, tout comme la pression osmotique, varie proportionnellement au nombre de particules en solution. Il est de 0,52 °C dans le cas d'une solution isotonique à 0,9 % de NaCl.

*** Apyrogénie**

Les préparations injectables doivent être apyrogènes c'est-à-dire qu'elles ne doivent pas renfermer de substances appelées « pyrogènes » par SEIBERT en 1923, susceptibles de provoquer par injection une brusque élévation de température au-delà de 40° C accompagnée de frissons intenses, d'une cyanose, d'une accélération du pouls, de céphalées et de douleurs lombaires. Les substances pyrogènes proviennent essentiellement de bactéries Gram négatives mais aussi de champignons inférieurs et de levures.

- Essai des pyrogènes (essai sur le lapin)

Cet essai n'est exigé par la Pharmacopée que dans le cas des préparations injectables de volume supérieur à 15 ml ou si la mention « apyrogène » est apposée sur l'étiquette. Il consiste à suivre l'évolution de la température rectale de lapins auxquels la solution à tester a été injectée. Seuls sont retenus pour l'essai les lapins dont la sensibilité aux pyrogènes a été préalablement évaluée par injection d'une solution contenant des pyrogènes connus.

Les valeurs limites tolérées varient selon le nombre de lapins retenus pour l'essai, comme indiqué dans le tableau ci-après.

Nombre de lapins	La substance satisfait à l'essai si la somme des réponses n'excède pas :	La substance ne satisfait pas à l'essai si la somme des réponses est supérieure à :
3	1,15 ° C	2,65 ° C
6	2,80 ° C	4,30 ° C
9	4,45 ° C	5,95 ° C
12	6,60 ° C	6,60 ° C

- Essai des endotoxines bactériennes (*Limulus* test)

Cet essai, également appelé essai LAL (pour « lysat d'amoebocytes de limule »), consiste à disposer sur une lame de verre un peu de réactif au lysat d'amoebocytes de limule *Xiphosura polyphemus* – un arthropode marin, fousseur, vivant au voisinage des côtes sur les fonds boueux (Antilles, océan Indien), appelé aussi improprement « crabe des Moluques » – et un échantillon de la solution injectable à contrôler. La réaction est considérée comme positive si la viscosité augmente ou bien si le mélange coagule. Les résultats sont interprétés comparativement à un étalon d'endotoxine.

Lorsque cet essai est pratiqué, l'essai des pyrogènes n'est pas exigé. Les études effectuées montrent en effet que l'essai sur le lapin et le *Limulus* test concordent presque toujours. La limite tolérée est exprimée en unités d'endotoxines par millilitre de solution.

La Pharmacopée propose par ailleurs d'autres méthodes de recherche d'endotoxines bactériennes qui permettent en outre de quantifier ces substances : deux méthodes par gélification, deux méthodes par turbidimétrie et deux méthodes par colorimétrie.

d) MABP contenant exclusivement une ou plusieurs substances végétales (par exemple les préparations pour tisanes)

Cette catégorie concerne essentiellement les préparations pour tisanes, présentées en sachets-doses ou en vrac. Il convient alors de réaliser un essai de perte à la dessiccation, de vérifier la pureté en déterminant le taux d'éléments étrangers afin de déceler une éventuelle adultération ou falsification, de mesurer la taille des particules et, dans le cas des sachets-doses, d'effectuer un essai d'uniformité de dosage (masse et teneur).

e) Suppositoires et ovules

Dans le cas des suppositoires, les contrôles comportent un examen organoleptique, un essai d'uniformité de masse, un contrôle de la dureté et de la résistance à la rupture, un essai de désagrégation et, dans le cas des suppositoires lipophiles (par exemple des suppositoires aux huiles essentielles), une détermination du temps de ramollissement.

Dans le cas des ovules, il est réalisé un essai de désagrégation et un essai d'uniformité de dosage (masse et teneur).

f) Essais communs à de nombreuses formes galéniques

* Essai d'uniformité de teneur

Cet essai vise à s'assurer que dans un échantillon de dix unités prélevées au hasard, les teneurs individuelles en principe actif, traceur d'activité ou traceur analytique se trouvent dans des limites raisonnables par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

- Pour les comprimés, poudres à usage parentéral et suspensions injectables, l'ensemble des dix valeurs doit se situer dans un intervalle allant de 85 % à 115 % de la moyenne ; il est toutefois toléré qu'une valeur sorte de cet intervalle mais se situe entre 75 % et 125 % de la moyenne, à condition qu'en refaisant l'essai sur vingt autres unités, la totalité des trente unités testées se situent entre 75% et 125 % de la moyenne.

- Pour les capsules, poudres à usage non parentéral, granulés, suppositoires et ovules, l'ensemble des dix valeurs doit se situer dans un intervalle allant de 85 % à 115 % de la moyenne ; il est toutefois toléré qu'une valeur sorte de cet intervalle mais se situe entre 75 % et 125 % de la moyenne ; si deux ou trois valeurs sont dans ce cas, il est alors nécessaire de refaire l'essai sur vingt autres unités et seules trois valeurs sur le total des trente peuvent sortir de l'intervalle [85 % - 115 %] sans sortir de l'intervalle [75 % - 125 %].

* Essai d'uniformité de masse

Cet essai vise à s'assurer que sur vingt unités prélevées au hasard, les masses individuelles se trouvent dans des limites raisonnables par rapport à la masse moyenne. Le tableau ci-dessous indique pour les différentes formes galéniques considérées, les écarts-limites tolérés en fonction de la masse moyenne. Il convient de noter que la tolérance est plus grande pour les petites unités du fait de l'erreur relative supérieure.

Deux valeurs sur les vingt mesurées peuvent être supérieures à l'écart-limite sans toutefois excéder le double de cet écart-limite.

Forme galénique	Masse moyenne	Écart-limite (% par rapport à la moyenne)
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	< 80 mg	10 %
	≥ 80 mg et < 250 mg	7,5 %
	≥ 250 mg	5%
Capsules, granulés non enrobés et poudres orales	< 300 mg	10 %
	≥ 300 mg	7,5 %
Poudres parentérales	≥ 40 mg	10 %
Suppositoires et ovules	Quelle que soit la masse	5 %

γ) Contrôles microbiologiques

Les médicaments à base de plantes destinés à une administration par voie orale doivent répondre aux spécifications définies dans la monographie « QUALITÉ MICROBIOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES POUR USAGE ORAL » (5.1.8) de la Pharmacopée Européenne. Ceux qui sont destinés à d'autres voies d'administration que la voie orale doivent être conformes à la monographie « QUALITÉ MICROBIOLOGIQUE DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES ET DES SUBSTANCES POUR USAGE PHARMACEUTIQUE NON STÉRILES » (5.1.4) de la Pharmacopée Européenne. Quant aux médicaments à base de plantes présentés sous des formes galéniques devant être stériles (collyres et injectables), ils doivent satisfaire à l'essai de stérilité, c'est-à-dire ne renfermer aucun micro-organisme.

La monographie « QUALITÉ MICROBIOLOGIQUE DES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES ET DES SUBSTANCES POUR USAGE PHARMACEUTIQUE NON STÉRILES » (5.1.4) définit les critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles, en fonction de leur voie d'administration. Les spécifications retenues sont indiquées dans le tableau ci-après.

Légende du tableau

- DGAT = dénombrement des germes aérobies viables totaux
- DMLT = dénombrement des moisissures et levures totales
- UFC = unités formant des colonies

Voie d'administration	DGAT (UFC / g ou UFC / mL)	DMLT (UFC / g ou UFC / mL)	Micro-organismes spécifiés
Voie orale : préparations non aqueuses	10 ³	10 ²	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL)
Voie orale : préparations aqueuses	10 ²	10 ¹	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL)
Voie rectale	10 ³	10 ²	-
Voie buccale Voie gingivale Voie cutanée Voie nasale Voie auriculaire	10 ²	10 ¹	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 mL)
Voie vaginale	10 ²	10 ¹	Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Candida albicans</i> (1 g ou 1 mL)
Voie transdermique (limites pour un dispositif transdermique, film protecteur et support compris)	10 ²	10 ¹	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 dispositif) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 dispositif)
Inhalation (des exigences spécifiques s'appliquent aux préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs)	10 ²	10 ¹	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 mL) Absence de bactéries Gram négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 mL)
Disposition spéciale de la Pharmacopée Européenne afférente aux préparations pour administration par voie orale contenant des matières premières d'origine naturelle (animale, végétale ou minérale), lorsqu'un prétraitement antimicrobien est impossible et que l'Autorité compétente admet une DGAT des matières premières supérieure à 10³ UFC / g ou UFC / mL.	10 ⁴	10 ²	Au maximum 10 ² UFC de bactéries Gram négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 mL) Absence de salmonelles (1 g ou 1 mL) Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL) Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 mL)

La monographie « QUALITÉ MICROBIOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS À BASE DE PLANTES POUR USAGE ORAL » (5.1.8) distingue trois catégories de médicaments à base de plantes, en fonction de leur forme galénique ou de leur mode de préparation et définit les contrôles microbiologiques qui doivent être pratiqués : dénombrement des germes aérobies viables totaux (DGAT – effectué selon la méthode 2.6.12) ; dénombrement des moisissures et levures totales (DMLT – pratiqué également selon la méthode 2.6.12) et recherche de germes spécifiés (bactéries Gram négatives résistantes aux sels biliaires, *Escherichia coli* et salmonelles – recherchées selon la méthode 2.6.31). Les critères d'acceptation correspondant respectivement aux catégories A, B et C sont indiqués ci-après.

« A. Médicaments à base de plantes contenant des drogues végétales, avec ou sans excipients, qui sont destinés à la préparation d'infusions ou décoctions avec de l'eau bouillante (exemple : tisanes avec ou sans aromatisants)

DGAT (2.6.12)	Critère d'acceptation : 10^7 UFC / g Nombre maximum admissible : 50 000 000 UFC / g
DMLT (2.6.12)	Critère d'acceptation : 10^5 UFC / g Nombre maximum admissible : 500 000 UFC / g
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Critère d'acceptation : 10^3 UFC / g
Salmonelles (2.6.31)	Absence (25 g)

B. Médicaments à base de plantes contenant, par exemple, des extraits et / ou des drogues végétales, avec ou sans excipients, dont le procédé de production (par exemple par extraction) ou le cas échéant, dans le cas des drogues végétales, de prétraitement permet de réduire le nombre de micro-organismes présents jusqu'à un niveau inférieur aux critères spécifiés pour la catégorie A.

DGAT (2.6.12)	Critère d'acceptation : 10^4 UFC / g ou UFC / mL Nombre maximum admissible : 50 000 UFC / g ou UFC / mL
DMLT (2.6.12)	Critère d'acceptation : 10^2 UFC / g ou UFC / ml Nombre maximum admissible : 500 UFC / g ou UFC / mL
Bactéries Gram négatives résistantes aux sels biliaires (2.6.31)	Critère d'acceptation : 10^2 UFC / g ou UFC / ml
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Absence (1 g ou 1 mL)
Salmonelles (2.6.31)	Absence (25 g ou 25 mL)

C. Médicaments à base de plantes contenant, par exemple, des extraits et / ou des drogues végétales, avec ou sans excipients, dont il peut être démontré que le procédé de production (par exemple par extraction à l'éthanol de faible concentration ou à l'eau bouillante, ou par concentration à basse température) ou, dans le cas des drogues végétales, de prétraitement, ne permet pas de réduire suffisamment le nombre de micro-organismes présents pour satisfaire aux critères spécifiés pour la catégorie B.

DGAT (2.6.12)	Critère d'acceptation : 10^5 UFC / g ou UFC / mL Nombre maximum admissible : 500 000 UFC / g ou UFC / mL
DMLT (2.6.12)	Critère d'acceptation : 10^4 UFC / g ou UFC / ml Nombre maximum admissible : 50 000 UFC / g ou UFC / mL
Bactéries Gram négatives résistantes aux sels biliaires (2.6.31)	Critère d'acceptation : 10^4 UFC / g ou UFC / ml
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Absence (1 g ou 1 mL)
Salmonelles (2.6.31)	Absence (25 g ou 25 mL)

Il est admis que, pour certains médicaments à base de plantes, les critères indiqués ci-dessus sous A, B, C pour le DGAT, le DMLT et les bactéries Gram négatives résistantes aux sels biliaires sont impossibles à satisfaire en raison du niveau usuel de contamination microbienne. Des critères d'acceptation plus élevés peuvent alors être appliqués sur la base d'une évaluation du risque prenant en compte la caractérisation qualitative et quantitative de la biocharge et l'usage auquel est destiné le médicament considéré.

S'il a été démontré qu'aucune des recherches prescrites ne permet un dénombrement valide des micro-organismes spécifiés, une méthode validée ayant une limite de détection aussi proche que possible du critère d'acceptation indiqué est utilisée. »

Force est de constater l'importance du mode de préparation du médicament sur la détermination des critères d'évaluation de sa qualité microbiologique : en effet, un procédé faisant intervenir la chaleur comme l'infusion permet de réduire considérablement le nombre de germes présents dans la préparation finale.

IV) Surveillance post-AMM : pharmacovigilance

Le titre IX (Pharmacovigilance) de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain s'applique aux médicaments à base de plantes. Le développement de la « **phytovigilance** » a ainsi permis de mettre en évidence des effets secondaires de certaines plantes ou préparations à base de plantes, jusqu'alors insoupçonnés, ainsi que des interactions non négligeables entre des médicaments de phytothérapie et des médicaments allopathiques classiques.

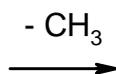
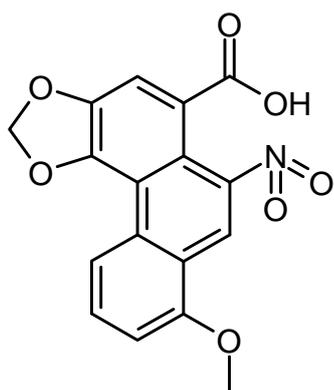
1) Risques de toxicité

En 1992, l'EMA (actuellement EMA) établit à travers un communiqué officiel (*Public statements EMA/HMPC/138381/05*) une liste de drogues végétales présentant des risques sérieux pour la santé (effets génotoxiques et / ou cancérigènes en particulier) ou sources d'allergies. Il s'agit essentiellement de drogues renfermant les substances ou groupes de substances énumérés ci-après.

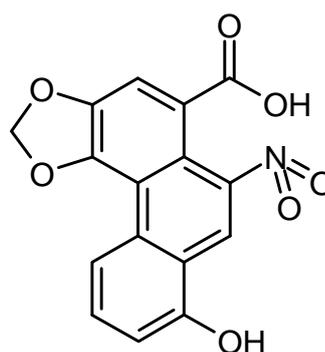
* Drogues à acides aristolochiques (mutagènes, cancérigènes et néphrotoxiques)⁷³

Les acides aristolochiques sont des acides carboxyliques nitrophénanthrènes substitués. Le principal représentant de cette famille est l'acide 3,4-méthylènedioxy-8-méthoxy-10-nitrophénanthrène-1-carboxylique ou acide aristolochique I. Par déméthylation, ce dernier est transformé en acide dioxy-8-méthoxy-10-nitrophénanthrène-1-carboxylique ou acide aristolochique II. Il existe également des dérivés amides cycliques phénanthréniques appelés « aristolactames ». Les acides aristolochiques accroissent la phagocytose et ont un effet anti-inflammatoire marqué.

Acide aristolochique I



Acide aristolochique II



Les drogues végétales renfermant des acides aristolochiques sont issues de plantes des genres *Aristolochia* et *Asarum* (famille des *Aristolochiaceae*).

Le tableau suivant présente les espèces d'*Aristolochia* inscrites à la Pharmacopée chinoise et leurs indications thérapeutiques :

Espèces d' <i>Aristolochia</i>	Partie de plante utilisée	Nom chinois « Pin Yin »	Indications thérapeutiques
<i>Aristolochia fangchi</i> Y.C. Wu	Radix	Guanfangji	Diurétique et antirhumastismal.
<i>Aristolochia manshuriensis</i> Kom.	Caulis	Guanmutong	Diurétique, antalgique, anti-inflammatoire, anti-oedémateux et antirhumastismal.
<i>Aristolochia contorta</i> Bge. <i>Aristolochia debilis</i> Sieb. et Zucc.	Fructus Fructus	Madouling	Utilisé dans le traitement de pathologies respiratoires comme antitussif et anti-asthmatique.
<i>Aristolochia contorta</i> Bge. <i>Aristolochia debilis</i> Sieb. et Zucc	Herba Herba	Tianxianteng	Diurétique utilisé en cas d'oedèmes, et antirhumastismal.
<i>Aristolochia debilis</i> Sieb. et Zucc	Radix	Qingmuxiang	Antalgique et anti-oedémateux.

A noter que les noms chinois « Pin Yin » désignent souvent plusieurs espèces de plantes appartenant parfois même à des genres botaniques distincts ce qui est source de nombreuses confusions. A titre d'exemple, l'appellation « Fangji » désigne aussi bien les racines d'*Aristolochia fangchi* que celles de *Stephania tetrandra* ou encore celles de différentes espèces de *Cocculus sp.* (*Cocculus trilobus* et *Cocculus orbiculatus*) ; « Mu Tong » désigne des tiges de plantes aussi différentes que *Clematis armandii*, *Clematis montana*, *Akebia quinata*, *Akebia trifoliata* et *Aristolochia manshuriensis* ; « Ma Dou Ling » désigne les fruits d'*Aristolochia contorta* et ceux d'*Aristolochia debilis* mais également ceux de *Trichosanthis kirilowii* ; quant à « Mu Xiang », cette appellation désigne les racines d'*Aristolochia debilis* mais également d'*Aucklandii lappa* (ou *Saussurea lappa*), d'*Inula helenium*, d'*Inula racemosa* et de *Vladimiria souliei var. cinerea*.

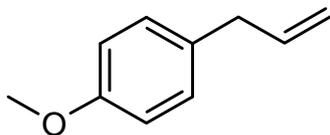
Les risques de confusions entre espèces différentes sont donc élevés, comme en témoignent les accidents de néphrotoxicité survenus suite à des substitutions d'*Aristolochia fangchi* par *Stephania tetrandra*, une plante chinoise néphrotoxique, mutagène et cancérigène, d'où l'adoption par l'EMEA (actuellement EMA) en 2000 du *Position paper on the risks associated with the use of herbal product containig Aristolochia species*.

* **Drogues à estragole** (hépatotoxique, mutagène et cancérigène)⁷⁴

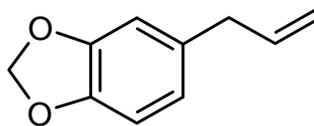
L'estrageole, encore appelé iso-anéthole, méthylchavicol, chavicol méthyléther, estragone, *para*-allylanisole, 1-allyl-4-méthoxybenzène ou 1-méthoxy-4-(2-propényl)benzène estragole (C₁₀H₁₂O – M_r 148,2 – n° CAS 140-67-0) se trouve dans différentes plantes et huiles essentielles.

Malgré le statut de GRAS (« *generally recognised as safe* ») que lui confère la FDA aux USA, il est – tout comme le safrole que l'on trouve dans les plantes du genre *Sassafras* – hépatotoxique, cancérigène et mutagène, d'où la nécessité de réglementer l'usage des drogues renfermant de l'estrageole. C'est pourquoi l'EMA a adopté en 2005 le *Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole*.

Estragole



Safrole

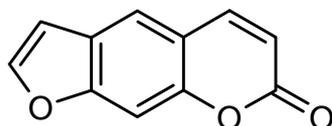


* **Drogues à furocoumarines** (mutagènes et cancérigènes)⁷⁵

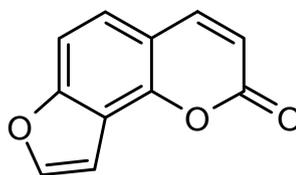
Les furocoumarines, parmi lesquelles figurent le psoralène, le bergaptène ou 5-méthoxy-psoralène (5-MOP), la xanthotoxine ou 8-méthoxy-psoralène (8-MOP), l'angélicine ou isopsoralène et leurs dérivés, sont notamment présentes dans les plantes du genre *Angelica* telle *Angelica archangelica*. Ces molécules, essentiellement utilisées dans le cadre de PUVA-thérapies pour traiter le psoriasis, s'avèrent hautement photosensibilisantes et même carcinogènes – tant il est vrai que la fixation de furocoumarines photoactivées sur les brins d'ADN entraîne des lésions au niveau de ces derniers.

Il convient donc de réglementer l'usage de drogues contenant des furocoumarines comme *Angelica archangelica*. D'où l'élaboration par l'EMA en 2007 du *Reflection paper on the risks associated with furocoumarins contained in preparations of Angelica archangelica* L.

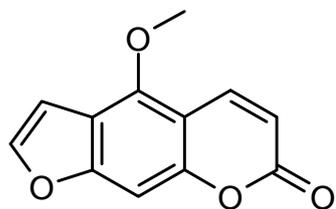
Psoralène



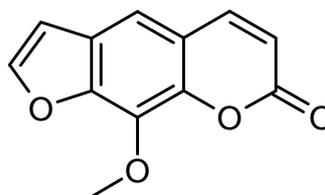
Angélicine ou
Isopsoralène



Bergaptène
ou 5-MOP



Xanthotoxine
ou 8-MOP



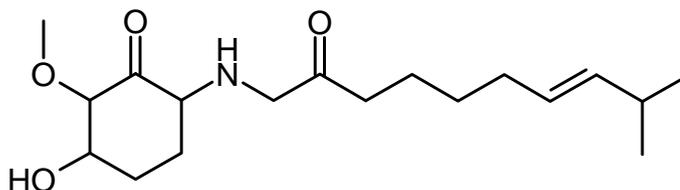
* **Drogues à capsaïcine** (*Capsicum sp.*)⁷⁶

La capsaïcine est le principal alcaloïde amidé que l'on trouve chez les plantes du genre *Capsicum* tel le piment de Cayenne *Capsicum annuum*. Elle fait partie de la famille des capsaïcinoïdes, tout comme la digydrocapsaïcine à laquelle elle est souvent associée. La monographie « *Capsicum* (*capsici fructus*) » de la Pharmacopée Européenne concerne les fruits secs de *C. annuum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser et de *C. frutescens* L. qui doivent contenir au moins 0,4 % de capsaïcinoïdes totaux exprimés en capsaïcine.

La capsaïcine présente des propriétés anesthésiques locales et antalgiques. D'où la présence de piment de Cayenne en association avec de l'harpagophyton dans la spécialité Geldolor[®] (gel des laboratoires Arkopharma destiné au soulagement des manifestations articulaires douloureuses, tendinites, foulures ...) et de capsaïcine sous forme d'oléorésine associée à du camphre, du lévomenthol et du salicylate d'amyle dans la spécialité Baume Saint-Bernard[®] (baume chauffant et anti-inflammatoire également indiqué dans les douleurs articulaires et musculaires). Par ailleurs, la capsaïcine purifiée est employée en injections intra-vésicales en cas de cystites douloureuses notamment, tandis qu'elle est administrée sous forme de dispositifs transdermiques dans la spécialité Qutenza[®], destinée au traitement des douleurs neuropathiques périphériques, notamment post-zostériennes.

Il n'y a à ce jour pas de données négatives de pharmacovigilance concernant la capsaïcine. L'EMA a donc adopté en 2005 le *Public statement on Capsicum / capsaicin containing herbal medicinal products* par simple mesure de surveillance.

Capsaïcine



2) Risques d'interactions médicamenteuses

Les études intensives de phytovigilance ont permis en outre de déceler des interactions importantes entre certaines préparations à base de plantes et certains médicaments chimiques. On peut distinguer deux types de mécanismes d'interactions entre médicaments chimiques et médicaments de phytothérapie :

- **les interactions de nature pharmacodynamique**
- **les interactions de nature pharmacocinétique.**

α) Interactions de nature pharmacodynamique

Il existe des phénomènes d'interactions entre les médicaments allopathiques anti-agrégants plaquettaires comme l'aspirine à faible dose (spécialité Kardegic[®]) et le clopidogrel (spécialité Plavix[®]) ou anticoagulants (anti-vitamine K comme la warfarine, l'acénocoumarol = Sintron[®], la fluindione = Préviscan[®] ; héparines) et certaines plantes qui influent sur la coagulation du sang comme le curcuma *Curcuma xanthorrhiza* dont le rhizome est utilisé comme cholérétique, cholagogue, digestif et hypolipémiant, le marronnier d'Inde *Aesculus hippocastanum* aux propriétés veinotoniques, vasculoprotectrices et vitaminiques P, l'harpagophyton ou « griffes du diable » *Harpagophyton procumbens* qui fait office d'antalgique/anti-inflammatoire naturel, notamment en cas d'arthrose ou de rhumatismes, le ginseng *Panax ginseng* et l'éleuthérocoque *Eleutherococcus senticosus* classés parmi les plantes dites « adaptogènes », le gingembre *Zingiber officinale* dont les propriétés antinaupathiques sont reconnues, ou encore le palmier de Floride *Serenoa repens* ou *Sabal serrulata* indiqué pour traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

Des interactions entre la racine de réglisse *Glycyrrhiza glabra* et les médicaments anti-hypertenseurs ont été décrites ; elles sont liées aux propriétés minéralocorticoïdes de la réglisse.

Des interactions entre les hétérosides cardiotoniques (dont la digoxine, présente dans les spécialités Digoxine Nativelle[®] et Hémigoxine Nativelle[®]) et les plantes hypokaliémiantes comme les laxatifs anthracéniques, la réglisse (du fait de son effet minéralocorticoïde) et l'éleuthérocoque, conduisant à une élévation de la digoxinémie, ont été décrites.

Il existe également des interactions entre le houblon *Humulus lupulus* ainsi que l'ensemble des plantes neuro-sédatives (aubépine, valériane, ballote, passiflore, coquelicot...) et les psychotropes allopathiques (anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs). De même, le kava *Piper methysticum* augmente l'effet des médicaments anxiolytiques et antiparkinsoniens (comme la lévodopa). Il existe également des interactions de nature pharmacodynamique entre le millepertuis et les antidépresseurs inhibiteurs de la (re)capture de la sérotonine ainsi qu'avec les antimigraineux de la famille des triptans, conduisant à un « syndrome sérotoninergique ».

Les plantes à phyto-œstrogènes utilisées pour soulager les troubles liés à la ménopause telles l'actée à grappes *Actaea racemosa* ou *A. cimicifuga*, le soja *Glycine max*, l'achillée millefeuille *Achillea millefolium* et le houblon *Humulus lupulus* ne doivent pas être associées entre elles, sont contre-indiquées en cas de cancer du sein hormono-dépendant et sont susceptibles d'interagir avec des traitements allopathiques hormonaux (traitements substitutifs de la ménopause), antihypertenseurs et immunosuppresseurs.

Les plantes immunostimulantes telles l'échinacée *Echinacea sp.* et le ginseng *Panax ginseng* sont contre-indiquées en cas de prise de médicaments immunosuppresseurs (prescrits contre les rejets de greffe ou en cas de maladies auto-immunes) puisque susceptibles d'en annuler l'effet recherché.

Les algues accumulatrices d'iode (*Fucus vesiculosus*, *Ascophyllum nodosum*...) peuvent être source d'interactions avec les médicaments iodés comme l'amiodarone, les produits de contraste iodés et les hormones thyroïdiennes ainsi qu'avec les antithyroïdiens de synthèse⁷⁹.

β) Interactions de nature pharmacocinétique

*** Au niveau de l'absorption**

Les laxatifs de lest – à base de gommages, mucilages, pectines et fibres – ralentissent l'absorption des médicaments pris concomitamment car ils les piègent dans la lumière intestinale. C'est la raison pour laquelle les graines de lin *Linum usitatissimum*, le psyllium (spécialité Parapsyllium®) ou l'ispaghul (spécialité Spagulax®) doivent être ingérés à au moins deux heures de distance de médicaments contenant des éléments minéraux tels le fer, le calcium, le magnésium et le zinc, ou de médicaments chimiques absorbés au niveau de l'intestin.

Inversement, les laxatifs purgatifs renfermant des dérivés anthracéniques accélèrent l'absorption intestinale des autres médicaments ingérés simultanément et doivent donc être administrés avec la plus grande prudence en cas de médication allopathique associée.

*** Au niveau du métabolisme**

L'exemple le plus remarquable à cet égard est incontestablement le millepertuis *Hypericum perforatum* – proposé sous forme de teinture-mère, d'extrait ou de poudre de plante broyée dans de nombreuses spécialités de phytothérapie (*Hypericum perforatum* TM® Boiron, Arkogélules millepertuis®, Procalmil®, Mildac®) destinées au traitement des états dépressifs légers à modérés chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans – qui présente de nombreux risques d'interactions médicamenteuses. En effet, certains constituants chimiques du millepertuis induisent les isoenzymes 1A2, 2C9 et 3A4 du cytochrome P450, entraînant ainsi une baisse de la concentration des médicaments métabolisés par ces isoenzymes. C'est le cas des anticoagulants oraux (anti-vitamine K), de certains antirétroviraux tels les antiprotéases et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH, de certains immunosuppresseurs tels la ciclosporine et le tacrolimus, de l'irinotécan (anticancéreux), d'anticonvulsifiants, de la phénytoïne (barbiturique), de la digoxine (cardiotonique), de la théophylline (antiasthmatique) et des contraceptifs oraux (oestro-progestatifs). A l'inverse, une interruption brutale de la prise de millepertuis concomitamment à un traitement allopathique par de tels médicaments peut être à l'origine d'une augmentation de la concentration de ces médicaments en raison de la suppression de l'effet inducteur du millepertuis.

Le jus de pamplemousse, quant à lui, produit l'effet inverse : la naringénine qu'il renferme entraîne une inhibition de certaines isoformes du cytochrome P 450, et il en résulte une augmentation de la concentration des médicaments métabolisés par ces enzymes (statines hypocholestérolémiantes : simvastatine, et dans une moindre mesure, atorvastatine ; immunosuppresseurs : ciclosporine ...). À noter que cet effet est parfois mis à profit pour diminuer les doses journalières de certains médicaments (notamment antirétroviraux), que l'on recommande alors de prendre avec un jus de pamplemousse⁷⁹. En l'absence d'études concernant les interactions entre les extraits de pépins de pamplemousse (à visée immunostimulante) et ces médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par les cytochromes P 450, il convient par précaution de contre-indiquer la prise de tels extraits aux personnes qui prennent ce type de médicaments allopathiques.

Les médicaments à base de plantes sont des médicaments hautement actifs qui peuvent donc également produire des effets secondaires, présenter une certaine toxicité, subaiguë, aiguë ou chronique, et interagir avec d'autres médicaments, qu'ils soient à base de plantes ou conventionnels. D'où l'importance du renforcement de la phytovigilance, d'autant plus que les médicaments de phytothérapie sont souvent employés en automédication et considérés à tort comme anodins.

C'est la raison pour laquelle des drogues végétales ou préparations à base de plantes ont été incluses dans la liste de données de référence pour l'Union Européenne (*list of European Union Reference Dates / EURD list*) établie par l'EMA et publiée dans les rapports périodiques actualisés de sécurité (*Periodic Safety Update Reports / PSURs*). Cette liste, qui recense pas moins de 3155 substances actives, comporte également des drogues végétales et préparations à base de plantes, mais aussi des médicaments homéopathiques. Mais le MLWP du HMPC a réduit cette liste tout en conservant un niveau de sécurité raisonnable⁸⁰.

Conclusion

En conclusion, ce travail de doctorat aura permis de montrer que le médicament à base de plantes est un médicament à part entière, soumis à une législation très stricte en dépit de quelques aménagements visant à prendre en compte l'usage traditionnel ou l'usage médical bien établi de certains médicaments, et qu'il fait l'objet de contrôles de qualité aussi exigeants que ceux préconisés pour les médicaments dont les principes actifs sont d'origine chimique ou biotechnologique, ce qui justifie sa place dans le monopole pharmaceutique.

Ces exigences législatives visent d'une part à promouvoir la santé publique, en réduisant les risques d'accidents thérapeutiques, et d'autre part à préserver la pérennité des ressources végétales dans un souci de développement durable, et ce tout en respectant la propriété intellectuelle des pays sources de matières premières végétales.

Le succès de la procédure d'enregistrement dit « de l'usage traditionnel » devrait en toute logique favoriser un élargissement de cette procédure simplifiée à des médicaments traditionnels autres que ceux à base de plantes, en particulier ceux d'origines minérale ou animale (dont les médicaments à base de produits de la ruche comme la gelée royale ou la propolis). Par ailleurs, le problème de l'épuisement des combinaisons de plantes dont l'usage traditionnel a pu être démontré et la nécessité de soigner de nouvelles pathologies émergentes devrait conduire à certains assouplissements des critères requis pour bénéficier de cette procédure, afin de l'ouvrir davantage à des plantes étrangères à l'Union Européenne ou moins étudiées. En outre, le problème de l'évaluation systématique de la génotoxicité nécessite une réflexion approfondie des autorités sanitaires nationales et communautaires sur cette question, afin que ces tests ne constituent pas un frein supplémentaire à l'enregistrement de médicaments de phytothérapie à base de plantes dont l'usage traditionnel a été dûment approuvé.

La procédure allégée d'AMM au titre de l'usage médical bien établi concerne en revanche un nombre nettement moindre de médicaments, tant il est vrai que peu de monographies communautaires furent éditées par le HMPC pour cette catégorie de médicaments. Elle permet néanmoins d'autoriser des spécialités pharmaceutiques sous la forme injectable (par exemple l'Isador[®] en Allemagne) – voie d'administration qui les exclut de fait de la procédure d'enregistrement de l'usage traditionnel.

En outre, un certain nombre de médicaments de phytothérapie sont présents, notamment en France, sous le statut de préparations (magistrales ou officinales), et la parution de la monographie « PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES » dans *Pharmeuropa* conduira probablement à une extension de ce statut aux médicaments non encore enregistrés ou autorisés.

Il pourrait être intéressant, dans un travail de recherche ultérieur, de comparer les méthodes d'évaluation du service médical rendu des médicaments particuliers que sont les médicaments à base de plantes avec les méthodes d'évaluation du service médical rendu d'autres catégories particulières de médicaments (médicaments homéopathiques ou médicaments biotechnologiques par exemple) voire d'autres types de traitements non conventionnels (acupuncture, chiropraxie, ostéopathie ou thermalisme entre autres).

Enfin, la législation européenne existante en matière de médicaments traditionnels à base de plantes pourrait servir de modèle à des pays d'autres continents qui recourent massivement à la pharmacopée traditionnelle sans disposer des outils législatifs qui leur seraient nécessaires afin d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité de leurs remèdes traditionnels, ainsi que la durabilité des ressources naturelles : c'est le cas plus particulièrement des pays africains, comme nous allons le développer ci-après.

Nous aborderons également dans cette conclusion la législation américaine des médicaments et compléments alimentaires à base de plantes en la comparant à la législation européenne correspondante.

La législation pharmaceutique européenne comme contribution à la réglementation des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle africaine

Les médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle africaine occupent une place prépondérante dans l'offre de soins en Afrique et constituent ainsi une alternative majeure pour la prise en charge thérapeutique des besoins sanitaires de populations de plus en plus pauvres. Or pour assurer leur usage rationnel et leur développement industriel, ces médicaments doivent être régis par un cadre réglementaire qui permette de garantir leur qualité pharmaceutique, leur sécurité d'emploi et leur efficacité clinique. Pour élaborer un tel cadre, les autorités africaines de réglementation auraient tout intérêt à s'inspirer d'expériences réussies issues d'autres systèmes législatifs ; la législation européenne – dont la directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain constitue le pilier central – pourrait s'appliquer judicieusement à la réglementation des médicaments traditionnels africains améliorés, compte tenu de la similarité des objectifs de santé publique, de libre circulation des médicaments et d'harmonisation des législations nationales poursuivis.

La prise en charge thérapeutique de nombreux malades en Afrique est entravée par de graves difficultés d'accès aux soins, le système de santé conventionnel étant souvent inadapté et financièrement inaccessible. Pour faire face aux pathologies majeures, tant infectieuses (VIH / SIDA et ses infections opportunistes ; paludisme ; tuberculose ; lèpre...) que génétiques (anémie falciforme ou drépanocytose...) auxquelles elles paient un lourd tribut, tout comme aux petits maux du quotidien (migraines, troubles liés à la ménopause...), ces populations se tournent massivement vers la pharmacopée traditionnelle. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a ainsi confirmé et réaffirmé solennellement l'importance cruciale de cette pharmacopée traditionnelle dans l'offre de soins de santé en Afrique lors de la conférence d'Alma Ata sur les soins de santé primaires en 1978.

Cependant, à l'heure actuelle, l'usage rationnel des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle nécessite un cadre réglementaire adéquat afin de garantir leur qualité, leur sécurité et leur efficacité, non seulement dans un souci évident de protection de la santé publique, mais également pour tirer le meilleur profit des possibilités de développement socio-économique qu'offrent de tels produits, via le développement industriel auquel ils sont destinés. Conscientes de cet impératif, les autorités de réglementation des pays africains tentent ainsi de mettre en place le corpus réglementaire requis. Pour ce faire, il leur est essentiel de s'enrichir d'expériences positives réalisées sur d'autres continents. À cet égard, le droit pharmaceutique européen semble constituer une de ces sources privilégiées⁸¹.

- *** Les médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle africaine**

Les produits issus de la pharmacopée africaine proviennent des trois règnes animal, végétal et minéral, avec une forte prépondérance du végétal, qui est utilisé sous forme de drogues, substances ou combinaisons de substances proposées pour guérir ou prévenir des maladies. Ils répondent ainsi à la définition du médicament adoptée dans l'Union Européenne : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme un médicament* » (directive 65/65/CE du Conseil du 26 janvier 1965).

La pharmacopée traditionnelle consiste en un ensemble de connaissances, de techniques de préparations et d'utilisations de substances végétales, animales et/ou minérales, qui servent à diagnostiquer, prévenir ou guérir une maladie. Elle constitue le patrimoine thérapeutique de l'Afrique. Ce patrimoine n'est pas écrit, mais transmis oralement d'une génération à l'autre. Les médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle sont conçus et développés par un tradipraticien – personne dont les compétences en matière de diagnostic et de soins par des traitements spirituels, des techniques ou exercices manuels et / ou l'emploi de substances d'origine végétale, animale et / ou minérale, sont éminemment reconnues par la communauté à laquelle elle appartient – ou par un chercheur, à partir des connaissances issues de la pharmacopée traditionnelle.

Afin de prendre en compte aussi bien les savoirs traditionnels que les éventuelles transformations semi-industrielles voire industrielles auxquelles aboutissent les recherches ethnopharmacologiques, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) propose une classification des médicaments issus de la pharmacopée africaine en quatre catégories – classification qui a été adoptée par l'Organisation Africaine de la Propriété Intellectuelle (OAPI). Les principales caractéristiques de ces quatre catégories de médicaments sont présentées dans le tableau page suivante.

Classification des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle africaine

Propriétés	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4
Origine	Pharmacopée traditionnelle populaire		Instituts de recherche	
Composition en principes actifs	Matières premières naturelles, fraîches ou sèches	Matières premières naturelles, fraîches ou sèches, dont les principaux constituants chimiques sont connus	Extraits standardisés	Molécules purifiées
Préparation	Extemporaneé	À l'avance	À l'avance	À l'avance
Garanties de sécurité et d'efficacité	Longue expérience (plus de 20 ans d'utilisation)	Longue expérience (plus de 20 ans d'utilisation) ou essais cliniques	Essais pré-cliniques et cliniques	Essais pré-cliniques et cliniques
Méthodes de production	Méthodes traditionnelles	Méthodes garantissant la stabilisation et la standardisation	Méthodes semi-industrielles ou industrielles, selon les BPF	Méthodes semi-industrielles ou industrielles, selon les BPF
Caractéristiques principales	Prise en compte de l'évidence ethnomédicale résultant d'une longue utilisation sûre et bénéfique.		Prise en compte des propriétés biologiques des matières premières, de leurs constituants actifs ou principes actifs isolés ; découverte de nouvelles indications thérapeutiques ; mise au point de nouvelles formulations galéniques avec spécification du dosage en traceur d'activité ou principe actif.	
Conditionnement	Sans n° de lot	Avec n° de lot	Avec n° de lot	Avec n° de lot
Durée de conservation	Courte durée	Durée fixée par essais de stabilité	Durée fixée par essais de stabilité	Durée fixée par essais de stabilité
Catégorie équivalente en Europe	Préparation magistrale ou officinale	Médicament de phytothérapie (avec <i>totum</i>)	Médicament de phytothérapie (avec extrait végétal)	Médicament « éthique » ou « semi-éthique »
Exemples	Écorces de quinquina en vrac dans un sachet	Gélules de poudre d'écorce de quinquina broyée	Comprimés d'extrait standardisé d'écorces de quinquina	Comprimés de chlorhydrate de quinine purifié

- **Les médicaments de la catégorie 1** sont préparés extemporanément pour un patient donné, suivi par un tradipraticien. Ils sont préparés selon des méthodes traditionnelles de production et de standardisation, à partir de matières premières (fraîches ou sèches) bien connues du tradithérapeute, dont l'efficacité et l'innocuité sont garanties par un long recul d'utilisation (plus de 20 ans d'expérience thérapeutique), et leur durée de conservation est généralement courte. Cette catégorie peut être assimilée à celle des préparations magistrales et officinales en Europe.
- **Les médicaments de la catégorie 2** consistent en des médicaments traditionnels améliorés, à savoir des remèdes issus de la pharmacopée traditionnelle populaire, préparés à l'avance à partir de matières premières naturelles (fraîches ou sèches) dont les principaux constituants chimiques ont été clairement identifiés. Ces médicaments peuvent être commercialisés avec un numéro de lot figurant sur leur conditionnement ; leur production est semi-industrielle voire industrielle selon des méthodes permettant une bonne stabilité et une standardisation en principe actif ou en traceur et leur efficacité ainsi que leur innocuité sont garanties soit par le recul d'utilisation (comme pour ceux de la catégorie 1), soit par des essais cliniques, si ceux-ci sont jugés nécessaires par le fabricant. Leur durée de conservation est fixée par des essais de stabilité. Ces médicaments correspondent en Europe aux médicaments à base de plante d'usage traditionnel ou d'usage médical bien établi comportant un *totum* végétal.
- **Les médicaments de la catégorie 3** comportent des extraits végétaux standardisés. Ils sont issus des recherches menées en instituts (publics ou privés), préparés à l'avance et conditionnés avec un numéro de lot. Leur fabrication est semi-industrielle ou industrielle et respecte les bonnes pratiques de fabrication (BPF). Leur efficacité et leur innocuité sont garanties par des essais pré-cliniques et cliniques et il est tenu compte des propriétés biologiques des matières premières dans l'attribution de nouvelles indications thérapeutiques, le développement de nouvelles formes galéniques adaptées à la posologie thérapeutique. Leur durée de conservation est fixée par des essais de stabilité. Ces médicaments correspondent en Europe aux médicaments à base de plantes renfermant un ou plusieurs extrait(s) de plante(s).
- **Les médicaments de la catégorie 4** diffèrent de ceux de la catégorie 3 par leur composition en principe actif : en effet, ils renferment une molécule active hautement purifiée, et non un extrait végétal standardisé. Ils correspondent en Europe aux médicaments qualifiés d' « éthiques » ou de « semi-éthiques ».

Dans la plupart des pays d'Afrique, les législations pharmaceutiques en vigueur sont héritées de la colonisation et ignorent les thérapies conventionnelles. Par conséquent, elles ne permettent guère l'essor des produits issus de la pharmacopée traditionnelle, alors que la population africaine y a recours à plus de 80 % (chiffres de l'OMS). Ainsi, faute de validation scientifique, l'usage et le commerce de ces médicaments traditionnels sont maintenus dans le secteur informel, ce qui est intolérable compte tenu de l'ampleur des besoins de santé de la population et des possibilités de développement industriel qu'offrent ces produits. Il apparaît donc urgent de valider scientifiquement l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments, ainsi que de prévoir un cadre législatif adapté en prenant en compte leurs spécificités, ce qui permettra leur usage rationnel et leur commerce dans un cadre sécurisé et contrôlé et renforcera en outre la lutte contre le charlatanisme et l'escroquerie – problèmes fréquents avec de tels produits du fait du vide juridique existant.

Toutes ces raisons conduisent les autorités pharmaceutiques nationales des États africains à tenter de mettre en place un cadre réglementaire approprié. Tant il est vrai que sans législation, les populations locales continueront à être livrées à des thérapies plus que hasardeuses, mettant en danger leur santé, voire quelquefois leur vie. Quant aux tradipraticiens sérieux et compétents, ils doivent être reconnus et leurs savoir-faire mis au service de la santé publique.

*** Contribution du droit pharmaceutique européen au processus de réglementation des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle africaine**

Mû par l'objectif fondamental de protection de la santé publique, le droit pharmaceutique européen recherche constamment à garantir la qualité pharmaceutique, l'efficacité clinique et la sécurité d'emploi des médicaments. Depuis sa fabrication jusqu'à sa dispensation au patient, le médicament doit satisfaire à de nombreuses exigences : fabrication selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF), contrôles selon les bonnes pratiques de laboratoires (BPL), essais cliniques réalisés selon les bonnes pratiques cliniques (BPC), distribution selon les bonnes pratiques de distribution (BPD) et publicité conforme aux bonnes pratiques de publicité (BPP). L'article 152 du traité d'Amsterdam de 1997 confère comme mission à l'Union Européenne « *d'améliorer la santé publique, de prévenir les maladies, de favoriser la recherche et d'informer le public* ».

Le droit pharmaceutique communautaire recherche en outre en permanence l'harmonisation européenne.

La réglementation pharmaceutique communautaire fait l'objet de remises en question régulières, ce qui lui permet d'évoluer, tout en restant fidèle à ses objectifs premiers de protection de la santé publique et de libre circulation des médicaments.

Enfin, le recours fréquent à l'expertise permet d'appréhender les problèmes avec justesse et d'y apporter les solutions adéquates.

La directive 2004/24/CE apparaît ainsi comme le meilleur apport possible du droit pharmaceutique européen à l'élaboration d'un corpus réglementaire pour les médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle africaine.

Force est de constater en outre que la législation européenne prend en compte l'ensemble des citoyens de la communauté, y compris ceux atteints de maladies rares dites « orphelines », à preuve l'adoption du règlement 141/2000/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins.

Selon le règlement européen précité,

« On entend par médicament orphelin un médicament destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite, ou destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire et qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection. »

Le règlement précité vise à faire en sorte qu'aucun citoyen, quelle que soit la rareté de l'affection dont il souffre, ne soit laissé pour compte dans le système communautaire de soins. C'est pourquoi la communauté européenne a mis en place des systèmes d'incitation des laboratoires pharmaceutiques au développement de médicaments orphelins notamment en instaurant une période d'exclusivité commerciale au profit de l'entreprise titulaire de l'AMM, sur le modèle de ce qui se pratique aux Etats-Unis (depuis 1983) et au Japon (depuis 1993).

Dans le référentiel pour l'harmonisation des procédures d'homologation des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle des pays membres de l'Organisation Africaine pour la Propriété Intellectuelle (OAPI), il est estimé que *« les procédures actuelles d'homologation des médicaments conventionnels sont inadaptées à ceux issus de la pharmacopée traditionnelle. Il existe également à ce niveau une grande disparité entre les pays membres de l'OAPI ; ce qui ne facilite guère la circulation des médicaments d'un État à l'autre. Il en résulte une restriction à l'accès des populations à ces médicaments dont elles ont grandement besoin ; les priorités en matière de santé étant pratiquement les mêmes dans les pays membres. En outre, l'étroitesse du marché actuel de distribution des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle décourage très souvent les investisseurs ; ce qui ne plaide pas en faveur de l'émergence d'une véritable industrie pharmaceutique locale capable de créer des emplois et contribuer à réduire ainsi la pauvreté sur le continent. Au regard de l'importance des enjeux, scientifiques et socio-économiques de la valorisation industrielle des résultats de la recherche en matière de médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle, il est devenu un impératif pour les pays membres de l'OAPI, d'harmoniser maintenant les procédures d'homologation de ces médicaments »*.

Tandis que la directive européenne 2004/24/CE mentionne dans son préambule au point 3 que *« les disparités actuelles entre les dispositions des États membres peuvent entraver le commerce des médicaments traditionnels dans la communauté et entraîner une discrimination et des distorsions de concurrence entre les fabricants de ces médicaments »*.

Force est de constater la concordance entre ces deux analyses, qui traduisent la grande similarité des préoccupations relatives aux médicaments traditionnels, que ce soit en Europe ou en Afrique. De plus, le fait que l'immense majorité des remèdes issus de la médecine traditionnelle africaine et / ou faisant l'objet de recherches universitaires ou industrielles provienne du règne végétal, autorise – dans un premier temps du moins – à se consacrer exclusivement aux médicaments traditionnels à base de plantes, comme le fait la directive 2004/24/CE dont le champ d'application se limite bien au règne végétal.

Ainsi, la similitude des champs d'application et des objectifs de la réglementation européenne d'une part, et des projets de réglementation des médicaments traditionnels à base de plantes africaines d'autre part, conduit à penser que la méthodologie suivie en Europe devrait être transposée en Afrique.

La volonté d'harmonisation existant au niveau africain entre les pays membres de l'OAPI est matérialisée par le *Référentiel pour l'harmonisation des procédures d'homologation des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle* qui demeure une recommandation écrite dont les pays membres doivent s'inspirer pour établir leur propre réglementation. Pour chaque catégorie de médicaments précitée (catégories 1 à 4 présentées dans le tableau précédent), l'OAPI recommande le renforcement ou la mise en place, dans chaque État membre, des organes administratifs chargés de la coordination des procédures d'homologation des médicaments. Il appartient ainsi à chaque État de tenir compte des objectifs communautaires afin de mettre en place des réglementations permettant la libre circulation des médicaments et la protection de la santé publique.

La méthodologie suivie par le législateur européen pour réglementer les médicaments traditionnels semble convenir ainsi aux spécificités de ces mêmes produits en Afrique, notamment ceux des catégories 2 et 3 (les produits de la catégorie 1 étant assimilés à des préparations magistrales ou officinales qui n'intéressent qu'un tradithérapeute et un patient déterminés ; ceux de la catégorie 4 par contre étant également exclus car assimilés à des médicaments conventionnels) et permettre par là de garantir un même niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité qu'en Europe.

En ce qui concerne la pharmacovigilance en revanche – domaine auquel la législation européenne accorde une très grande importance, à preuve le titre IX de la directive 2001/83/CE que la directive 2004/24/CE n’assouplit pas – il faudra que les futures législations africaines se démarquent du code communautaire européen. En effet, les dispositions prévues par l’article 103 du code communautaire européen – « *Le titulaire de l’autorisation de mise sur le marché doit avoir de façon permanente et continue à sa disposition une personne possédant les qualifications appropriées, responsable en matière de pharmacovigilance* » – seront très difficilement transposables à l’Afrique, les fabricants de médicaments traditionnels améliorés ne possédant ni les moyens financiers et techniques, ni l’autorité nécessaire à une telle tâche de collecte d’informations.

Comparaison entre les législations européenne et américaine en matière de médicaments et de compléments alimentaires à base de plantes

Avant 1906, les plantes médicinales étaient largement utilisées aux Etats-Unis à des fins thérapeutiques. Leurs indications ainsi que des listes de préparations figurent dans l'*American Pharmacopoeia*. On rencontrait de nombreux problèmes de falsifications, d'allégations exagérées voire mensongères (charlatanisme) et d'étiquetage fantaisiste. C'est pour cela que fut adopté le *Food and Drug Act* de 1906 qui établit des normes dans la lutte contre les allégations frauduleuses et les falsifications. En revanche, cette loi ne prévoit aucune disposition relative à la sécurité d'emploi ni à l'efficacité thérapeutique du produit.

Puis, le *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* de 1938 – loi consécutive à l'affaire Massengill (catastrophe de l'élixir de sulfanilamide au diéthylène glycol, solvant néphrotoxique, qui provoqua 108 morts aux Etats-Unis en 1937) – préconisa que les fabricants testent la sécurité d'emploi de leurs produits et informent la FDA des résultats de leurs essais. Mais cette loi n'étant pas rétroactive, elle ne s'applique qu'aux produits mis sur le marché à partir de 1938. La FDA considère depuis 1938 les plantes médicinales comme des médicaments OTC (*Over The Counter*), et ce quelle que soit leur ancienneté d'usage.

En 1962, le *Kefauver-Harris Drug Amendment* – voté à la suite de la tragédie de la thalidomide en Europe (molécule tératogène à l'origine de phocomélie chez les enfants nés de mères traitées) vise à ce que tout médicament développé, qu'il soit soumis à prescription ou OTC, soit efficace et sûr ; il oblige ainsi les fabricants à fournir les preuves d'efficacité et d'innocuité. Il s'applique donc également aux plantes médicinales. À la fin des années 1960, des commissions visant à évaluer l'efficacité des médicaments OTC selon les critères stricts définis par la FDA, ont été mises en place. La nécessité de fournir des preuves de sécurité et d'efficacité impliquent la réalisation d'essais cliniques extrêmement coûteux, surtout pour les petites firmes pharmaceutiques qui produisent des médicaments de phytothérapie, d'où l'abandon progressif de la commercialisation des préparations à base de plantes en tant que médicaments OTC.

Parallèlement aux mesures de contrôles renforcés pour les médicaments, une liste de plantes qualifiées de « *Generally Recognized As Safe* » (GRAS) pour leur utilisation comme additifs alimentaires a été établie par la FDA en 1958, et une vaste étude a permis de classer les plantes médicinales en plantes « *safe* », « *unsafe* » et d'« *undertermined safety* », selon les critères GRAS. C'est ainsi que 27 plantes médicinales ont été déclarées « *unsafe* », dont l'eucalyptus (employé pour traiter des affections respiratoires comme les bronchites) et la menthe poivrée (utilisée pour faciliter la digestion) ! D'autres plantes conservent le statut de médicaments : le piment (pour application topique), le plantain, le lin, le cascara et le séné (laxatifs), ainsi que l'hamamélis (astringent et veinotonique). Cette classification suscite l'indignation aussi bien des consommateurs que des fabricants.

Le *Proxmire Bill* de 1976 retire toute compétence en matière de réglementation des compléments alimentaires à la FDA, ceux comportant des plantes ou à base de plantes inclus. Il en résulte un développement massif de produits de santé à base de plantes dans les « *Health Food Markets* » et les « *Grocery Stores* ».

Dans les années 1970, les médecines alternatives et complémentaires (CAM) ont connu une forte croissance aux USA. Puis le marché des « *botanicals* » y est passé de 100 millions de dollars en 1990 à 3 milliards de dollars en 2000. En 2000, on dénombre aux USA plus de 100 000 praticiens de CAM et près d'un adulte sur 3 consommerait régulièrement des « *dietary supplements* ». Il convient de préciser que le système américain de sécurité sociale est très particulier : en effet, les Américains soit souscrivent eux-mêmes une assurance privée, soit bénéficient de celle pour laquelle leur employeur cotise, s'ils sont salariés. Et de

nombreuses assurances privées remboursent les médicaments OTC ainsi que les compléments alimentaires.

Selon le *Dietary Supplement Health and Education Act* (DSHEA ou loi Clinton) de 1994, les suppléments diététiques*, sauf s'ils contiennent de nouveaux ingrédients**, ne sont pas réglementés par la FDA, ni pour ce qui est de leur sécurité d'emploi, ni en ce qui concerne leur efficacité, et ils ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché préalable. Pour démontrer le risque d'un complément alimentaire, la charge de la preuve incombe à la FDA. Les fabricants de compléments alimentaires sont responsables de la sécurité d'emploi de leurs produits et de leurs effets sur la santé. Leur étiquetage doit comporter un certain nombre de mentions légales : identification comme « *dietary supplement* » ; nom et dosage de tous les ingrédients ; s'il y a des préparations à base de plantes, mention de la partie de plante et de l'espèce botanique utilisée ; apports nutritionnels ; date d'expiration (1 an après la fabrication) ; mention « *This product is not intended to diagnose, treat, cure, or prevent any disease.* » ; allégations de santé faisant uniquement référence à une activité physiologique et non thérapeutique ; mention « *This statement has not been evaluated by the FDA.* » ; mention éventuelle de conformité aux bonnes pratiques de l'*United States Pharmacopoeia* (USP) ou de l'*American Herbal Pharmacopoeia* (AHP).

* Définition du supplément diététique ou complément alimentaire aux USA :

« *A product (other than tobacco) intended to supplement the diet that bears or contains one or more of the following ingredients : a vitamin, mineral, an amino acid, an herb or other botanical, or a concentrate, metabolite, constituent, extract, or combination of these ingredients, for ingestion in pill, capsule, tablet, or liquid form, not represented for use as a conventional food or as the sole item in a meal or diet.* »⁸²

** La DSHEA comporte un amendement spécifiant la différence entre les ingrédients de compléments alimentaires mis sur le marché avant et après octobre 1994. Ceux postérieurs à cette date sont qualifiés de « *New Dietary Ingredients* » (NDI). Si un complément alimentaire contient un ou plusieurs NDI, une information préalable relative à la sécurité d'emploi de l'ingrédient doit être adressée à la FDA, 75 jours avant la date prévue pour sa mise sur le marché. Et si la FDA estime que l'ingrédient présente un risque pour le consommateur, elle en avertit le fabricant par une notification négative. Si celui-ci passe outre cet avertissement, le complément alimentaire est considéré comme adultéré.

Jusqu'en 2004, les médicaments à base de plantes devaient suivre strictement la procédure classique d'autorisation de mise sur le marché, comme pour toute « *New Chemical Entity* » (NCE) : en raison du coût élevé des essais requis, très peu de dossiers étaient soumis.

Puis, début 2004, une procédure allégée a été instaurée pour les « *Botanical Drugs* », avec les aménagements suivants :

- il y a moins de recherches pré-cliniques et cliniques obligatoires (seuls les essais cliniques de phase 2 sont requis) ;
- l'élucidation structurale complète de tous les constituants d'un extrait ou d'une préparation n'est pas nécessaire ;
- la mise en évidence de toutes les interactions de tous les composants n'est pas demandée ;
- une certaine variation au niveau de la composition finale du produit est tolérée.

En conclusion, la législation américaine, qui a plus tardé à prévoir une procédure simplifiée pour les médicaments à base de plantes, que la France ou que l'Allemagne par exemple, est à l'origine de la prépondérance des préparations à base de plantes ayant le statut de compléments alimentaires sur les médicaments de phytothérapie.

La réglementation des suppléments diététiques et des additifs alimentaires comporte quelques incohérences : en effet, en tant qu'ingrédient d'un supplément diététique, une plante ou une préparation à base de plantes ne nécessite ni le statut de produit GRAS, ni d'autorisation de mise sur le marché, tandis que la même plante ou préparation à base de plantes utilisée en tant qu'additif alimentaire nécessite ces deux conditions !

Le remboursement des médicaments utilisés par les médecines alternatives et complémentaires, ainsi que des compléments alimentaires à base de plantes, est meilleur aux USA du fait de l'existence d'assurances privées, comme c'est le cas également en Suisse (où de plus la votation de juin 2009 a inscrit les CAM dans la Constitution de la Confédération Helvétique).

Il convient de mentionner par ailleurs le rôle de certaines particularités des USA dans l'élaboration de leur législation : importance des lobbys (associations de consommateurs et de producteurs, industrie pharmaceutique, milieux scientifiques et FDA) et caractéristiques politiques (Constitution tournée vers les droits de l'individu, procédures législatives différentes de celles existant en Europe, structure fédérale de l'État américain)⁸³.

Fiche signalétique

LEHMANN Hélène

Née le 15/03/1985 à Strasbourg

<p align="center">LE MÉDICAMENT À BASE DE PLANTES EN EUROPE. STATUT, ENREGISTREMENT, CONTRÔLES.</p>
--

RÉSUMÉ

La phytothérapie consiste en l'utilisation thérapeutique de plantes ou de médicaments à base de plantes, sous forme de spécialités pharmaceutiques, de préparations (magistrales ou officinales) ou de produits officinaux divisés.

On entend par médicament à base de plantes (MABP) « *tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association d'une ou de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes* ». Les médicaments de phytothérapie sont donc des médicaments à part entière et à ce titre, ils sont soumis aux mêmes exigences de qualité que celles requises pour tout autre médicament.

La directive 2004/24/CE modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, permet toutefois quelques assouplissements autorisant à fournir des données toxicologiques et cliniques purement bibliographiques, lorsque les conditions requises pour pouvoir bénéficier d'un tel "enregistrement de l'usage traditionnel" sont remplies. Quant aux médicaments dont l'usage médical est "bien établi", ils peuvent également faire l'objet d'une dispense d'essais cliniques, mais les données toxicologiques les concernant doivent néanmoins être fournies.

Cette législation européenne vise à garantir au patient la qualité, la sécurité et l'efficacité des remèdes qu'il consomme, à permettre le libre choix thérapeutique, la libre circulation des médicaments au sein de l'Union Européenne ainsi que la préservation des ressources naturelles végétales et le respect de la propriété intellectuelle des détenteurs de savoirs traditionnels et pourrait inspirer d'autres pays du monde qui ne disposent pas à ce jour des outils législatifs nécessaires à la réglementation de leurs remèdes traditionnels, en particulier les pays africains.

Mots-clés

**PHYTOTHÉRAPIE / ENREGISTREMENT PAR PROCÉDURE SIMPLIFIÉE /
AMM / DROGUE VÉGÉTALE / PRÉPARATION À BASE DE PLANTE /
MÉDICAMENT À BASE DE PLANTES / RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE /
USAGE TRADITIONNEL / USAGE MÉDICAL BIEN ÉTABLI**

Noms des Directeurs de thèse :

**Monsieur le Professeur Jean-Yves PABST /
Madame le Professeur Christiane HEITZ**



Université de Strasbourg – Faculté de Pharmacie

Laboratoire de Biophotonique et Pharmacologie – UMR 7213

Centre d'Études Internationales et Européennes (CEIE) – EA 3396

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du grade de

Docteur de l'Université de Strasbourg

École doctorale : « Sciences de la Vie et de la Santé »

Discipline : « Sciences Pharmaceutiques »

Spécialité : « Droit Pharmaceutique »

par Hélène LEHMANN – docteur en pharmacie,
titulaire d'un master ès Sciences Pharmaceutiques

LE MÉDICAMENT À BASE DE PLANTES EN EUROPE. STATUT, ENREGISTREMENT, CONTRÔLES

Soutenue le vendredi 5 avril 2013

devant un jury composé de

Monsieur le Professeur Jean-Yves PABST, codirecteur de thèse
Madame le Professeur Christiane HEITZ, codirecteur de thèse
Monsieur le Professeur Serge POTIER, rapporteur interne
Madame le Professeur Marie-Aleth LACAILLE-DUBOIS, rapporteur externe
Madame le Professeur Florence TABOULET, rapporteur externe
Madame le Docteur Nelly SÉGUR-FANTINO, examinateur externe

Volume 2

Annexes – Notes - Bibliographie

Sommaire

Annexes

- Directive 2004/24/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.....	3
- Décision 2008/911/CE de la Commission du 21 novembre 2008 établissant une liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et associations de celles-ci en vue de leur utilisation dans des médicaments traditionnels à base de plantes.....	9
- Correspondance entre classification ATC et domaines d'indications thérapeutiques établis par l'EMA sur la base des indications issues des monographies communautaires éditées par le HMPC	16
- Liste A – octobre 2005.....	18
« Liste des plantes médicinales utilisées traditionnellement en allopathie et, pour certaines d'entre elles, en homéopathie » (326 plantes).....	18
- Liste B – octobre 2005.....	50
« Liste des plantes médicinales dont l'évaluation du rapport bénéfice/risque est négative (effets indésirables potentiels supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu) pour une utilisation traditionnelle en préparation magistrale » (113 plantes).....	50
- Liste des spécialités de phytothérapie en libre accès en France	61
- Proposition de loi visant à créer un diplôme et organiser la profession d'herboriste	68
- Données statistiques concernant la vente de médicaments à base de plantes en Allemagne en 2009.....	70
Notes.....	73
Bibliographie.....	85
Résumé de la thèse en français	104
Résumé de la thèse en anglais	108
Fiche signalétique.....	112

DIRECTIVE 2004/24/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 31 mars 2004

modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 95,

vu la proposition de la Commission (1),

vu l'avis du Comité économique et social européen (2),

statuant conformément à la procédure visée à l'article 251 du traité (3),

considérant ce qui suit:

- (1) La directive 2001/83/CE (*) dispose que les demandes d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament doivent être accompagnées d'un dossier contenant des renseignements et des documents relatifs notamment aux résultats des essais physicochimiques, biologiques ou microbiologiques, ainsi que des essais pharmacologiques et toxicologiques et des essais cliniques réalisés sur le produit et qui, partant, démontrent sa qualité, sa sécurité et son efficacité.
- (2) Si le demandeur peut démontrer, au moyen d'une bibliographie scientifique détaillée, que le ou les composants d'un médicament sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité au sens de la directive 2001/83/CE, il ne devrait pas être tenu de fournir les résultats d'essais précliniques ni d'essais cliniques.
- (3) De nombreux médicaments, même anciens, ne répondent pas au critère d'un usage médical bien établi avec une efficacité reconnue et un niveau acceptable de sécurité

rité et ne peuvent pas bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché. Pour maintenir ces produits sur le marché, les États membres ont mis en œuvre des procédures et dispositions différentes. Les disparités actuelles entre les dispositions des États membres peuvent entraver le commerce des médicaments traditionnels dans la Communauté et entraîner une discrimination et des distorsions de concurrence entre les fabricants de ces médicaments. Elles peuvent également affecter la protection de la santé publique dans la mesure où actuellement les garanties de qualité, de sécurité et d'efficacité nécessaires n'existent pas toujours.

- (4) Compte tenu des caractéristiques particulières de ces médicaments et, notamment, de leur ancienneté, il convient de prévoir une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale pour certains médicaments traditionnels. Cependant, cette procédure simplifiée ne devrait être utilisée que si une autorisation de mise sur le marché au titre de la directive 2001/83/CE ne peut pas être obtenue, en particulier en l'absence d'une bibliographie scientifique suffisante démontrant un usage médical bien établi avec une efficacité reconnue et un niveau acceptable de sécurité. Elle ne devrait pas non plus s'appliquer aux médicaments homéopathiques soumis à une autorisation de mise sur le marché ou à un enregistrement au titre de la directive 2001/83/CE.

- (5) L'ancienneté du médicament permet de réduire la nécessité de réaliser des essais cliniques puisque son efficacité est plausible du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience. Les essais précliniques ne semblent pas nécessaires dès lors que le médicament, sur la base des informations relatives à son usage traditionnel, démontre son innocuité dans les conditions d'emploi spécifiées. Cependant, même l'ancienneté n'écarte pas toute préoccupation liée à la sécurité du produit, de sorte que les autorités compétentes devraient être habilitées à demander toutes les données nécessaires pour évaluer la sécurité. L'aspect qualitatif du médicament est indépendant de son usage traditionnel, ce qui explique qu'aucune dérogation ne devrait être prévue en ce qui concerne les essais physicochimiques, biologiques et microbiologiques requis. Les produits devraient respecter les normes de qualité des monographies pertinentes de la pharmacopée européenne ou celles de la pharmacopée d'un État membre.

(1) JO C 126 E du 28.5.2002, p. 263.

(2) JO C 61 du 14.3.2003, p. 9.

(3) Avis du Parlement européen du 21 novembre 2002 (JO C 25 E du 29.1.2004, p. 222), position commune du Conseil du 4 novembre 2003 (JO C 305 E du 16.12.2003, p. 52) et position du Parlement européen du 17 décembre 2003 (non encore parue au Journal officiel) et décision du Conseil du 11 mars 2004.

(4) JO L 311 du 28.11.2001, p. 67. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2003/63/CE de la Commission (JO L 159 du 27.6.2003, p. 46).

- (6) L'immense majorité des médicaments ayant une tradition suffisamment longue et cohérente sont obtenus à partir de substances végétales. Il convient donc, dans un premier temps, de limiter le champ d'application de l'enregistrement simplifié aux médicaments traditionnels à base de plantes.

- (7) L'enregistrement simplifié ne devrait être acceptable que si le médicament à base de plantes peut se prévaloir d'un usage médical d'une durée suffisamment longue dans la Communauté. L'usage médical à l'extérieur de la Communauté ne devrait être pris en considération que si le médicament a été utilisé dans la Communauté pendant une période déterminée. Dans les cas où l'usage dans la Communauté n'est pas suffisamment établi, il est nécessaire d'évaluer avec soin la validité et le caractère approprié de l'usage à l'extérieur de la Communauté.
- (8) En vue de faciliter davantage l'enregistrement de certains médicaments traditionnels à base de plantes et de renforcer l'harmonisation, il convient de prévoir la possibilité d'établir une liste communautaire de substances végétales répondant à certaines conditions, telles qu'un usage médical d'une durée suffisamment longue, et qui, partant, sont considérées comme n'étant pas nocives dans les conditions normales d'emploi.
- (9) Compte tenu des caractéristiques particulières des médicaments à base de plantes, il y a lieu d'instituer un comité des médicaments à base de plantes relevant de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments instituée par le règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil (1), ci-après dénommée «Agence». Le comité devrait assumer des tâches liées à l'enregistrement simplifié et à l'autorisation des médicaments visés par la présente directive. Il devrait notamment être chargé de l'établissement des monographies communautaires de plantes médicinales pertinentes pour l'enregistrement et l'autorisation des médicaments à base de plantes. Il devrait être composé d'experts dans le domaine des médicaments à base de plantes.
- (10) Il importe d'assurer la parfaite cohérence entre le nouveau comité et le comité des médicaments à usage humain existant déjà dans le cadre de l'Agence.
- (11) Afin de promouvoir l'harmonisation, les États membres devraient reconnaître les enregistrements des médicaments traditionnels à base de plantes délivrés par un autre État membre sur la base des monographies communautaires de plantes médicinales ou composés de substances, de préparations ou d'associations de celles-ci inscrites sur une liste à établir. Pour les autres produits, les États membres devraient dûment tenir compte de ces enregistrements.
- (12) La présente directive permet aux produits non médicamenteux à base de plantes satisfaisant aux critères de la législation sur les denrées alimentaires d'être régis, dans la Communauté, par cette législation.
- (13) Il convient que la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport sur l'application du

chapitre relatif aux médicaments traditionnels à base de plantes, y compris une évaluation de l'extension éventuelle de l'enregistrement de l'usage traditionnel à d'autres catégories de médicaments.

- (14) Il y a donc lieu de modifier la directive 2001/83/CE en conséquence,

ONT ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

La directive 2001/83/CE est modifiée comme suit.

- 1) À l'article 1^{er}, les points suivants sont ajoutés:

*29) *médicament traditionnel à base de plantes:*

tout médicament à base de plantes qui répond aux conditions énumérées à l'article 16 bis, paragraphe 1;

30) *médicament à base de plantes:*

tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association d'une ou de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes;

31) *substances végétales:*

l'ensemble des plantes, parties de plantes, algues, champignons, lichens, principalement entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, le plus souvent desséchés, mais parfois frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des substances végétales. Les substances végétales sont précisément définies par la partie de la plante utilisée et la dénomination botanique selon le système à deux mots (genre, espèce, variété et auteur);

32) *préparations à base de plantes:*

les préparations obtenues par traitement de substances végétales, tel que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation. Elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus obtenus par pression et les exsudats traités.»

(1) JO L 214 du 24.8.1993, p. 1. Règlement modifié en dernier lieu par le règlement (CE) n° 1647/2003 (JO L 245 du 29.9.2003, p. 19).

2) Le chapitre suivant est inséré au titre III:

«CHAPITRE 2 bis

Dispositions particulières applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes

Article 16 bis

1. Une procédure d'enregistrement simplifiée (ci-après dénommée "enregistrement de l'usage traditionnel") est instaurée pour les médicaments à base de plantes qui répondent à l'ensemble des critères suivants:

- a) ils ont des indications exclusivement appropriées à des médicaments traditionnels à base de plantes qui, de par leur composition et leur destination, sont conçus pour et destinés à être utilisés sans la surveillance d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi du traitement;
- b) ils sont exclusivement destinés à être administrés selon un dosage et une posologie spécifiés;
- c) il s'agit de préparations administrées par voie orale, externe et/ou par inhalation;
- d) la durée d'usage traditionnel visée à l'article 16 quater, paragraphe 1, point c), est écoulée;
- e) les données sur l'usage traditionnel du médicament sont suffisantes; en particulier, l'innocuité du produit est démontrée dans les conditions d'emploi spécifiées et les effets pharmacologiques ou l'efficacité du médicament sont plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience.

2. Nonobstant l'article 1^{er}, point 30, la présence dans le médicament à base de plantes de vitamines ou de minéraux dont la sécurité est dûment établie n'empêche pas le produit de pouvoir bénéficier de l'enregistrement conformément au paragraphe 1, pour autant que l'action des vitamines et des minéraux soit accessoire à celle des composants actifs à base de plantes pour ce qui concerne les indications spécifiées revendiquées.

3. Toutefois, lorsque les autorités compétentes estiment qu'un médicament traditionnel à base de plantes répond aux critères d'autorisation conformément à l'article 6 ou d'enregistrement conformément à l'article 14, le présent chapitre n'est pas applicable.

Article 16 ter

1. Le demandeur et le titulaire de l'enregistrement doivent être établis dans la Communauté.

2. En vue de l'enregistrement de l'usage traditionnel, le demandeur introduit une demande auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

Article 16 quater

1. À la demande sont joints:

- a) les renseignements et documents:
 - i) visés à l'article 8, paragraphe 3, points a) à h), et points j) et k);
 - ii) les résultats des essais pharmaceutiques visés à l'article 8, paragraphe 3, point i), second tiret;
 - iii) le résumé des caractéristiques du produit sans les données visées à l'article 11, paragraphe 4;
 - iv) en ce qui concerne les associations visées à l'article 1^{er}, point 30), et à l'article 16 bis, paragraphe 2, les données visées à l'article 16 bis, point e), relatives à l'association en tant que telle; les données doivent également se référer aux diverses substances actives si elles ne sont pas suffisamment connues;
- b) toute autorisation ou tout enregistrement déjà délivré(e) au demandeur dans un autre État membre ou dans un pays tiers en vue de la mise sur le marché du médicament et les données relatives aux décisions de refus d'autorisation ou d'enregistrement rendues dans la Communauté ou dans un pays tiers, et les motifs de ces décisions;
- c) les éléments bibliographiques ou rapports d'expert établissant que le médicament ou un produit équivalent est d'un usage médical au moins trentenaire avant la date de la demande, dont au moins quinze ans dans la Communauté. Sur demande de l'État membre auquel la demande d'enregistrement de l'usage traditionnel a été présentée, le comité des médicaments à base de plantes émet un avis sur la validité des preuves attestant l'ancienneté de l'usage du produit ou du produit équivalent. L'État membre transmet les pièces pertinentes à l'appui du dossier soumis au comité;
- d) une étude bibliographique des données de sécurité accompagnée d'un rapport d'expert ainsi que, en cas de demande complémentaire de l'autorité compétente, les données nécessaires à l'évaluation de la sécurité du médicament.

L'annexe I s'applique par analogie aux renseignements et documents visés au point a).

2. Un produit est équivalent, comme indiqué au paragraphe 1, point c), lorsqu'il est identique au médicament faisant l'objet de la demande en ce qui concerne les substances actives, quels que soient les excipients utilisés, ou lorsqu'il est identique ou similaire en ce qui concerne l'effet recherché, le dosage ou la posologie et la voie d'administration.

3. L'usage médical trentenaire visé au paragraphe 1, point c), est démontré même si la mise sur le marché du produit n'a pas été fondée sur une autorisation spécifique. Il est également établi si le nombre des composants du médicament ou leur dosage a été réduit au cours de la période de trente ans visée au présent paragraphe.

4. Si le produit a été utilisé dans la Communauté depuis moins de quinze ans, mais qu'il peut, par ailleurs, bénéficier de l'enregistrement simplifié, l'État membre auquel la demande d'enregistrement de l'usage traditionnel a été présentée soumet le produit au comité des médicaments à base de plantes. L'État membre transmet les pièces pertinentes à l'appui du dossier soumis au comité.

Le comité examine si les autres critères d'enregistrement simplifié visés à l'article 16 *bis* sont pleinement remplis. Si le comité l'estime possible, il établit une monographie communautaire de plantes médicinales telle qu'elle est prévue à l'article 16 *nonies*, paragraphe 3, dont l'État membre tient dûment compte lorsqu'il prend sa décision finale.

Article 16 quinquies

1. Sans préjudice de l'article 16 *nonies*, paragraphe 1, le chapitre 4 du titre III s'applique par analogie aux enregistrements délivrés conformément à l'article 16 *bis*, à condition:

- a) qu'une monographie communautaire des plantes médicinales ait été établie conformément à l'article 16 *nonies*, paragraphe 3, ou
- b) que le médicament à base de plantes soit composé de substances végétales, de préparations à base de plantes ou d'associations de celles-ci inscrites sur la liste visée à l'article 16 *septies*.

2. Pour les autres médicaments à base de plantes visés à l'article 16 *bis*, chaque État membre, lorsqu'il évalue une demande d'enregistrement de l'usage traditionnel, tient dûment compte des enregistrements délivrés par un autre État membre conformément au présent chapitre.

Article 16 sexies

1. L'enregistrement de l'usage traditionnel est refusé si la demande n'est pas conforme aux articles 16 *bis*, 16 *ter* ou

16 *quater* ou si au moins l'une des conditions suivantes est remplie:

- a) la composition qualitative et/ou quantitative ne correspond pas à celle qui est déclarée;
- b) les indications ne sont pas conformes aux conditions établies à l'article 16 *bis*;
- c) le produit pourrait être nocif dans les conditions normales d'emploi;
- d) les données sur l'usage traditionnel sont insuffisantes, en particulier si les effets pharmacologiques ou l'efficacité ne sont pas plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience;
- e) la qualité pharmaceutique n'est pas démontrée de manière satisfaisante.

2. Les autorités compétentes des États membres notifient au demandeur, à la Commission et, sur demande, aux autorités compétentes les décisions de refus d'enregistrement de l'usage traditionnel adoptées par elles et leurs motifs.

Article 16 septies

1. Une liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et associations de celles-ci est établie conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2, en vue de leur utilisation dans des médicaments traditionnels à base de plantes. Cette liste contient, au regard de chaque substance végétale, l'indication, le dosage spécifié et la posologie, la voie d'administration et toute autre information nécessaire pour une utilisation sûre de la substance végétale comme médicament traditionnel.

2. Si une demande d'enregistrement de l'usage traditionnel concerne une substance végétale, une préparation à base de plantes ou une association de celles-ci inscrites sur la liste visée au paragraphe 1, les données visées à l'article 16 *quater*, paragraphe 1, points b), c) et d), ne doivent pas être fournies. L'article 16 *sexies*, paragraphe 1, points c) et d), ne s'applique pas.

3. Si une substance végétale, une préparation à base de plantes ou une association de substances est retirée de la liste visée au paragraphe 1, les enregistrements de médicaments à base de plantes contenant cette substance, délivrés au titre du paragraphe 2, sont retirés à moins que les renseignements et documents visés à l'article 16 *quater*, paragraphe 1, ne soient présentés dans les trois mois.

Article 16 octies

1. L'article 3, paragraphes 1 et 2, l'article 4, paragraphe 4, l'article 6, paragraphe 1, l'article 12, l'article 17, paragraphe 1, les articles 19, 20, 23, 24, 25, 40 à 52, 70 à 85, 101 à 108, l'article 111, paragraphes 1 et 3, les articles 112, 116 à 118, 122, 123, 125, l'article 126, deuxième alinéa, et l'article 127 de la présente directive ainsi que la directive 91/356/CEE (*) de la Commission s'appliquent par analogie à l'enregistrement de l'usage traditionnel délivré au titre du présent chapitre.

2. Outre ce qui est exigé aux articles 54 à 65, l'étiquetage et la notice contiennent une mention indiquant:

- a) que le produit est un médicament traditionnel à base de plantes ayant une ou des indication(s) spécifiée(s) sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage, et
- b) que l'utilisateur est invité à consulter un médecin ou un professionnel de la santé qualifié si les symptômes persistent pendant l'utilisation du médicament ou si des effets indésirables non mentionnés sur la notice se produisent.

Un État membre peut demander que l'étiquetage et la notice mentionnent également la nature de la tradition en question.

3. Outre ce qui est exigé aux articles 86 à 99, toute publicité pour un médicament enregistré au titre du présent chapitre contient la mention suivante: médicament traditionnel à base de plantes à utiliser pour une ou des indication(s) spécifiée(s) sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage.

Article 16 nonies

1. Il est institué un comité des médicaments à base de plantes. Le comité relève de l'Agence et est doté des compétences suivantes:

- a) en ce qui concerne les enregistrements simplifiés, il est chargé:
 - d'accomplir les tâches découlant de l'article 16 *quater*, paragraphes 1 et 4,
 - d'accomplir les tâches découlant de l'article 16 *quinquies*,
 - de préparer un projet de liste des substances végétales, préparations à base de plantes et associations de celles-ci conformément à l'article 16 *septies*, paragraphe 1, et

— d'établir des monographies communautaires pour les médicaments traditionnels à base de plantes conformément au paragraphe 3 du présent article;

- b) en ce qui concerne les autorisations des médicaments à base de plantes, il a pour tâche d'établir les monographies communautaires de plantes médicinales pour les médicaments à base de plantes conformément au paragraphe 3 du présent article;
- c) en ce qui concerne les soumissions à l'Agence, en vertu du chapitre 4 du titre III, des médicaments à base de plantes visés à l'article 16 *bis*, il est chargé d'accomplir les tâches mentionnées à l'article 32;
- d) dans les cas où d'autres médicaments contenant des substances végétales sont soumis à l'Agence en vertu du chapitre 4 du titre III, il a pour mission de donner, s'il y a lieu, son avis sur la substance végétale.

Enfin, le comité des médicaments à base de plantes remplit toute autre fonction qui lui est dévolue par le droit communautaire.

La coordination appropriée avec le comité des médicaments à usage humain est assurée par une procédure qui sera mise en place par le directeur exécutif de l'Agence conformément à l'article 57, paragraphe 2, du règlement (CEE) n° 2309/93.

2. Chaque État membre nomme, pour une période de trois ans renouvelable, un membre et un suppléant au comité des médicaments à base de plantes.

Les suppléants représentent les membres et votent pour ces derniers en leur absence. Les membres et les suppléants sont choisis en fonction de leur rôle et de leur expérience dans l'évaluation des médicaments à base de plantes et représentent les autorités nationales compétentes.

Ledit comité peut nommer par cooptation au maximum cinq membres supplémentaires choisis en fonction de leurs compétences scientifiques particulières. Ces membres sont nommés pour une période de trois ans renouvelable et n'ont pas de suppléants.

En vue de la cooptation de ces membres, ledit comité détermine les compétences scientifiques particulières complémentaires du ou des membre(s) supplémentaire(s). Les membres cooptés sont choisis parmi des experts désignés par les États membres ou l'Agence.

Les membres dudit comité peuvent être accompagnés d'experts dans des domaines scientifiques ou techniques particuliers.

3. Le comité des médicaments à base de plantes établit les monographies communautaires de plantes médicinales pour les médicaments à base de plantes en vue de l'application de l'article 10, paragraphe 1, point a) ii), ainsi que pour les médicaments traditionnels à base de plantes. Ledit comité assume toute autre responsabilité qui lui est confiée en vertu des dispositions du présent chapitre et d'autres actes communautaires.

Dès leur établissement, les monographies communautaires de plantes médicinales au sens du présent paragraphe sont prises en compte par les États membres lorsqu'ils examinent une demande. Lorsqu'aucune monographie communautaire de plantes médicinales n'a encore été établie, il est possible de se référer à d'autres monographies, publications ou données appropriées.

Dès l'établissement d'une nouvelle monographie communautaire de plantes médicinales, le titulaire de l'enregistrement détermine s'il est nécessaire de modifier le dossier d'enregistrement en conséquence. Le titulaire de l'enregistrement notifie toute modification éventuelle à l'autorité compétente de l'État membre concerné.

Les monographies de plantes médicinales sont publiées.

4. Les dispositions générales du règlement (CEE) n° 2309/93 concernant le comité des médicaments à usage humain s'appliquent par analogie au comité des médicaments à base de plantes.

Article 16 decies

Avant le 30 avril 2007, la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport sur l'application du présent chapitre.

Le rapport évalue notamment la possibilité d'étendre l'enregistrement de l'usage traditionnel à d'autres catégories de médicaments.

(*) JO L 193 du 17.7.1991, p. 30.»

Article 2

1. Les États membres prennent les mesures nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 30 octobre 2005. Ils en informent immédiatement la Commission.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

2. En ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes visés à l'article 1^{er} qui sont déjà mis sur le marché à la date d'entrée en vigueur de la présente directive, les autorités compétentes appliquent la présente directive dans un délai de sept ans à compter de son entrée en vigueur.

Article 3

La présente directive entre en vigueur le jour de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Article 4

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Strasbourg, le 31 mars 2004.

Par le Parlement européen

P. COX

Le président

Par le Conseil

D. ROCHE

Le président

COMMISSION

DÉCISION DE LA COMMISSION

du 21 novembre 2008

établissant une liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et associations de celles-ci en vue de leur utilisation dans des médicaments traditionnels à base de plantes

[notifiée sous le numéro C(2008) 6933]

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(2008/911/CE)

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DÉCISION:

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ⁽¹⁾, et notamment son article 16, point f),

vu les avis de l'Agence européenne des médicaments formulés par le comité des médicaments à base de plantes le 7 septembre 2007,

considérant ce qui suit:

- (1) *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare* et *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thellung sont conformes aux exigences fixées par la directive 2001/83/CE. *Foeniculum Vulgare* Miller subsp. *Vulgare* var. *Vulgare* et *Foeniculum Vulgare* Miller subsp. *Vulgare* var. *Dulce* (Miller) Thellung peuvent être considérés comme des substances végétales, des préparations à base de plantes et/ou des associations de celles-ci.
- (2) Il convient donc d'établir une liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et associations de celles-ci en vue de leur utilisation dans des médicaments traditionnels à base de plantes incluant l'entrée *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare* et l'entrée *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thellung.
- (3) Les mesures prévues par la présente décision sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain,

Article premier

Une liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et associations de celles-ci en vue de leur utilisation dans des médicaments traditionnels à base de plantes est établie à l'annexe I, en incluant l'entrée *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare* et l'entrée *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thellung.

Article 2

Les indications, le dosage et la posologie spécifiés, la voie d'administration et toute autre information nécessaire pour une utilisation sûre de *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare* et *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thellung comme médicament traditionnel figurent à l'annexe II de la présente décision.

Article 3

Les États membres sont destinataires de la présente décision.

Fait à Bruxelles, le 21 novembre 2008.

Par la Commission
Günter VERHEUGEN
Vice-président

⁽¹⁾ JO L 311 du 28.11.2001, p. 67.

ANNEXE I

Liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et associations de celles-ci en vue de leur utilisation dans des médicaments traditionnels à base de plantes, établie conformément à l'article 16, point f), de la directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2004/24/CE

Foeniculum vulgare Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare* (fruit de fenouil amer)

Foeniculum vulgare Miller subsp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thellung (fruit de fenouil doux)

ANNEXE II

A.

INSCRIPTION SUR LA LISTE COMMUNAUTAIRE DE *FOENICULUM VULGARE* MILLER SUBSP. *VULGARE*
VAR. *VULGARE, FRUCTUS***Dénomination scientifique de la plante***Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare***Famille botanique**

Apiacées

Substance végétale

Fenouil amer

Dénomination commune de la substance végétale dans toutes les langues officielles de l'Union européenne

BG (bulgare): Горчица резене, плод	LT (lituanien): Karčūjų pankolių vaisiai
CS (tchèque): Plod fenyklu obecného pravého	LV (latvian): Rūgtā fenheļa augļi
DA (danois): Fennikel, bitter	MT (maltais): Bużbież morr, frotta
DE (allemand): Bitterer Fenchel	NL (néerlandais): Venkelvrucht, bitter
EL (grec): Μαραθόσπορος πικρός	PL (polonais): Owoc kopru włoskiego (odmiana gorzka)
EN (anglais): Bitter fennel, fruit	PT (portugais): Fruto de funcho amargo
ES (espagnol): Hinojo amargo, fruto de	RO (roumain): Fruct de fenicul amar
ET (estonien): Mõru arteeGITill, vili	SK (slovaque): Feniklový plod horký
FI (finnois): Karvasfenkoli, hedelmä	SL (slovenne): Plod grenkega navadnega komarčka
FR (français): Fruit de fenouil amer	SV (suédois): Bitterfänkål, frukt
HU (hongrois): Keserűdeskömény-termés	IS (islandais): Bitur fenel aldín
IT (italien): Finocchio amaro (o selvatico), frutto	NO (norvégien): Fenikkel, bitter

Préparation(s) à base de plantes

Fenouil, amer, fruit séché, finement divisé (1)

Référence de la monographie de la pharmacopée européenne*Foeniculi amari fructus* (01/2005:0824)**Indication(s)**

- Médicament traditionnel à base de plantes pour le traitement symptomatique des douleurs spasmodiques légères d'origine gastro-intestinale telles que les ballonnements et flatulences.
- Médicament traditionnel à base de plantes pour le traitement symptomatique des spasmes mineurs pendant les règles.
- Médicament traditionnel à base de plantes utilisé en tant qu'expectorant en cas de toux associée à un rhume.

Ce produit est un médicament traditionnel à base de plantes dont l'usage est réservé aux indications spécifiées sur la base exclusive de l'ancienneté de son usage.

Tradition

Européenne, chinoise

Dosage spécifié

Voir la rubrique «Posologie spécifiées».

(1) L'expression «fruit finement divisé» recouvre également la notion de «fruit broyé».

Posologie spécifiée*Adultes*

Prise unique

De 1,5 à 2,5 g de fruit de fenouil amer [fraîchement ⁽¹⁾] finement divisé à laisser infuser 15 minutes dans 0,25 l d'eau bouillante, trois fois par jour.

Adolescents de plus de 12 ans, Indication a)

Même dose que chez l'adulte

Enfants de 4 à 12 ans, Indication a)

Dose journalière moyenne

De 3 à 5 g de fruit de fenouil amer (fraîchement) finement divisé à administrer en tisane, en trois doses distinctes, pour une utilisation de courte durée (moins d'une semaine) uniquement en cas de symptômes légers et transitoires.

L'utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 4 ans (voir la rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»).

Voie d'administration

Voie orale.

Durée d'utilisation ou restrictions sur la durée d'utilisation*Adultes**Adolescents de plus de 12 ans, Indication a)*

Limiter le traitement à deux semaines maximum.

Enfants de 4 à 12 ans, Indication a)

Utilisation pour une courte durée (moins d'une semaine) uniquement en cas de symptômes légers et transitoires.

Si les symptômes persistent pendant l'utilisation du médicament, consultez un médecin ou un professionnel de la santé qualifié.

Autres informations nécessaires pour une utilisation sûre*Contre-indications*

Hypersensibilité à la substance active ou aux apiacées (ombellifères) (anis vert, carvi, céleri, coriandre et aneth) ou à l'anéthol.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 4 ans en l'absence de données adéquates concernant cette classe d'âge. Demandez l'avis d'un pédiatre avant toute utilisation.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction n'a été rapportée.

Grossesse et allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation du fruit de fenouil chez la femme enceinte.

Le risque de passage des composants du fenouil dans le lait maternel n'est pas connu.

En l'absence de données suffisantes, il est préférable de ne pas utiliser la substance au cours de la grossesse ou en période d'allaitement.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

⁽¹⁾ Pour les préparations à base de fruit de fenouil finement divisé disponibles dans le commerce, le demandeur doit réaliser une étude de stabilité appropriée concernant la teneur en huile essentielle.

Effets indésirables

Des réactions allergiques au fenouil affectant la peau ou le système respiratoire sont possibles. La fréquence de ce type de réactions n'est pas connue.

En cas d'effets indésirables non mentionnés ci-dessus, consultez un médecin ou un professionnel de la santé qualifié.

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Données pharmaceutiques (si nécessaire)

Sans objet.

Effets pharmacologiques ou efficacité plausible du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience (si nécessaire, pour une utilisation sans danger du produit)

Sans objet.

B.

INSCRIPTION SUR LA LISTE COMMUNAUTAIRE DE FOENICULUM VULGARE MILLER SUBSP. VULGARE VAR. DULCE (MILLER) THELLUNG, FRUCTUS

Dénomination scientifique de la plante

Foeniculum vulgare Miller subsp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thellung

Famille botanique

Apiacées

Substance végétale

Fenouil doux

Dénomination commune de la substance végétale dans toutes les langues officielles de l'Union européenne

BG (bulgare): Сладко режене, плод	LT (lituanien): Saldžiųjų pankolių vaisiai
CS (tchèque): Plod fenyklu obecného sladkého	LV (latvian): Saldā fenheļa augļi
DA (danois): Fennikel, sød	MT (maltais): Bużbież helu, frotta
DE (allemand): Süßer Fenchel	NL (néerlandais): Venkelvrucht, zoet
EL (grec): Μαρθόσπορος γλυκός	PL (polonais): Owoc kopru włoskiego (odmiana słodka)
EN (anglais): Sweet fennel, fruit	PT (portugais): Fruto de funcho doce
ES (espagnol): Hinojo dulce, fruto de	RO (roumain): Fruct de fenicul dulce
ET (estonien): Magus apteegitill, vili	SK (slovaque): Feniklový plod sladký
FI (finnois): Makea fenkoli, hedelmä	SL (slovenien): Plod sladkega navadnega komarčka
FR (français): Fruit de fenouil doux	SV (suédois): Sötänkål, frukt
HU (hongrois): Édesköménytermés	IS (islandais): Sæt fínnel áðin
IT (italien): Finocchio dolce (o romano), frutto	NO (norvégien): Fenikkel, sæt

Préparation(s) à base de plantes

Fenouil, doux, fruit séché, finement divisé (?) ou en poudre

Référence de la monographie de la pharmacopée européenne

Foeniculi dulcis fructus (01/2005:0825)

Indication(s)

a) Médicament traditionnel à base de plantes pour le traitement symptomatique des douleurs spasmodiques légères d'origine gastro-intestinale telles que les ballonnements et flatulences.

(?) L'expression «fruit finement divisé» recouvre également la notion de «fruit broyé».

- b) Médicament traditionnel à base de plantes pour le traitement symptomatique des spasmes mineurs pendant les règles.
- c) Médicament traditionnel à base de plantes utilisé en tant qu'expectorant en cas de toux associée à un rhume.

Ce produit est un médicament traditionnel à base de plantes dont l'usage est réservé aux indications spécifiées sur la base exclusive de l'ancienneté de son usage.

Tradition

Européenne, chinoise

Dosage spécifié

Voir la rubrique «Posologie spécifiée».

Posologie spécifiée

Adultes

Prise unique.

De 1,5 à 2,5 g de fruit de fenouil amer [fraîchement ⁽¹⁾] finement divisé à laisser infuser 15 minutes dans 0,25 l d'eau bouillante, trois fois par jour.

Poudre de fenouil: 400 mg trois fois par jour (avec un maximum de 2 g par jour).

Adolescents de plus de 12 ans, Indication a)

Même dose que chez l'adulte

Enfants de 4 à 12 ans, Indication a)

Dose journalière moyenne

De 3 à 5 g de fruit de fenouil amer (fraîchement) finement divisé à administrer en tisane, en trois doses distinctes, pour une utilisation de courte durée (moins d'une semaine) uniquement en cas de symptômes légers et transitoires.

L'utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 4 ans (voir la rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»).

Voie d'administration

Voie orale.

Durée d'utilisation ou restrictions sur la durée d'utilisation

Adultes

Adolescents de plus de 12 ans, Indication a)

Limiter le traitement à deux semaines maximum.

Enfants de 4 à 12 ans, Indication a)

Utilisation pour une courte durée (moins d'une semaine) uniquement en cas de symptômes légers et transitoires.

Si les symptômes persistent pendant l'utilisation du médicament, consultez un médecin ou un professionnel de la santé qualifié.

Autres informations nécessaires pour une utilisation sûre

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou aux apiacées (ombellifères) (anis vert, carvi, céleri, coriandre et aneth) ou à l'anéthol.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 4 ans en l'absence de données adéquates concernant cette classe d'âge. Demandez l'avis d'un pédiatre avant toute utilisation.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction n'a été rapportée.

⁽¹⁾ Pour les préparations à base de fruit de fenouil finement divisé ou en poudre disponibles dans le commerce, le demandeur doit réaliser une étude de stabilité appropriée concernant la teneur en huile essentielle.

Grossesse et allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation du fruit de fenouil chez la femme enceinte.

Le risque de passage des composants du fenouil dans le lait maternel n'est pas connu.

En l'absence de données suffisantes, il est préférable de ne pas utiliser la substance au cours de la grossesse ou en période d'allaitement.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Effets indésirables

Des réactions allergiques au fenouil affectant la peau ou le système respiratoire sont possibles. La fréquence de ce type de réactions n'est pas connue.

En cas d'effets indésirables non mentionnés ci-dessus, consultez un médecin ou un professionnel de la santé qualifié.

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Données pharmaceutiques (si nécessaire)

Sans objet.

Effets pharmacologiques ou efficacité plausible du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience (si nécessaire, pour une utilisation sans danger du produit)

Sans objet.

Correspondance entre classification ATC et domaines d'indications thérapeutiques établis par l'EMA sur la base des indications issues des monographies communautaires éditées par le HMPC

Indications issues des monographies communautaires éditées par le HMPC	Groupes de la classification ATC correspondants
Constipation	A – Diététique et métabolisme A 06 – Laxatifs
Toux et refroidissements	R – Système respiratoire R 05 – Préparations contre la toux et les refroidissements R 07 – Autres produits pour le système respiratoire
Inconfort ophtalmique	S – Organes des sens S 01 – Produits ophtalmologiques
Fatigue et asthénie	A – Diététique et métabolisme A 13 – Toniques
Troubles gastro-intestinaux	A – Diététique et métabolisme A 03 – Drogues contre les troubles fonctionnels gastro-intestinaux A 04 – Anti-émétiques et antinaupathiques A 05 – Thérapie à visée hépato-biliaire A 07 – Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et antiseptiques intestinaux A 016 – Autres produits à visée diététique et métabolique
Perte d'appétit	A – Diététique et métabolisme A 15 – Orexigènes
Stress psychique et troubles de l'humeur	N – Système nerveux N 05 – Psycholeptiques N 07 – Autres drogues agissant sur le système nerveux central
Pathologies de la bouche et de la gorge	A – Diététique et métabolisme A 01 – Préparations à visée stomatologique R – Système respiratoire R 02 – Préparations pour la gorge R 05 – Préparations contre la toux et les refroidissements
Douleur et inflammation	M – Système musculo-squelettique M 02 – Topiques contre les douleurs musculaires et articulaires M 09 – Autres drogues utilisées contre les troubles du système musculo-squelettique N – Système nerveux N 02 – Analgésiques

Problèmes dermatologiques et blessures légères	D – Produits dermatologiques D 02 – Emollients et protecteurs cutanés D 03 – Préparations pour le traitement des plaies et ulcères D 04 – Antiprurigineux dont anti-histaminiques, anesthésiques locaux etc... D 08 – Antiseptiques et désinfectants D 11 – Autres préparations dermatologiques
Troubles du sommeil et insomnies passagères	N – Système nerveux N 05 – Psycholeptiques
Troubles urinaires et gynécologiques	G – Système génito-urinaire et hormones sexuelles G 01 – Anti-infectieux et antiseptiques gynécologiques G 02 – Autres produits gynécologiques G 03 – Produits urologiques
Troubles circulatoires veineux	C – Système cardio-vasculaire C 05 – Vasoprotecteurs

Source des données : pour cette correspondance, voir le rapport *Matching patients friendlytherapeutic areas for browse search on herbal medicines for human use with TU indications to ATC therapeutic groups (level 2)*, EMA/568320/2009, 6 juin 2011 publié sur le site <http://www.ema.europa.eu> et pour la classification ATC, se référer au site http://www.whooc.no/atc/structure_and_principles.

Liste A – 2012 (Pharmacopée Française XI^e édition)
« Liste des plantes médicinales utilisées traditionnellement en allopathie et, pour certaines d’entre elles, en homéopathie » (365 plantes)

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Absinthe (grande)	<i>Artemisia absinthium</i> L.	Asteraceae	feuille, sommité fleurie	tous organes
Absinthe (petite) Voir Armoise pontique				
Absinthe maritime	<i>Artemisia maritima</i> L.	Asteraceae	feuille, sommité fleurie	tous organes
Acacia à gomme	<i>Acacia senegal</i> (L.) Wild. et autres espèces d’acacias d’origine africaine	Fabaceae	exsudation gommeuse = gomme arabique	
Acanthopanax	<i>Eleutherococcus gracilistylus</i> (W. W. Sm) Hoo et Tseng var. <i>nodiflorus</i> (Dunn) Hoo et Tseng (= <i>Acanthopanax gracilistylus</i> W. W. Sm.)	Araliaceae	écorce de racine	
Ache des marais	<i>Apium graveolens</i> L.	Apiaceae	souche radicante	
Achillée millefeuille Millefeuille	<i>Achillea millefolium</i> L.	Asteraceae	sommité fleurie	
Acore vrai	<i>Acorus calamus</i> L. var. <i>americanus</i>	Araceae	rhizome	
Actée à grappes Cimifuga	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.	Ranunculaceae	partie souterraine	
Adonis	<i>Adonis vernalis</i> L.	Ranunculaceae	partie aérienne	
Agar-agar	<i>Gelidium</i> sp., <i>Euchema</i> sp., <i>Gracilaria</i> sp.	Rhodophyceae	mucilage = gélose	
Agripaume	<i>Leonurus cardiaca</i> L.	Lamiaceae	sommité fleurie	
Aigremoine	<i>Agrimonia eupatoria</i> L.	Rosaceae	sommité fleurie	
Ail	<i>Allium sativum</i> L.	Liliaceae	bulbe	
Airelle myrtille Voir Myrtille				

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Ajowan	<i>Carum copticum</i> Benth. et Hook. F. (= <i>Psychotis ajowan</i>)	Apiaceae	fruit	
Alchémille	<i>Alchemilla santhochlora</i> Rothm. (= <i>A. vulgaris</i> L. <i>sensu latiore</i>)	Rosaceae	partie aérienne	
Alkékenge Coqueret	<i>Physalis alkekengi</i> L.	Solanaceae	fruit	
Alliaire	<i>Sisymbrium alliaria</i> Scop.	Brassicaceae	plante entière	
Aloès des Barbades	<i>Aloe barbadensis</i> Mill. (= <i>Aloe vera</i> L.)	Liliaceae	suc concentré provenant des feuilles	
Aloès des Barbades	<i>Aloe barbadensis</i> Mill. (= <i>Aloe vera</i> L.)	Liliaceae	mucilage	
Aloès du Cap	<i>Aloe ferox</i> Mill. et hybrides	Liliaceae	suc concentré provenant des feuilles	
Amandier doux	<i>Prunus dulcis</i> (Mill.) D. Webb var. <i>dulcis</i>	Rosaceae	graine	
Ambrette	<i>Hibiscus abelmoschus</i> L.	Malvaceae	graine	
Ambrosia peruviana	<i>Ambrosia peruviana</i> Willd.	Asteraceae	feuille fraîche et sèche	tous organes
Anémone pulsatile	<i>Pulsatilla vulgaris</i> Mill. (= <i>Anemone pulsatilla</i> L.)	Ranunculaceae	partie aérienne fleurie	
Aneth	<i>Anethum graveolens</i> L. (= <i>Peucedanum graveolens</i> Benth. et Hook.)	Apiaceae	fruit	
Aneth fenouil Voir Fenouil doux				
Angelica dahurica	<i>Angelica dahurica</i> (Fisch. ex Hoffm) Benth et Hook. f.	Apiaceae	racine	
Angelica pubescens	<i>Angelica pubescens</i> Maxim.	Apiaceae	racine	
Angelica sinensis	<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels	Apiaceae	racine	
Angélique Angélique officinale	<i>Angelica archangelica</i> L. (= <i>Archangelica officinalis</i> Hoffm.)	Apiaceae	fruit	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Angélique Angélique officinale	<i>Angelica archangelica</i> L. (= <i>Archangelica officinalis</i> Hoffm.)	Apiaceae	partie souterraine	
Anis Anis vert	<i>Pimpinella anisum</i> L.	Apiaceae	fruit	
Ansérine vermifuge Voir Chénopode vermifuge				
Arbousier	<i>Arbutus unedo</i> L.	Ericaceae	feuille, partie souterraine	
Aréquier	<i>Areca catechu</i> L.	Arecaceae	graine, dite « noix d'arc »	graine
Armoise (petite) Voir Armoise pontique				
Armoise commune	<i>Artemisia vulgaris</i> L.	Asteraceae	feuille, sommité fleurie	
Armoise pontique Absinthe (petite) Armoise (petite)	<i>Artemisia pontica</i> L.	Asteraceae	feuille, sommité fleurie	
Arnebia euchroma	<i>Arnebia euchroma</i> (Royle) I. M. Johnst.	Boraginaceae	racine	
Arnebia guttata	<i>Arnebia guttata</i> Bunge	Boraginaceae	racine	
Arnica	<i>Arnica montana</i> L., <i>Arnica chamissonis</i> Less.	Asteraceae	capitule	Usage externe uniquement ; toute la plante est toxique par voie interne.
Arrête-boeuf Voir Bugrane				
Artichaut	<i>Cynara scolymus</i> L.	Asteraceae	feuille	
Ascophyllum	<i>Ascophyllum nodosum</i> Le Jol.	Phaeophyceae	thalle	
Ase fétide	<i>Ferula assa-foetida</i> L.	Apiaceae	gomme oléo-résine	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Asperge	<i>Asparagus officinalis</i> L.	Liliaceae	partie souterraine	
Aspérule odorante Muguet des bois	<i>Galium odoratum</i> (L.) Scop. (= <i>Asperula odorata</i> L.)	Rubiaceae	partie aérienne fleurie	
Aspic Lavande aspic	<i>Lavandula latifolia</i> (L.f.) Medik.	Lamiaceae	sommité fleurie	
Astragale à gomme Gomme adragante	<i>Astragalus gummifer</i> (Labill.) et certaines espèces du genre <i>Astragalus</i> d'Asie occidentale	Fabaceae	exsudation gommeuse = gomme adragante	
Astragalus mongholicus	<i>Astragalus mongholicus</i> var. <i>mongholicus</i> (= <i>Astragalus membranaceus</i> Bunge var. <i>mongholicus</i> (Bunge) P. K. Hsiao) <i>Astragalus mongholicus</i> var. <i>dahuricus</i> (DC.) Podelch (= <i>Astragalus membranaceus</i> Bunge)	Fabaceae	racine	
Aubépine Épine blanche	<i>Crataegus laevigata</i> (Poir.) DC., <i>C. monogyna</i> Jacq. (Lindm.) (= <i>C. oxyacanthoides</i> Thuill.)	Rosaceae	fruit	
Aubépine Épine blanche	<i>Crataegus laevigata</i> (Poir.) DC., <i>C. monogyna</i> Jacq. (Lindm.) (= <i>C. oxyacanthoides</i> Thuill.), <i>C. pentagyna</i> Waldst. et Kit. Ex Willd., <i>C. nigra</i> Waldst. et Kit, <i>C. azarolus</i> L.	Rosaceae	fleur, sommité fleurie	
Aunée Aunée officinale	<i>Inula helenium</i> L.	Asteraceae	partie souterraine	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Aurone femelle Voir Santoline				
Avoine	<i>Avena sativa</i> L.	Poaceae	partie aérienne	
Avoine	<i>Avena sativa</i> L.	Poaceae	fruit	
Badianier de Chine	<i>Illicium verum</i> Hook. f.	Magnoliaceae	fruit = badiane de Chine ou anis étoilé	
Ballote noire Ballote fétide Marrube noir	<i>Ballota nigra</i> L. subsp. <i>Foetida</i> (vis. Hayeb) (= <i>B. foetida</i> Lam.)	Lamiaceae	sommité fleurie	
Balsamite odorante Menthe coq	<i>Balsamita major</i> Desf. (= <i>Chrysanthemum balsamita</i> (L.) Baill.)	Asteraceae	feuille, sommité fleurie	
Bardane (grande)	<i>Arctium lappa</i> L. (= <i>A. majus</i> (Gaertn.) Bernh.) (= <i>Lappa major</i> Gaertn.)	Asteraceae	feuille, racine	
Basilic Basilic doux	<i>Occimum basilicum</i>	Lamiaceae	feuille	
Baumier de Copahu	<i>Copaifera officinalis</i> L., <i>C. guyanensis</i> Desf., <i>C. lansdorfii</i> Desf.	Fabaceae	oléo-résine dite "baume de Copahu"	
Baumier de Tolu	<i>Myroxylon balsamum</i> (L.) Harms, <i>Myroxylon balsamum</i> var. <i>pareirae</i> (Royle) Harms	Fabaceae	oléo-résine dite "baume de Tolu"	
Baumier du Pérou	<i>Myroxylon balsamum</i> var. <i>pareirae</i> (Royle) Harms	Fabaceae	oléo-résine dite "baume du Pérou"	
Belladone	<i>Atropa belladonna</i> L.	Solanaceae	feuille, racine, sommité fleurie	tous organes
Benjoin de Sumatra Styrax benjoin	<i>Styrax benzoin</i> Dryand.	Styraceae	oléo-résine	
Benjoin du Laos Benjoin de Siam	<i>Styrax tonkinensis</i> (Pierre) Craib ex Hartwitch	Styraceae	oléo-résine	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Benoîte	<i>Geum urbanum</i> L.	Rosaceae	partie souterraine	
Berbéris Voir Épine-vinette				
Bétoine	<i>Stachys officinalis</i> (L.) Trevis. (= <i>Betonica officinalis</i> L.)	Lamiaceae	feuille	
Bigaradier Voir Oranger amer				
Bistorte Renouée bistorte	<i>Persicaria bistorta</i> (L.) Samp. (= <i>Polygonum bistorta</i> L.)	Polygonaceae	partie souterraine	
Blé	<i>Triticum aestivum</i> L. et cultivars (= <i>T. vulgare</i> Host) (= <i>T. Sativum</i> Lam.)	Poaceae	son	
Bleuet	<i>Centaurea cyanus</i> L.	Asteraceae	capitule	
Boldo	<i>Peumus boldus</i> Molina	Monimiaceae	feuille	
Bouillon blanc	<i>Verbascum thapsus</i> L., <i>V. densiflorum</i> Bertol. (= <i>V. Thapsiforme</i> Schrad.), <i>V. phlomoïdes</i> L.	Scrophulariaceae	corolle mondée	
Bouleau	<i>Betula pendula</i> Roth (= <i>B. Alba</i> L.) (= <i>B. Verrucosa</i> Ehrh.), <i>B. pubescens</i> Ehrh.	Betulaceae	écorce de tige, feuille	
Bourdaine Frangule	<i>Frangula alnus</i> Mill. (= <i>Rhamnus frangula</i> L.)	Rhamnaceae	écorce de tige	
Bourrache	<i>Borago officinalis</i> L.	Boraginaceae	partie aérienne	
Bourrache	<i>Borago officinalis</i> L.	Boraginaceae	fleur	
Bourse à pasteur Thlaspi	<i>Capsella bursa-pastoris</i> (L.) Medik.	Brassicaceae	partie aérienne fleurie	
Bruyère (fausse) Voir Callune vulgaire				
Bruyère cendrée	<i>Erica cinerea</i> L.	Ericaceae	fleur	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Buchu	<i>Agathosma betulina</i> (Berg.) Pill., <i>A. crenulata</i> (L.) Pill., <i>A. serratifolia</i> (Curt.) Spreeth.	Rutaceae	feuille	
Bugrane Arrête-boeuf	<i>Ononis spinosa</i> L.	Fabaceae	racine	
Busserole Raisin d'ours Uva-ursi	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.	Ericaceae	feuille	
Cadier Genévrier oxycèdre	<i>Juniperus oxycedrus</i> L.	Cupressaceae	bois	
Calament	<i>Satureja menthifolia</i> (Host) Fritsch (= <i>C. menthifolia</i> Host) (= <i>Calamintha sylvatica</i> Bromf.) (= <i>C. officinalis</i> Moench.)	Lamiaceae	sommité fleurie	
Callune vulgaire Bruyère (fausse)	<i>Calluna vulgaris</i> (L.) Hull.	Ericaceae	sommité fleurie	
Calophylle	<i>Calophyllum inophyllum</i>	Clusiaceae	oléo-résine	
Camomille (grande)	<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Schultz Bip.	Asteraceae	partie aérienne	
Camomille allemande Voir Matricaire				
Camomille romaine	<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All. (= <i>Anthemis nobilis</i> L.)	Asteraceae	capitule	
Camomille vulgaire Voir Matricaire				
Canéficier	<i>Cassia fistula</i> L.	Fabaceae	pulpe de fruit	
Cannelier de Ceylan	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees	Lauraceae	écorce de tige raclée = cannelle de Ceylan	
Cannelier de Chine	<i>Cinnamomum aromaticum</i> Nees, <i>C. cassia</i> Nees ex Blume	Lauraceae	écorce de tige raclée = cannelle de Chine	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Capillaire du Canada	<i>Adiantum pedatum</i> L.	Adiantaceae	fronde	
Capucine	<i>Tropaeolum majus</i> L.	Tropaeolaceae	feuille	
Cardamome	<i>Eletaria cardamomum</i> (L.) Maton	Zingiberaceae	fruit	
Carmentine	<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	Acanthaceae	partie aérienne	
Caroubier	<i>Ceratonia siliqua</i> L.	Fabaceae	graine = gomme caroube	
Caroubier	<i>Ceratonia siliqua</i> L.	Fabaceae	pulpe de fruit	
Carragaheen Mousse d'Islande	<i>Chondrus crispus</i> Lingby.	Gigartinaceae	thalle	
Carthame	<i>Carthamus tinctorius</i> L.	Asteraceae	fleur	
Carvi Cumin des prés	<i>Carum carvi</i> L.	Apiaceae	fruit	
Cascara	<i>Frangula purshiana</i> (DC) A. Gray ex R. C. Cooper (= <i>Rhamnus purshiana</i> DC.)	Rhamnaceae	écorce de tige	
Cassissier Groseiller noir	<i>Ribes nigrum</i> L.	Grossulariaceae	feuille, fruit	
Cèdre blanc Voir Thuya				
Centaurée (petite)	<i>Centaurium erythraea</i> Raf. (= <i>Erythraea centaurium</i> (L.) Persoon) (= <i>C. Minus</i> Moench) (= <i>C. Umbellatum</i> Gilib.)	Gentianaceae	sommité fleurie	
Cerisier griottier Voir Griottier				
Chardon Marie	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.	Asteraceae	feuille, fruit	
Chélideine Éclaire (grande) Herbe aux Verrues	<i>Chelidonium majus</i> L.	Papaveraceae	partie aérienne (usage externe)	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Chêne	<i>Quercus robur</i> L. (= <i>Q. pedunculata</i> Hoffm.), <i>Q. petraea</i> (Matt.) Liebl. (= <i>Q. sessilis</i> Ehrh.), <i>Q. humilis</i> Mill. (= <i>Q. pubescens</i> Willd.)	Fagaceae	écorce de tige	
Chénopode vermifuge Ansérine vermifuge Thé du Mexique	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L.	Chenopodiaceae	partie aérienne	partie aérienne
Chicorée	<i>Cichorium intybus</i> L.	Asteraceae	feuille, racine	
Chiendent (gros) Pied de poule	<i>Cynodon dactylon</i> (L.) Pers.	Poaceae	rhizome	
Chiendent Chiendent (petit)	<i>Elytrigia repens</i> (L.) Desv. Ex Nevski (= <i>Agropyron repens</i> (L.) Beauv.) (= <i>Elymus repens</i> (L.) Goudl.)	Poaceae	rhizome	
Chrysanthellum	<i>Chrysanthellum indicum</i> DC. Var. <i>afroamericanum</i>	Asteraceae	partie aérienne	
Cimifuga Voir Actée à grappes				
Citronnelles	<i>Cymbopogon</i> sp.	Poaceae	feuille	
Citrouille Voir Courge citrouille				
Cochléaire Herbe aux cuillères	<i>Cochlearia officinalis</i> L.	Brassicaceae	feuille	
Colatier Voir Kolatier				
Colchique	<i>Colchicum autumnale</i> L.	Colchicaceae	bulbe, graine	tous organes
Commiphora Voir Myrrhe				
Concombre sauvage Voir Elaterium				

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Condurango	<i>Marsdeniacondurango</i> Rchb. F. (= <i>Gonolobuscondurango</i> Triana)	Asclepiadaceae	écorce de tige	
Consoude (grande)	<i>Symphytum officinale</i> L. (= <i>S. consolida</i> Gueldenst ex Ledeb.)	Boraginaceae	racine	Usage externe exclusivement ; tous les organes sont toxiques par voie interne.
Copalchi	<i>Coutarea latifolia</i> Sesse et Moc. Ex DC.	Rubiaceae	racine	
Coquelicot	<i>Papaver rhoeas</i> L., <i>P. dubium</i> L.	Papaveraceae	pétale	
Coqueret Voir Alkékenge				
Coriandre	<i>Coriandrum sativum</i> L.	Apiaceae	fruit	
Cornutia pyramidata	<i>Cornutia pyramidata</i> L. (= <i>C. grandifolia</i> (Schltdl. & Cham.) Schauer)	Verbenaceae	feuille fraîche	
Coudrier Voir Noisetier				
Courge citrouille Citrouille	<i>Cucurbita pepo</i> L.	Cucurbitaceae	graine	
Courge Potiron	<i>Cucurbita maxima</i> Lam.	Cucurbitaceae	graine	
Couso Kousso	<i>Bayera anthelmintica</i> Kunth. (= <i>Hagenia abyssinica</i> J. F. Gmel.)	Rosaceae	inflorescence femelle	
Cresson de Para	<i>Spilanthes filicaulis</i> Schumach. et Thonn. (= <i>S. Acmella</i> Murray) (= <i>S. Oleracea</i> Jacq.)	Asteraceae	capitule, feuille	
Criste marine Perce-pierre	<i>Crithmum maritimum</i> L.	Apiaceae	partie aérienne	
Cumin des prés Voir Carvi				

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Curcuma long	<i>Curcuma domestica</i> Vahl (= <i>C. longa</i> L.)	Zingiberaceae	rhizome	
Cyamopsis Guar	<i>Cyamopsis tetragonolobus</i> (L.) Taub.	Fabaceae	graine, gomme guar	
Cyprès	<i>Cypressus sempervirens</i> L.	Cupressaceae	cône dit « noix de cyprès »	
Dartrier	<i>Senna alata</i> (L.) Roxb.	Fabaceae	feuille	
Datura Stramoine	<i>Datura stramonium</i> L.	Solanaceae	feuille	tous organes
Dent de lion Voir Pissenlit				
Dictame de Crête	<i>Origanum dictamnus</i> L.	Lamiaceae	partie aérienne fleurie	
Digitale pourprée	<i>Digitalis purpurea</i> L.	Scrophulariaceae	feuille	tous organes
Doréma	<i>Dorema ammoniacum</i> D. Don	Apiaceae	gomme ammoniacque	
Douce-amère	<i>Solanum dulcamara</i> L.	Solanaceae	tige	tous organes
Droséra	<i>Drosera rotundifolia</i> L., <i>D. intermedia</i> Hayne, <i>D. longifolia</i> L., (= <i>D. Anglica</i> Huds.)	Droseraceae	plante entière	
Drynaria	<i>Drynaria fortunei</i> (Kunze) J. Sm.	Polypodiaceae	rhizome	
Echinacée à feuilles étroites	<i>Echinacea angustifolia</i> DC.	Asteraceae	partie souterraine	
Echinacée pâle	<i>Echinacea pallida</i> Nutt.	Asteraceae	partie souterraine	
Echinacée pourpre	<i>Echinacea purpurea</i> Moench	Asteraceae	partie aérienne fleurie, partie souterraine	
Éclaire (grande) Voir Chélidoine				
Éclaire (petite) Voir Ficaire				

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Églantier Rosier sauvage	<i>Rosa canina</i> L., <i>R. pendulina</i> L. et autres espèces de <i>Rosa</i>	Rosaceae	pseudo-fruit = cynorrhodon	
Élatérium Concombre sauvage	<i>Ecballium elaterium</i> (L.) A. Rich	Cucurbitaceae	fruit	
Éleuthérocoque	<i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr. ex Maxim.) (= <i>Acanthopanax senticosus</i> (Rupr. ex Maxim.) Harms)	Araliaceae	partie souterraine	
Épervière piloselle Voir Piloselle				
Épine blanche Voir Aubépine				
Épine-vinette Berberis	<i>Berberis vulgaris</i> L.	Berberidaceae	écorce de racine	tous organes
Érigéron Voir Vergerette du Canada				
Erysimum Vélar Herbe aux chantres	<i>Sisymbrium officinale</i> (L.) Scop. (= <i>Erysimum officinale</i> L.)	Brassicaceae	feuille, sommité fleurie	
Eschscholtzia Pavot de Californie	<i>Eschscholtzia californica</i> Cham.	Papaveraceae	partie aérienne	
Estragon	<i>Artemisia dracunculus</i> L.	Asteraceae	partie aérienne	
Eucalyptus Eucalyptus globuleux	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	Myrtaceae	feuille	
Euphorbia hirta	<i>Euphorbia hirta</i> L. (= <i>E. Pilulifera</i> L.)	Euphorbiaceae	partie aérienne	
Fenouil amer	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. var. <i>vulgare</i>	Apiaceae	fruit	
Fenouil doux Aneth fenouil	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. var. <i>dulcis</i>	Apiaceae	fruit	
Fenouil doux Aneth fenouil	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. var. <i>dulcis</i>	Apiaceae	partie souterraine	
Fenugrec	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Fabaceae	graine	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Févier Voir Gleditschia				
Ficaire Éclaire (petite) Renoncule (fausse)	<i>Ranunculus ficaria</i> L. (= <i>Ficaria ranunculoides</i> Roth)	Ranunculaceae	partie souterraine	tous organes
Figuier	<i>Ficus carica</i> L.	Moraceae	pseudo-fruit	
Fragon épineux Voir Houx (petit)				
Fraisier	<i>Fragaria vesca</i> L.	Rosaceae	partie souterraine	
Frangule Voir Bourdaine				
Fraxinus rhynchophylla	<i>Fraxinus rhynchophylla</i> Hance	Oleaceae	écorce	
Frêne	<i>Fraxinus excelsior</i> L., <i>F. oxyphylla</i> M. Bieb.	Oleaceae	feuille	
Frêne à manne	<i>Fraxinus ornus</i> L.	Oleaceae	suc épaissi dit « manne »	
Fucus	<i>Fucus serratus</i> L., <i>F. vesiculosus</i> L.	Fucaceae	thalle	
Fumeterre	<i>Fumaria officinalis</i> L. et espèces voisines	Fumariaceae	partie aérienne fleurie	
Galanga (grand)	<i>Alpinia galanga</i> (L.) Willd.	Zingiberaceae	rhizome	
Galanga (petit)	<i>Alpinia officinarum</i> Hance	Zingiberaceae	rhizome	
Galbanum	<i>Ferula gummosa</i> Boiss. (= <i>F. galbaniflua</i> Boiss. et Buhse)	Apiaceae	gomme oléo-résine	
Galéga	<i>Galega officinalis</i> L.	Fabaceae	partie aérienne fleurie	
Gattillier	<i>Vitex agnus-castus</i> L.	Verbenaceae	sommité fleurie, fruit	
Gelsémium Jasmin de la Caroline	<i>Gelsemium sempervirens</i> (L.) Ait. f.	Loganiaceae	partie souterraine	tous organes
Genêt à balai	<i>Cytisus scoparius</i> (L.) Link (= <i>Sarothamnus scoparius</i> (L.) Wimmer ex Koch)	Fabaceae	fleur	tous organes sauf la fleur

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Genévrier	<i>Juniperus communis</i> L.	Cupressaceae	cône femelle dit « baie de genièvre »	
Gentiane Gentiane jaune	<i>Gentiana lutea</i> L.	Gentianaceae	partie souterraine	
Géranium herbe à Robert Géranium Robert	<i>Geranium robertianum</i> L.	Geraniaceae	plante entière	
Géranium Robert Voir Géranium herbe à Robert				
Gingembre	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Zingiberaceae	rhizome	
Ginkgo	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Ginkgoaceae	feuille	
Ginseng Panax de Chine	<i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer (= <i>Aralia quinquefolia</i> Decne. Et Planch.)	Araliaceae	partie souterraine	
Giroflier	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. Et Perry (= <i>Eugenia caryophyllus</i> (Sprengel) Bull. et Harr.)	Myrtaceae	bouton floral = clou de girofle	
Gléditschia Févier	<i>Gleditschia triacanthos</i> L., <i>G. ferox</i> Desf.	Fabaceae	graine	
Globulaire purgative Séné de Provence	<i>Globularia alypum</i> L.	Globulariaceae	feuille	
Gnaphale dioïque Voir Pied de chat				
Gomme adragante Voir Astragale à gomme				

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Gomme ammoniacque Voir Doréma				
Gomme arabique Voir Acacia à gomme				
Gomme de Sterculia Voir Sterculia				
Gomme Karaya Voir Sterculia				
Gomme M'Bep Voir Sterculia				
Grande ortie Voir Ortie dioïque				
Grenadier	<i>Punica granatum</i> L.	Punicaceae	écorce de racine, écorce de tige	tous organes sauf les graines
Grindélia	<i>Grindelia robusta</i> Nutt., <i>G. camporum</i> Greene, <i>G. humilis</i> Hook. et Arn., <i>G. squarrosa</i> (Pursh) Dunal	Asteraceae	sommité fleurie	
Griottier Cerisier griottier	<i>Prunus cerasus</i> L., <i>P. avium</i> L.	Rosaceae	pédoncule du fruit = queue de cerise	
Groseiller noir Voir Cassissier				
Guar Voir Cyamopsis				
Guarana Voir Paulinia				
Guimauve	<i>Althaea officinalis</i> L.	Malvaceae	feuille, fleur, racine	
Hamamélis de Virginie	<i>Hamamelis virginiana</i> L.	Hamamelidaceae	écorce de tige, feuille	
Hamelia patens	<i>Hamelia patens</i> Jacq.	Rubiaceae	feuille fraîche	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Harpagophyton	<i>Harpagophytum procumbens</i> (Burch.) DC. ex Meissn.	Pedaliaceae	racine secondaire tubérisée	
Herbe aux chantres Voir Erysimum				
Herbe aux chats Voir Valériane				
Herbe aux cuillères Voir Cochléaire				
Herbe aux verrues Voir Chélidoine				
Hibiscus Voir Karkadé				
Houblon	<i>Humulus lupulus</i> L.	Cannabaceae	inflorescence femelle dite « cône de houblon »	
Houblon	<i>Humulus lupulus</i> L.	Cannabaceae	poil glanduleux = lupulin	
Houx (petit) Fragon épineux	<i>Ruscus aculeatus</i> L.	Liliaceae	partie souterraine	fruit
Hydrastis	<i>Hydrastis canadensis</i> L.	Ranunculaceae	partie souterraine	tous organes
Hydrocotyle	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban (= <i>Hydrocotyle asiatica</i> L.)	Apiaceae	partie aérienne	
Hysope	<i>Hyssopus officinalis</i> L.	Lamiaceae	feuille, sommité fleurie	
Ipécacuanha Ipécacuanha de Costa Rica Ipécacuanha de Matto Grosso	<i>Cephaelis acuminata</i> H. Karst., <i>C. ipecacuanha</i> (Brot.) A. Rich.	Rubiaceae	racine	tous organes
Ispaghul	<i>Plantago ovata</i> Forssk. (= <i>P. ispaghula</i> Roxb.)	Plantaginaceae	graine, tégument de la graine	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Jaborandi	<i>Pilocarpus jaborandi</i> Holmes (= <i>P. microphyllus</i> Stapf), <i>P. pennatifolius</i> Lemm.	Rutaceae	feuille	tous organes
Jalap fusiforme Voir Scammonée du Mexique				
Jasmin de la Caroline Voir Gelsémium				
Jujubier	<i>Ziziphus jujuba</i> Mill. (= <i>Z. sativa</i> Gaertn.) (= <i>Z. vulgaris</i> Lam.) (= <i>Rhamnus zizyphus</i> L.)	Rhamnaceae	fruit privé de graines	
Jusquiame noire	<i>Hyoscyamus niger</i>	Solanaceae	feuille, partie aérienne	tous organes
Kalanchoe pinnata	<i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers	Crassulaceae	feuille fraîche	
Karkadé Oseille de Guinée Hibiscus	<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	Malvaceae	calice et calicule	
Khella	<i>Ammi visnaga</i> (L.) Lam.	Apiaceae	fruit	
Kinkéliba	<i>Combretum micranthum</i> G. Don (= <i>C. altum</i> Guillaumin et Perrottet ex DC.)	Combretaceae	feuille	
Kolatier Colatier	<i>Cola acuminata</i> (P. Beauv.) Schott et Endl. (= <i>Sterculia acuminata</i> P. Beauv.), <i>C. nitida</i> (Vent.) Schott et Endl. (= <i>C. vera</i> K. Schum.) et variétés	Sterculiaceae	amande dite « noix de cola »	
Koussou Voir Cousso				
Kudsu Voir Pueraria lobata				

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Laitue vireuse	<i>Lactuca virosa</i> L.	Asteraceae	feuille, suc épaissi dit « lactucarium »	
Lamier blanc Ortie blanche	<i>Lamium album</i> L.	Lamiaceae	corolle mondée, sommité fleurie	
Laminaire	<i>Laminaria digitata</i> J. P. Lamour., <i>L. hyperborea</i> (Gunnerus) Foslie, <i>L. cloustonii</i> Le Jol.	Laminariaceae	stipe, thalle	
Larme de Job	<i>Coix lacryma-jobi</i> L.	Poaceae	graine	
Laurier commun Laurier sauce	<i>Laurus nobilis</i> L.	Lauraceae	feuille	
Lavande Lavande vraie	<i>Lavandula angustifolia</i> Mill. (= <i>L. Vera</i> DC.)	Lamiaceae	fleur, sommité fleurie	
Lavande aspic Voir Aspic				
Lavande stoechas	<i>Lavandula stoechas</i> L.	Lamiaceae	fleur, sommité fleurie	
Lavande vraie Voir Lavande				
Lavandin « Grosso »	<i>Lavandula intermedia</i> Emeric ex Loisel.	Lamiaceae	fleur, sommité fleurie	
Lemongrass de l'Amérique centrale	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	Poaceae	feuille	
Lemongrass de l'Inde	<i>Cymbopogon flexuosus</i> (Nees ex Steud.) J. F. Wats.	Poaceae	feuille	
Lichen d'Islande	<i>Cetraria islandica</i> (L.) Ach. <i>sensu latiore</i>	Parmeliaceae	thalle	
Lierre grimpant Lierre commun	<i>Hedera helix</i> L.	Araliaceae	feuille, bois	
Lierre terrestre	<i>Glechoma hederacea</i> L. (= <i>Nepeta glechoma</i> Benth.)	Lamiaceae	partie aérienne fleurie	
Lin	<i>Linum usitatissimum</i> L.	Linaceae	graine	
Lis blanc	<i>Lilium candidum</i> L.	Liliaceae	bulbe, fleur	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Livèche	<i>Levisticum officinale</i> Koch.	Apiaceae	feuille, fruit, partie souterraine	
Lobélie enflée	<i>Lobelia inflata</i> L.	Lobeliaceae	sommité fleurie	tous organes
Lysimaque pourprée Voir Salicaire				
Magnolia officinalis	<i>Magnolia officinalis</i> Rehd. et Wils.	Magnoliaceae	écorce de tronc, de racine et de branche, bouton floral	
Maïs	<i>Zea mays</i> L.	Poaceae	style	
Mandarine	<i>Citrus reticulata</i> Blanco (= <i>Citrus nobilis</i> Andrews)	Rutaceae	épicarpe, mésocarpe	
Marjolaine Origan marjolaine	<i>Origanum majorana</i> L. (= <i>Majorana hortensis</i> Moench)	Lamiaceae	feuille, sommité fleurie	
Marronnier d'Inde	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Hippocastanaceae	écorce de tige, graine	
Marrube Marrube blanc	<i>Marrubium vulgare</i> L.	Lamiaceae	feuille, sommité fleurie	
Marrube blanc Voir Marrube				
Marrube noir Voir Ballote noire				
Maté Thé du Paraguay	<i>Ilex paraguariensis</i> St.-Hil. (= <i>I. paraguayensis</i> Lamb.)	Aquifoliaceae	feuille	
Matricaire Camomille allemande Camomille vulgaire	<i>Matricaria recutita</i> L. (= <i>Chamomilla recutita</i> (L.) Rausch.) (= <i>M. chamomilla</i> L.)	Asteraceae	capitule	
Mauve	<i>Malva sylvestris</i> L.	Malvaceae	feuille, fleur	
Métilot	<i>Melilotus officinalis</i> (L.) Pall.	Fabaceae	partie aérienne	
Mélicie	<i>Melissa officinalis</i> L.	Lamiaceae	feuille, sommité fleurie	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Menthe coq Voir Balsamite odorante				
Menthe poivrée	<i>Mentha x piperita</i> L.	Lamiaceae	feuille, sommité fleurie	
Menthe pouillot Pouillot commun	<i>Mentha pulegium</i> L.	Lamiaceae	feuille, sommité fleurie	
Menthe verte	<i>Mentha spicata</i> L. (= <i>M. viridis</i> L.)	Lamiaceae	feuille, sommité fleurie	
Ménianthe Trèfle d'eau	<i>Menyanthes trifoliata</i>	Menyanthaceae	feuille	
Millefeuille Voir Achillée millefeuille				
Millepertuis	<i>Hypericum perforatum</i> L.	Guttiferae	sommité fleurie	
Momordica charantia	<i>Momordica charantia</i> L.	Cucurbitaceae	partie aérienne (usage externe)	
Morelle noire	<i>Solanum nigrum</i> L.	Solanaceae	tige feuillée	fruit
Mousse d'Islande Voir Carragaheen				
Moutan	<i>Paeonia suffruticosa</i> Andr.	Ranunculaceae	écorce de racine	
Moutarde junciforme	<i>Brassica juncea</i> (L.) Czern.	Brassicaceae	graine	
Muguet des bois Voir Aspérule odorante				
Muscadier aromatique	<i>Myristica fragrans</i> Houtt. (= <i>M. moschata</i> Thunb.)	Myristicaceae	graine dite « muscade » ou « noix de muscade », arille	
Myrrhe Commiphora	<i>Commiphora abyssinica</i> Engl., <i>C. molmol</i> Engl., <i>C. myrrha</i> Engl., <i>C. schimperi</i> Engl.	Burseraceae	gomme oléo-résine	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Myrte	<i>Myrtus communis</i> L.	Myrtaceae	feuille	
Myrtille Airelle myrtille	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Ericaceae	feuille, fruit	
Nénuphar jaune	<i>Nuphar luteum</i> (L.) Sibth et Small.	Nympheaceae	rhizome	
Nerprun	<i>Rhamnus catharticus</i> L.	Rhamnaceae	fruit	
Noisetier Coudrier	<i>Corylus avellana</i> L.	Corylaceae	feuille	
Notoginseng	<i>Panax pseudoginseng</i> Wall. Var. <i>notoginseng</i> (Burk.) Hooet Tseng (= <i>P. notoginseng</i> (Burk.) F. H. Chen ex C. Y. Wu et K. M. Feng)	Araliaceae	racine	
Noyer	<i>Juglans regia</i> L.	Juglandaceae	feuille, péricarpe	
Olivier	<i>Olea europaea</i> L.	Oleaceae	feuille	
Oranger amer Bigaradier	<i>Citrus aurantium</i> L. (= <i>C. bigaradia</i> Duch.) (= <i>C. vulgaris</i> Risso)	Rutaceae	feuille, fleur, péricarpe dit « écorce » ou zeste	
Oranger doux	<i>Citrus sinensis</i> (L.) Pers. (= <i>C. aurantium</i> L.)	Rutaceae	péricarpe dit « écorce » ou zeste	
Oreille de souris Voir Piloselle				
Origan	<i>Origanum vulgare</i> L.	Lamiaceae	feuille, sommité fleurie	
Origan marjolaine Voir Marjolaine				
Orthosiphon Thé de Java	<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth. (= <i>O. Aristatus</i> Miq.) (= <i>O. spicatus</i> Bak.)	Lamiaceae	tige feuillée	
Ortie blanche Voir Lamier blanc				
Ortie brûlante	<i>Urtica urens</i> L.	Urticaceae	racine	
Ortie brûlante	<i>Urtica urens</i> L.	Urticaceae	partie aérienne	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Ortie dioïque Grande ortie	<i>Urtica dioica</i> L.	Urticaceae	partie aérienne	
Ortie dioïque Grande ortie	<i>Urtica dioica</i> L.	Urticaceae	partie souterraine	
Oseille de Guinée Voir Karkadé				
Paeonia alba	<i>Paeonia lactiflora</i> Pall.	Ranunculaceae	racine stabilisée dite « racine blanche »	
Paeonia rubra	<i>Paeonia lactiflora</i> Pall., <i>Paeonia veitchii</i> Lynch.	Ranunculaceae	racine	
Paliure	<i>Paliurus spina-christi</i> Mill. (= <i>P. aculeatus</i> Lam.)	Rhamnaceae	fruit	
Palmier de Floride Voir Sabal				
Panama	<i>Quillaja smegmadermos</i> DC., <i>Q. saponaria</i> Molina	Rosaceae	écorce de tige dite « bois de Panama »	
Panax de Chine Voir Ginseng				
Papayer	<i>Carica papaya</i> L.	Caricaceae	suc du fruit, feuille	
Pariétaire	<i>Parietaria officinalis</i> L., <i>P. judaica</i> L. (= <i>P. diffusa</i> Mert. et Koch)	Urticaceae	partie aérienne	
Pas d'âne Voir Tussilage				
Passerose Voir Rose trémière				
Passiflore	<i>Passiflora incarnata</i> L.	Passifloraceae	partie aérienne	
Pastel	<i>Isatis tinctoria</i> L. (= <i>Isatis indigotica</i> Fortune)	Brassicaceae	racine	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Patience	<i>Rumex patientia</i> L.	Polygonaceae	racine	
Paullinia Guarana	<i>Paullinia cupana</i> Kunth. (= <i>P. sorbilis</i> Mart.)	Sapindaceae	graine, extrait préparé avec la graine = guarana	
Pavot	<i>Papaver somniferum</i> L.	Papaveraceae	feuille, capsule, latex = opium	tous organes sauf la graine
Pavot de Californie Voir Eschscholtzia				
Pensée sauvage Violette tricolore	<i>Viola arvensis</i> Murray, <i>V. tricolor</i> L.	Violaceae	fleur, partie aérienne fleurie	
Perce-pierre Voir Criste marine				
Persil	<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Nyman ex A. W. Hill (= <i>Carum petroselinum</i> (L.) Benth. Et Hook. f.) (= <i>P. sativum</i> Hoffm.)	Apiaceae	fruit, racine	
Pervenche (petite)	<i>Vinca minor</i> L.	Apocynaceae	feuille	
Pervenche tropicale Pervenche de Madagascar Pervenche rose	<i>Catharanthus roseus</i> (L ;) G. Don	Apocynaceae	feuille fraîche et sèche (usage externe)	
Petiveria alliacea	<i>Petiveria alliacea</i> L.	Phytolaccaceae	racine, feuille fraîche	
Peuplier noir	<i>Populus nigra</i> L.	Salicaceae	bourgeon, feuille	
Pied de chat Gnaphale dioïque	<i>Antennaria dioica</i> (L.) Gaertn. (= <i>Gnaphalium dioicum</i> L.)	Asteraceae	capitule	
Pied de poule Voir Chiendent (gros)				

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Piloselle Épervière piloselle Oreille de souris	<i>Hieracium pilosella</i> L.	Asteraceae	plante entière	
Piment de Cayenne Piment enragé Piment (petit)	<i>Capsicum frutescens</i> L.	Solanaceae	fruit	
Pin de Boston Pin de la Caroline	<i>Pinus palustris</i> Mill. (= <i>P. australis</i> F. Michx.)	Pinaceae	térébenthine dite d'Amérique	
Pin maritime	<i>Pinus pinaster</i> Ait. (= <i>P. maritima</i> Lam.)	Pinaceae	rameau, térébenthine dite de Bordeaux, colophane, poix noire	
Pin sylvestre	<i>Pinus sylvestris</i> L.	Pinaceae	bourgeon	
Pin sylvestre	<i>Pinus sylvestris</i> L.	Pinaceae	rameau	
Piper auritum	<i>Piper auritum</i> Kunth	Piperaceae	feuille fraîche et sèche	
Pissenlit Dent de Lion	<i>Taraxacum officinale</i> Web.	Asteraceae	racine	
Pissenlit Dent de Lion	<i>Taraxacum officinale</i> Web.	Asteraceae	feuille, partie aérienne	
Pivoine	<i>Paeonia officinalis</i> L.	Paeoniaceae	racine	
Plantain	<i>Plantago major</i> L., <i>P. intermedia</i> L., <i>P. lanceolata</i> L.	Plantaginaceae	feuille	
Plantain des sables Voir Psyllium				
Plantain pucier Voir Psyllium				

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Poivre long	<i>Piper longum</i> L., <i>P. retrofractum</i> Vahl (= <i>P. chaba</i> Hunter) (= <i>P. officinarum</i> (Miq.) C. DC.)	Piperaceae	fruit	
Poivre noir	<i>Piper nigrum</i> L.	Piperaceae	fruit	
Polygala de Virginie	<i>Polygala senega</i> L.	Polygalaceae	partie souterraine	
Polygone renouée Voir Renouée des oiseaux				
Pommier	<i>Malus sylvestris</i> Mill. (= <i>Pyrus malus</i> L.)	Rosaceae	fruit	
Poria	<i>Wolfiporia extensa</i> (Peck) Ginns (syn. <i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf)	Polyporaceae (champignons)	sclérote	
Potentille Tormentille	<i>Potentilla erecta</i> (L.) Rausch. (= <i>P. tormentilla</i> (L.) Neck.)	Rosaceae	rhizome	
Potiron Voir Courge				
Pouliot commun Voir Menthe pouliot				
Prêle des champs	<i>Equisetum arvense</i> L.	Equisetaceae	partie aérienne stérile	
Primevère	<i>Primula veris</i> L. (= <i>P. officinalis</i> (L.) Hill),	Primulaceae	fleur	
Primevère	<i>P. elatior</i> (L.) Hill, <i>Primula veris</i> L. (= <i>P. officinalis</i> (L.) Hill)	Primulaceae	partie souterraine	
Prunier	<i>Prunus domestica</i> L.	Rosaceae	fruit	
Prunier d'Afrique	<i>Prunus africana</i> (Hook. f.) Kalkm. (= <i>Pygeum africanum</i> Hook. f.)	Rosaceae	écorce de tige	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Psyllium Plantain pucier Plantain des sables	<i>Plantago afra</i> L. (= <i>P. psyllium</i> L.), <i>P. indica</i> L. (= <i>P. arenaria</i> Waldst. et Kit.)	Plantaginaceae	graine	
Pueraria lobata Kudzu	<i>Pueraria lobata</i> (Wild.) Ohwi.	Fabaceae	racine	
Pyrètre d'Afrique	<i>Anacyclus pyrethrum</i> DC.	Asteraceae	racine	tous organes
Quassia de la Jamaïque	<i>Picrasma excelsa</i> (Sw.) Planch.	Simaroubaceae	bois	
Quassia de Surinam	<i>Quassia amara</i> L.	Simaroubaceae	bois	
Queue de Cerise Voir Griottier				
Quinquina rouge	<i>Cinchona pubescens</i> Vahl (= <i>C. succirubra</i> Pavon), hybrides et variétés	Rubiaceae	écorce	
Quinquina rouge de Mutis	<i>Cascarilla magnifolia</i> Wedd.	Rubiaceae	écorce de tige	
Radis noir	<i>Raphanus sativus</i> L. var. <i>niger</i> (Mill.) Kerner	Brassicaceae	racine	
Raifort sauvage	<i>Armoracia rusticana</i> Gaertn., B. Mey. Et Scherb. (= <i>Cochlearia armoracia</i> L.)	Brassicaceae	racine	
Raisin d'ours Voir Busserole				
Ratanhia	<i>Krameria triandra</i> Ruiz et Pav. (= <i>K. lappacea</i> (Dombey) Burdet et B. B. Simpson)	Fabaceae	racine	
Rauwolfia	<i>Rauwolfia serpentina</i> Benth. Ex Kurz (= <i>Ophioxylon serpentinum</i> Willd.)	Apocynaceae	racine	tous organes
Réglisse	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L., <i>G. inflata</i> Bat., <i>G. uralensis</i> Risch.	Fabaceae	partie souterraine	
Reine des prés Ulmaire	<i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim. (= <i>Spiraea ulmaria</i> L.)	Rosaceae	fleur, sommité fleurie	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Renoncule (fausse) Voir Ficaire				
Renouée bistorte Voir Bistorte				
Renouée des oiseaux Polygone renouée Renouée trainasse	<i>Polygonum aviculare</i> L.	Polygonaceae	partie aérienne fleurie	
Rhapontic Rhubarbe des jardins	<i>Rheum rhabarbarum</i> L., <i>R. x hybridum</i> Murray	Polygonaceae	partie souterraine	
Rhubarbe des jardins Voir Rhapontic				
Rhubarbe Rhubarbe de Chine	<i>Rheum officinale</i> Baill., <i>R. palmatum</i> L.	Polygonaceae	partie souterraine	
Romarin	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Lamiaceae	feuille, sommet fleurie	
Ronce	<i>Rubus</i> sp.	Rosaceae	feuille	
Rose trémière Passerose	<i>Alcea rosea</i> L. (= <i>Althaea rosea</i> L.)	Malvaceae	fleur	
Rosier à roses pâles	<i>Rosa centifolia</i> L.	Rosaceae	bouton floral, pétale	
Rosier de Damas	<i>Rosa damascena</i> Mill.	Rosaceae	bouton floral, pétale	
Rosier de Provins Rosier à roses rouges	<i>Rosa gallica</i> L.	Rosaceae	bouton floral, pétale	
Rosier sauvage Voir Églantier				
Rue fétide	<i>Ruta graveolans</i> L.	Rutaceae	partie aérienne fleurie	tous organes

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Sabal Palmier de Floride	<i>Serenoa repens</i> (W. B. Bartram) Small. (= <i>Sabal serrulata</i> (Michx.) T. Nutt ex Schultes et Schultes)	Arecaceae	fruit	
Safran	<i>Crocus sativus</i> L.	Iridaceae	stigmate	
Salicaire Lysimaque pourprée	<i>Lythrum salicaria</i> L.	Lythraceae	sommité fleurie	
Salsepareille du Honduras	<i>Smilax sarsaparilla</i> L. (= <i>S. ornata</i> Hook. f.)	Liliaceae	racine	
Salsepareille du Mexique Salsepareille de Vera Cruz	<i>Smilax aristolochiaefolia</i> (= <i>S. medica</i> Schldl. et Cham.)	Liliaceae	racine	
Sanguisorbe (grande)	<i>Sanguisorba officinalis</i> L.	Rosaceae	partie souterraine	
Santoline Aurone femelle	<i>Santolina chamaecyparissus</i> L.	Asteraceae	feuille, sommité fleurie	
Sapin argenté	<i>Abies alba</i> Mill. (= <i>A. pectinata</i> DC.)	Abietaceae	bourgeon, térébenthine dite d'Alsace, térébenthine dite des Vosges	
Saponaire	<i>Saponaria officinalis</i> L.	Caryophyllaceae	partie aérienne, partie souterraine	
Sarriette des jardins	<i>Satureja hortensis</i> L.	Lamiaceae	feuille, sommité fleurie	
Sarriette des montagnes	<i>Satureja montana</i> L.	Lamiaceae	feuille, sommité fleurie	
Sauge d'Espagne	<i>Salvia lavandulifolia</i> Vahl	Lamiaceae	feuille, sommité fleurie	
Sauge officinale Sauge	<i>Salvia officinalis</i> L.	Lamiaceae	feuille	
Sauge sclarée Sclarée Toute-bonne	<i>Salvia sclarea</i> L.	Lamiaceae	feuille, sommité fleurie	
Sauge trilobée	<i>Salvia fruticosa</i> Mill. (= <i>S. triloba</i> L. f.)	Lamiaceae	feuille	
Saule	<i>Salix</i> sp.	Salicaceae	écorce de tige, feuille	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Scammonée d'Alep Scammonée de Syrie	<i>Convolvulus scammonia</i> L.	Convolvulaceae	racine, résine	tous organes
Scammonée de Syrie Voir Scammonée d'Alep				
Scammonée du Mexique Jalap fusiforme	<i>Ipomoea orizabensis</i> (Pelletam) Ledeb. ex Steud.	Convolvulaceae	racine, résine	tous organes
Schisandra de Chine	<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.	Magnoliaceae	fruit	
Scille	<i>Drimia maritima</i> (L.) Stearn (= <i>Urginea scilla</i> Steinh.) (= <i>U. maritima</i> (L.) Baker)	Liliaceae	bulbe	tous organes
Sclarée Voir Sauge sclarée				
Scrofulaire aquatique	<i>Scrophularia auriculata</i> L. (= <i>S. Aquatica</i> auct. non L.)	Scrophulariaceae	racine, sommet fleurie	
Scrofulaire noueuse	<i>Scrophularia nodosa</i> L.	Scrophulariaceae	racine, sommet fleurie	
Scutellaire	<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi	Labiaceae	racine	
Seigle	<i>Secale cereale</i> L.	Poaceae	fruit, son	
Semen contra	<i>Artemisia cina</i> Berg. ex Poljakov	Asteraceae	capitule non épanoui	
Séné d'Alexandrie ou de Khartoum	<i>Cassia senna</i> L. (= <i>C. acutifolia</i> (Delile) Batka) (= <i>Senna alexandrina</i> Mill.)	Fabaceae	foliole, fruit	
Séné de Provence Voir Globulaire purgative				
Séné de Tinnevely ou de l'Inde	<i>Cassia angustifolia</i> (Vahl) Batka	Fabaceae	foliole, fruit	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Serpolet Thym serpolet	<i>Thymus serpyllum</i> L. <i>sensu latiore</i>	Lamiaceae	feuille, sommité fleurie	
Simarouba amer	<i>Simarouba amara</i> Aubl.	Simaroubaceae	écorce de racine	
Simarouba glauca	<i>Simarouba glauca</i> DC.	Simaroubaceae	partie aérienne fraîche ou sèche	
Sinomenium acutum	<i>Sinomenium acutum</i> (Thunb.) Rehd. et Wils.	Menispermaceae	tige	
Solidage	<i>Solidago gigantea</i> Ait., <i>S. canadensis</i> L.	Asteraceae	sommité fleurie	
Solidage verge-d'or Verge d'or	<i>Solidago virgaurea</i> L.	Asteraceae	sommité fleurie	
Sophora japonica	<i>Sophora japonica</i> L.	fabaceae	bouton floral	
Souci Souci des jardins	<i>Calendula officinalis</i> L.	Asteraceae	capitule, fleur	
Sterculia Gomme Karaya Gomme M'Bep Gomme de Sterculia	<i>Sterculia urens</i> Roxb., <i>S. tomentosa</i> Guill. et Perr.	Sterculiaceae	exsudation gommeuse = gomme de Sterculia, gomme Karayan gomme M'Bep	
Stramoine Voir Datura				
Styrax	<i>Styrax orientalis</i> L.	Styracaceae	baume	
Styrax benjoin Voir Benjoin de Sumatra				
Styrax liquide	<i>Liquidambar orientalis</i> Mill., <i>L. styraciflua</i> L.	Hamamelidaceae	baume	
Sureau noir	<i>Sambucus nigra</i> L.	Caprifoliaceae	fleur, fruit	
Tamarinier de l'Inde	<i>Tamarindus indica</i> L.	Fabaceae	pulpe de fruit	
Temoe-lawacq	<i>Curcuma xanthorrhiza</i> Roxb.	Zingiberaceae	rhizome	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Thé de Java Voir Orthosiphon				
Thé du Mexique Voir Chénopode vermifuge				
Thé du Paraguay Voir Maté				
Théier Thé	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (= <i>C. thea</i> Link) (= <i>Thea sinensis</i> (L.) Kuntze)	Theaceae	feuille	
Thlaspi Voir Bourse à pasteur				
Thuja Cèdre blanc	<i>Thuja occidentalis</i> L.	Cupressaceae	rameau	tous organes
Thym	<i>Thymus vulgaris</i> L., <i>T. zygis</i> L.	Lamiaceae	feuille, sommité fleurie	
Thym serpolet Voir Serpolet				
Tilleul	<i>Tilia platyphyllos</i> Scop., <i>T. cordata</i> Mill. (= <i>T. ulmifolia</i> Scop.) (= <i>T. parvifolia</i> Ehrh. ex Hoffm.) (= <i>T. sylvestris</i> Desf.), <i>T. x vulgaris</i> Heyne ou mélanges	Tiliaceae	aubier, inflorescence	
Tormentille Voir Potentille				
Toute-bonne Voir Sauge sclarée				
Tradescantia spathacea	<i>Tradescantia spathacea</i> Sw.	Commelinaceae	feuille fraîche	
Trèfle d'eau Voir Ményanthe				
Tussilage Pas d'âne	<i>Tussilago farfara</i> L.	Asteraceae	capitule	tous organes
Twa tass	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N. E. Br.	Verbenaceae	feuille	

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante	Parties toxiques de la plante
Ulmaire Voir Reine des prés				
Uva-ursi Voir Busserole				
Valériane Herbe aux chats	<i>Valeriana officinalis</i> L.	Valerianaceae	partie souterraine	
Vélar Voir Erysimum				
Verge d'or Voir Solidage verge-d'or				
Vergerette du Canada Erigéron Vergerolle	<i>Conyza canadensis</i> (L.) Cronq. (= <i>Erigeron canadensis</i> L.)	Asteraceae	partie aérienne	
Vergerolle Voir Vergerette du Canada				
Véronique mâle	<i>Veronica officinalis</i> L.	Scrophulariaceae	sommité fleurie	
Verveine odorante	<i>Aloysia triphylla</i> (L'Hérit.) Britton (= <i>Lippia citriodora</i> H. B. K.)	Verbenaceae	feuille	
Verveine officinale	<i>Verbena officinalis</i> L.	Verbenaceae	partie aérienne	
Viburnum	<i>Viburnum prunifolium</i> L.	Caprifoliaceae	écorce de tige	
Vigne rouge	<i>Vitis vinifera</i> L.	Vitaceae	feuille	
Violette	<i>Viola calcarata</i> L. <i>V. lutea</i> Huds., <i>V. odorata</i> L.	Violaceae	fleur	
Violette tricolore Voir Pensée sauvage				
Vomiquier	<i>Strychnos nux vomica</i> L.	Loganiaceae	Graine dite « noix vomique »	tous organes

Les plantes dont le nom français est grisé dans ce document ont été identifiées comme pouvant avoir également des usages alimentaires et/ou condimentaires, et appartiennent de ce fait à la liste des plantes médicinales en vente libre (« plantes libérées »).

Liste B – 2012 (Pharmacopée Française XI^e édition)
« Liste des plantes médicinales dont l'évaluation du rapport bénéfice/risque est négative (effets indésirables potentiels supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu) pour une utilisation traditionnelle en préparation magistrale »
(123 plantes)

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante
Aconits, notamment - Aconit napel - Aconit à grandes fleurs - Aconit anthore - Aconit salutifère - Aconit féroce	<i>Aconitum sp.</i> , notamment <i>Aconitum napellus</i> L., <i>Aconitum variegatum</i> L. (= <i>A. cammarum</i> L.) <i>Aconitum anthora</i> L. <i>Aconitum ferox</i> Wall	Ranunculaceae	partie souterraine
Acorus	<i>Acorus sp.</i> , notamment <i>Acorus calamus</i> L. sauf <i>A. calamus</i> var. <i>americanus</i> <i>Acorus tatarinowii</i> Schott, <i>Acorus gramineus</i> Sol. ex Aiton	Acoraceae	rhizome
Actée en épi Herbe de Saint-Christophe	<i>Actaea spicata</i> L.	Ranunculaceae	partie souterraine
Amandier amer	<i>Prunus dulcis</i> (Mill.) D. A. Webb var. <i>Amara</i> (DC.) Buckheim	Rosaceae	graine
Ancolie vulgaire	<i>Aquilegia vulgaris</i> L.	Ranunculaceae	partie aérienne
Anémone des bois Anémone Sylvie Sylvie	<i>Anemone nemorosa</i> L.	Ranunculaceae	fleur, fruit
Araroba	<i>Andira araroba</i> Aguiar.	Fabaceae	sécrétion naturelle : araroba
Argemone mexicana	<i>Argemone mexicana</i> L. (= <i>A. spinosa</i> Moench)	Papaveraceae	racine
Aristolochie	<i>Aristolochia clematis</i> L.	Aristolochiaceae	feuille
Arthanite Voir Cyclamen d'Europe			
Arums, notamment - Gouet serpentinaire Serpentinaire commune - Gouet Pied de veau	<i>Arum sp.</i> , notamment <i>Dracunculus vulgaris</i> Schott (= <i>Arum dracunculus</i> L.) <i>Arum maculatum</i> L. (= <i>A. vulgare</i> Lam.)	Araceae	partie souterraine

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante
Asaret d'Europe	<i>Asarum europaeum</i> L.	Aristolochiaceae	feuille, partie souterraine
Asclépiade Dompte-venin	<i>Vincetoxicum hirundinaria</i> Medik. (= <i>V. officinale</i> Moench), (= <i>Asclepias vincetoxicum</i> L.)	Asclepiadaceae	partie souterraine
Aucklandia	<i>Saussurea costus</i> (Falc.) Lipsch. (= <i>Saussurea lappa</i> C.B. Clarke) (= <i>Aucklanida lappa</i> Decne.) (= <i>A. costus</i> Falc.)	Asteraceae	racine
Badianier sauf Badianier de Chine	<i>Illicium</i> sp. sauf <i>Illicium verum</i> Hook. f.	Illiciaceae	fruit = badiane
Berce (grande)	<i>Heracleum spondylium</i> L.	Apiaceae	partie souterraine
Bois de couleuvre	<i>Strychnos colubrina</i> L.	Loganiaceae	bois
Brucée antidysentérique	<i>Brucea antidysenterica</i> Lam.	Simarouaceae	écorce
Bryone Couleuvrée	<i>Bryonia cretica</i> L. ssp. <i>dioica</i> (Jacq) Tutin	Cucurbitaceae	partie souterraine
Buglosse	<i>Anchusa officinalis</i> L., <i>A. italica</i> Retz	Boraginaceae	feuille, fleur
Buis	<i>Buxus sempervirens</i> L.	Buxaceae	feuille
Cascarille officinale	<i>Croton eluteria</i> (L.) W. Wright.	Euphorbiaceae	écorce
Cèdre rouge Thuya	<i>Thuja plicata</i> Donn ex D. Don	Cupressaceae	bois
Cerisier mahaleb	<i>Prunus mahaleb</i> L. (= <i>Cerasus mahaleb</i> (L.) Mill.)	Rosaceae	graine
Cerisier putiet	<i>Prunus padus</i> L. (= <i>Cerasus padus</i> (L.) DC.)	Rosaceae	écorce
Cévadille Sévadille	<i>Schoenocaulon officinale</i> A. Gray	Liliaceae	fruit, graine
Chèvrefeuilles	<i>Lonicera</i> sp.	Caprifoliaceae	fleur
Ciguë (grande) Ciguë officinale	<i>Conium maculatum</i> L.	Apiaceae	fruit
Ciguë (petite) Ciguë fétide	<i>Aethusa cynapium</i> L.	Apiaceae	feuille
Ciguë aquatique Voir Ciguë vireuse			
Ciguë d'eau Voir Ciguë vireuse			
Ciguë fétide Voir Ciguë (petite)			
Ciguë officinale Voir Ciguë (grande)			

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante
Ciguë vireuse Ciguë aquatique Ciguë d'eau	<i>Cicuta virosa</i> L.	Apiaceae	partie aérienne
Cissampelos pareira	<i>Cissampelos pareira</i> L.	Menispermaceae	feuille
Clématite des haies Herbe aux gueux Vigne blanche	<i>Clematis vitalba</i> L.	Ranunculaceae	feuille
Cocaier	<i>Erythroxylum coca</i> Lam. et variétés	Linaceae	feuille = coca
Cocillana	<i>Guarea rusbyi</i> (Britt.) Rusby	Meliaceae	écorce de tige
Colchique d'Illyrie Hermodacte	<i>Colchicul variegatum</i> L.	Liliaceae	tous organes
Colombo	<i>Jateorhiza palmata</i> (Lam.) Miers (= <i>Chasmanthera palmata</i> Baill.)	Menispermaceae	racine
Coloquinte	<i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrad.	Cucurbitaceae	fruit
Couleuvrée Voir Bryone			
Cropal Voir Laurose antidysentérique			
Crotons, notamment - Croton cathartique Graine de Tilly - Croton porte-laque	<i>Croton sp.</i> , notamment <i>Croton tiglium</i> L. <i>Croton lacciferus</i> L.	Euphorbiaceae	graine, écorce, feuille
Curares	<i>Chondrodendron tomentosum</i> Ruiz et Pav., <i>Curarea toxicofera</i> (Wedd.) Barneby et Krukoff., <i>Strychnos toxifera</i> R. H. Schomb., <i>S. castelnaeana</i> Wedd., <i>S. letalis</i> Barb.	Menispermaceae Loganiaceae	extrait
Curcas Pignon d'Inde	<i>Jatropha curcas</i> L.	Euphorbiaceae	feuille, graine
Cuscute (grande) d'Europe	<i>Cuscuta europaea</i> L.	Convolvulaceae	partie aérienne
Cuscute épithym Voir Epithym			
Cyclamen d'Europe Arthanite Pain de pourceau	<i>Cyclamen purpurascens</i> Mill. (= <i>C. europaeum</i> auct.)	Primulaceae	partie souterraine

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante
Cynoglosse	<i>Cynoglossum officinale</i> L.	Boraginaceae	partie aérienne
Daphnés, notamment - Daphné bois-gentil Mézéron - Garou Sainbois - Daphné lauréole Lauréole commune	<i>Daphne sp.</i> , notamment <i>Daphne mezereum</i> L. <i>Daphne gnidium</i> L. <i>Daphne laureola</i> L.	Thymelaceae	écorce, fruit
Daturas sauf Stramoine	<i>Datura sp.</i> sauf <i>D. stramonium</i> L.	Solanaceae	feuille
Dauphinelle des blés Voir Pied d'alouette			
Digitales sauf Digitale pourprée	<i>Digitalis sp.</i> sauf <i>Digitalis purpurea</i> L.	Scrophulariaceae	feuille
Dompte-venin Voir Asclépiade			
Ellébore blanc Hellébore blanc Varaire Vératre	<i>Veratrum album</i> L.	Liliaceae	partie souterraine
Ephédras Mahuang	<i>Ephedra sp.</i> , notamment <i>Ephedra sinica</i> Stapf. <i>Ephedra intermedia</i> Schrenk et C.A. Mey. <i>Ephedra equisetina</i> Bunge	Ephedraceae	tige
Épithym Cuscute épithym	<i>Cuscuta epithymum</i> L.	Convolvulaceae	partie aérienne
Ergot de seigle	<i>Claviceps purpurea</i> (Fries) Tuslane	Hypocreaceae	sclérote
Euphorbes sauf <i>E. hirta</i>	<i>Euphorbia sp.</i> sauf <i>E. hirta</i> L.	Euphorbiaceae	plante entière
Evonymus Voir Fusain noir pourpré			
Fallopia multiflora Polygonum multiflorum	<i>Fallopia multiflora</i> (Thumb.) Haraldson (= <i>Polygonum multiflorum</i> Thumb.)	Polygonaceae	partie souterraine
Fève de Calabar	<i>Physostigma venenosum</i> Balf.	Fabaceae	graine
Fève de Saint-Ignace	<i>Strychnos ignatii</i> Berg.	Loganiaceae	graine

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante
Fougère aigle	<i>Pteridium aquilinum</i> (L.) Kuhn (= <i>Pteris aquilina</i> L.)	Hyplepidaceae	partie souterraine
Fougère mâle	<i>Dryopteris filix-mas</i> (L.) Schott (= <i>Aspidium filix-mas</i> (L.) Sw.)	Aspidiaceae	partie souterraine
Fusain d'Europe	<i>Euonymus europaeus</i> L.	Celastraceae	fruit
Fusain noir pourpré Evonymus	<i>Euonymus atropurpureus</i> Jacq.	Celastraceae	écorce de racine
Garou Voir Daphnés			
Genêt d'Espagne	<i>Spartium junceum</i> L.	Fabaceae	sommité fleurie, fleur
Genêt purgatif	<i>Cytisus balansae</i> (Boiss.) Ball (= <i>C. purgans</i> (L.) Spach.) (= <i>Genistapurgans</i> L.)	Fabaceae	fleur
Genévrier savinier Sabine	<i>Juniperus sabina</i> L.	Cupressaceae	tige feuillée
Germandrées, notamment - Germandrée maritime Marum - Germandrée petit-chêne - Germandrée sauvage Germandrée des bois Scorodoine - Germandrée tomenteuse	<i>Teucrium</i> sp., notamment <i>Teucrium marum</i> L. <i>Teucrium chamaedrys</i> L. <i>Teucrium scorodonia</i> L. <i>Teucrium polium</i> L.	Lamiaceae	sommité fleurie
Gomme gutte Guttier vrai	<i>Garcinia hamburyii</i> Hook. f.	Clusiaceae	gomme-résine
Gouet serpenteaire Voir Arum			
Gouet Voir Arum			
Graine de Tilly Voir Crotons			
Gratiolle Herbe à pauvre homme	<i>Gratiola officinalis</i> L.	Scrophulariaceae	partie aérienne fleurie
Grémil Herbe aux perles	<i>Lithospermum officinale</i> L.	Boraginaceae	graine
Gui	<i>Viscum album</i> L.	Loranthaceae	feuille
Noms	Noms scientifiques	Famille	Parties utilisées

français	et synonymes	botanique	de la plante
Guttier vrai Voir Gomme gutte			
Hannebane Voir Jusquiame blanche			
Héliotrope Herbe aux verrues	<i>Heliotropium europaeum</i> L.	Boraginaceae	partie aérienne
Hellébore blanc Voir Ellébore blanc			
Hellébores	<i>Helleborus sp.</i>	Ranunculaceae	partie souterraine
Herbe à la Brinvilliers Voir Spigélie anthelminthique			
Herbe à pauvre homme Voir Gratiolle			
Herbe aux gueux Voir Clématite des haies			
Herbe aux perles Voir Grémil			
Herbe aux poux Voir Staphysaigre			
Herbe aux verrues Voir Héliotrope			
Herbe de Saint- Christophe Voir Actée en épi			
Herbe de Saint- Jacques Voir Seneçons			
Hermodacte Voir Colchique d'Illyrie			
Hièble Sureau-hièble	<i>Sambucus ebulus</i> L.	Caprifoliaceae	fruit
If	<i>Taxus baccata</i> L.	Taxaceae	feuille
Ipécacuanha strié Psychotrie vomitive	<i>Psychotria emetica</i> L. f.	Rubiaceae	racine
Iris	<i>Iris sp.</i>	Iridaceae	rhizome
Jacobée Voir Seneçons			

Jalap tubéreux	<i>Exogonium purga</i> (Wender.) Benth. (= <i>E. purga</i> Lindl.) (= <i>Ipomoea purga</i> (Wender.) Hayne)	Convolvulaceae	racine, résine
Jusquiame blanche	<i>Hyosciamus albus</i> (L.)	Solanaceae	partie aérienne
Kawa-kawa Kava	<i>Piper methysticum</i> Forst.	Piperaceae	partie souterraine
Lantanier	<i>Lantana camara</i> L.	Verbenaceae	feuille, fleur, partie aérienne
Lauréole commune Voir Daphnés			
Laurier rose	<i>Nerium oleander</i> L.	Apocynaceae	feuille
Laurier-cerise	<i>Prunus laurocerasus</i> L.	Rosaceae	feuille fraîche
Laurose antidysentérique Cropal	<i>Wrightia zeylanica</i> R. Br. (= <i>Nerium antidysentericum</i> L.)	Apocynaceae	écorce
Lin purgatif	<i>Linum catharticum</i> L.	Linaceae	graine
Liseron des haies Liseron (grand)	<i>Calystegia sepium</i> (L.) R. Br. (= <i>Convovulus sepium</i> L.)	Convolvulaceae	partie souterraine
Liseron méchoacan	<i>Convolvulus mechoacana</i> Vitman	Convolvulaceae	partie souterraine
Mandragore officinale	<i>Mandragora officinarum</i> L. (= <i>M. autumnalis</i> Bertol.)	Solanaceae	partie souterraine
Mahuang Voir Ephedra			
Marum Voir Germandrées			
Mercuriale annuelle	<i>Mercurialis annua</i> L.	Euphorbiaceae	feuille, plante entière
Mézéron Voir Daphnés			
Momordique balsamine Pomme de merveille	<i>Momordica balsamina</i> L.	Cucurbitaceae	fruit
Mouron rouge	<i>Anagallis arvensis</i> L.	Primulaceae	plante entière
Muguet	<i>Convallaria majalis</i> L.	Liliaceae	feuille
Narcisses, notamment Narcisse des prés	<i>Narcissus</i> sp., notamment <i>Narcissus pseudonarcissus</i> L.	Amaryllidaceae	partie souterraine

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante
Nigelle des champs	<i>Nigella arvensis</i> L.	Ranunculaceae	graine
Oenanthe safranée Phellandrie aquatique	<i>Oenanthe aquatica</i> (L.) Poir. (= <i>O. phellandrium</i> Lam.)	Apiaceae	partie souterraine
Orcanette	<i>Alkanna tinctoria</i> Tausch (= <i>Anchusa tinctoria</i> L.)	Boraginaceae	racine
Pain de pourreau Voir Cyclamen d'Europe			
Palma christi Voir Ricin			
Pervenche tropicale Pervenche de Madagascar Pervenche rose	<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don	Apocynaceae	Feuille fraîche et sèche (sauf usage cutané)
Pétasite	<i>Petasites hybridus</i> (L.) Gaertn., Meyer et Scherb. (= <i>P. officinalis</i> Moench)	Asteraceae	feuille
Phellandrie aquatique Voir Oenanthe safranée			
Phytolaque	<i>Phytolacca americana</i> L. (= <i>P. decandra</i> L.)	Phytolaccaceae	fruit
Pied d'alouette Dauphinelle des blés	<i>Consolida regalis</i> Gray (= <i>Delphinium consolida</i> L.)	Ranunculaceae	partie aérienne fleurie
Pied de veau Voir Arum			
Pignon d'Inde Voir Curcas			
Podophylle	<i>Podophyllum peltatum</i> L.	Berberidaceae	résine, rhizome
Polygonum multiflorum Voir Fallopia multiflora			
Pomme de merveille Voir Momordique balsamine			

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante
Prêle d'hiver	<i>Equisetum hiemale</i> L.	Equisetaceae	partie aérienne
Prêle des marais	<i>Equisetum palustre</i> L.	Equisetaceae	partie aérienne
Psychotrie vomitive Voir Ipécacuanha strié			
Pulmonaire	<i>Pulmonaria officinalis</i> L., <i>Pulmonaria affinis</i> Jord.	Boraginaceae	feuille
Renoncules	<i>Ranunculus</i> sp.	Ranunculaceae	plante entière
Ricin Palma christi	<i>Ricinus communis</i> L.	Euphorbiaceae	graine
Roure des corroyeurs Voir Sumac des corroyeurs			
Sabine Voir Genévrier savinier			
Sainbois Voir Daphnés			
Sapote	<i>Pouteria sapota</i> (Jacq.) H.E. Moore & Stearn	Sapotaceae	graine
Sassafras	<i>Sassafras albidum</i> (Nutt.) Nees (= <i>Laurus sassafras</i> L.)	Lauraceae	bois de racine
Sceau de Notre-Dame Voir Tamier			
Sceau de Salomon	<i>Polygonatum odoratum</i> (Mill.) Druce (= <i>P. vulgare</i> Desf.)	Liliaceae	rhizome
Scille de l'Inde	<i>Drimia indica</i> (Roxb.) J. P. Jessap	Liliaceae	bulbe
Scorodoine Voir Germandrées			
Séneçons, notamment - Séneçon de Jacob Séneçon de Saint-Jacques Herbe de Saint-Jacques Jacobée - Séneçon maritime - Séneçon commun	<i>Senecio</i> sp., notamment <i>Senecio jacobaea</i> L. <i>Cineraria maritima</i> L. (= <i>Senecio bicolor</i> (Willd.) Tod.) <i>Senecio vulgaris</i> L.	Asteraceae	partie aérienne

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante
Serpentaire commune Voir Arum			
Sévadille Voir Cévadille			
Sophora flavescens	<i>Sophora flavescens</i> Aiton (= <i>Sophora angustifolia</i> Siebold & Zucc.)	Fabaceae	racine
Spigélie anthelminthique Herbe à la Brinvilliers	<i>Spigelia anthelmia</i> L.	Loganiaceae	partie aérienne
Spigélie du Maryland	<i>Spigelia marylandica</i> L.	Loganiaceae	partie aérienne
Staphysaigre Herbe aux poux	<i>Delphinium staphysagria</i> L.	Ranunculaceae	graine
Stéphania	<i>Stephania tetrandra</i> S. Moore	Menispermaceae	racine
Strophantus	<i>Strophantus gratus</i> (Wall. et Hook.) Baill., <i>S. hispidus</i> DC., <i>S. kombe</i> Oliv.	Apocynaceae	graine
Sumac des corroyeurs Roure des corroyeurs	<i>Rhus coriaria</i> L.	Anacardiaceae	feuille
Sumac vénéneux	<i>Toxicodendron radicans</i> (L.) Kuntz.	Anacardiaceae	feuille
Sureau-hièble Voir Hièble			
Sylvie Voir Anémone des bois			
Tamier Sceau de Notre-Dame Taminier	<i>Tamus communis</i> L.	Dioscoraceae	rhizome
Taminier Voir Tamier			
Tanaisie	<i>Tanacetum vulgare</i> L.	Asteraceae	sommité fleurie
Thapsia	<i>Thapsia garganica</i> L.	Apiaceae	racine, résine
Thevetia peruviana	<i>Thevetia peruviana</i> (Pers.) K. Schum	Apocynaceae	partie aérienne
Thuya Voir Cèdre rouge			

Noms français	Noms scientifiques et synonymes	Famille botanique	Parties utilisées de la plante
Turbith végétal	<i>Ipomoea turpethum</i> R. Br. (= <i>Operculina turpethum</i> (L.) Silva Manso)	Convolvulaceae	partie souterraine
Varaire Voir Ellébore blanc			
Vératre Voir Ellébore blanc			
Vératres	<i>Veratrum sp.</i>	Liliaceae	partie souterraine
Vigne blanche Voir Clématite des haies			
Violette émétique	<i>Ionidium ipecacuanha</i> Vent.	Violaceae	racine
Vipérine commune	<i>Echium vulgare</i> L.	Boraginaceae	partie aérienne
Withania	<i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal	Solanaceae	racine

Liste des spécialités de phytothérapie en libre accès en France

Nom de spécialité	Constituant(s) actif(s)	Présentation	Indication(s) thérapeutique(s)
ACTIVOX EXPECTORANT (= ACTIVOX LIERRE, pastilles)	- Lierre grimpant, feuille (extrait sec hydro-alcoolique) : 30 mg - Essence de pin sylvestre - Essence de thym	24 pastilles	Traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisodes aigus des bronchopneumopathies chroniques.
ACTIVOX LIERRE	Lierre grimpant, feuille (extrait sec hydro-alcoolique) : 1 ou 1,5 g	Sirop en flacon de 100 ou 150 ml	- Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de la toux. - Traditionnellement utilisé au cours des affections bronchiques aiguës bénignes.
ACTIVOX SANS SUCRE ARÔME MIEL CITRON	- Erysimum, sommités fleuries (extrait aqueux) : 24 mg - Matricaire, capitules (extrait hydroalcoolique) : 12 mg	24 pastilles	Traditionnellement utilisé par voie locale comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou de l'oropharynx.
ACTIVOX SANS SUCRE MENTHE EUCALYPTUS	- Erysimum, sommités fleuries (extrait aqueux) : 24 mg - Matricaire, capitules (extrait hydroalcoolique) : 12 mg	24 pastilles	
ARKOGÉLULES BALLOTE	Ballote (poudre de plante broyée) : 300 mg	45 gélules	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.
ARKOGÉLULES CUPALINE	Guarana (poudre de plante broyée) : 445 mg	45 ou 150 gélules	Traditionnellement utilisé dans le traitement de l'asthénie fonctionnelle et en complément des régimes amaigrissants.
ARKOGÉLULES GINSENG	Ginseng (poudre de plante broyée) : 390 mg	45 ou 150 gélules	Traditionnellement utilisé dans le traitement de l'asthénie fonctionnelle.

Nom de spécialité	Constituant(s) actif(s)	Présentation	Indication(s) thérapeutique(s)
ARKOGÉLULES FUCUS	Fucus (poudre de plante broyée) : 130 mg	45 gélules	Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants.
ARNICA MÉDIFLOR	Arnica (teinture) : 10 g	Gel en tube de 50 g	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des ecchymoses.
ARNICAGEL (WELEDA)	Arnica (extrait hydroalcoolique) : 5 g	Gel en tube de 25 g	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des ecchymoses.
ARNICAN 4 POUR CENT	Arnica (extrait hydroalcoolique) : 0,6 g ou 2 g	Crème en tube de 15 g ou de 50 g	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des ecchymoses.
ÉLUSANES ARTICHAUT	Artichaut (extrait sec aqueux) : 200 mg	30 gélules	Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.
ÉLUSANES BARDANE	Grande bardane (extrait sec hydroalcoolique) : 200 mg	30 gélules	Traditionnellement utilisé dans les états séborrhéiques de la peau.
ÉLUSANES BOLDO	Boldo (extrait sec aqueux) : 200 mg	30 gélules	Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.
ÉLUSANES ESCHSCHOLTZIA	Eschscholtzia (extrait sec aqueux des parties aériennes fleuries) : 200 mg	30 gélules	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.
ÉLUSANES FRAGON	Petit houx (extrait sec aqueux) : 200 mg	20, 30 ou 60 gélules	Traditionnellement utilisé dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que les jambes lourdes et dans la symptomatologie hémorroïdaire.

Nom de spécialité	Constituant(s) actif(s)	Présentation	Indication(s) thérapeutique(s)
ÉLUSANES FRÊNE	Frêne (extrait sec aqueux de feuille) : 200 mg	30 gélules	Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants et utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.
ÉLUSANES FUMETERRE	Fumeterre (extrait de partie aérienne fleurie) : 200 mg	30 gélules	Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.
ÉLUSANES HARPAGOPHYTON (=HARPAGÉSIC)	Harpagophyton (extrait sec hydroalcoolique de racine) : 200 mg	30 ou 60 gélules	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures.
ÉLUSANES MARRONNIER D'INDE	Marronnier d'Inde (extrait sec aqueux d'écorce) : 200 mg	30 ou 60 gélules	Traditionnellement utilisé dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes et dans la symptomatologie hémorroïdaire.
ÉLUSANES ORTHOSIPHON	Orthosiphon (extrait sec hydroalcoolique de feuille) : 200 mg	30 gélules	Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.
ÉLUSANES ORTIE	Ortie dioïque (extrait sec aqueux des parties aériennes) : 200 mg	30 gélules	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures.
ÉLUSANES PASSIFLORE	Passiflore (extrait sec hydroalcoolique) : 200 mg	30 ou 60 gélules	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.

Nom de spécialité	Constituant(s) actif(s)	Présentation	Indication(s) thérapeutique(s)
ÉLUSANES PRÊLE DES CHAMPS	Prêle des champs (extrait sec aqueux) : 200 mg	30 ou 60 gélules	- Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination rénale et digestive - Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants.
ÉLUSANES VALÉRIANE	Valériane (extrait sec hydroalcoolique de racines) : 200 mg	30 ou 60 gélules	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques de l'adulte, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.
ÉLUSANES VIGNE ROUGE	Vigne rouge (extrait sec aqueux) : 200 mg	30 ou 60 gélules	Traditionnellement utilisé dans : - les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que les jambes lourdes - la symptomatologie hémorroïdaire.
ÉPIDERMINE	Grande consoude, racine (extrait fluide alcoolique) : 17,5 g	Crème en tube de 50 g	Traditionnellement utilisé en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes.
EUPHON	Erysimum (extrait sec aqueux) : 10 mg	70 pastilles au saccharose	Traditionnellement utilisé comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et / ou du pharynx.
EUPHON MENTHOL		70 pastilles au saccharose et au lévomenthol	
EUPHON SANS SUCRE		70 pastilles édulcorées à la saccharine	

Nom de spécialité	Constituant(s) actif(s)	Présentation	Indication(s) thérapeutique(s)
EUPHYTOSE	- Aubépine (extrait aqueux sec) : 10 mg - Ballote (extrait aqueux sec) : 10 mg - Passiflore (extrait hydroalcoolique sec) : 40 mg - Valériane (extrait hydroalcoolique sec) : 50 mg	40 ou 120 comprimés	Traditionnellement utilisé dans le traitement des états neurotoniques de l'adulte et de l'enfant, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.
GUARAMATE	- Guarana, graine (extrait sec aqueux) : 125 mg - Maté (extrait sec hydroalcoolique) : 125 mg	180 gélules	- Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants. - Traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles.
HÉPANÉPHROL	Artichaut (extrait aqueux mou) : 2 mg	20 ampoules buvables	Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination rénale et digestive.
JOUVENCE de l'ABBE SOURY	- Hamamélis de Virginie, feuille : 64 mg - Viburnum : 14 mg - Calamus, rhizome : 7 mg - Piscidia, écorce de tige : 4,5mg	42, 84 ou 180 comprimés pelliculés	Traditionnellement utilisé dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que les jambes lourdes.
JOUVENCE de l'ABBE SOURY	- Hamamélis (extrait fluide) : 4 g - Viburnum (extrait hydroalcoolique fluide) : 1 g	Gel en tube de 100g	Traditionnellement utilisé dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que les jambes lourdes et dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, tels que les ecchymoses, pétéchies.

Nom de spécialité	Constituant(s) actif(s)	Présentation	Indication(s) thérapeutique(s)
JOUVENCE de l'ABBE SOURY	- Hamamélis (extrait fluide) : 191mg - Viburnum (extrait fluide) : 42 mg - Calamus (extrait fluide) : 21 mg - Piscidia (extrait fluide) : 13,5 mg	Solution buvable en flacon de 210 mL	Traditionnellement utilisé dans les troubles de la circulation et leurs diverses manifestations.
NOCVALÈNE	- Aubépine, sommité fleurie titrant au minimum 1,5 % de flavonoïdes totaux exprimés en hypéroside : 103,3 mg - Coquelicot, pétale titrant au minimum 0,04 % d'alcaloïdes totaux exprimés en rhoadine et au minimum 4,0 % d'anthocyanosides totaux exprimés en chlorure de cyanoside : 103,3 mg - Passiflore titrant au minimum 1,5 % de flavonoïdes totaux exprimés en vitexine : 103,3 mg	30 gélules	Traditionnellement utilisé dans le traitement des états neurotoniques de l'adulte, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.
ODDIBIL	Fumeterre (extrait de partie aérienne fleurie) : 250 mg	40 comprimés	Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.
PLÉNÉSIA NERVOUSITÉ (MÉDIFLOR)	- Eschscholtzia, parties aériennes fleuries (extrait sec aqueux) : 150 mg - Passiflore (extrait sec hydroalcoolique sur maltodextrine) : 150 mg	20 ou 60 comprimés enrobés	Traditionnellement utilisé dans le traitement des états neurotoniques de l'adulte et de l'enfant, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.
TEINTURE d'ARNICA GILBERT (PHARMADOSE)	Arnica (teinture) : 100 ml pour 100 ml de solution	12 sachets contenant chacun une compresse imprégnée de teinture d'arnica	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des ecchymoses.

Nom de spécialité	Constituant(s) actif(s)	Présentation	Indication(s) thérapeutique(s)
TISANE MÉDIFLOR N°1 MINCEUR	- Fucus : 0,36 g - Frêne, feuille : 0,36 g - Maté vert : 0,36 g - Piloselle : 0,36 g	10, 12 et 20 sachets- dose de plantes pour tisane	Traditionnellement utilisé chez l'adulte comme adjuvant des régimes amaigrissants.
TISANE MÉDIFLOR N°4 DIURÉTIQUE	- Chiendent : 0,45 g - Reine des prés, sommité fleurie : 0,45 g - Frêne, feuille : 0,36 g - Busserole, feuille : 0,27 g	10, 12, 20 et 24 sachets-dose de plantes pour tisane	Traditionnellement utilisé chez l'adulte pour faciliter l'élimination rénale de l'eau.
TRANQUITAL	- Aubépine (extrait sec) : 37,8 mg - Valériane (extrait sec) : 34,6 mg	100 comprimés enrobés	Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de la nervosité, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.
UROSIPHON	Orthosiphon (extrait) : 2 g	10 ou 20 ampoules de 10 mL	Traditionnellement utilisé pour faciliter l'élimination rénale de l'eau. Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants.

N. B. Les spécialités retirées de la liste des médicaments à base de plantes en libre accès en date du 28/12/2012 (suite à l'arrêt de leur commercialisation, à un changement de nom ou de conditionnement voire à un relistage ...) sont inscrites en bleu turquoise sur ce tableau, à titre historique.

Proposition de loi visant à créer un diplôme et organiser la profession d'herboriste

Article 1er

Il est créé par la présente loi un diplôme d'herboriste.

Ce diplôme vise à encadrer l'exercice du métier d'herboriste.

Article 2

Le livre III de la quatrième partie du code de la santé publique est complété par un titre X ainsi rédigé :

« TITRE X - PROFESSION D'HERBORISTE »

« Article L. 4395-1 - L'usage professionnel du titre d'herboriste est réservé aux personnes titulaires d'un diplôme sanctionnant une formation spécifique d'herboriste délivrée par un établissement de formation agréé par le ministre chargé de la santé.

Le programme et la durée des études préparatoires et des épreuves après lesquelles peut être délivré ce diplôme sont définies par décret en Conseil d'État.

S'il s'agit d'un diplôme délivré à l'étranger, il doit conférer à son titulaire une qualification reconnue analogue, selon des modalités fixées par un décret en Conseil d'État.

Toute personne faisant un usage professionnel du titre d'herboriste est soumise à une obligation de formation continue, dans des conditions définies par un décret en Conseil d'État.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et des produits de santé est chargée de veiller au respect des pratiques des herboristes, dans des conditions définies par un décret en Conseil d'État.

Les herboristes ont seuls le droit de vendre les plantes ou parties de plantes médicinales, indigènes ou acclimatées, inscrites dans le décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique.

L'herboriste est un professionnel du bien-être. Il peut être amené à récolter et transformer les plantes dans le respect des règles de sécurité, d'hygiène, de protection de l'environnement et de conservation des ressources. Il assure la vente et le conseil des plantes dans le respect de ces mêmes règles, en particulier au regard des risques liés à leur utilisation. Le cas échéant, il peut être amené à dispenser des conseils d'hygiène de vie.

Article L. 4395-2 - L'usage sans droit de la qualité d'herboriste ou d'un diplôme, certificat ou autre titre légalement requis pour l'exercice de cette profession est puni comme le délit d'usurpation de titre prévu à l'article 433-17 du code pénal.

Les personnes morales peuvent être déclarées pénalement responsables de ce délit, dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal. Elles encourent les peines prévues pour le délit d'usurpation de titre aux articles 433-17 et 433-25 de ce même code.

Article L. 4395-3 - Toute nouvelle plante médicinale autorisée à la vente en herboristerie est déterminée par décret du ministère de la santé.

Ces dispositions ne sont pas applicables aux pharmaciens. »

Article 3

Les herboristes diplômés avant le 11 septembre 1941 conservent le droit d'exercer leur métier dans les conditions définies par l'article L. 4211-7 du code de la santé publique.

Article 4

Dans l'année suivant la promulgation de la présente loi, le Gouvernement présentera un rapport au Parlement sur l'économie des compléments alimentaires.

Article 5

Toute vente de plantes médicinales devra faire l'objet d'une certification par un herboriste tel que défini à l'article L. 4395-1 du code de la santé publique afin de déterminer son origine précise, dans le respect de la ressource et de la protection des consommateurs.

Article 6

Les éventuelles conséquences financières résultant pour l'État de la présente proposition de loi sont compensées à due concurrence par la création d'une taxe additionnelle aux droits prévus aux articles 575 et 575 A du code général des impôts.

**Données statistiques concernant la vente de médicaments à base de plantes en
Allemagne en 2009**

Nom des médicaments, composition et domaines d'indications thérapeutiques correspondantes	Classification ATC (anatomique – thérapeutique – clinique)	Doses journalières (millions de doses) administrées en 2009	Variation en % par rapport à 2008	Coût journalier en 2009 (€)
CIRCULATION CÉRÉBRALE				
* Extrait de feuilles de <i>Ginkgo biloba</i> :	???			
- Gingium[®]		3,4	+ 3,9	1,08
- Tebonin[®]		2,0	- 12,6	1,14
- Ginkobil[®] -Ratiopharm		1,7	- 7,7	1,08
Total / moyenne		7,1	- 4,2	1,09
ORL / INFECTIOLOGIE				
* Traitements des sinusites :	R01			
- Sinupret[®] (racines de gentiane, capitules floraux de primevère, feuilles de rumex, capitules floraux de sureau et verveine)		3,5	- 3,7	1,38
* Expectorants bronchiques - à base d'extrait de lierre :	R05			
- Prospan[®]		26,0	+ 9,5	0,44
- Sinuc[®]		2,7	- 15,3	0,33
- Hedelix[®]		0,6	+ 8,4	0,88
- Sedotussin Efeu[®]		0,5	- 1,9	0,31
- Bronchostad Hustenlöser[®]		0,3	- 15,9	0,76
Total / moyenne		30,1	+ 6,2	0,44
- à base d'extrait de thym :	R05			
- Tussamag Husten[®]		0,6	- 0,2	1,26
- Soledum[®] Hustensaft / - Tropfen		0,5	+ 8,1	1,34
- Gelobronchial[®]		0,3	+ 3,7	0,76
- Melrosum[®] Hustensiroop		0,3	- 12,3	1,36
- Aspecton DS[®]		0,1	- 9,4	1,89
- Hustagil Thymian[®]		0,1	+ 16,0	1,45
Total / moyenne		1,9	+ 0,5	1,26

<p>- à base d'autres plantes ou extraits :</p> <p>- Umckaolabo[®] (extrait de racines de pélagonium)</p> <p>- Gelomyrtol[®] / Gelomyrtol-forte[®] (myrrhe)</p> <p>Total / moyenne</p>	R05	1,3 0,2 1,5	- 13,7 - 3,2 - 12,6	1,81 1,21 1,74
<p>- combinaisons d'extraits de plantes :</p> <p>- Bronchipret[®] Soft / Tropfen (extraits de thym et de lierre)</p> <p>- Bronchicum[®] (extraits de racines de primevère et de thym)</p> <p>- Sinuforton[®] Soft (extraits de racines de primevère et de thym)</p> <p>- Eucabal[®] Hustensaft (extraits de thym et de plantain lancéolé)</p> <p>Total / moyenne</p>	R05	1,7 1,0 0,7 0,03 3,4	+ 10,8 + 3,0 - 10,2 - 16,8 - 3,3	1,53 1,70 1,39 5,46 2,52
<p>* Huiles essentielles pour inhalations et / ou frictions</p> <p>- Babix-Inhalat[®] N (huiles essentielles d'eucalyptus et d'épicéa)</p> <p>- Transpulmin[®] Kinder / Baby (huiles essentielles d'eucalyptus et de pin sylvestre)</p> <p>- Eucabal Balsam[®] S (huiles essentielles d'eucalyptus et de pin sylvestre)</p> <p>Total / moyenne</p>	R05	6,2 0,5 0,5 7,2	- 9,4 - 19,3 - 10,9 - 13,2	0,09 0,51 0,52 0,37
<p>IMMUNOLOGIE</p> <p>* Immunostimulants</p> <p>- Contramutan[®] (teintures d'<i>Echinacea angustifolia</i>, <i>Aconitum napellus</i>, <i>Atropa belladonna</i> et <i>Eupatorium perfoliatum</i>)</p>	L03	0,4	- 5,6	5,43

<p>CANCÉROLOGIE</p> <p>* Préparations à base d'extraits de gui fermenté <i>Viscum album</i> - Iscador[®] - Helixor[®] - Abnoba Viscum[®] Total / moyenne</p>	L01	4,3 3,2 1,0 8,5	- 8,5 - 6,3 - 0,3 - 6,8	2,86 2,27 3,19 2,68
<p>HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE</p> <p>* Carminatifs / prokinétiques - Iberogast[®] (fleurs amères d'ibéris, racines d'angélique, extrait de capitules floraux de camomille, teinture de cumin, teinture de chélidoine, teinture de fruits de chardon-marie, teinture de feuilles de mélisse, teinture de racine de réglisse et teinture de feuilles de menthe poivrée)</p>	A09	1,8	- 8,4	1,25
<p>* Laxatifs - Mucofalk[®] (enveloppes de graines de plantain <i>Plantago ovata</i>)</p>	A06	1,4	+ 6,3	0,56
<p>PSYCHIATRIE</p> <p>* Extrait de millepertuis <i>Hypericum perforatum</i> (antidépresseur) - Laif[®] - Neuroplant[®] - Jarsin[®] Total / moyenne</p>	N...	21,5 3,5 2,7 27,7	+ 50,2 + 85,1 - 35,1 + 12,4	0,44 0,60 0,53 0,47

Source : SCHWABE U., PAFFRATH D., *Arzneiverordnungs-Report 2010*, Springer Verlag, 2010

Notes

Introduction

(1) * Concernant les rapports entre mythologie et pharmacologie et en particulier le patronage de Déméter sur la capsule de pavot, cf. Marcel DÉTIENNE, article « Déméter » du *Dictionnaire des mythologies et des religions des sociétés traditionnelles et du monde antique* (sous la direction de Yves BONNEFOY), Flammarion, collection « Mille & une pages », t. 1, Paris, 1999, p. 546 b.

* Sur les aspects pharmacologiques du *Corpus hippocraticum*, on consultera le maître livre de Jacques JOUANNA, *Hippocrate*, Fayard, Paris, 1992, p. 527, annexe III : « Les traités de la *Collection hippocratique*. Liste et présentation ».

* Quant au traité majeur de la pharmacopée antique, il est l'œuvre de Dioscoride. Médecin et botaniste grec né à Anazarbe en Cilicie (Asie Mineure) au I^{er} siècle de notre ère, il fit carrière comme médecin militaire des légions et parcourut entre 54 et 68 une grande partie de l'Europe, mettant à profit ses voyages pour approfondir ses connaissances cliniques et botaniques acquises notamment auprès de Théophraste (disciple d'Aristote et auteur d'une imposante *Histoire des plantes*) et d'Andréas de Carystos (praticien alexandrin élève d'Hérophile). Mais, de ses multiples déplacements, Dioscoride a surtout rapporté de précieuses observations qui confèrent à son travail une originalité indubitable. Ce dernier point est capital, car il reflète une tendance expérimentale, certes encore inchoative mais bien réelle, de la pharmacopée, qui ne se nourrit plus seulement de données traditionnelles. De fait, si Dioscoride emprunte la plupart de ses recettes au monde végétal, il est aussi le premier à décrire le rôle de l'eau de chaux, du sulfate de cuivre, de l'acétate de plomb, de l'antimoine, de l'arsenic et du soufre en pharmacopée. Écrite en grec, *La Matière médicale* inspira Pliny l'Ancien et fut souvent citée par Galien, en sorte qu'elle s'imposa comme une référence incontournable de la thérapeutique romaine sous le Haut-Empire. Traduite en latin et en arabe, elle demeura jusqu'à la fin du XVIII^e siècle la source habituelle de tous les ouvrages de pharmacologie en Europe.

Sur ce savant de haute réputation qui passe pour le plus grand pharmacien de l'Antiquité, cf. DACHEZ R., *Histoire de la médecine, de l'Antiquité au XX^e siècle*, Tallandier, Paris, 2004, p. 208 sq. et ANDRÉ J.-M., *La médecine à Rome*, Tallandier, Paris, 2006, p. 338 et p. 662, n. 95. On y apprend ainsi que la *Materia medica* fut citée, au III^e siècle de notre ère, par le traité *Remèdes tirés des légumes et des fruits* d'un certain Gargilius Martialis (cf. WELLMANN M., article « Dioskurides » n° 12 de la *Real-Encyclopädie* de PAULY-WISSOWA, col. 1132-1136) – dont les livres I et II cataloguent les nourritures végétales telle l'huile, et animales comme le lait – et utilisée, tardivement après Galien, pour la phytothérapie dans le résumé d'Isidore de Séville, *Origines*, XVII, 7-11.

(2) Sur les différents formes pharmaceutiques, voir l'ouvrage du Docteur DAGOGNET F., *La raison et les remèdes*, Presses Universitaires de France, 1984.

Sur les plantes médicinales ou toxiques, se reporter à l'article de CHAST F., « La médecine par les plantes ne peut être qu'une médecine scientifique », in *Annales Pharmaceutiques Françaises*, n°70, 2012, pp. 59-61

(3) Sur l'utilisation thérapeutique de plantes par les grands singes, cf. BOURDY G., FLEURENTIN J., WENIGER B., *Traditions thérapeutiques et médecine de demain / Les enjeux de l'ethnopharmacologie*, Éditions Ouest-France, Rennes, 2011, pp. 7-9. En ce qui concerne plus particulièrement *Vernonia amygdalina*, se reporter à la thèse d'exercice de LEURAIIS M.-C., *Le genre Vernonia : études botanique, chimique et pharmacologique* rédigée sous la direction du Prof. Marie-Aleth LACAÏLLE-DUBOIS (Dijon, 1991).

(4) cf. M. M. ROBINSON, X. ZHANG, *The world medicines situation 2011 / Traditional medicines: global situation, issues and challenges*, World Health Organization, Genève, 2011

1ère partie

(5) Avant son abandon dans le libellé de l'article L. 511 (ordonnance du 23 septembre 1967) du Code de la Santé Publique, le terme « préparation » avait reçu deux acceptions :

a) « *Simple mélange par juxtaposition de drogues simples convenablement dosé et conditionné, par exemple de plantes médicinales* ».

b) « *Drogue simple convenablement dosée et conditionnée, obtenue par des opérations requérant des connaissances pharmaceutiques* ».

(PLAT et coll., *Traité de droit pharmaceutique*, 1975)

(6) Une « drogue » (simple) est ainsi définie à l'article L. 511 alinea 1^{er} du Code de la Santé Publique :

« *Tout produit employé à l'état brut et tel qu'il existe dans la nature ou après des opérations matérielles n'exigeant aucune connaissance pharmaceutique particulière* » (E. PERREAU, *Législation et jurisprudence pharmaceutique*, 1920, tome I, p. 348).

Si la noix vomique brute ou la noix vomique râpée est une drogue simple, en revanche, « *la pulvérisation de la noix vomique, à raison de manipulations diverses qu'elle comporte, demande la connaissance de l'art de la pharmacie pour que la poudre obtenue soit de bonne qualité, conforme aux prescriptions du Codex, et qu'elle contienne, au dosage voulu, les éléments utiles exigés par ce formulaire ; [...] la poudre de noix vomique est donc une préparation pharmaceutique* » (*Gaz. Pal.* , 1911, 2, 259).

Des produits se présentant sous la forme d'extraits fluides ou de teintures de plantes, mais ne comportant aucun mélange et obtenus par macération, puis concentration d'un élément dans l'alcool utilisé comme solvant suivant des procédés dont l'utilisation n'implique pas des connaissances pharmaceutiques, constituent des drogues simples.

(7) C'est ainsi que la spécialité pharmaceutique Decramp[®] – constituée d'un extrait d'arnica et d'oligo-éléments (calcium, magnésium et potassium) et destinée au traitement des crampes – est considérée comme un médicament à base de plantes.

(8) D'après la loi du 21 Germinal an XI, non remise en cause par la loi du 11 septembre 1941, article 1^{er}, ni par les rédactions successives de l'article L. 511, alinea 1^{er} du Code de la Santé Publique, la « composition » est ainsi définie :

« *Tout produit obtenu par des combinaisons et dosages de corps simples susceptibles d'en altérer la substance pour en faire un médicament* ».

(9) Sur les plantes médicinales et le métier d'herboriste, cf. les articles suivants :

- « *Plantes médicinales et médicaments à base de plantes* », in *Journal de l'Ordre National des Pharmaciens*, n°4, juin 2011, pp. 7-9

- « *Proposition de loi / La création du diplôme d'herboriste* », in *Journal de l'Ordre National des Pharmaciens*, n°7, octobre 2011, p. 7

- CHAST F., « *La médecine par les plantes ne peut être qu'une médecine scientifique* », in *Annales Pharmaceutiques Françaises*, n°70, 2012, pp. 59-61.

(10) cf. « *Les plantes médicinales dans l'arsenal thérapeutique contemporain* », in *Le journal de l'Ordre national des pharmaciens*, n° 17, septembre 2012, p. 5.

(11) La Pharmacopée Française donne par ailleurs les définitions suivantes des opérations d'infusion, de décoction, de macération et de digestion :

« **L'infusion** consiste à verser sur la drogue de l'eau potable bouillante et à laisser refroidir. L'infusion convient aux drogues fragiles et aux drogues riches en huiles essentielles. »

« **La décoction** consiste à maintenir la drogue avec de l'eau potable à ébullition pendant une durée de 15 à 30 min. »

« **La macération** consiste à maintenir en contact la drogue avec de l'eau potable à température ambiante pendant une durée de 30 min. à 4 h. »

« **La digestion** consiste à maintenir en contact la drogue avec de l'eau potable à une température inférieure à celle de l'ébullition, mais supérieure à la température ambiante pendant une durée de 1 h à 5 h. »

(12) cf. <http://www.catnisweb.fr> et le catalogue des médicaments vétérinaires Biocanina

(13) cf. HENRY P., *Gemmothérapie. Thérapeutique par les extraits embryonnaires végétaux*, Imprimerie St Norbert, Westerlo, 1982

(14) cf. <http://www.weleda.fr> ainsi que le *Formulaire de médecine d'orientation anthroposophique*, 2012, la *Nomenclature Weleda*, 2012 et le *Bulletin de l'Association des Patients de la Médecine d'Orientation Anthroposophique (APMA)*

(15) Sur les différentes sous-espèces de gui, voir l'ouvrage de FLEURENTIN J. et HAYON J.-C., *Les plantes toxiques qui soignent*, Éditions Ouest-France, Rennes, 2011, pp. 148-151.

(16) Sur l'utilisation des extraits de gui en cancérologie, consulter l'article du Docteur KEMPENICH R., « Le *Viscum album* en cancérologie », in *Cahiers de biothérapie*, n° 228, octobre 2011, pp. 40-45.

Par ailleurs, il convient de souligner l'existence d'extraits de *Viscum album* non anthroposophiques, récoltés à partir de peupliers et standardisés en lectines (glycoprotéines participant à l'activité) : on les trouve en Allemagne dans les spécialités Cefalectin[®], Eurixor[®] et Lektinol[®].

(17) cf. DE HERDT F., « How to come from a fragmented legal framework for anthroposophic medicinal products to a harmonised regulatory situation in the EU? », in *International Coordination of Anthroposophic Medicine (IKAM) activities report 2011 – Events and perspectives in 2012 / Medial Section, Goetheanum* publié sur le site <http://www.medsektion-goetheanum.org>

(18) Il convient de ne pas confondre les huiles essentielles avec les huiles grasses végétales : en effet, « les huiles grasses végétales sont principalement des triglycérides d'acides gras sous forme solide ou liquide. Elles peuvent contenir de petites quantités d'autres lipides tels que des cires, des acides gras libres, des glycérides partiels ou des substances insaponifiables. Les huiles grasses végétales sont obtenues à partir des graines, du fruit ou du noyau de plantes diverses par pression et / ou extraction au moyen de solvants, puis sont éventuellement raffinées et hydrogénées. Un antioxydant approprié est ajouté si nécessaire. » (cf. Pharmacopée Européenne, monographie « HUILES GRASSES VÉGÉTALES » / « *Olea herbaria* » - 1579).

(19) cf. AFSSAPS, *Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles – Contribution pour l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques contenant des huiles essentielles*, mai 2008

(20) Il convient de spécifier en outre que les huiles essentielles peuvent être utilisées non seulement en tant que principes actifs de médicaments (de par leurs propriétés antiseptiques, anti-inflammatoires, sédatives, cicatrisantes...), mais également en tant qu'excipients galéniques : ainsi, l'huile nasale Balsamorhinol[®] est composée de chlorobutanol hémihydraté et de lévomenthol comme principes actifs, et comporte des huiles essentielles de bergamote et d'orange douce ainsi qu'un arôme de niaouli et de la paraffine liquide comme excipients.

(21) cf. *Tribunal correctionnel Bordeaux, 13 juin 1984* in *Bulletin de l'Ordre des pharmaciens*, janvier 1985, p. 43

(22) cf. *Bulletin de l'APMA*, été 2007, n°73-74

(23) Décret publié au *Journal officiel de la République Française* du 24 octobre 2009

(24) Décret publié au *Journal officiel de la République Française* du 31 octobre 2012 cf. les articles « Dernier à s'associer, moindre sera la sanction », in *Journal de l'Ordre national des pharmaciens*, n° 8, novembre 2011, p. 12 et « Étiquetage des préparations magistrales : ce qui change », in *Journal de l'Ordre national des pharmaciens*, n° 23, mars 2013, p. 11.

Par ailleurs, c'est en raison de l'interdiction du caractère secret d'un remède que le Tic-Tox[®] – un mélange d'huiles essentielles mis au point par le Docteur Bernard CHRISTOPHE, pharmacien – fut interdit par l'ANSM en 2011. En effet, la composition qualitative et quantitative de ce remède n'était pas mentionnée sur son étiquette ; de plus il y était conseillé exclusivement un usage cutané, sur la peau lésée par une morsure de tique, afin de mieux retirer la tique, alors que le fabricant préconisait une administration par voie orale du remède (à la posologie de 4 gouttes 1 à 3 fois par jour), comme traitement de la borréliose de Lyme ; et ce remède était dépourvu d'AMM et vendu librement en herboristerie ou directement expédié par la poste depuis le laboratoire.

(25) cf. le projet de monographies « PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES » / « *Praeparationes pharmaceuticas* » (XXXX : 2619) paru dans *Pharmeuropa*, volume 23, N°1, janvier 2011, ainsi que l'article d'ASTIER A., « Préparations pharmaceutiques non enregistrées : un renouveau », in *Annales Pharmaceutiques Françaises*, n° 69, 2011, pp. 283-285.

(26) cf. ANTON R., WICHTL R., *Plantes thérapeutiques*, Éditions Tec & Doc / Éditions médicales internationales, Paris / Cachan, 2003, pp. LXXX-LXXXI

(27) cf. <http://www.vidal.fr>
et rapport de la Commission d'AMM de l'AFSSAPS du 3 novembre 2011.

(28) cf. <http://www.vidal.fr>

(29) cf. BLUMENTHAL M., *The Complete German Commission E Monographs*, American Botanical Council, publié en collaboration avec Integrative Medicine Communications, Etats-Unis, 1998

et BLUMENTHAL M., GOLDBERG A., BRINCKMANN J., *Expanded Commission E Monographs*, American Botanical Council, publié en collaboration avec Integrative Medicine Communications, Etats-Unis, 2000

(30) cf. FLEURENTIN J., HAYON J.-C., *Les plantes qui nous soignent. Traditions et thérapeutique*, Éditions Ouest-France, Rennes, 2007
et FLEURENTIN J., HAYON J.-C., *Plantes médicinales. Traditions et thérapeutique*, Éditions Ouest-France, Rennes, 2008

(31) Il convient de signaler en effet que depuis le 24 juin 2011, dans le cadre du projet de réforme du système du médicament consécutif à la révélation du scandale du Mediator[®], l'AFSSAPS a changé de nom et est devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et des produits de santé, et bénéficiera d'un nouveau mode de financement assuré par les subventions de l'État, qui percevra des taxes et redevances issues de l'industrie pharmaceutique.

(32) cf. BOURDY G., FLEURENTIN J., WENIGER B., *Traditions thérapeutiques et médecine de demain / Les enjeux de l'ethnopharmacologie*, Éditions Ouest-France, Rennes, 2011, pp. 99-100

(33) cf. <http://www.escop.com>
et *ESCOP Monographs on the Medicinal Uses of Plants Drugs*, ESCOP, United Kingdom, 1996, 1997, 1999
et *ESCOP Monographs / The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products*, 2e édition, ESCOP / Thieme, 2003

(34) cf. <http://www.ema.europa.eu>

(35) cf. <http://www.koop-phyto.org/gesellschaft.php>

(36) cf. « Ordonnance de l'Institut Suisse des Produits Thérapeutiques (ISPT) sur l'autorisation simplifiée des phytomédicaments et des médicaments complémentaires (OAMédcopy) » (22 juin 2006) in <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin>

(37) cf. <http://www.anism.sante.fr>

(38) cf. <http://www.boiron.fr>

(39) cf. le site de l'OMS <http://www.who.int/fr/index.html>

(40) cf. <http://www.ameli.fr> (site de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie)

(41) cf. <http://www.echamp.eu/regulation.html> (site de l'European Cooperation on Homeopathic and Anthroposophic Medicinal Products)

2^e partie

(42) Il convient de noter qu'une autorisation de mise sur le marché (AMM), tout comme un enregistrement simplifié, ne vaut que pour les indications thérapeutiques, la posologie, la fréquence d'utilisation et le groupe de patients mentionnés dans le dossier. Au-delà de ce cadre, l'utilisation et / ou la prescription est faite hors AMM ou hors enregistrement. C'est le cas notamment lorsqu'un médicament humain est utilisé en médecine vétérinaire, ou lorsqu'il n'existe pas de forme adaptée aux âges extrêmes de la vie ou à certains états physiologiques comme la grossesse, ainsi que pour traiter des pathologies rares ou émergentes pour lesquelles on ne dispose pas encore de médicament pourvu d'une AMM dans l'indication donnée (cf. LAUDE Anne, « Dans la tourment du Médiator[®] : prescription hors AMM et responsabilités », in *Recueil Dalloz n° 4*, 27 janvier 2011).

(43) cf. FLEURENTIN J., HAYON J.-C., *Les plantes qui nous soignent. Traditions et thérapeutique*, Éditions Ouest-France, Rennes, 2007
et FLEURENTIN J., HAYON J.-C., *Plantes médicinales. Traditions et thérapeutique*, Éditions Ouest-France, Rennes, 2008

(44) cf. *Community herbal monograph on Aesculus hippocastaneum L. - cortex* / EMA / HMPC / 354156 / 2011 (sur le site de l'EMA: <http://www.ema.europa.eu>)

(45) Parmi les médicaments autorisés dans le canton d'Appenzell Rhodes-Extérieures concernés, il convient de citer les médicaments à base de plantes médicinales, en majorité tibétaine, et de minéraux fabriqués par l'entreprise PADMA SA, à Wetzikon, en Suisse : PADMA Formula anti-grippe, PADMA tonique hépato-biliaire, PADMA régulateur hépatique, PADMA formule contre les brûlures d'estomac, PADMA tonique pour les nerfs, PADMA formule anti-rhumatismale aiguë, PADMA veinotonique ... (cf. Le site du laboratoire PADMA <http://www.padma.ch/fr.html>).

(46) cf. STRAETER B. et al., *Cadre légal pour la mise sur le marché des médicaments complémentaires et des phytomédicaments / Étude de droit comparé entre la Suisse, l'Allemagne, la France, le Royaume-Uni et l'Union européenne*, Sträter Rechtsanwälte, Bonn, juin 2010

(47) cf. ANTON R., WICHTL R., *Plantes thérapeutiques*, Éditions Tec & Doc / Éditions médicales internationales, Paris / Cachan, 2003, p. LXX

(48) cf. <http://www.afssaps.fr> et <http://www.ema.com>

(49) cf. <http://www.weleda.ch> / <http://www.weleda.de> et <http://www.weleda.fr>
et *Précis de phytothérapie / + de 100 plantes / La santé par les plantes*, Éditions Alpen, Monaco, 2008

(50) cf. Code de la Santé Publique – article L.5111-1- al. 69-70

(51) cf. Arrêt de la Cour de Justice du 15 novembre 2007 dans l'affaire C-319/05 Commission / Allemagne

(52) cf. *Les nouvelles pharmaceutiques*, n° 374, janvier 2009

(53) cf. *Les nouvelles pharmaceutiques*, n° 397, mars 2010

(54) C'est ainsi que d'après l'arrêt de la CJCE du 15 novembre 2007 dans l'affaire C-319/05 Commission / Allemagne, les gélules de poudre d'ail ne sont pas des médicaments.

(55) Sur ce point, voir l'arrêt de la CJCE du 19 juin 2008, affaire n° C-140/07. Un produit ne peut être considéré comme un médicament par fonction, au sens de la directive 2001/83/CE modifiée (article I^{er}, point 2 – b) que lorsqu'il est de nature, compte tenu de son dosage et dans des conditions d'utilisation normales, de modifier notablement des fonctions physiologiques chez l'Homme, en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique scientifiquement constatées.

(56) cf. CJCE, 15 janvier 2009, Hecht-pharma, affaire n° C-140-07

(57) cf. *Bulletin de l'Association de Patients de la Médecine Anthroposophique (APMA)*, bulletin double n° 89-90, printemps 2011, p. 48, paragraphe « Activités – Actualités »

(58) cf. les articles suivants :

- « Le ratanhia au Pérou : protection de la nature et commerce équitable », in *Revue Weleda*, n° 111, hiver 2003

- « La sauvegarde de l'arnica des Vosges », in *Revue Weleda*, n° 113, automne 2004

- « L'arnica, or des montagnes. Un nouveau projet de développement durable en Roumanie », in *Revue Weleda*, n° 122, automne 2007

- « Sur la route du sésame bio : un modèle de partenariat durable », in *Revue Weleda*, printemps 2011

(59) cf. BOURDY G., FLEURENTIN J., WENIGER B., *Traditions thérapeutiques et médecine de demain / Les enjeux de l'ethnopharmacologie*, Éditions Ouest-France, Rennes, 2011, pp. 72-73 et AMARI A., KABLAN B.-J., PABST J.-Y., « Mondialisation et protection des droits de propriété intellectuelle des détenteurs de savoirs en matière de pharmacopée traditionnelle africaine », *Ethnopharmacologica* 42, 2008, pp. 29-35

(60) cf. <http://www.defensemecinenaturelle.eu/signerlapetition.php>

(61) cf. <http://www.eliant.eu/new/lang/fr>

(62) cf.

http://www.europarl.europa.eu/meetdocs/2004_2009/documents/cm/645/645550/645550fr

(63) cf. Réponse donnée par M. John DALLI (commissaire européen chargé de la Santé et de la Protection des consommateurs) au nom de la Commission, le 24 février 2011

(64) cf. Communication 2008/584 finale de la Commission au Conseil et au Parlement européen concernant le rapport sur l'expérience acquise à la suite de l'application des dispositions du chapitre 2 bis de la directive 2001/83/CE, telle qu'elle a été modifiée par la directive 2004/24/CE, aux modalités particulières applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes (document reposant sur l'article 16 decies de la directive 2001/83/CE)

(65) cf. <http://www.michele-rivasi.eu/a-la-une/conference-tout-savoir-sur-la-directive-des-remedes-traditionnels-a-base-de-plantes-thmpd>

(66) cf. Communication 2008/584 finale de la Commission au Conseil et au Parlement européen concernant le rapport sur l'expérience acquise à la suite de l'application des dispositions du chapitre 2 bis de la directive 2001/83/CE, telle qu'elle a été modifiée par la directive 2004/24/CE, aux modalités particulières applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes (document reposant sur l'article 16 decies de la directive 2001/83/CE)

(67) Le résultat de la consultation publique est consultable sur le site <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/new.htm>

3^e partie

(68) cf. AFSSAPS, *Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles – Contribution pour l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques contenant des huiles essentielles*, mai 2008

(69) cf. DEYSSON Guy, *Caractères analytiques des poudres végétales*, Sedes/CDU, Paris, 1976

(70) Les essais de stabilité ont été développés en France suite à l'affaire du Stalinon[®]. Après avoir obtenu son visa en 1953, ce médicament composé d'un dérivé stannique (le diiodo-diéthylétain) et d'acide linoléique (vitamine F), provoqua l'année suivante une catastrophe sanitaire : 100 décès par encéphalite apyrétique et 117 intoxications entraînant des séquelles paralytiques ont été recensés. Le scandale fut à l'origine de la modification des règles d'autorisation et de contrôle des médicaments par l'ordonnance du 4 février 1959 établissant le « visa nouvelle législation », qui constitue une étape significative dans l'histoire de la législation pharmaceutique en France (cf. BONAHE Christian, « L'affaire du Stalinon[®] et ses conséquences réglementaires, 1954-1959 », *La revue du praticien*, volume 57, 15 septembre 2007).

(71) cf. Thèse de doctorat ès Sciences de Paul KUAD, sous la direction de Prof. Bernard SPIESS, *Etude des propriétés conformationnelles et acido-basiques de la norbadione A et de dérivés pulviniques : conséquences sur leurs propriétés complexantes de cations alcalins et alcalino-terreux*, Strasbourg, 2006

(72) cf. LE HIR A., *Pharmacie galénique / Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 8^e édition, collection « Abrégés », Masson, Liège, 2004 et WEHRLE P., *Pharmacie galénique / Formulation et technologie pharmaceutique*, Éditions Maloine, 2007

(73) cf. *Position paper on the risks associated with the use of herbal product containing Aristolochia species*, EMA, 2000

(74) cf. *Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole*, EMA, 2005

(75) cf. *Reflection paper on the risks associated with furocoumarins contained in preparations of Angelica archangelica L.*, EMA, 2007

(76) cf. *Public statement on Capsicum / capsaicin containing herbal medicinal products*, EMA, 2005

(77) cf. *Public statement on the use of products containing pulegone and menthofurane*, EMA, 2005

(78) Cette affaire aboutit en 1938 au vote du *Federal Food, Drug & Cosmetic Act* qui ne s'applique cependant qu'aux nouveaux produits mis sur le marché à partir de 1938 (cf. CARPENTER Daniel, *Reputation and Power. Organizational Image and Pharmaceutical Regulation at the FDA*, Princeton University Press, Oxford, 2010, pp. 72-120 (chapitre 2) et MARKS Harry, "Sécurité d'abord / Le *Federal, Food, Drug and Cosmetic Act* de 1938", *La médecine des preuves. Histoire et anthropologie des essais cliniques*, collection "Les empêcheurs de penser en rond", Paris, 2000 pp. 109-143 (chapitre 3) ainsi que LEHMANN Hélène, *Les sulfamides : de la découverte historique aux utilisations thérapeutiques*, mémoire en vue de l'obtention du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, Éditions Universitaires Européennes, Sarrebruck, 2010, pp. 22-23).

(79) cf. GAGNON A. – C., GROLEAU P., KORSIA-MEFFRE S., RICHEZ F., SENART S., *Le Guide des plantes qui soignent. La phytothérapie à l'épreuve de la science*, Éditions du Vidal, 2010

(80) cf. *Hearing AESGP during May 2012 MLWP meeting report*, EMA, octobre 2012

Conclusion

(81) cf. AMARI A., KABLAN B.-J., PABST J.-Y., « La législation pharmaceutique européenne comme contribution à la réglementation des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle africaine », *Ethnopharmacologica* 42, 2008, pp. 20-28

(82) Traduction personnelle de cette définition du supplément diététique :

« Un produit (autre que le tabac) destiné à compléter l'alimentation comporte ou contient un ou plusieurs des ingrédients diététiques suivants : une vitamine, un minéral, un acide aminé, une plante ou un autre élément botanique, ou bien un concentré, métabolite, constituant, extrait, ou une combinaison de ces ingrédients, est ingéré sous la forme de pilule, capsule, comprimé ou liquide, et n'est pas présenté pour une utilisation en tant que nourriture conventionnelle ou comme ingrédient unique dans un repas ou un régime ».

(83) cf. <http://www.fda.gov> et le cours de master « Sciences du médicament » du Docteur Bernard WENIGER sur « L'approche des Etats-Unis en matière de suppléments diététiques et de phytomédicaments », 2008

Bibliographie

* Ouvrages généraux concernant la botanique, la pharmacognosie, la phytothérapie et l'aromathérapie

- ANTON R., FROHNE D., PFAENDER H.-J., *Plantes à risques*, Éditions Tec & Doc / Éditions médicales internationales, Paris / Cachan, 2009
- ANTON R., LOBSTEIN A., TEUSCHER E., *Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et huiles essentielles*, Éditions Tec & Doc / Éditions médicales internationales, Paris / Cachan, 2005
- ANTON R., WICHTL R., *Plantes thérapeutiques*, Éditions Tec & Doc / Éditions médicales internationales, Paris / Cachan, 2003
- BUSSE C. et E., *En bonne santé avec les plantes des Vosges et d'ailleurs*, Éditions La Nuée Bleue, Strasbourg, 2009
- BUSSE C. et E., *Les plantes des Vosges / Médecine et traditions populaires*, préface de PELT J.-M., Éditions La Nuée Bleue, Strasbourg, 2005
- BRUNETON J., *Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales*, Éditions Tec & Doc / Éditions médicales internationales, Paris / Cachan, 1999
- BRUNETON J., *Plantes toxiques. Végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux*, Éditions Tec & Doc / Éditions médicales internationales, Paris / Cachan, 1996
- CAMEFORT H., *Morphologie des végétaux vasculaires*, Éditions Doin, 1977
- CRÉTÉ P., *Précis de botanique*, tomes 1 et 2, Collection de précis de pharmacie, Éditions Masson, Paris, 1959
- DEYSSON G., *Caractères analytiques des poudres végétales*, Sedes/CDU, Paris, 1976
- ESCHRICH W., *Pulveratlas der Drogen*, Éditions Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1988
- FLEURENTIN J., HAYON J.-C., *Les plantes qui nous soignent. Traditions et thérapeutique*, Éditions Ouest-France, Rennes, 2007
- FLEURENTIN J., HAYON J.-C., *Plantes médicinales. Traditions et thérapeutique*, Éditions Ouest-France, Rennes, 2008
- FLEURENTIN J., HAYON J.-C., *Les plantes toxiques qui soignent*, Éditions Ouest-France, Rennes, 2011
- FLEURENTIN J., WENIGER B., BOURDY G., *Traditions thérapeutiques et médecine de demain / Les enjeux de l'ethnopharmacologie*, Éditions Ouest-France, Rennes, 2011
- GAGNON A. – C., GROLEAU P., KORSIA-MEFFRE S., RICHEZ F., SENART S., *Le Guide des plantes qui soignent. La phytothérapie à l'épreuve de la science*, Éditions du Vidal, 2010
- GASSNER G. et coll., *Mikroskopische Untersuchung Pflanzlicher Lebensmittel*, Éditions Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1989
- GOEB P., PESONI D., *Huiles essentielles. Guide d'utilisation*, collection « Le médicament végétal », Éditions Ravintsara, Italie, 2010
- GOETZ P. (avec la collaboration de BUSSE C.), *La phytocosmétologie thérapeutique*, Éditions Springer Verlag, Paris, 2007
- GORENFLOT R., *Biologie végétale. Plantes supérieures*, 3^e édition, Masson, Paris, 1990
- GUIGNARD J.-L., *Botanique systématique moléculaire*, 12^e édition, collection « Abrégés », Masson, Liège, 2001
- GUIGNARD J.-L., préfacé par POTIER P., *Biochimie végétale*, 2^e édition, Masson, 2004
- HALLÉ F., LEUTAGHI P., *Aux origines des plantes*, tomes 1 et 2, Éditions Fayard, 2008
- HELLER R., ESNOULT R., LANCE C., *Physiologie végétale*, Tomes I et II, 6^e édition, Dunod, 1998 / 2000

- HOPKINS W. G., *Physiologie végétale*, 2^e édition, De Boeck, 2003
- PARIS R. R., MOYSE H., *Matière médicale*, 2^e édition, Masson, Paris, 1981
- PFAENDER H.-J., *Farbatlas der Drogenanalyse*, Éditions Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1991
- PHAM QUANG C., DONADIEU Y., *Le ginseng*, collection « Les thérapeutiques naturelles », Éditions maloine, Paris, 1981
- SCHNEIDER A., *La nouvelle pharmacie verte / Se soigner au naturel*, Les Éditions de l'Homme, Montréal (Québec), 2011
- WAGNER H., BLADT S., *Plant Drug Analysis*, Springer Verlag, 2e édition, Berlin, 1996

*** Ouvrages généraux concernant les médicaments, le droit et l'économie pharmaceutiques**

- BERESNIAK A., CROS-FRIEDMANN S., TABOULET F., *Comprendre la pharmacoéconomie*, John Libbey Eurotext, Drancy, 1996
- DAGOGNET F., *La raison et les remèdes*, Presses Universitaires de France, Paris, 1984
- *Dictionnaire des médicaments*, Éditions du Vidal, Issy-les-Moulineaux, 2010
- DOBRESCU D., *Pharmacologie homéopathique générale*, Éditions Similia, Sainte-Foy-lès-Lyon, 2011
- EVEN P., DEBRÉ B., *Guide des 4000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux*, Éditions Recherche Midi, La Rochelle, 2012
- HEITZ C., PABST J.-Y., RIVAL Y., VAN DAMME T., *Initiation à la connaissance du médicament*, collection « Lavoisier », Éditions médicales internationales, Paris / Cachan, 2010
- LAUDE A., TABUTEAU D. (sous la direction de), *Code européen de la santé*, collection Hygiéa, Éditions de Santé, Paris, 2009
- LE HIR A., *Pharmacie galénique / Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 8^e édition, collection « Abrégés », Masson, Liège, 2004
- PABST J.-Y., BERROD F., *Dictionnaire des principaux termes de droit pharmaceutique*, Éditions de Santé, Paris, 2012
- WEHRLE P., *Pharmacie galénique / Formulation et technologie pharmaceutique*, Éditions Maloine, 2007

*** Ouvrages généraux concernant l'histoire de la médecine et de la pharmacie**

- ANDRÉ J.-M., *La médecine à Rome*, Tallandier, Paris, 2006
- BONAÏ C., *Formation et pratique médicale en France et en Allemagne*, Presses Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, 2000
- BONAÏ C., RASMUSSEN A. (sous la direction de), *Histoire et médicament aux XIX^e et XX^e siècles*, Éditions Glyphe, Paris, 2005
- CHASTEL C., CENAC A., *Histoire de la médecine : introduction à l'épistémologie*, Ellipses, Paris, 1998
- DACHEZ R., *Histoire de la médecine, de l'Antiquité au XX^e siècle*, Tallandier, Paris, 2004
- GOUREVITCH D. et al., *Histoire de la médecine : leçons méthodologiques*, Ellipses-Marketing, Paris, 1995
- GRMEK M., FANTINI B. et al., *Histoire de la pensée médicale en Occident (traduction de Maria Laura Bardinnet Broso)*, Seuil, Paris, 1995
- GRMERK M., FANTINI B. et al., *Penser la médecine*, Fayard, Paris, 1995
- HALIOUA B., *Histoire de la médecine (préface du Pr. J-N. FABIANI)*, Masson, collection « Abrégés », Paris, 2004
- JOUANNA J., *Hippocrate*, Fayard, Paris, 1992
- MEYER P., *La révolution des médicaments : mythes et réalités*, Fayard, Paris, 1984
- SOURNIA J.-C., *Histoire de la médecine*, La Découverte, Paris, 1992

*** Recueils de textes juridiques nationaux**

- *Arzneimittelgesetz (AMG)*, Fassung vom 1. Januar 2011, 3. Auflage, 2011
- *Code de la Santé Publique*, 2011
- *Code de la Sécurité Sociale*, 2011
- DEUTSCH E., LIPPERT H.-D., *Kommentar zum Arzneimittelgesetz (AMG)*, 3e édition, Springer, 2010
- Lexis Nexis, 2011
- SCHWABE U., PAFFRATH D., *Arzneiverordnungs – Report 2011*, Springer Verlag, 2010

*** Règlements, directives, décisions et communications européennes**

- Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire pour les médicaments à usage vétérinaire
- Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire pour les médicaments à usage humain
- Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires
- Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire pour les médicaments à usage humain
- Communication 2008/584 finale de la Commission au Conseil et au Parlement européen concernant le rapport sur l'expérience acquise à la suite de l'application des dispositions du chapitre 2 bis de la directive 2001/83/CE, telle qu'elle a été modifiée par la directive 2004/24/CE, aux modalités particulières applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes (document reposant sur l'article 16 decies de la directive 2001/83/CE)

*** Ordonnances de l'Institut Suisse des Produits Thérapeutiques**

- Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 22 juin 2006 sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments sur annonce (OASMéd)
- Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 22 juin 2006 sur l'autorisation simplifiée des médicaments complémentaires et des phytomédicaments (OAMédcophy)

*** Notes explicatives éditées par le HMPC de l'EMA**

- Notes explicatives concernant la qualité

- *Reflexion paper on stability testing of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products*, novembre 2010
- *Questions and answers on quality of herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products*, novembre 2010
- *Reflection paper on level of purification of extracts to be considered as herbal preparations*, novembre 2008
- *Development of a guideline on preparation on herbal teas*, septembre 2008
- *Markers used for quantitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products*, juillet 2008
- *Declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products in the SPC*, octobre 2010
- *Quality of combination herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products*, novembre 2008
- *The use of fumigants*, octobre 2006
- *Good agricultural and collection practice for starting materials of herbal origin*, juillet 2005
- *Quality of herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products*, mars 2006
- *Test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products*, mars 2006

- Notes explicatives concernant la toxicologie

- *Reflection paper on ethanol content in herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products used in children, février 2010*
- *Selection of test materials for genotoxicity testing for traditional herbal medicinal products / herbal medicinal products, décembre 2009*
- *Assessment of genotoxicity of herbal substances / herbal preparations, décembre 2008*
- *Non-clinical documentation for herbal medicinal products in applications for marketing authorization (bibliographical and mixed applications) and in applications for simplified registration, septembre 2006*

- Notes explicatives concernant la clinique

- *Reflection paper on the adaptogenic concept, juin 2008*
- *Reflection paper on the risks associated with furocoumarins contained in preparations of Angelica archangelica L., octobre 2007*
- *Position paper on the risks associated with the use of herbal products containing Aristolochia species, octobre 2000*
- *Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole, novembre 2005*
- *Public statement on the use of herbal medicinal products containing pulegone and menthofurane, novembre 2005*
- *Clinical assessment of fixed combinations of herbal substances / herbal preparations, juillet 2006*
- *Assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of Community herbal monographs for well-established and of Community herbal monographs / entries to the Community list for traditional herbal medicinal products / substances / preparations, mars 2007*

*** Autres documents édités par l'EMA**

- *Hearing AESGP during May 2012 MLWP meeting report*, EMA/HMPC/466421/2012, 9 octobre 2012
- *Matching patients friendly therapeutic areas for browse search on herbal medicines for human use with TU indications to ATC therapeutic groups (level 2)*, EMA/568320/2009, 6 juin 2011
- *Report on "Action plan for herbal medicine 2010-2011"*, EMA/HMPC/45679/2012, 8 juin 2012

*** Documents édités par l’AFFSSAPS (actuellement ANSM)**

- DESMARES C. (direction de l’évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides), LAURENT A. et DELERME C. (département de l’ évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage), *Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles. Contribution pour l’évaluation de la sécurité des produits cosmétiques contenant des huiles essentielles*, AFSSAPS, mai 2008

*** Monographies officielles**

- BLUMENTHAL M., *The Complete German Commission E Monographs*, American Botanical Council, publié en collaboration avec Integrative Medicine Communications, Etats-Unis, 1998

- BLUMENTHAL M., GOLDBERG A., BRINCKMANN J., *Expanded Commission E Monographs*, American Botanical Council, publié en collaboration avec Integrative Medicine Communications, Etats-Unis, 2000

- *ESCOP Monographs on the Medicinal Uses of Plants Drugs*, ESCOP, United Kingdom, 1996, 1997, 1999

- *ESCOP Monographs / The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products*, 2e édition, ESCOP / Thieme, 2003

- *WHO monographs on selected medicinal plants*, volume 1, World Health Organization, Geneva, 1999

- *WHO monographs on selected medicinal plants*, volume 2, World Health Organisation, Geneva, 2003

*** Pharmacopées officielles (éditions en vigueur)**

- Pharmacopée Allemande (*Deutsches Arzneibuch / DAB*)
- Pharmacopée Britannique
- Pharmacopée Européenne
- Pharmacopée Française
- *Pharmacopa Helvetica*
- Pharmacopée Homéopathique Allemande (*Homöopatisches Arzneibuch / HAB*)

*** Thèses d'exercice**

- ASHKENAZI-RUBINSTEIN C., sous la direction du Prof. Annelise LOBSTEIN, *Contrôles qualité des produits de santé à base de plantes*, mémoire de diplôme d'État de docteur en pharmacie, Strasbourg, 2011

- LEURAIIS M.-C., sous la direction du Prof. Marie-Aleth LACAILLE-DUBOIS, *Le genre Vernonia : études botanique, chimique et pharmacologique*, mémoire de diplôme d'État de docteur en pharmacie, Dijon, 1991

*** Thèses de doctorat d'université**

- ALEXANDRE E., sous la direction du Prof. Daniel VION, *La régulation des dépenses pharmaceutiques en Europe*, Éditions de Santé, Condé sur Noireau, 2003
- AMARI A., sous la direction du Prof. Jean-Yves PABST, *Enjeux et démarche méthodologique de réglementation issus de la pharmacopée traditionnelle africaine : le cas de la Côte d'Ivoire*, Strasbourg, 2009
- HENIN Ch., sous la direction du Prof. Hélène GAUDEMET-TALLON, *Le médicament en droit communautaire*, Éditions de Santé, Condé sur Noireau, 1997
- KUAD P., sous la direction du Prof. Bernard SPIESS, *Etude des propriétés conformationnelles et acido-basiques de la norbadiolone A et de dérivés pulviniques : conséquences sur leurs propriétés complexantes de cations alcalins et alcalino-terreux*, Strasbourg, 2006

*** Articles de revue scientifique ou juridique**

- AMARI A., KABLAN B.-J., PABST J.-Y., « La législation pharmaceutique européenne comme contribution à la réglementation des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle africaine », in *Ethnopharmacologica* 42, 2008, pp. 20-28
- AMARI A., KABLAN B.-J., PABST J.-Y., « Mondialisation et protection des droits de propriété intellectuelle des détenteurs de savoirs en matière de pharmacopée traditionnelle africaine », in *Ethnopharmacologica* 42, 2008, pp. 29-35
- ASTIER A., « Préparations pharmaceutiques non enregistrées : un renouveau », in *Annales Pharmaceutiques Françaises*, n° 69, 2011, pp. 283-285
- AUDOUARD M., AULOIS-GRIOT M., « Des produits cosmétiques aux produits « frontières » / A la recherche d'un cadre juridique », in *Bulletin de l'Ordre National des Pharmaciens* 385, 2004, pp. 591-600
- CHAST F., « La médecine par les plantes ne peut être que scientifique », in *Annales Pharmaceutiques Françaises* n° 70, 2012, pp. 59-61
- COUTEAU C., COIFFARD L., « Qu'est-ce qu'un cosmétique ? Qu'appelle-t-on produits frontières ? », in *Bulletin de l'Ordre National des Pharmaciens*, 406, 2010, pp. 97-100
- DEGROOTE D., BENAICHE L., CAMPION M.-D., « Allégations santé et définition du médicament : quelle frontière ? », in *Bulletin de l'Ordre National des Pharmaciens*, 378, 2003, pp. 69-77
- JOANNY P. – A., « Phyto 85. Du pharmacien herboriste au phytotechnicien », in *Actualités pharmaceutiques*, n° 230, mars 1986, p. 5
- KEMPENICH R., « Le *Viscum album* en cancérologie », in *Cahiers de biothérapie*, n° 228, octobre 2011, pp. 40-45
- LOBSTEIN A., « Apports de la phytothérapie et de l'aromathérapie dans l'accompagnement du patient cancéreux », in *Cahiers de biothérapie*, n° 228, octobre 2011, pp. 20-29
- VLIETINCK A., PIETERS L., APERS S., « Legal requirements for the quality of herbal substances and herbal preparations for the manufacturing of herbal medicinal products in the European Union », in *Planta Med.* 75, 2009, pp. 683-688
- WENIGER B., « Evolutions réglementaires concernant les produits de santé et les compléments alimentaires à base de plantes », in *Ethnopharmacologica* 42, 2008, pp. 17-19

- « Les plantes médicinales dans l'arsenal thérapeutique contemporain », in *Le journal de l'Ordre national des pharmaciens*, n° 17, septembre 2012, p. 5
- « Plantes médicinales et médicaments à base de plantes », in *Le journal de l'Ordre national des pharmaciens*, n° 4, juin 2011, pp. 7-9
- « Proposition de loi / La création du diplôme d'herboriste », in *Journal de l'Ordre National des Pharmaciens*, n°7, octobre 2011, p. 7
- « Étiquetage des préparations magistrales : ce qui change », in *Journal de l'Ordre National des Pharmaciens*, n° 23, mars 2013, p. 11

*** Sites internet**

- <http://www.abc.herbalgram.org>
- <http://www.afipa.fr>
- <http://www.ameli.fr>
- <http://www.ansm.sante.fr>
- <http://www.arkopharma.fr>
- <http://www.bfarm.de>
- <http://www.boiron.fr>
- <http://www.coe.int>
- <http://www.ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex>
- <http://www.echamp.eu/regulation.html>
- <http://www.ema.europa.eu>
- <http://www.escop.com>
- <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/new.htm>
- <http://www.ex.ac.uk/phytonet/phytojournal/contents.htm>
- <http://www.fda.gov>
- <http://www.herbalgram.org/browse.php/defaulthome>
- <http://www.hma.eu/79.html>
- <http://www.koop-phyto.org>
- <http://www.legifrance.gouv.fr>
- <http://www.meddispar.fr>
- <http://www.mistel-therapie.de>
- <http://www.naturactive.fr>
- <http://www.smgp.ch>
- <http://www.vidal.fr>
- <http://www.weleda.ch>
- <http://www.weleda.de>
- <http://www.weleda.fr>
- <http://www.who.int/fr/index.html>

Résumé de la thèse en français

« LE MÉDICAMENT À BASE DE PLANTES EN EUROPE. STATUT, ENREGISTREMENT, CONTRÔLES. »

La phytothérapie consiste en l'utilisation thérapeutique de plantes ou de médicaments à base de plantes, sous forme de spécialités pharmaceutiques, de préparations (magistrales ou officinales) ou de produits officinaux divisés. On entend par médicament à base de plantes (MABP) « *tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association d'une ou de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes* ». Les médicaments de phytothérapie sont donc des médicaments à part entière et à ce titre, ils sont soumis aux mêmes exigences de qualité que celles requises pour tout autre médicament.

La directive 2004/24/CE modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, permet toutefois quelques assouplissements autorisant à fournir des données toxicologiques et cliniques purement bibliographiques, lorsque les conditions requises pour pouvoir bénéficier d'un tel "enregistrement de l'usage traditionnel" sont remplies. Quant aux médicaments dont l'usage médical est "bien établi", ils peuvent également faire l'objet d'une dispense d'essais cliniques, mais les données toxicologiques les concernant doivent néanmoins être fournies.

Cette législation européenne vise à garantir au patient la qualité, la sécurité et l'efficacité des remèdes qu'il consomme, à permettre le libre choix thérapeutique, la libre circulation des médicaments au sein de l'Union Européenne ainsi que la préservation des ressources naturelles végétales et le respect de la propriété intellectuelle des détenteurs de savoirs traditionnels.

Nous avons tout d'abord cherché à définir le médicament à base de plantes et à le différencier des plantes médicinales et des plantes pour tisanes vendues en l'état, des médicaments chimiques comportant un ou plusieurs principe(s) actif(s) d'origine végétale, des compléments alimentaires à base de plantes et des phytocosmétiques. Il nous a paru également indispensable de nous documenter sur les branches connexes de la phytothérapie que sont la gemmothérapie et l'aromathérapie, ainsi que sur la médecine anthroposophique – une médecine holistique qui recourt en partie à la phytothérapie. Concernant le statut législatif des différents médicaments à base de plantes existant, il nous a semblé essentiel de distinguer les spécialités pharmaceutiques des préparations magistrales ou officinales (dont certaines font l'objet d'interdiction) et des produits officinaux divisés. Nous avons aussi abordé la notion de phytoéquivalence à travers l'étude de plusieurs cas de médicaments de phytothérapie *principes* et de leurs génériques respectifs.

Puis dans un second temps nous nous sommes intéressée à la mise en place de la réglementation relative aux médicaments à base de plantes en Europe – réglementation qui a débuté avec les travaux conjoints de l'AFSSAPS en France et de la *Kommission E* du BfArM en Allemagne, avant de connaître une certaine harmonisation européenne grâce à l'ESCP et au Comité des médicaments à base de plantes (HMPC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Nous avons également effectué des recherches sur les travaux menés par l'Institut Suisse des Produits Thérapeutiques (ISPT) dans la Confédération Helvétique – État non membre de l'Union Européenne, où la phytothérapie occupe une place non négligeable, surtout depuis la votation de 2009 sur les médecines alternatives et complémentaires.

Nous avons par la suite recherché quelles sont les conditions de délivrance (avec ou sans prescription médicale ; en libre accès dans les officines voire en dehors des officines...) et de remboursement des médicaments de phytothérapie par les différents organismes nationaux d'assurance maladie.

Ensuite, nous avons étudié les textes régissant l'enregistrement ou l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à base de plantes en Europe, en particulier la directive 2004/24/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cette dernière directive – dérogatoire à la directive 2001/83/CE (transposée en droit français par l'ordonnance n° 2007-613 du 27 avril 2007 modifiant le Code de la Santé Publique et par le décret n° 2008-436 du 6 mai 2008 relatif à l'enregistrement simplifié des médicaments homéopathiques et des médicaments traditionnels à base de plantes) – vise à introduire une procédure simplifiée d'enregistrement pour les médicaments à base de plantes d'usage traditionnel, en s'inspirant de l'antécédent français de la procédure aménagée d'AMM. Cette procédure permet la mise sur le marché de médicaments d'usage traditionnel ne disposant pas d'une bibliographie scientifique suffisante pour démontrer leur usage bien établi mais dont l'ancienneté de l'usage – dûment attestée par des éléments bibliographiques ou des rapports d'experts – permet de juger de l'efficacité plausible.

Nous avons encore examiné les différentes « notes de guidance » éditées par le HMPC de l'EMA et concernant les aspects qualitatifs, toxicologiques et cliniques des enregistrements et AMM de médicaments de phytothérapie : *guidelines* relatifs à la notion de « plantes adaptogènes », aux tests de génotoxicité, à la teneur en éthanol dans les médicaments à base de plantes par exemple.

Nous avons alors cherché à cerner les objectifs de cette réglementation, qui demeure – en dépit de tous les aménagements introduits – contraignante pour les fabricants. Ces exigences législatives visent d'une part à promouvoir la santé publique, en réduisant les risques d'accidents thérapeutiques, ainsi qu'à permettre le libre choix thérapeutique pour le patient, et la libre circulation des médicaments à base de plantes au sein de l'Union Européenne, et d'autre part à préserver la pérennité des ressources végétales dans un souci de développement durable, et ce tout en respectant la propriété intellectuelle des pays sources de matières premières végétales et détenteurs de savoirs traditionnels. Nous avons ainsi approfondi la discussion concernant les avantages et les inconvénients de la nouvelle réglementation des médicaments traditionnels à base de plantes, en application de la directive 2004/24/CE modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

*** Protection de la santé publique et respect du libre choix thérapeutique**

A travers différents exemples de contentieux relatifs à la qualification éventuelle de médicaments de certains « produits frontière », nous avons tenté de démontrer les enjeux d'une telle qualification, qui est destinée à garantir au patient la sécurité, l'efficacité et la qualité du produit. Nous nous sommes appuyée pour ce faire sur les définitions du médicament par présentation et par fonction, ainsi que sur la règle dite « supplétoire ».

Nous avons également montré que la nouvelle réglementation permet le libre choix thérapeutique, en proposant des médicaments de phytothérapie dûment contrôlés.

*** Préservation des ressources naturelles et respect de la propriété intellectuelle**

Nous avons ainsi montré que l'étape de « filtrage » que constitue la demande d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament à base de plantes permet également de s'assurer que la plante utilisée dans la fabrication d'un remède est récoltée de façon à préserver durablement l'espèce à laquelle elle appartient et le biotope d'où elle provient.

Puis, nous avons évoqué les conférences de Buenos Aires (1996) et de La Haye (2000) qui ont traité essentiellement de la question du « *partage juste et équitable des avantages découlant de l'exploitation des ressources génétiques* ».

*** Une législation à double tranchant ?**

Nous nous sommes également intéressés aux différents points de vue – parfois très critiques – exprimés suite à l'entrée en vigueur de la directive 2004/24/CE, afin de mieux comprendre les critiques formulées par ses opposants et d'y apporter une réponse.

- Critiques formulées à l'égard des critères permettant l'enregistrement de l'usage traditionnel

Nous avons ainsi évoqué successivement les difficultés à recueillir les preuves de l'usage traditionnel, le problème de l'indépendance des experts du Comité des Médicaments à base de plantes, la situation des produits qui n'auraient pas obtenu l'enregistrement requis, le cas des plantes étrangères à l'Union Européenne (issues des médecines traditionnelles chinoise ou ayurvédique par exemple) ainsi que la question de l'évaluation systématique de la génotoxicité.

- Critiques formulées à l'égard des aspects économiques de l'enregistrement de l'usage traditionnel

Nous avons mentionné les difficultés financières que peut entraîner pour de petites entreprises pharmaceutiques la nécessité de se mettre en conformité avec la nouvelle législation, tout en précisant cependant que les monographies communautaires établies par le HMPC et la liste de substances, préparations et combinaisons végétales destinées à être utilisées comme médicaments traditionnels à base de plantes facilitent l'enregistrement de certains médicaments et contribuent à diminuer les coûts de mise en conformité avec les exigences de la procédure simplifiée.

Nous avons également ajouté des données socio-économiques (statistiques) relatives à l'utilisation des médicaments à base de plantes en Europe et dans le monde, en nous appuyant sur des rapports de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ainsi que des données chiffrées concernant les quantités d'enregistrements dits « de l'usage traditionnel » octroyés et d'AMM obtenues par procédure allégée au titre de l' « usage médical bien établi » pour des médicaments à base de plantes en Europe.

Nous avons enfin traité la question des contrôles pratiqués tant sur la drogue végétale utilisée (plante entière ou partie de plante) que sur la préparation à base de plantes (extrait, teinture...) et sur le médicament à base de plantes (produit fini) : nécessité d'effectuer ces contrôles, normes utilisées et nature des contrôles (botaniques, chimiques, microbiologiques...), sans oublier la question de la pharmacovigilance (en l'occurrence la « phytovigilance ») – forme de surveillance post-AMM des effets secondaires et des interactions médicamenteuses dont l'importance est croissante actuellement.

Force fut ainsi de constater que le médicament à base de plantes est un médicament à part entière, soumis à une législation très stricte malgré quelques aménagements visant à prendre en compte l'usage traditionnel ou l'usage médical bien établi de certains médicaments anciens, et qu'il fait l'objet de contrôles de qualité aussi exigeants que ceux préconisés pour les médicaments dont les principes actifs sont d'origine chimique ou biotechnologique, ce qui justifie pleinement sa place dans le monopole pharmaceutique.

En conclusion, la législation européenne existante, qui est largement inspirée des législations française et allemande antérieures, pourrait servir de modèle à des pays d'autres continents, en particulier les pays africains qui recourent massivement à la pharmacopée traditionnelle sans disposer des outils législatifs qui seraient nécessaires pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité de leurs remèdes traditionnels, ainsi que la durabilité des ressources naturelles.

Résumé de la thèse en anglais

« HERBAL MEDICINAL PRODUCTS IN EUROPE : STATUS, REGISTRATION, CONTROLS »

Herbal medicine consists in therapeutical use of plants or herbal medicinal products, in the form of patent medicines, magistral or pharmaceutical preparations or divided pharmaceutical products. It is meant by herbal medicinal product “*any medicine the active substances of which are exclusively one or several herbal preparations or an association of one or several herbal substances or herbal preparations*”. Herbal medicine are therefore full medicines and as such, they are submitted to the same quality requirements than those required for any other medicine.

The directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, the directive 2001/83/EC on the Community code relative to medicinal products for human use, however permits some relaxings allowing to supply purely bibliographical toxicological and clinical data when the conditions required to be able to enjoy such a “*traditional use registration*” are fulfilled. As regards herbal medicines the medicinal use of which have been proved as “*well-established*”, they are able to enjoy an exemption of clinical studies too, but toxicological data concerning these ones should nevertheless be produced.

This European legislation aims to guarantee for the patient quality, safety and efficacy of the remedies he consumes, to permit free therapeutic choice and free movement of herbal medicines within the European Union, as well as preservation of natural vegetal resources and respect of intellectual property of the traditional knowledges holders.

In a first time we tried to define herbal medicinal product and to distinguish it from medicinal plants, from plants for herbal teas which are sold as they are, from chemical medicines comprising one or several active substances from vegetal origin, from herbal dietary supplements and from “*phytocosmetics*”. It also appeared essential to us to gather information about related branches of herbal medicine such as gemmotherapy (use of macerates of buds into glycerin), aromatherapy (use of essential oils) and anthroposophical medicine (a holistic medicine which partially resorts to homeopathy and phytotherapy). Concerning the legislative status of different herbal medicinal products existing, it seemed essential to us to distinguish patent medicine from magistral or pharmaceutical preparations (some of these ones having been forbidden in France) and from divided pharmaceutical products. We also broached the notion of phytoequivalence through the study of several cases of herbal medicinal products *principes* and of their respective generics.

Then, in a second time, we took an interest in the setting up of the herbal medicinal products legislation in Europe – legislation which started with the joint works of the AFSSAPS (= *Association Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*, nowadays called ANSM = *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*) in France and of the Kommission E of the BfArM (= *Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte*) in Germany, before experiencing a certain European harmonisation thanks to the works of the ESCOP (= *European Scientific Cooperation On Phytotherapy*) and of the HMPC (= *Herbal Medicinal Products Comitee*) which belongs to the EMA (= *European Medicines Agency*).

We also carried out research into the works led by the ISPT (=Institut Suisse des Produits Thérapeutiques) in the Helvetic Confederation – state which is not member of the European Union, but where herbal medicines hold a significant place, especially since the voting of June 2009 on complementary and alternative medicines. Then we attempted to know what were the delivery conditions (with or without medical prescription; in free access in the drugstores indeed even outside of the drugstores...) and the back paying conditions of herbal medicines by different national health insurance organisms.

Afterwards we examined the laws governing registration or marketing authorization of herbal medicines in Europe, particularly the directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, the directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. This last directive – dispensatory to the directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (translated into french law by the edict n° 2007-613 of 27 April 2007 amending the Public Health Code and by the decree n° 2008-436 of 6 May 2008 relative to simplified registration procedure of homeopathic medicines and traditional herbal medicines) – aims to introduce a simplified registration procedure for traditional herbal medicines, and is inspired by the French model of the previous adjusted procedure of marketing authorization. This procedure allows marketing of traditional medicines which don't have at their disposal a sufficient scientific bibliography in order to prove their well-established use, but the long-standing use of which – duly attested by bibliographical elements or by expert's reports – allows to judge of their plausible efficacy.

We also studied the different guidelines published by the HMPC of the EMA which concern qualitative, toxicological and clinical aspects of registration or marketing authorization of herbal medicines: for instance, guidelines relative to adaptogenic plantes, to genotoxicity testing, to ethanol level in herbal medicines...

Next we tried to define the purposes of this legislation, which remains – in spite of all the introduced adjustments – constraining for manufacturers. This legislative requirements aim not only to promote public health by reducing therapeutic accident risks, but also to permit free therapeutic choice for the patients as well as free movement of herbal medicines within the European Union, and also to preserve natural vegetal resources for the sake of sustainable development, as well as for the respect of intellectual property of the states sources of vegetal raw material. We get deeper into the discussion concerning the advantages and disadvantages of the new traditional herbal medicines legislation, in application of the directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, the directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.

*** Protection of public health and respect of free therapeutic choice**

Through different cases of litigation relative to the possible qualification as medicines of certain “border products”, we tried to demonstrate the stakes in such a qualification, which is intended to guarantee for the patient safety, efficacy and quality of the product. We also leant on the definition of “*medicine by presentation*” and “*medicine by function*” and on the so-called “*suppletory rule*”. We also showed that the new legislation promotes free therapeutic choice by allowing duly well-controlled herbal medicines.

*** Preservation of natural resources and respect of intellectual property**

Thus we proved that the “screening” step, which represents the marketing authorization asking for a herbal medicine, also permits to make sure that the plant used in the manufacturing of a remedy is harvested in a way which preserves on a long-term basis the species it belongs to and the biotope where it comes from.

Then we evoked the conferences of Buenos Aires (1996) and La Haye (2000), which essentially dealt with the question of the “*fair and equitable sharing out of the advantages following from the exploiting of genetic resources*”.

*** A double-edged legislation?**

We also were interested in the different points of view – sometimes very critical – expressed following the coming into force of the directive 2004/24/EC, in order to better understand the censorious appreciations formulated by its opponents and to bring it an answer.

- Critics of the traditional use registration requirements

Thus we successively evoked the difficulties in gathering the proves of traditional use (30 years of use), the problem of the independence of the HMPC experts, the situation of the products which would not have obtained their registration, the case of the plants foreign to European Union (for instance the plants coming from traditional Chinese or Ayurvedic medicines), as well as the question of systematic evaluation of genotoxicity.

- Critics of the economic aspects of traditional use registration

We mentioned financial difficulties which can bring about for small pharmaceutical manufactories the necessity to be in accordance with the new legislation, by specifying at the same time nevertheless that the communautary monographs established by the HMPC and the list of vegetal substances, herbal preparations and herbal combinations destined to be used as traditional herbal medicines, make easier the registration of certain herbal medicines and contribute therefore to reduce the costs of conforming with the requirements of the simplified registration procedure.

We also added socio-economic data relative to the use of herbal medicines in Europe and in the world, by leaning on reports published by the WHO (World Health Organization), as well as on statistics concerning the numbers of “traditional use” registration and “well-established use” marketing authorizations of herbal medicines obtained in different member states of the European Union.

We finally treated the question of the controls performed as well on the vegetal drug used (whole plant or part of plant) as on the herbal preparation (extract, tincture...) and on the herbal medicine (finished product): necessity of carrying out these controls, standards used and nature of the controls (botanical, chemical, microbiological...), without forgetting the question of pharmacovigilance (in this instance, “phytovigilance”) – a form of post-marketing authorization monitoring of side effects and medicines interactions observed with herbal medicines use, the importance of which is currently growing.

Through this Ph. D. work, we noticed that herbal medicine is a full medicine, submitted to a very strict legislation, in spite of some adjustments destined to take into account the “traditional use” or “well-established use” of certain ancient medicines, and that its quality controls are as severe as these required for chemical or biotechnological medicines, which fully justifies its place inside the pharmaceutical monopoly.

In conclusion, the existing European legislation, which is widely inspired by the previous French and German legislations, could be a model to countries from other continents, especially the African countries, that in massive majority resort to traditional pharmacopoeia without having on their disposal the legislative tools necessary to guarantee quality, safety and efficacy of their traditional remedies, as well as sustainability of natural resources.

Fiche signalétique

LEHMANN Hélène

Née le 15/03/1985 à Strasbourg

<p align="center">LE MÉDICAMENT À BASE DE PLANTES EN EUROPE. STATUT, ENREGISTREMENT, CONTRÔLES.</p>
--

RÉSUMÉ

La phytothérapie consiste en l'utilisation thérapeutique de plantes ou de médicaments à base de plantes, sous forme de spécialités pharmaceutiques, de préparations (magistrales ou officinales) ou de produits officinaux divisés.

On entend par médicament à base de plantes (MABP) « *tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association d'une ou de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes* ». Les médicaments de phytothérapie sont donc des médicaments à part entière et à ce titre, ils sont soumis aux mêmes exigences de qualité que celles requises pour tout autre médicament.

La directive 2004/24/CE modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, permet toutefois quelques assouplissements autorisant à fournir des données toxicologiques et cliniques purement bibliographiques, lorsque les conditions requises pour pouvoir bénéficier d'un tel "enregistrement de l'usage traditionnel" sont remplies. Quant aux médicaments dont l'usage médical est "bien établi", ils peuvent également faire l'objet d'une dispense d'essais cliniques, mais les données toxicologiques les concernant doivent néanmoins être fournies.

Cette législation européenne vise à garantir au patient la qualité, la sécurité et l'efficacité des remèdes qu'il consomme, à permettre le libre choix thérapeutique, la libre circulation des médicaments au sein de l'Union Européenne ainsi que la préservation des ressources naturelles végétales et le respect de la propriété intellectuelle des détenteurs de savoirs traditionnels et pourrait inspirer d'autres pays du monde qui ne disposent pas à ce jour des outils législatifs nécessaires à la réglementation de leurs remèdes traditionnels, en particulier les pays africains.

Mots-clés

**PHYTOTHÉRAPIE / ENREGISTREMENT PAR PROCÉDURE SIMPLIFIÉE /
AMM / DROGUE VÉGÉTALE / PRÉPARATION À BASE DE PLANTE /
MÉDICAMENT À BASE DE PLANTES / RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE /
USAGE TRADITIONNEL / USAGE MÉDICAL BIEN ÉTABLI**

Noms des Directeurs de thèse :

**Monsieur le Professeur Jean-Yves PABST /
Madame le Professeur Christiane HEITZ**