

Pr. Monique TITS

ULg/Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix, Belgique

Depuis toujours l'homme a eu recours aux plantes pour se soigner. Les sciences botanique, pharmaceutique et médicale ont été confondues pendant des millénaires...

Les plantes médicinales sont à la fois la mémoire des anciennes traditions thérapeutiques et une source importante pour de nouveaux médicaments.

Depuis environ 2 siècles, de nombreuses substances, en majorité alcaloïdiques (activité marquée et extraction aisée par un solvant organique), ont été isolées (atropine, morphine, quinine, cocaïne...).

L'évolution très importante des technologies (robotisation, criblage à haut débit, techniques de séparation, d'analyse et tests pharmacologiques...) permet la découverte de structures de plus en plus complexes qui complètent et dépassent l'imagination des concepteurs de médicaments. Parmi les produits récents, citons: le paclitaxel, l'irinotécan, l'artémisine et ses dérivés...

À côté de cette médecine classique, allopathique, utilisant des substances pures se maintient dans beaucoup de pays en voie de développement une médecine traditionnelle à base de plantes qui aide les populations à satisfaire la majorité de leurs besoins en matière de soins de santé. Par ailleurs, dans le domaine de la santé on ne parle plus uniquement de "maladie", mais de prévention, de bien-être, de longévité, et à cette fin de nombreux produits d'origine naturelle sont commercialisés et souvent utilisés en auto-médication (des exemples seront présentés lors de la conférence).

Cette double tendance explique le regain d'intérêt pour la phytothérapie dans la thérapeutique moderne d'autant plus que malgré toutes les avancées technologiques, il est parfois difficile d'isoler voire d'identifier les principes actifs de certaines plantes. En effet, en fractionnant l'extrait, on perd une partie de l'activité, les différents composés de la plante agissant en synergie.

Dans d'autres cas, le processus de séparation et d'isolement des principes actifs est tellement coûteux que cela n'apporte aucun bénéfice par rapport à un **extrait bien standardisé**.

Il est donc très important de bien contrôler la qualité des préparations phytothérapeutiques afin d'assurer leur qualité et donc leur efficacité et la sécurité d'emploi.

Depuis quelques années, l'Europe publie des directives (guidelines) afin d'harmoniser le marché des produits à base de plantes.

Déjà en 1975, la Directive 75/318/CEE du Conseil des Communautés rendait obligatoire les **monographies de la Pharmacopée Européenne** dans la constitution des dossiers d'enregistrement des médicaments à usage humain y compris les médicaments à base de plantes.

En 1994, il y eut la création du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) dont fait partie le laboratoire de Pharmacognosie de l'ULg et en 1996, celle de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM). Une nouvelle Directive 2001/83/CE a codifié et remplacé l'ensemble des directives publiées précédemment

en conservant le caractère obligatoire des monographies de la Pharmacopée Européenne dans la constitution des dossiers d'enregistrement des médicaments. Cette même directive spécifie qu'aucun médicament ne peut être mis sur le marché européen s'il n'est pas accompagné d'un dossier complet établi suivant des prescriptions harmonisées (CTD, Common Technical Document). Ce dossier doit présenter le résultat des **essais et preuves de qualité, d'efficacité et de sécurité**. Cependant des dérogations sont possibles pour des anciens médicaments pour lesquels il n'est pas nécessaire de fournir les résultats d'essais précliniques et cliniques s'il est démontré, au moyen d'une **bibliographie scientifique détaillée**, qu'il présente une efficacité reconnue et un niveau de sécurité acceptable c'est à dire que le produit est **d'un usage médical bien établi**. Malheureusement, pour de nombreux médicaments à base de plantes, une littérature scientifique publiée suffisante n'est pas disponible et ce malgré leur longue tradition. Dans ce cas, un usage médical bien établi ne peut être démontré !

C'est pour cette raison qu'une nouvelle Directive 2004/24/CE fut établie afin d'**harmoniser le marché européen des médicaments traditionnels à base de plantes**. Cette directive prévoit donc pour certaines plantes une procédure spéciale d'enregistrement simplifié et de mise sur le marché dénommée "**enregistrement de l'usage traditionnel**". Pour la mise en place de cette directive, l'EMA (Agence européenne des médicaments) a créé un comité des médicaments à base de plantes **Herbal Medicinal Products Committee/HMPC**. Celui-ci rédige des monographies de plantes en s'appuyant sur la tradition des différents pays ainsi que sur des monographies publiées par l'ESCOP et l'OMS. Cinquante monographies sont déjà publiées et une vingtaine d'autres sont en préparation. Elles sont toutes facilement accessibles sur le site de l'EMA.

Il y a donc actuellement différentes possibilités de mise sur le marché pour les produits à base de plantes. On trouve non seulement des **médicaments** ayant des statuts différents, mais également des **compléments alimentaires** à base de plantes sous des formes prédosées identiques à celles des médicaments.

La Directive 2002/46/CE concerne les **Compléments alimentaires** et les définit de la façon suivante: *ils sont utilisés dans le but de compléter le régime alimentaire normal et constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés... leur dosage doit être inférieur au seuil pharmacologique.*

Quant au **médicament**, il est défini comme *toute substance ou composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies ou toute substance pouvant être administrée en vue de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.*

Bien que ces définitions soient bien distinctes, sous une même dénomination de plante, on trouve des contenus très différents !

Nous allons tenter de résumer les différentes caractéristiques de ces spécialités phytothérapeutiques.

**Médicament à usage bien établi** : préparation à base de plantes ayant reçu l'**autorisation de mise sur le marché** à condition d'être utilisé dans la pratique médicale depuis au moins **10 ans**.

Le **dossier analytique** doit être conforme aux directives européennes et aux monographies de la Pharmacopée européenne.

Pour la **sécurité et l'efficacité**, les résultats des essais précliniques et cliniques sont remplacés par une **documentation bibliographique scientifique** appropriée

- **Médicament à usage traditionnel** : préparation à base de plantes pouvant être enregistrée à condition de prouver un **usage traditionnel depuis au moins 30 ans** dont 15 ans en Europe.

Le **dossier analytique** doit être conforme aux directives européennes et aux monographies de la Pharmacopée européenne.

L'**innocuité** du médicament est démontrée dans des conditions d'emploi bien spécifiques (forme, dosage, posologie doivent être très précis) et doit être établie par un **rapport d'expert**. L'**efficacité** est plausible du fait de l'**ancienneté** de l'usage et de l'expérience.

- **Complément alimentaire** (si possible notifié) : ces préparations à base de plantes sont très diverses, tout dépend de la firme qui les commercialise. Normalement, il devrait être moins dosé que les médicaments, mais il n'y a pas encore de règle européenne uniforme.

La plupart du temps, le dossier analytique est très mince. Vu ce manque de standardisation, quelle **posologie** renseigner si on ne connaît pas la **concentration** des substances dans la forme utilisée ? L'**efficacité** n'est donc pas garantie. Par ailleurs, des falsifications, des contaminations des dégradations ne pourront pas être décelées. La **sécurité** n'est donc pas non plus assurée.

Il reste encore un autre point à discuter : **la forme d'utilisation**. Actuellement, qu'il s'agisse de médicaments ou de compléments alimentaires, ce sont de plus en plus des **formes prédosées** qui sont commercialisées. Différentes formes et notamment les formes sèches peuvent *a priori* paraître identiques pour le profane. Il est en effet très difficile de distinguer sans analyse une gélule renfermant une **poudre de plante pulvérisée**, d'une gélule de même calibre renfermant un **extrait sec**. Or la composition peut être bien différente et ce même au niveau des extraits secs Ph.Eur. qui apparaissent de plus en plus sophistiqués. En effet, on trouve maintenant des extraits purifiés particulièrement enrichis en certaines substances (exp. : extrait purifié de *Ginkgo biloba*). Enfin, concernant les extraits classiques Ph.Eur, on constate qu'il y a parfois une différence importante dans le pourcentage de principes actifs ou traceurs et ce afin de satisfaire les différents industriels produisant ces extraits... Prenons comme exemple l'écorce de *Rhamnus frangula* dont on dose les dérivés hydroxyanthracéniques ; les normes Ph.Eur. sont de min **7,0%** pour la poudre d'écorce et entre **15,0 % et 30,0 %** pour l'extrait sec. Dès lors, on comprend que l'**étiquetage** est important. On peut y lire le **pourcentage exact** des principes actifs ou traceurs, le solvant d'extraction utilisé ainsi que le **DER** (Drug Extract Ratio) c'est-à-dire le rapport entre la quantité de drogue mise en œuvre et la quantité d'extrait natif obtenu.

### Conclusion

Bien que le monde de la phytothérapie se développe de plus en plus au niveau européen et mondial, les garanties de **qualité, d'efficacité, de sécurité, de stabilité et de reproductibilité** ne sont toujours pas assurées pour certains compléments alimentaires car il y a un manque de contrôle avant leur mise sur le marché par rapport aux diverses procédures qui régissent la vente des médicaments. De plus, une **vision globale fait défaut** quant aux **interactions indésirables** et parfois graves en cas de prise simultanée d'autres produits (médicaments...) et quant aux risques encourus notamment en cas de grossesse. La **pharmacovigilance** exercée dans le domaine des médicaments devrait être étendue aux compléments alimentaires.

Qu'il s'agisse d'un médicament ou d'un complément alimentaire, toute préparation de phytothérapie doit pouvoir être contrôlée selon un canevas bien déterminé permettant l'identification de la plante, des principes actifs ou traceurs ainsi que leur dosage. Il faut donc veiller à ce que la firme qui commercialise le produit soit une firme sérieuse, ayant une

approche scientifique et mettant à la disposition des acteurs de santé les différentes données leur permettant de vérifier la fiabilité de la préparation.

### Quelques références

- **ES COP** (**E**uropean **S**cientific **C**ooperative **O**n **P**hytotherapy) Monographs, 2e Edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003 and 2009
- **HMPC** (**H**erbal **M**edicinal **P**roducts **C**ommitte)  
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/hmpc/hmpcmonographs.htm>  
**OMS** (**O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté): Vol. 1, 2, 3 and 4  
<http://www.who.int/medicines/library/trm/medicinalplants/monographs>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>  
<http://www.sciencedirect.com/>  
 Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, **Jean Bruneton** 4<sup>ème</sup> éd. TEC et DOC 2009
- Plantes thérapeutiques, tradition, pratique officinale, science et thérapeutique, **Wichtl M., Anton R.** Ed. Tec et Doc- EM Inter, Paris 2003
- Herbal Medicines: A guide for healthcare professionals **Barnes J., Anderson L.A. and Phillipson J.D.** Second Ed. Pharmaceutical Press 2002