

MATIÈRE PREMIÈRE

« PLANTES »

M2 Sciences du médicament et produits de santé

Claire VIGOR
Pr. **PHARMACOGNOSIE**
UFR Pharmacie

claire.vigor@umontpellier.fr

Objectifs de l'enseignement...

- La place des drogues végétales dans l'arsenal thérapeutique, ce qu'elles représentent (définitions)
- Etude des différents thèmes abordés dans une monographie de drogue végétale

➔ Le contrôle : botanique, chimique...

- ✓ Pour l'approvisionnement
 - ✓ Pour valider le lot
 - ✓ Pour délivrer...
- Une vision concrète de ce qu'est une monographie de drogue végétale :
Ex: **Feuille de Belladone**

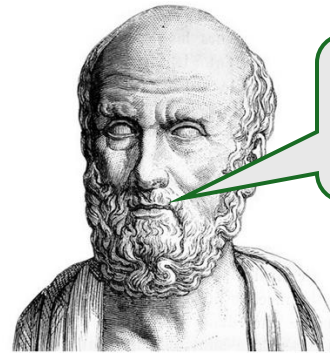
Introduction

PHARMACOGNOSIE du grec **pharmacon** pour remède/poison et **gnosis** pour connaissance
→ **Etude des substances naturelles à intérêt médical**

De tout temps, l'usage des plantes est lié à la santé...

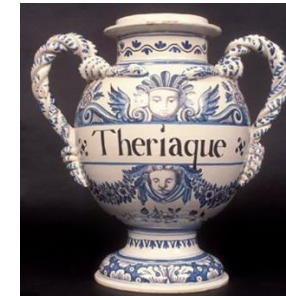


Aloe vera Mill.
Egypte ancienne



Hippocrate
V^e siècle avant JC

Que ton
alimentation soit
ta première
médecine



Opium Galien
II^e siècle



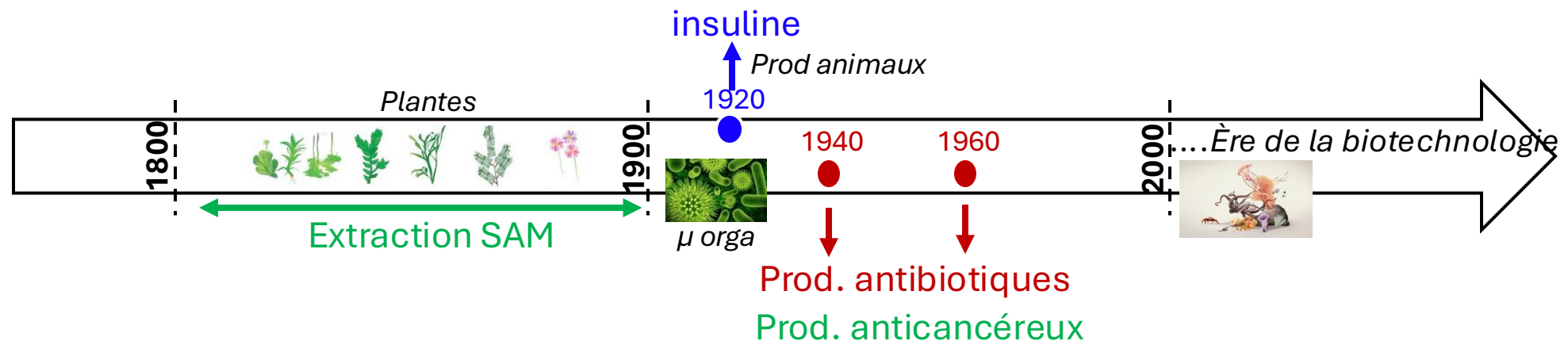
Apothicaire-épiciier
XIII^e siècle

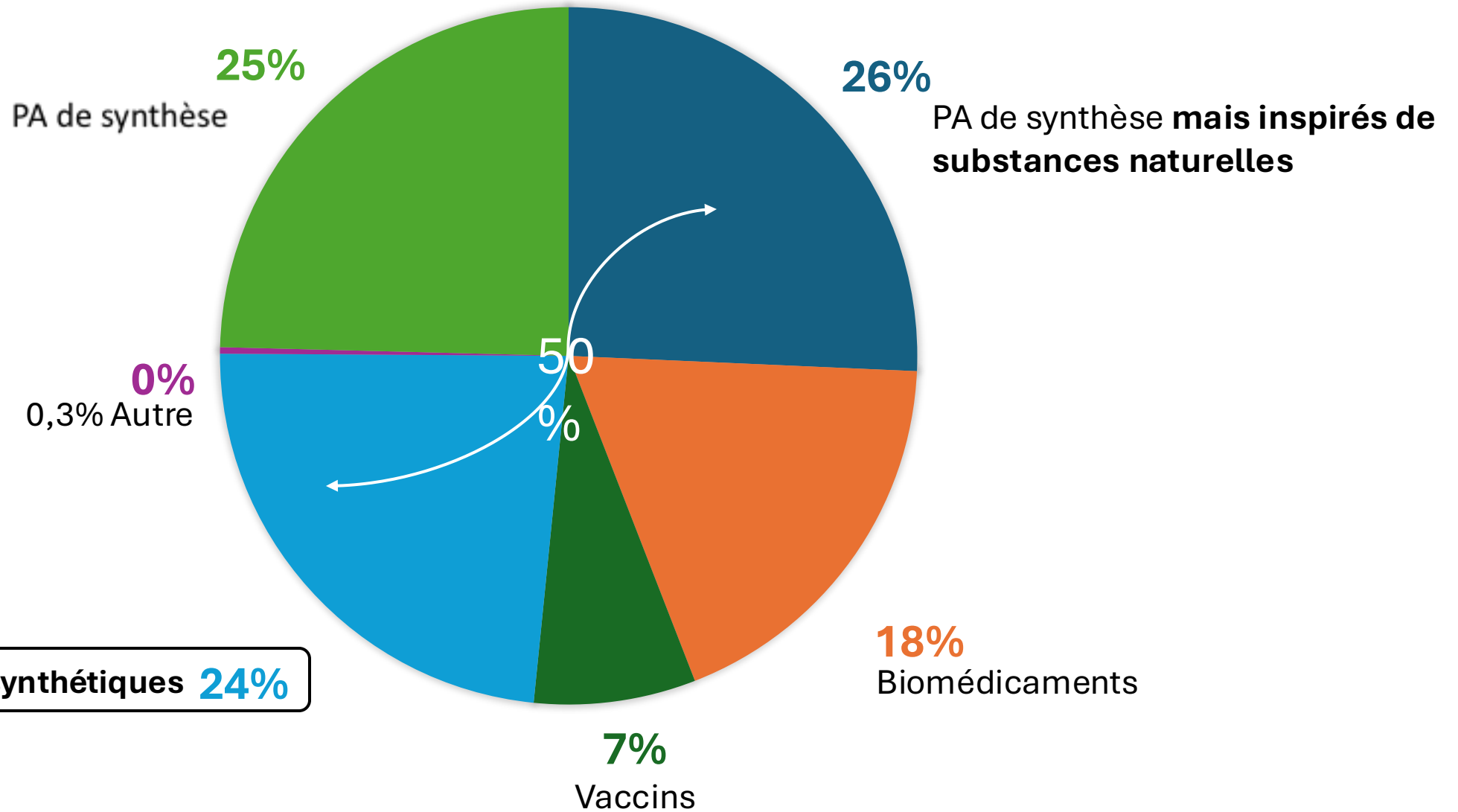
-400 JC

PÉRIODE EMPIRIQUE

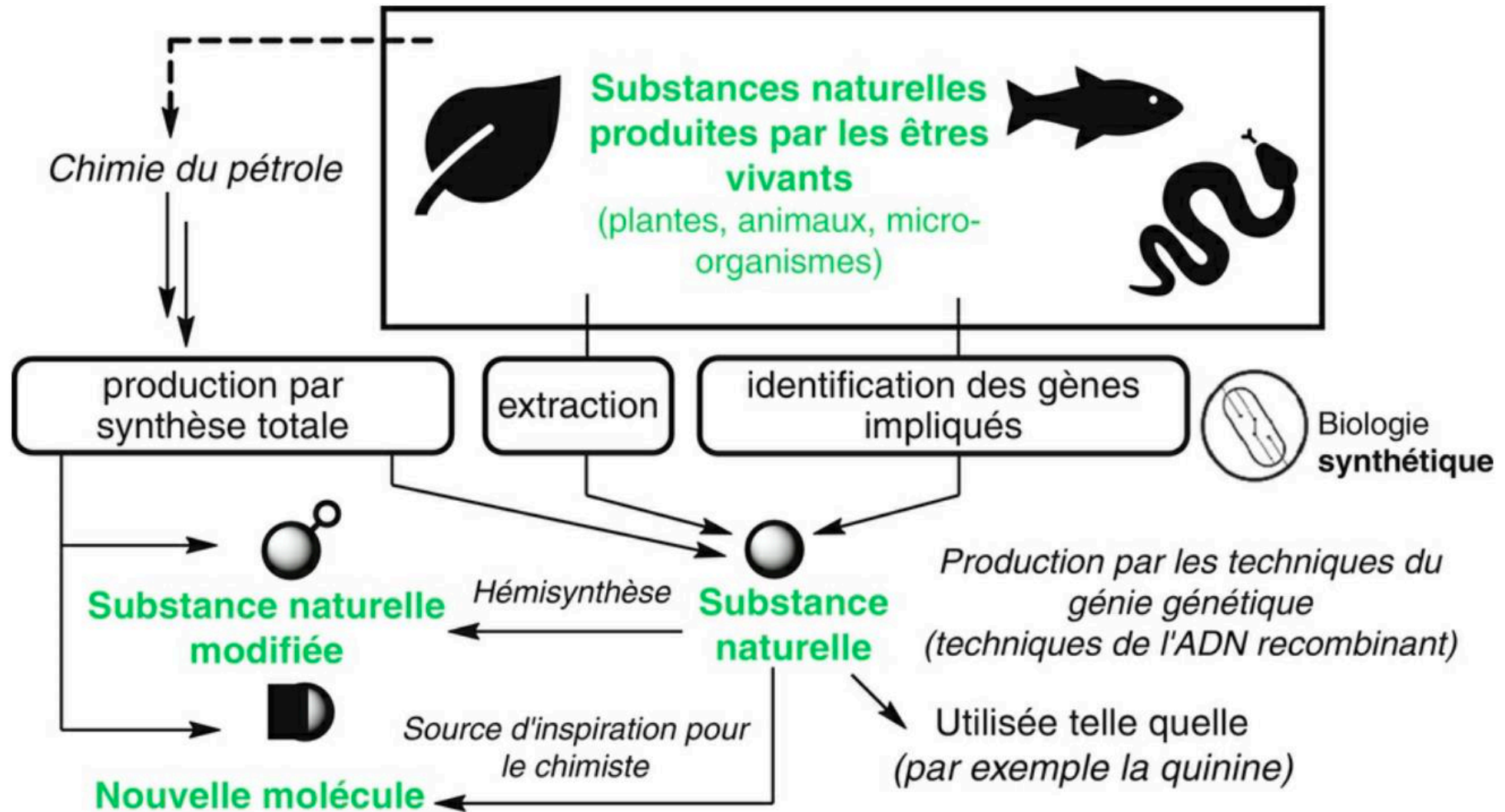
1800

PÉRIODE SCIENTIFIQUE

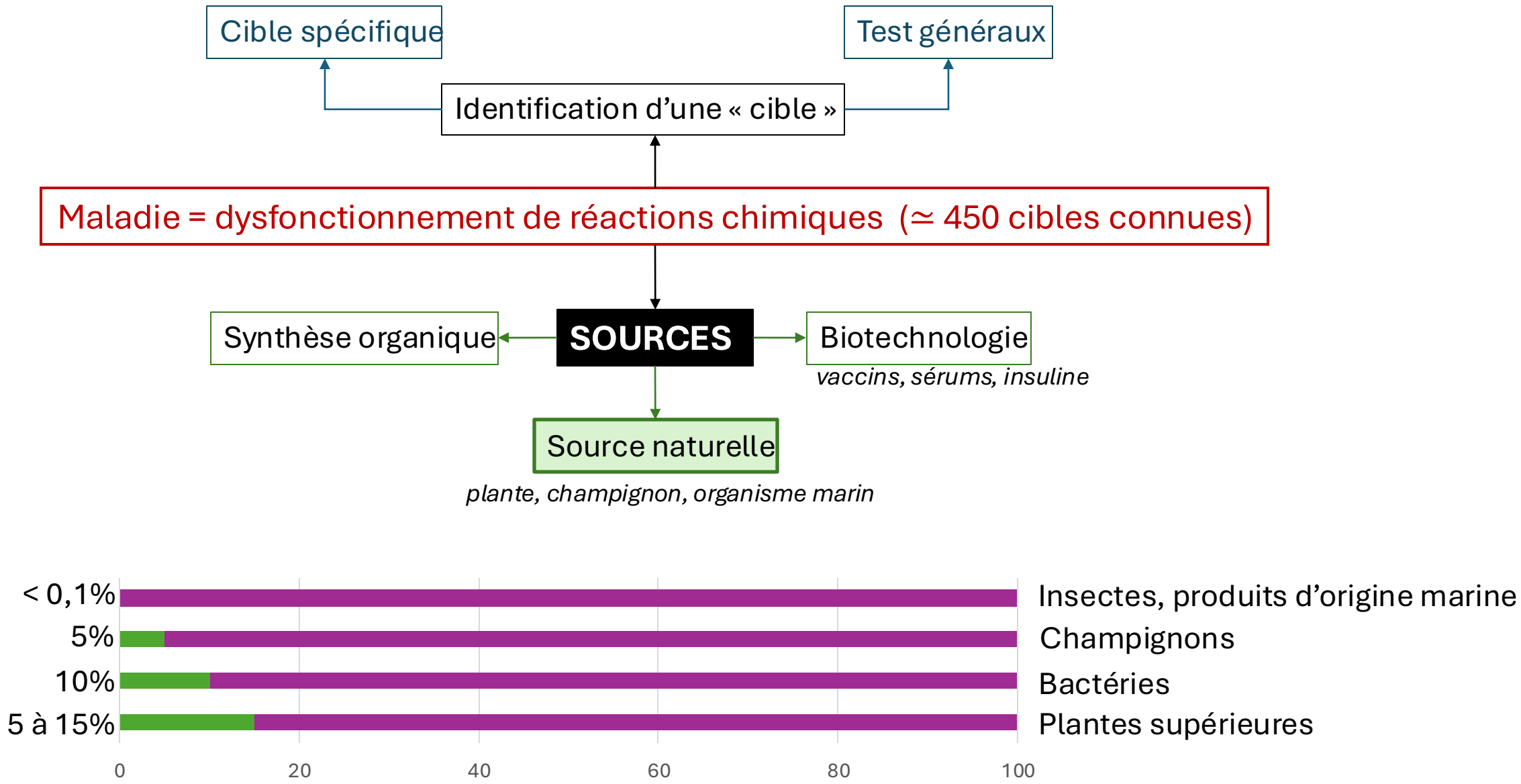




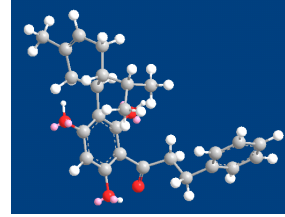
! PA naturels et hémisynthétiques 24%



Stratégies générales de découverte de médicament ...



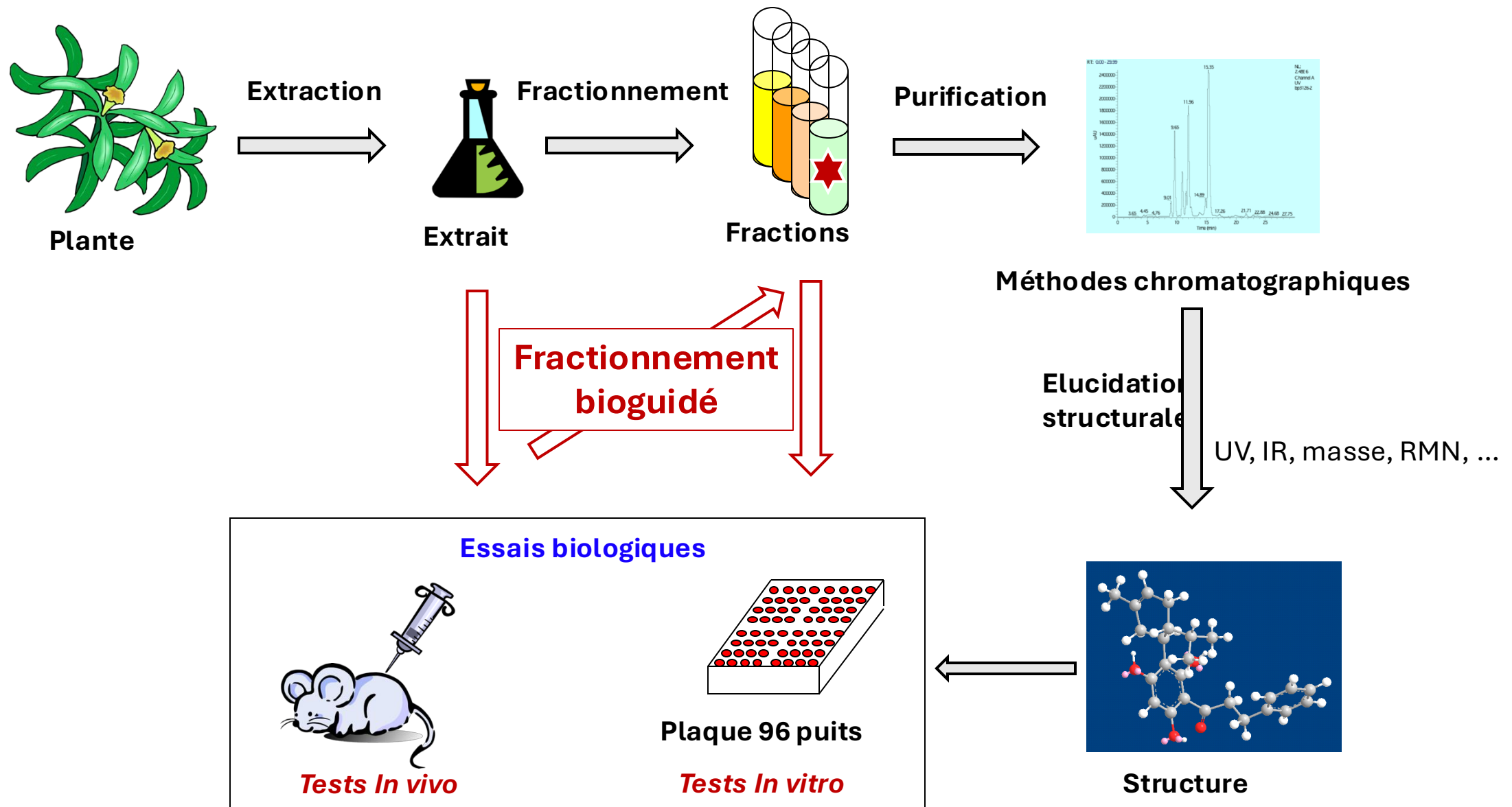
De la plante au médicament : méthodologie



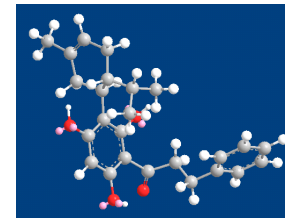
**Connaissances
ethnobotaniques/ethnopharmacologiques
chimiotaxonomique**



Fractionnement bioguidé



De la plante au médicament : méthodologie



« Pharmacognosie inversée »

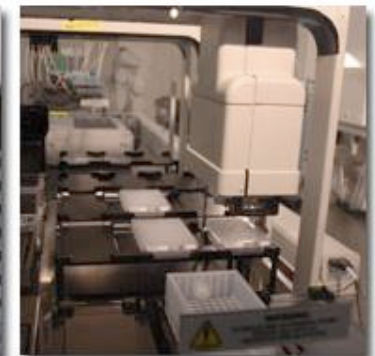


Criblage systématique

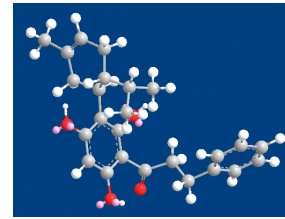
Screening Haut Débit

**Connaissances
ethnobotaniques/ethnopharmacologiques
chimiotaxonomique**

Fractionnement bioguidé



De la plante au médicament : méthodologie



« Pharmacognosie inversée »



Criblage systématique

Screening Haut Débit

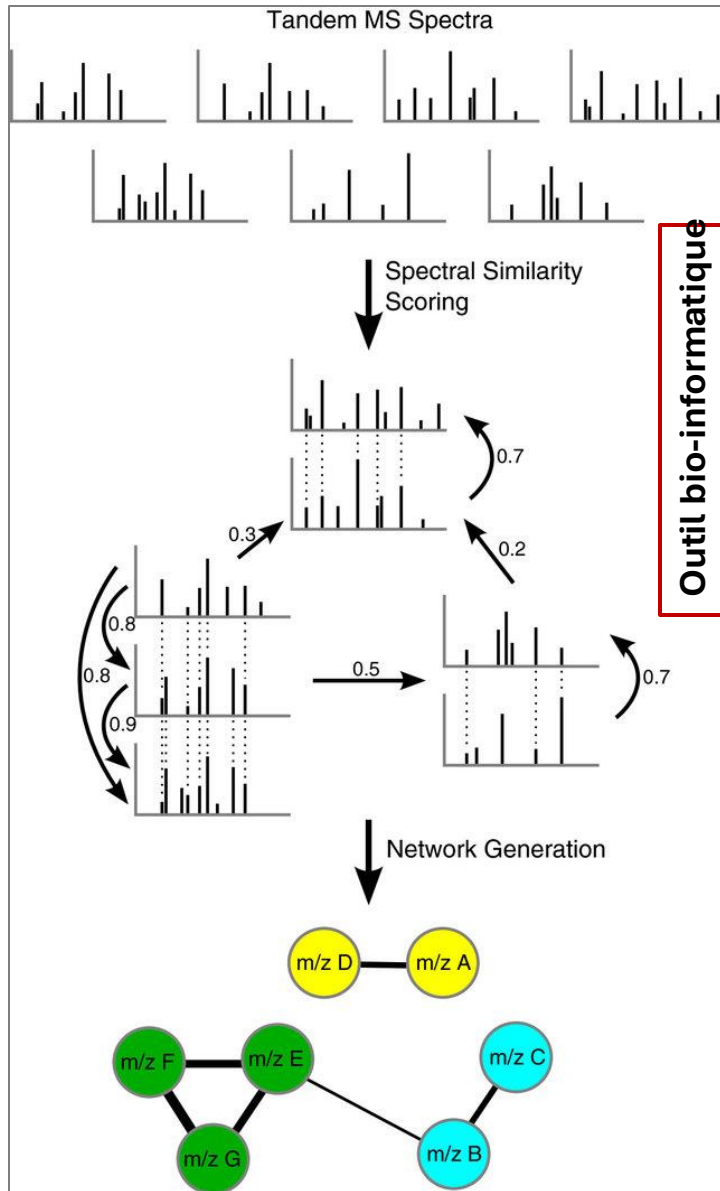
**Connaissances
ethnobotaniques/ethnopharmacologiques
chimiotaxonomique**

Fractionnement bioguidé

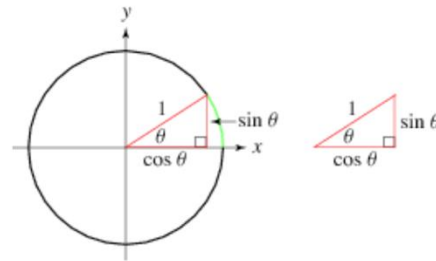
New

Réseaux moléculaires

- Grâce au dév. de l'outil bio-informatique
- Molécules structurellement proches partagent des voies de fragmentations similaires en **spectrométrie de masse**



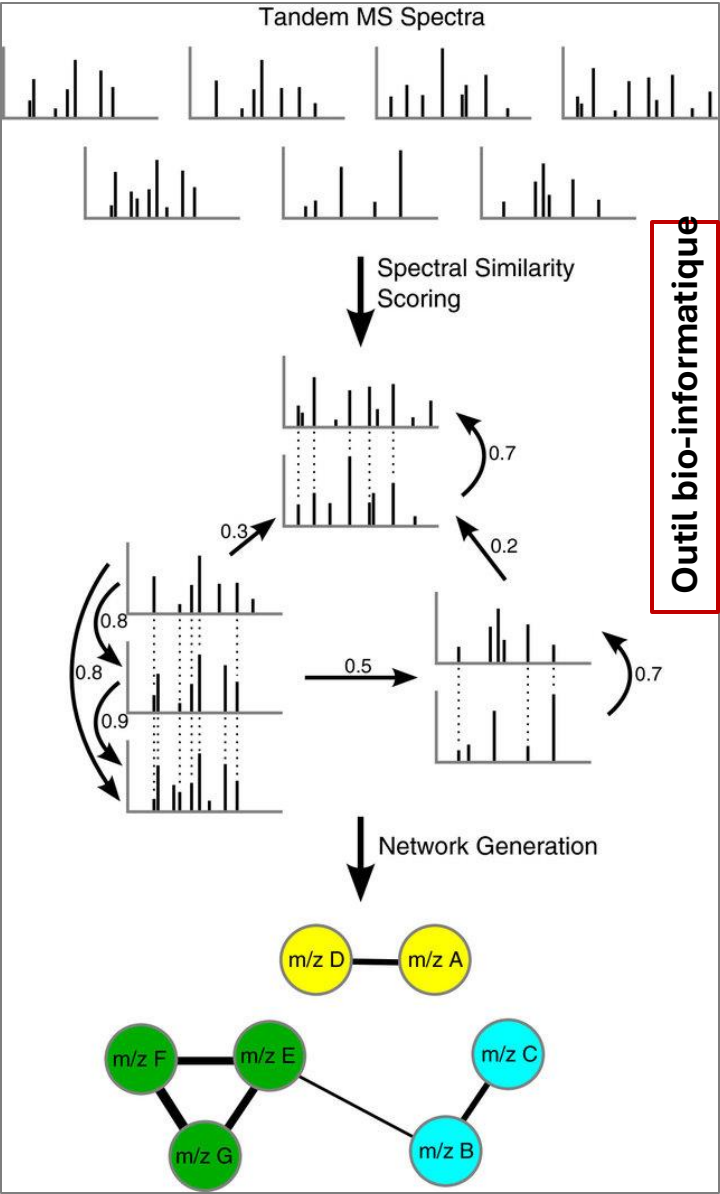
← Acquisition des spectres de masses



⚠ Compréhension de la voie de fragmentation non requise
Les spectres sont traités et représentés sous forme de vecteur
A ce vecteur est attribué une **valeur cosinus**

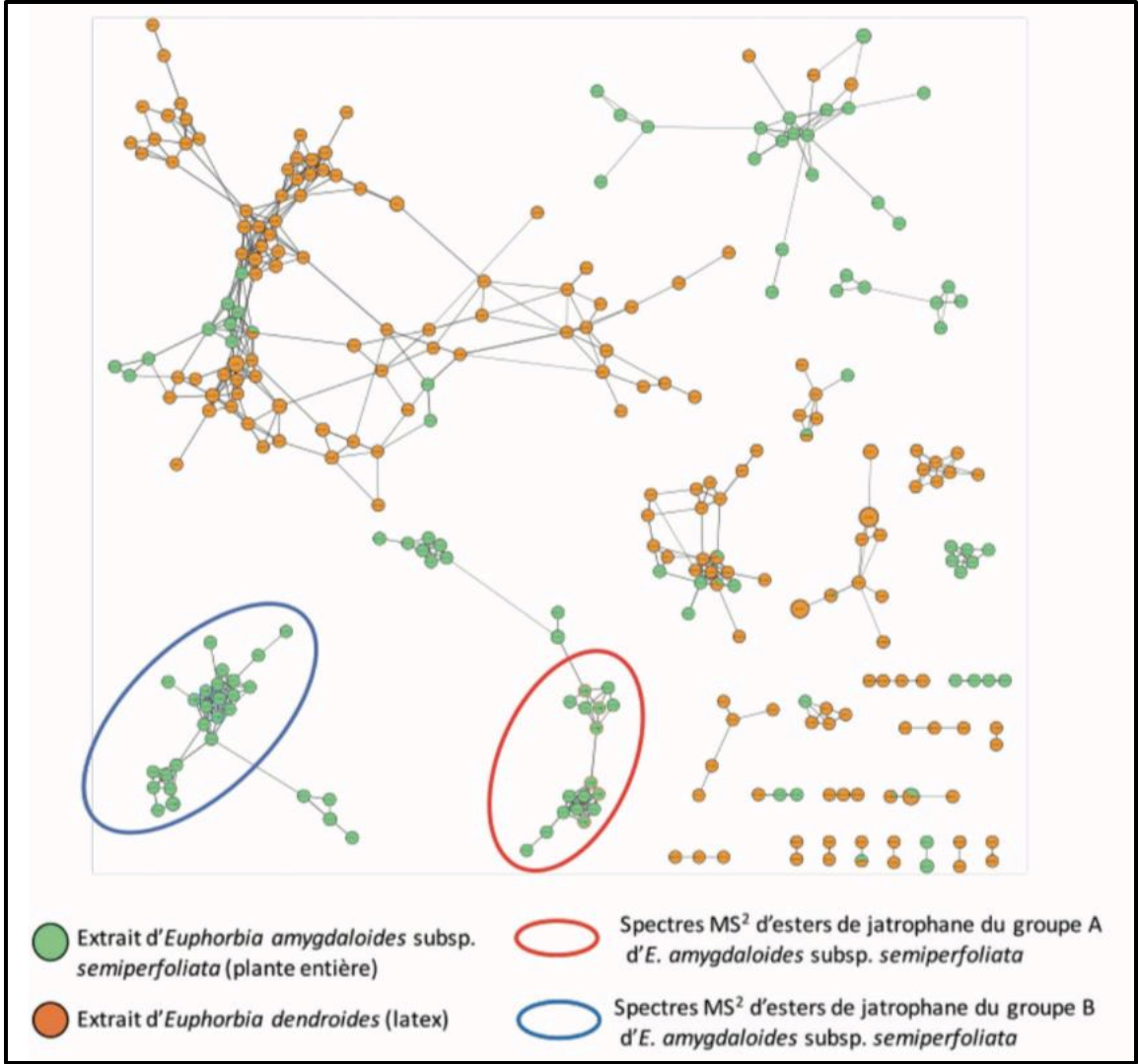
← Classement des spectres MS/MS par homologie
Similarité Cosinus = 1 → spectre identique
Similarité Cosinus = 0 → aucune similarité

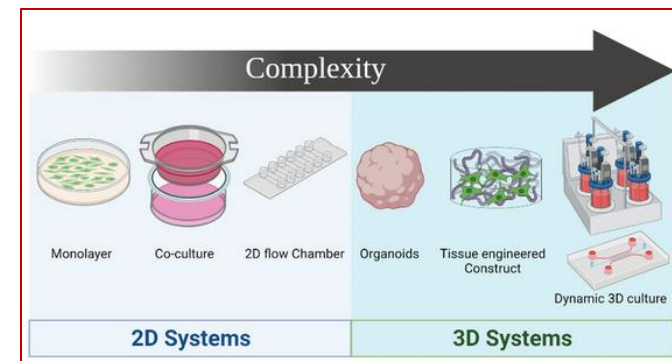
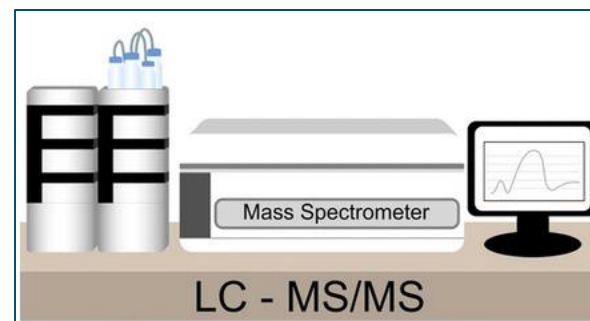
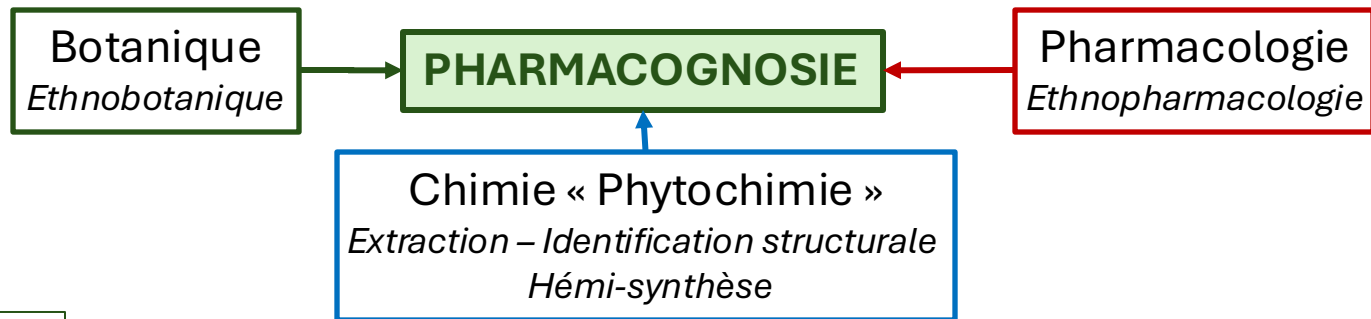
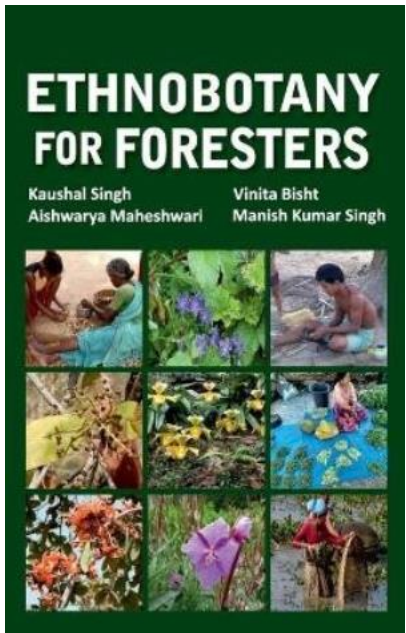
← « Réseaux moléculaires »
Construction d'une carte de similarité spectrale
→ mise en lumière de l'existence de groupes spectraux



APPLICATION

Comparaison
de 2 espèces
d'Euphorbe





PLANTE / PLANTE MEDICINALE

Entité botanique, **parfaitement définie** : nom scientifique, morphologie, origine, mode de production
→ notion de qualité / reproductibilité / innocuité

Plante médicinale : au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses.

Usage : plante entière ou partie de plante



DROGUE VÉGÉTALE

Partie de plante utilisée

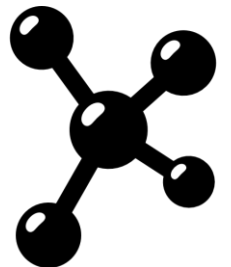
"droog" = desséché ≠ "drug": substance médicamenteuse et/ou toxicomane



DROGUE VÉGÉTALE ≠ SAM

SAM = PA

SAM = Substances Actives Médicamenteuses
= constituants à effet thérapeutique



De tout temps, l'usage des plantes est lié à la santé...

MAIS l'usage des plantes médicinales n'est pas sans danger !!!

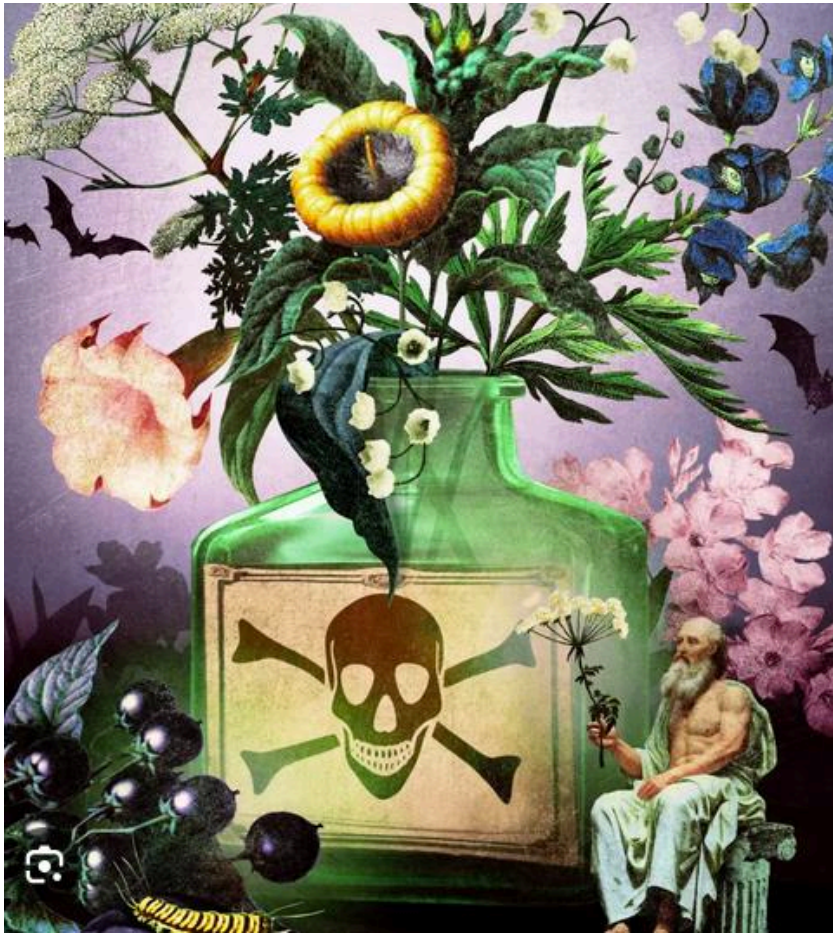


Naturel ≠ sans danger

Médicament / Poison
Question de dose



2% des appels aux centres anti-poisons concernent des intoxications par les plantes



→ INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

→ SURDOSAGES en MOLÉCULES TOXIQUES

→ CONFUSIONS

→ SUBSTITUTIONS

TOXIQUES

Point de vigilance sur la TOXICITÉ des plantes ~~medicinales~~

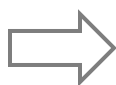


**Importance de la CONNAISSANCE et du CONTRÔLE de la qualité de la MP
→ garant de la QUALITE et de la SECURITE**

1998



MINISTÈRE DE LA SANTÉ



EXPERTS



LISTE DE PLANTES

- à rapport Bénéfice / Risque Favorable
- à indications thérapeutiques traditionnellement reconnues

610

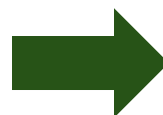
Nombre de plantes médicinales inscrites à la
Pharmacopée française 11^e édition en 2020 (454 +156)

dont 148

Hors monopole pharmaceutique (décret n° 2008-841- 2008)

“PHARMACOPEE” = Définit les normes de qualités (identification, pureté, teneur minimales en SAM) pour un usage en sécurité des plantes médicinales

MONOGRAPHIES PHARMACOPEE
FRANÇAISE 11^e ed.



MONOGRAPHIES PHARMACOPEE
EUROPÉENNE 12^eed.

1. Identification des plantes à transférer
2. Élaboration d’une monographie européenne
3. Validation scientifique et harmonisation
4. Adoption officielle
5. Suppression progressive de la Pharmacopée nationale

Une même plante, différents statuts, des normes distinctes ...

148

Hors monopole pharmaceutique

Les principaux statuts applicables aux plantes et produits à base de plantes

Statut	Catégories de produits	Tutelles nationales	Surveillance	Cadre/Particularités
Médicaments	Plantes médicinales de la pharmacopée	Ministère santé / ANSM (ANSES pour médicaments vétérinaires)	Pharmacovigilance ANSM	Monopole officinal Dérogation pour 148 plantes (décret 2008-841)
	Préparation officinale ou magistrale			Monopole officinal Bonnes pratiques de préparation, formulaires et monographies (ex : mélanges pour tisanes)
	Médicament et médicament traditionnel à base de plantes			Monopole officinal Autorisation de mise sur le marché (AMM) par EMA (agence européenne du médicament) ou ANSM
Denrées alimentaires	Complément alimentaire	DGAL	Nutrivigilance DGCCRF/ANSES	Déclaration préalable (télé-portail DGAL) Plantes autorisées : liste de 541 plantes (arrêté 2014) + reconnaissances mutuelles entre Etats Possibilité d'allégations de santé, encadrées par règlement (CE) 1924/2006
	Plantes en vrac seules ou en mélanges	DGCCRF		Plantes autorisées : liste de 148 plantes hors monopole pharmaceutique (décret 2008-841)
Produits cosmétiques	Huiles essentielles, produits complexes à base d'huiles essentielles	Ministère santé / ANSM	Cosmétovigilance ANSM	Enregistrement européen
Dispositifs médicaux		Ministère santé / ANSM	Matéiovigilance ANSM	Depuis 2017 nouvelle procédure d'enregistrement au niveau européen
Autres	Arômes alimentaires (dont huiles essentielles)	DGCCRF / ANSES		
	Parfums d'ambiance (dont huiles essentielles)			Réglementation REACH : pictogrammes de sécurité obligatoires

Médicaments à base de plantes

Un **médicament à base de plantes** est un médicament dont la substance active est exclusivement une ou plusieurs **substances végétales** ou **préparation à base de plantes** ou une **association** de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes. (Art. L. 5121-1, 16° CSP)

→ RÉPOND À LA DÉFINITION DU MÉDICAMENT



- INNOCUITÉ DÉMONTRÉE
- VOIE D'ADMINISTRATION PRÉCISÉE
- DESTINÉE À UNE UTILISATION SANS SURVEILLANCE MÉDICALE
- POSOLOGIE SPÉCIFIÉE
- SUR LE CONDITIONNEMENT : « TRADITIONNELLEMENT UTILISÉ DANS... »

Médicaments à base de plantes ≠ Compléments alimentaires

DEFINITION Compléments alimentaires

Directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret du 20 mars 2006 :

« On entend par compléments alimentaires les **denrées alimentaires** dont le but est de **compléter le régime alimentaire normal** et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un **effet nutritionnel ou physiologique** seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses [...] destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ».



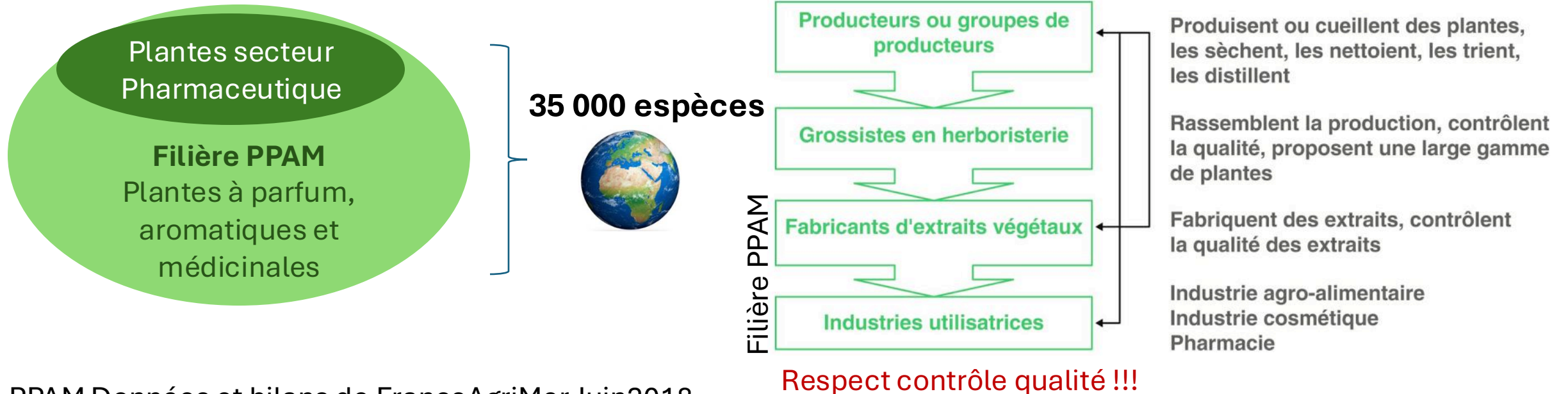
!!! Arrêté du 24 juin 2014 et ses mises à jour: liste d'environ 540 espèces de plantes médicinales

Production

Partie de la plante utilisée

« Les drogues végétales sont obtenues à partir de **plantes cultivées ou sauvages**. Des conditions appropriées de **collecte**, de **culture**, de **récolte**, de **séchage**, de **fragmentation** et de **stockage** sont essentielles pour garantir la qualité des drogues végétales »

Extrait Monographie générale PE



PPAM Données et bilans de FranceAgriMer Juin 2018

Plantes médicinales en l'état en **France**

Importation volume : **20 000 Tonnes** ; Valeur : 80 M € ; Prix Moyen 4€/kg

Exportation volume : **6 000 Tonnes** ; Valeur : 42 M € ; Prix Moyen 7€/kg

↗↗ Echanges mondiaux

Production

Plantes sauvages

Cueillette

Bonne connaissance de la ressource à collecter

!!! Risques de **CONFUSION**

En fonction de l'habitat, teneur **variable** en SAM

Normes à respecter pr 1 préservation de la ressource

Plantes cultivées

Avantages

- Production couvrant la demande
- Lot homogène
- **Confusion impossible** (digitale)

NB : parfois culture possible, mais cueillette maintenue

!!! CONFUSION !!!

Importance de la dénomination scientifique binomiale « nom latin »

Nom latin du **genre** (italique)

Nom latin de l'**espèce** (italique)

Abréviation du nom de l'**auteur** (1^{ère} description de la plante)

***Papaver somniferum* L.**

Index de Kew

International Plant Names Index (IPNI)

Plantes sauvages

Plantes cultivées

TAXONOMIE

= Système de classification du vivant

Évolution du procédé

Classification scientifique classique

(Carl Von Linné)



Classification phylogénétique

(basée sur la séquence ADN)

APG

!!! CONFUSION !!!

Importance de la dénomination scientifique binomiale « nom latin »

Nom latin du genre (italique)

Nom latin de l'espèce (italique)

Abréviation du nom de l'auteur (1^{er} description de la plante)

***Papaver somniferum* L**

Index de Kew

International Plant Names Index (IPNI)

Récolte et Conservation

Récolte

Choix du moment optimal de la récolte dans le **cycle végétatif** en fct de l'organe
Moment optimal de la récolte ds la journée (Récolte **chronobiologique**)

Dessiccation

Inhibition de l'activité enzymatique pour éviter dégradations ou prolifération bactérienne

- Fonction de l'organe :
- soleil, air libre (écorces, racines)
 - abris de la lumière (fleurs)
 - température adaptée parfois (séné, 40°C, enzyme)

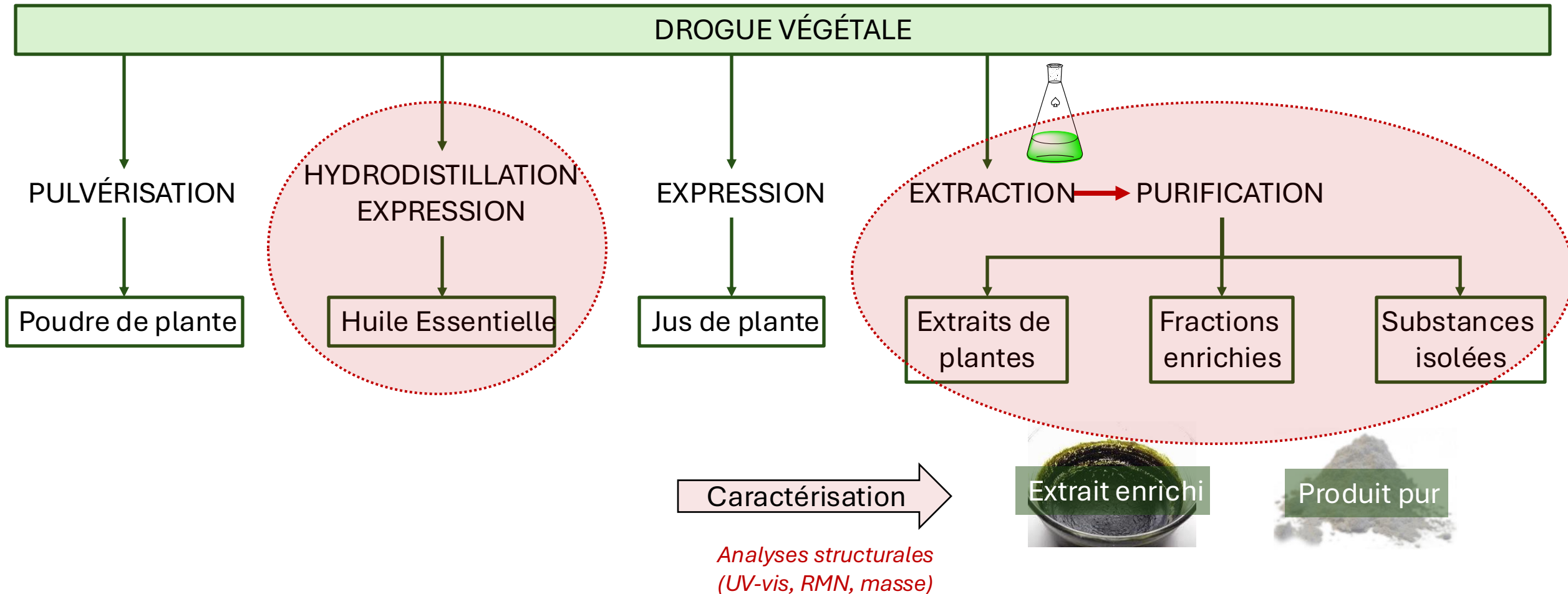
Règle du « **ni trop, ni trop peu** »... entre pourrissement et miettes

Stockage

A l'abri de la lumière, de l'humidité, des insectes et champignons dans des caisses en bois, dans des cartons ou encore dans des sacs en papier



Contrôle de la qualité : réponse aux
normes (monographies Ph Eu.)





Contrôle de la qualité : réponse aux normes (monographies Ph Eu.)

DROGUE VÉGÉTALE



Pharmacopée Européenne en ligne

Accueil Boutique de l'EDQM FR Se connecter

Calendrier de parution

NUMÉRO	DATE DE PARUTION	DATE DE CORRECTION	DATE DE MISE EN APPLICATION
11.6	07/2024	31/08/2024	01/01/2025
11.7	10/2024	30/11/2024	01/04/2025
11.8	01/2025	28/02/2025	01/07/2025
12.1	07/2025	31/08/2025	01/01/2026
12.2	10/2025	30/11/2025	01/04/2026
12.3	01/2026	28/02/2026	01/07/2026

Boutique en ligne de l'EDQM



Acheter ou renouveler une licence valable 365 jours



Acheter des étalons de référence

Boutique en ligne

Comment commander des publications
Comment commander des étalons de référence

Pharmacopée Européenne 12^e édition

Depuis Juillet 2025

!!! + Addendum / 4 mois !!!

Monographies générales (Ph.Eu. 12^e)

- MONOGRAPHIES DE DROGUES VEGETALES
- MONOGRAPHIES DE PREPARATIONS A BASE DE DROGUES VEGETALES....
avec notamment les extraits : Extraits fluides, Teinture, Extraits mous, Extraits secs
- HUILES ESSENTIELLES
- PLANTES POUR TISANES
- HUILES GRASSES VEGETALES
- MONOGRAPHIES DE DROGUES VEGETALES POUR PREPARATIONS HOMEOPATHIQUES
- MONOGRAPHIES DE TEINTURES MERES POUR PREPARATIONS HOMEOPATHIQUES

Monographies spécifiques (Ph.Eu. 12^e)

... et définitions

Les **médicaments à base de plantes** répondent à la définition de l'article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique (C.S.P.) -> **relèvent de la réglementation générale du médicament**

"On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, 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 organiques."

... et définitions

Les **médicaments à base de plantes** répondent à la définition de l'article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique (C.S.P.) -> **relèvent de la réglementation générale du médicament**

"On entend par médicament toute substance ou préparation présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal pour diagnostiquer, prévenir ou soigner une maladie, ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques."

MEDICAMENT A BASE DE PLANTES
=
MEDICAMENT COMME UN AUTRE!!!

Médicaments sélectionnés sur la base de leur **qualité**, de leur **innocuité** et de leur **intérêt thérapeutique** (d'après leur réglementation)



SECURITE + QUALITE PHARMACEUTIQUE



ABSENCE DE TOXICITE/EFFICACITE

Définition rigoureuse de l'identité et de la qualité attendue de la Matière Première, de la Drogue...

« Médicaments à base de plantes »

Médicament → procédures strictes d'autorisation et de contrôle.

Depuis 2004 : procédure simplifiée d'AMM pr les médicaments traditionnels à base de plantes.
(7 demandes entre 2016-2018)

3 catégories de médicaments à base de plantes

- **Spécialités pharmaceutiques**

- Demande d'AMM sur la base d'un dossier complet
- Demande d'AMM sur la base de l'usage médical bien établi (usage Fce, Europe, +10 ans, de la SAM)
- Demande d'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes (usage +30 ans) / Procédure simplifiée

- **Préparations magistrales et officinales**

- P. magistrale : par le pharmacien, sur prescription
- P. officinale : inscrit à la pharmacopée / au formulaire nationale & prép. par le pharma
Ex : mélange de tisanes

→ Moyen le + courant de la prescription en phyto-aroma

→ proposition monographies mélange d'HE (ANSM 2023)

- **Les drogues végétales**

DROGUE VÉGÉTALES : définition

DROGUES VEGETALES :

...sont essentiellement des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens, entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des drogues végétales

- ✓ Souvent la partie la plus riche en SAM **exception: BELLADONE**
 - racine
 - sommité fleurie
 - écorce
 - feuille
 - fleur
 - fruit
 - graine ...

Exemple concret...

BELLADONE (FEUILLE DE)

Belladonnae folium

DROGUES VEGETALES

Plantae medicinales

- **Définition**
- « Production »
- **Identification**
- **Essai**
- **Dosage**
- « Conservation »

Définition

DEFINITION

Drogues végétales

Que trouve-t-on dans la définition d'une monographie de drogue végétale ?

Extrait de la monographie BELLADONE (feuille de)

BELLADONE (FEUILLE DE)

Belladonnae folium

DÉFINITION

Feuilles seules ou mêlées de sommités florifères et, parfois, fructifères, séchées d'*Atropa belladonna* L.

Teneur : au minimum 0,30 pour cent d'alcaloïdes totaux, exprimés en hyoscyamine ($C_{17}H_{23}NO_3$; M_r 289,4) (drogue desséchée). Les alcaloïdes sont principalement constitués d'hyoscyamine associée à de faibles quantités de scopolamine (hyoscine).

Que trouve-t-on dans la définition d'une monographie de drogue végétale :

La partie utilisée

Dans quel état : frais, sec

L'état de fractionnement ou pas

La désignation complète scientifique de la drogue concernée



Pourquoi pas vernaculaire? → **SOURCE D'ERREURS**

Qu'est ce que le nom international d'une plante?

Où le trouver?

Pourquoi préciser la famille?

Que trouve-t-on dans la définition d'une monographie de drogue végétale :

La partie utilisée

Dans quel état : frais, sec

L'état de fractionnement ou pas

La désignation complète scientifique de la drogue concernée



Pourquoi pas vernaculaire?

Qu'est ce que le nom international d'une plante?

GENRE + ESPECE+ NOM D'AUTEUR.....! Existence de variantes

Où le trouver?

Pourquoi préciser la famille?

Que trouve-t-on dans la définition d'une monographie de drogue végétale :

La partie utilisée

Dans quel état : frais, sec

L'état de fractionnement ou pas

La désignation complète scientifique de la drogue concernée



Pourquoi pas vernaculaire?

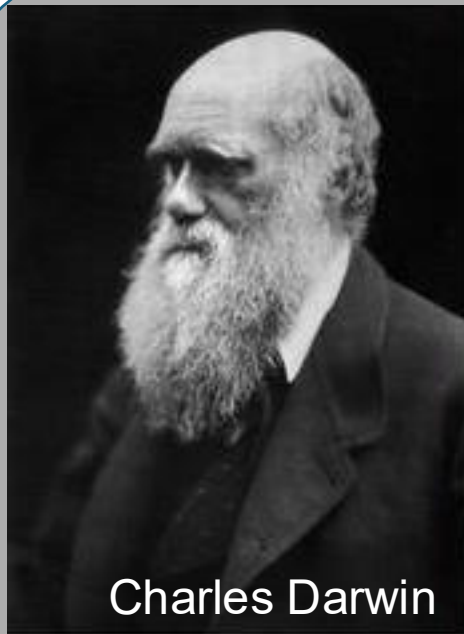
Qu'est ce que le nom international d'une plante?

Où le trouver? ➡ KEW INDEX... jusqu'en 2013

<http://www.ipni.org/index.html>

<http://www.tropicos.org/>

Pourquoi préciser la famille?



Charles Darwin



Index Kewensis was personally commissioned by Charles Darwin.

Kew scientists compile a list of all known plants.

Containing all seed plant, fern, and lycophyte names published between 1753 and 2013

Qu'est-ce que le nom international ?

Où le trouver? ➡ KEW INDEX... jusqu'en 2013

<http://www.ipni.org/index.html>

<http://www.tropicos.org/>

Pourquoi préciser la famille?

Que trouve-t-on dans la définition d'une monographie de drogue végétale :

La partie utilisée

Dans quel état : frais, sec

L'état de fractionnement ou pas

La désignation complète scientifique de la drogue concernée



Information dès ce niveau sur la nature chimique des composés au niveau de la FAMILLE
(*Lamiaceae*, *Gentianaceae*)

... mais aussi au niveau du GENRE (*Digitalis*, *Cassia*)

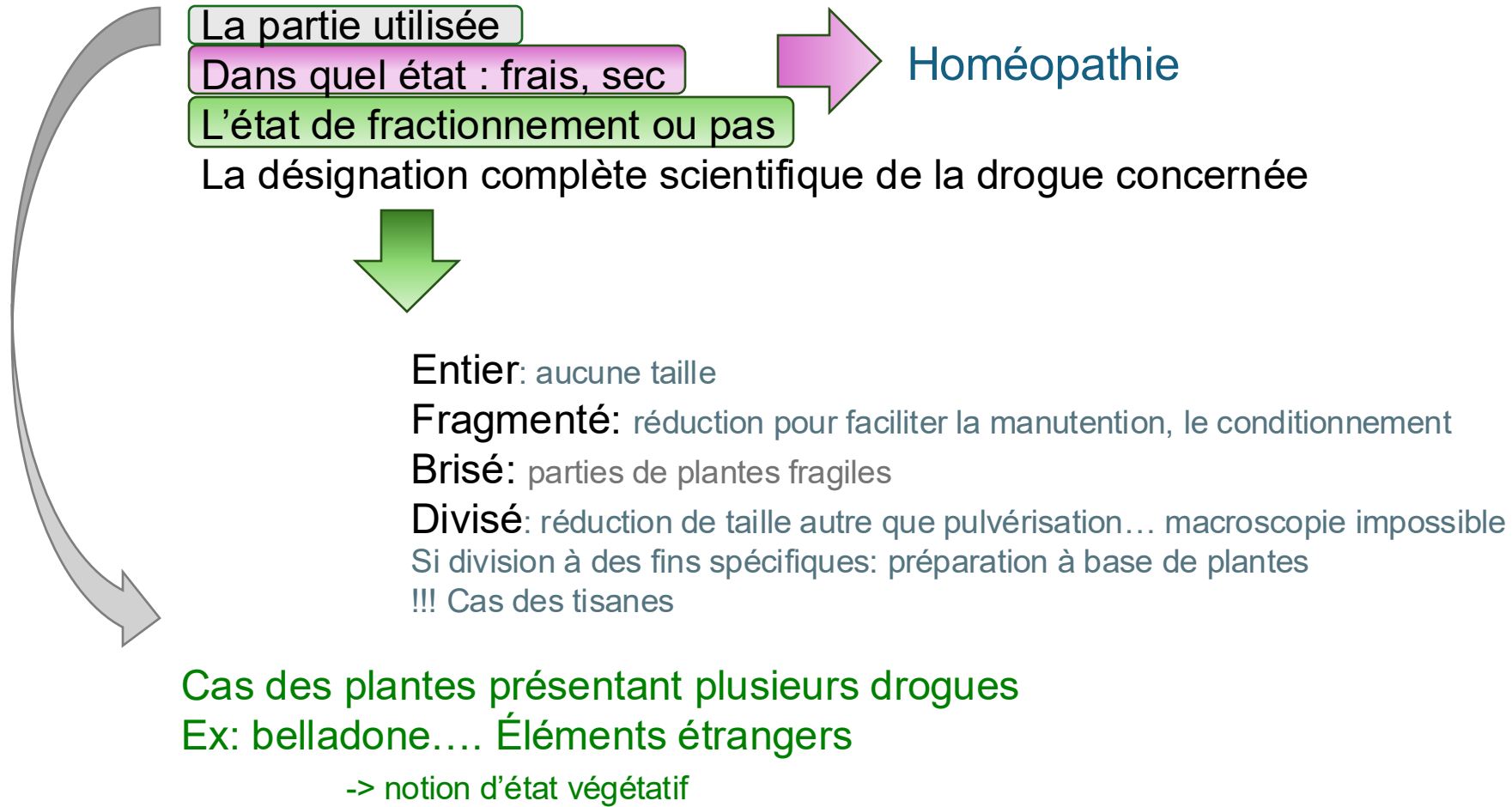
de l'ESPECE (*Salvia officinalis* L.; thuyone/ *S. lavandifolia*, eucalyptol)

de la VARIETE (*Foeniculum vulgare* Gaertn. var *amara* DC, fenchone/ var *dulce* DC, anéthole & estragole)

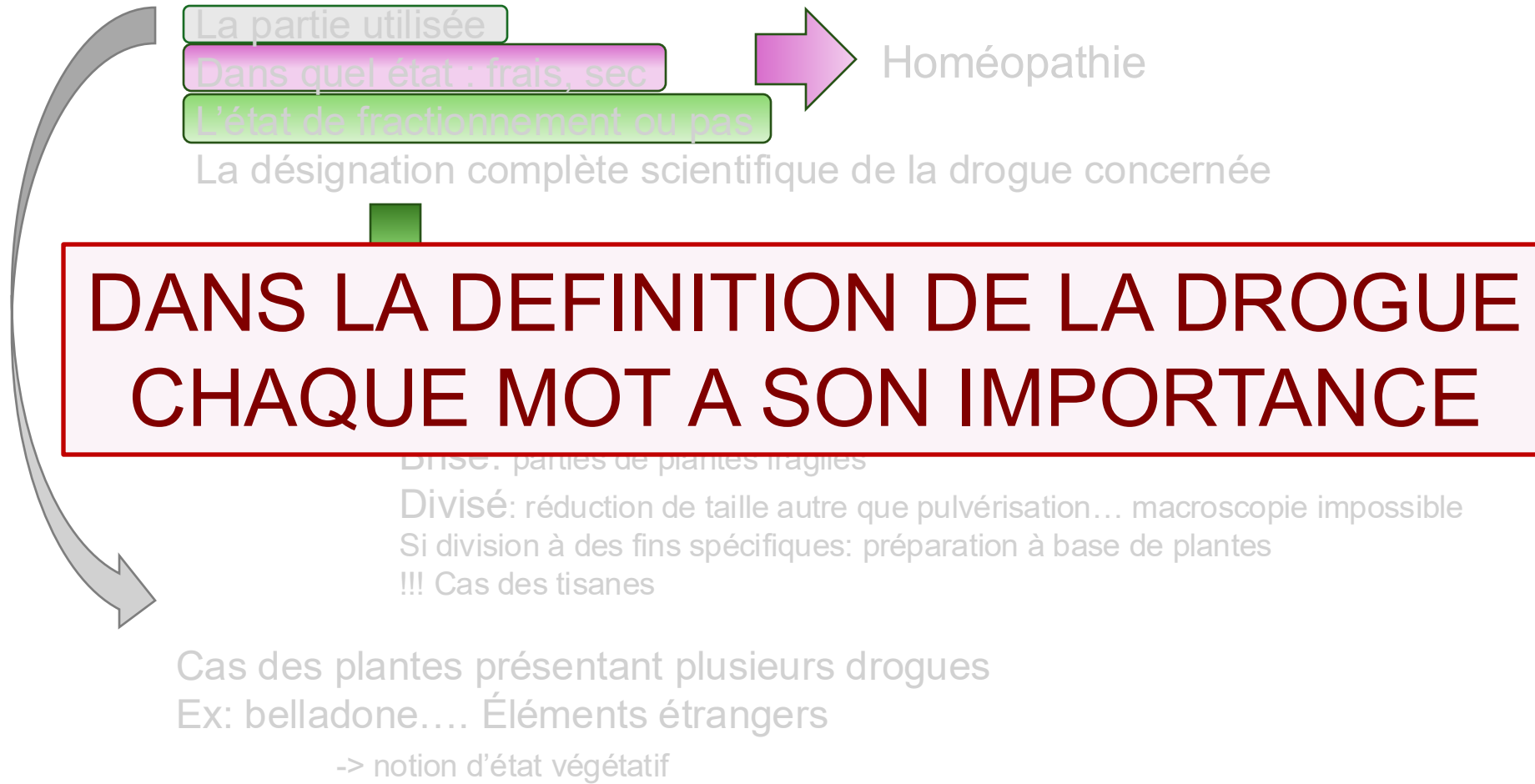


Pourquoi préciser la famille?

Que trouve-t-on dans la définition d'une monographie de drogue végétale :



Que trouve-t-on dans la définition d'une monographie de drogue végétale :



Production

Extrait Monographie générale PE

« Les drogues végétales sont obtenues à partir de **plantes cultivées ou sauvages**. Des conditions appropriées de **collecte**, de **culture**, de **récolte**, de **séchage**, de **fragmentation** et de **stockage** sont essentielles pour garantir la qualité des drogues végétales

Les drogues végétales sont dans la mesure du possible **exemptes d'impuretés** telles que la terre, la poussière, toute souillure ou autre contaminant (par exemple une contamination fongique, par les insectes ou autre contamination animale). Elles ne présentent **pas de signe de pourriture**.

Dans le cas où un **traitement décontaminant** a été utilisé, il est nécessaire de montrer qu'il **n'altère pas les constituants** de la plante et qu'il ne laisse **pas de résidus nocifs**

L'emploi d'oxyde d'éthylène est interdit pour la décontamination des drogues végétales »

Plantes sauvages

Plantes cultivées

IMPORTANCE DE LA PROVENANCE

Maximum d'informations à glaner:

Origine géographique et les conditions écologiques, le lieu exact de la culture, l'altitude, la nature et le degré de fertilisation du sol, le caractère sauvage ou cultivé de la plante, son stade végétatif...

Plantes sauvages

Plantes cultivées

!!! DEPISTAGE DE FALSIFICATIONS !!!

Falsification involontaires

Equisetum palustre L. (alcaloïdes toxiques) versus *Equisetum arvense* L.,
Artemisia verlotiorum Lamotte (Thyone neurotox.) versus *Artemisia vulgaris* L.
Veratrum album L. (alcaloïdes toxiques) versus *Gentiana lutea* L.

Falsifications intentionnelles

Safran (*Crocus sativus* L.)
Rheum officinale Baill. versus *R. rhaponticum*

Adultération

= l'ajout intentionnel de substances non déclarées dans un produit à base de plantes
... ds le but d'⬆ le poids final
Risque potentiel pour la santé
« Taux d'adultération des plantes médicinales asiatiques brevetées varient de 7 à 23,7 % »

Identification

Extrait de la monographie BELLADONE (feuille de)

IDENTIFICATION

- A. Les feuilles, vertes ou vert-brun, un peu plus sombres sur la face supérieure, sont souvent froissées et enroulées et partiellement agglomérées dans la drogue. La feuille est pétiolée, le limbe est acuminé, décurrent, et le bord est entier. Les tiges florifères sont aplaties et portent sur chaque noeud des feuilles géminées de taille inégale, à l'aisselle desquelles sont insérés des fleurs solitaires, ou parfois des fruits. Les fleurs ont un calice gamosépale et une corolle campanulée. La drogue peut contenir des fruits sous forme de baies globuleuses, vertes ou noir-brun, entourées d'un calice persistant aux lobes largement étalés.
- B. Examen microscopique (2.8.23). La poudre est vert foncé. Examinez au microscope en utilisant de la solution d'hydrate de chloral R. La poudre présente les éléments suivants (figure 0221.-1) : des fragments du limbe formés de cellules épidermiques à parois sinueuses et à cuticule striée [A, C] et d'une partie du parenchyme palissadique sous-jacent [Aa] associé à l'épiderme supérieur [A] ; de nombreux stomates [Ca], plus fréquents sur l'épiderme inférieur [C], anisocytiques et aussi quelques anomocytiques (2.8.3) ; des poils tecteurs pluricellulaires, unisériés, à cuticule lisse [F], et des poils sécréteurs à tête unicellulaire et à pied pluricellulaire unisérié [D] ou à tête pluricellulaire et à pied unicellulaire [B] ; des cellules du parenchyme parmi lesquelles des cellules arrondies, dont certaines contiennent des microcristaux cunéiformes d'oxalate de calcium [E] ; des vaisseaux épaissis, annelés et spiralés [K]. La feuille de belladone pulvérisée peut également présenter : des vaisseaux réticulés épaissis et des fibres provenant des tiges ; des grains de pollen subsphériques d'un diamètre de 40-50 µm, à 3 pores germinatifs, 3 sillons et une exine portant de nombreuses ponctuations [H] ; des fragments de corolle à épiderme papilleux [J] ou portant de nombreux poils tecteurs ou sécréteurs des types précédemment décrits [L] ; des fragments du tégument de la graine, jaune-brun, formés de cellules irrégulièrement sclérifiées [G].

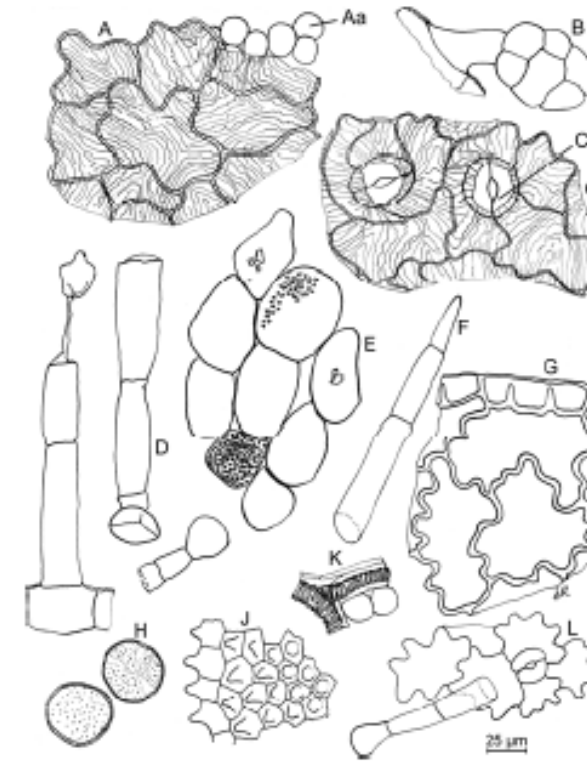


Figure 0221.-1. – Dessin pour l'identification B de la feuille de belladone pulvérisée

- C. Agitez 1 g de feuille de belladone pulvérisée (180) (2.9.12) avec 10 mL d'acide sulfurique 0,05 M pendant 2 min et filtrez. Au filtrat, ajoutez 1 mL d'ammoniaque concentrée R et 5 mL d'eau R. Agitez ce mélange avec 15 mL d'éther R, avec précaution pour éviter la formation d'émulsion. Recueillez la phase étherée et desséchez-la sur du sulfate de sodium anhydre R. Filtrez dans une capsule de porcelaine, puis évaporez l'éther. Ajoutez 0,5 mL d'acide nitrique fumant R, puis évaporez à siccité au bain-marie. Ajoutez 10 mL d'acétone R et, goutte à goutte, une solution d'hydroxyde de potassium R à 30 g/L dans l'éthanol à 96 pour cent R. Il se développe une intense coloration violette.
- D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai Chromatographie.

Résultats : les bandes principales des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position, leur coloration et leurs dimensions aux bandes principales des chromatogrammes obtenus avec le même volume de solution témoin.

Extrait Monographie générale PE

« Les drogues végétales sont identifiées par leur description **macroscopique**, **microscopique** et tout **essai complémentaire** éventuellement requis (par exemple un essai par chromatographie sur couche mince). »

Méthodes d'identification botanique

- Examen organoleptique
- Etude macroscopique
- Etude microscopique
 - ✧ Coupe d'organes
 - ✧ Drogues pulvérisées

Méthodes d'identification chimique

- Réactions d'identité
- Analyses chromatographiques
 - ✧ CCM
 - ✧ CPG
 - ✧ CL

Méthodes d'identification botanique

- **Examen organoleptique**

Eléments d'identification immédiats: odeur, saveur, aspect général, couleur...éléments de pureté

En fonction de l'organe:

racine, rhizome: raclage, aspects de la tranche, de la cassure

tige: forme, couleur, poils, implantation des feuilles, moelle, nœuds

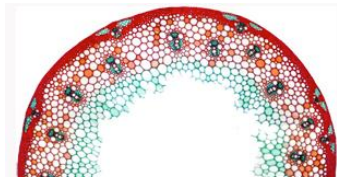
Feuille: couleur, forme générale, poils, nervures, pétiole...



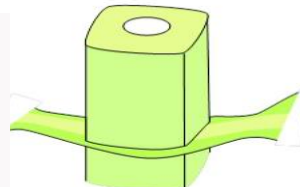
Cannelle



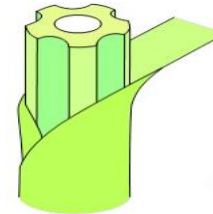
Quassia



Poacées



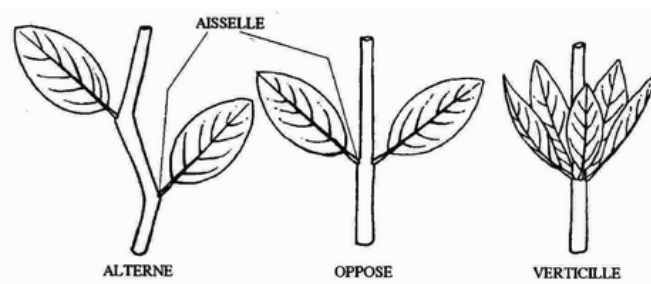
Carré
Lamiacées



Cannelé
Apiacées



Menthe poivrée
Tige rouge



Verâtre

Gentiane
jaune

Buchu



Séné



Eucalyptus

Busserole →



Méthodes d'identification botanique

- **Examen organoleptique**

Eléments d'identification immédiats: odeur, saveur, aspect général, couleur...éléments de pureté

En fonction de l'organe:

racine, rhizome: raclage, aspects de la tranche, de la cassure

tige: forme, couleur, poils, implantation des feuilles, moelle, nœuds

Feuille: couleur, forme générale, poils, nervures, pétiole...

- **Etude macroscopique**

Un peu plus poussée que l'examen organoleptique puisque utilisation de la loupe

En fonction de l'organe :

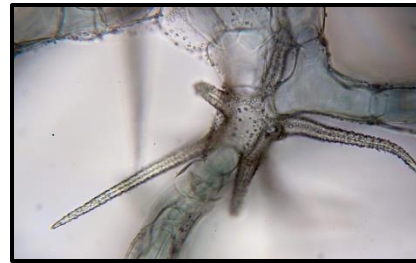
- **racine, rhizome**: rayon médullaire, vaisseaux de bois, sclérites
- **tige**: implantation des feuilles, détails particuliers comme lenticelles, taille des poils
- **Feuille**: aspect du bord du limbe, détail des nervures, éléments sécréteurs ou poils tecteurs



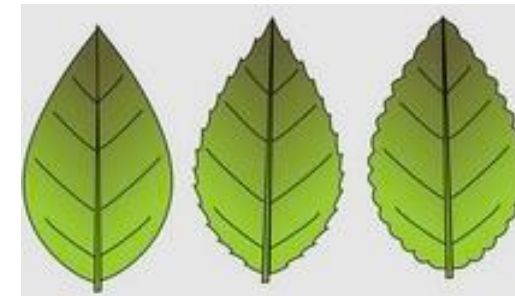
Régisse



Bourdain



Sclérite



Entière

Dentée
Menthe

Crénelée
Mélisse



Sauge officinale

Méthodes d'identification botanique

- **Examen organoleptique**

Eléments d'identification immédiats: odeur, saveur, aspect général, couleur...éléments de pureté

En fonction de l'organe:

racine, rhizome: raclage, aspects de la tranche, de la cassure

tige: forme, couleur, poils, implantation des feuilles, moelle, nœuds

Feuille: couleur, forme générale, poils, nervures, pétiole...

- **Etude macroscopique**

Un peu plus poussée que l'examen organoleptique puisque utilisation de la loupe

En fonction de l'organe :

- racine, rhizome: rayon médullaire, vaisseaux de bois, sclérites
- tige: implantation des feuilles, détails particuliers comme lenticelles, taille des poils
- Feuille: aspect du bord du limbe, détail des nervures, éléments sécréteurs ou poils tecteurs

- **Etude microscopique**

✧ **Coupe d'organes** (carmino vert)

Nécessite de la dextérité, réservé en cas de besoin pour lever un doute

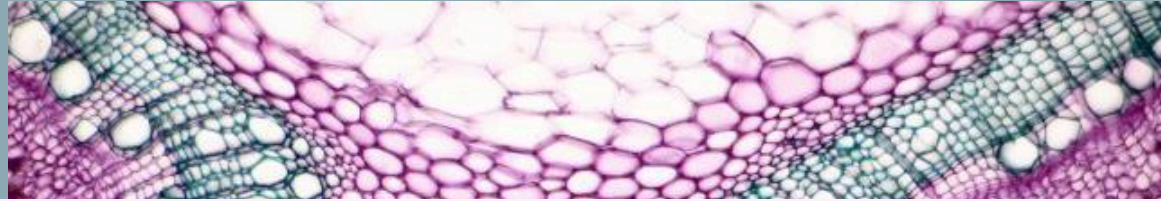
✧ **Drogues pulvérisées** (hydrate de chlorale, KOH, réactif lactique, iode) ORGANOLEPTIQUE

Ex Feuille: poils, stomates, appareil de soutien, appareil sécréteur, inclusions minérales...

Méthodes

- **Examen**

Eléments de
pureté
En fonction

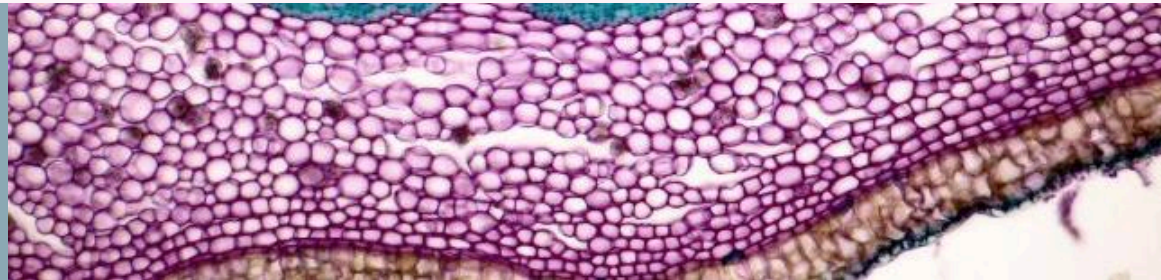


**S'IL N'EXISTE PAS DE MONOGRAPHIE,
RECHERCHER UN ÉCHANTILLON DE
RÉFÉRENCE, UNE FLORE, DES OUVRAGES DE
MICROGRAPHIE APPLIQUÉES AUX VÉGÉTAUX**

- **Etude**

Un peu plus
En fonction

- rac
- tige
- Feu



- **Etude microscopique**

✧ **Coupe d'organes** (carmino vert)

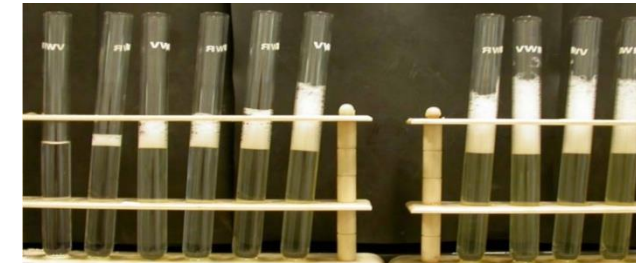
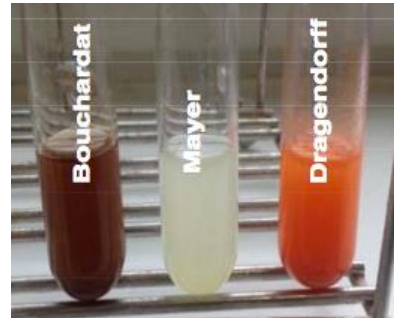
Nécessite de la dextérité, réservé en cas de besoin pour lever un doute

✧ **Drogues pulvérisées** (hydrate de chlorale, KOH, réactif lactique, iode) ORGANOLEPTIQUE

Ex Feuille: poils, stomates, appareil de soutien, appareil sécréteur, inclusions minérales...

Méthodes d'identification chimique → Métabolites spécialisés (ex II^{ème})

Réactions d'identité: formation de colorations, de précipités, de mousses...
Souvent un composé présent en quantité importante



Méthodes d'identification chimique → Métabolites spécialisés (ex II^{ère})

Réactions d'identité: formation de colorations, de précipités, de mousses...

Souvent un composé présent en quantité importante

- Anthracénosides: Borntrager (FALS CCM Fluo Rhu)
- Alcaloïdes: Mayer, Dragendorf, Bouchardat (!!! FAUX POSITIF Aloes) (Alcaloïdes tropaniques: Vitali Morin)
- Polyphénols (FeCl₃) Bate Smith (Tanins condensés) Cyanidine (Flavonoïdes)
- Saponosides (indice de mousse)

Analyses chromatographiques:

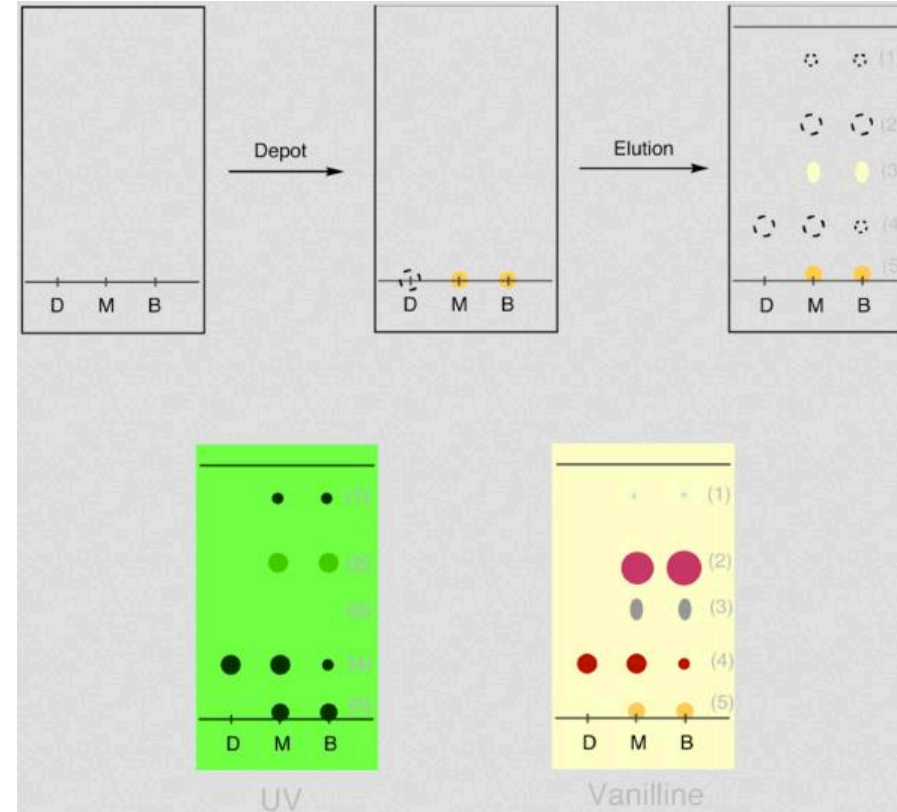
« Séparation de substances présentes en mélange à l'aide d'un support solide (silice) et d'un éluant (solvants organiques, gaz). La nature du support, de l'éluant et des conditions opératoires (température, débit, gradient...) sera choisie pour permettre une séparation optimale des différents constituants »

- Chromatographie sur Couche Mince (CCM)
- Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG / GC)
- Chromatographie Liquide (CL/ HPLC)

Chromatographie sur Couche Mince (CCM)... Définition extraite de la PE

« 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 de solvants approprié (phase mobile). »

Tout est défini ds le moindre détail



IDENTIFICATION

Chromatographie

« La chromatographie est une technique de séparation des composés d'un mélange. Les solutions d'adsorption, de développement, de révélation (développement) approprié (phase mobile) »



des végétales

est constituée d'un support (papier ou de plastique). Les mécanismes de séparation sont basés sur la migration différentielle des composés par migration différentielle de solvants

Appareillage

- plaques préfabriquées
- cuve à chromatographier
- Micropipette, micro-seringues ou capillaire calibrés jetables
- dispositif de détection de fluorescence + réactifs de visualisation

Avantages:

- Mesure quantitative « théoriquement possible » en UV-visible
- Contrôle simple et rapide des MP

Références:

- Une substance caractéristique de la drogue (Badiane, Japon: Myristicine)
- Plusieurs substances caractéristiques de la drogue (Quinquina rouge)
- Une substance étrangère à la drogue (Thymol)
- Un extrait de référence (Séné)

Extrait de la monographie BELLADONE (feuille de)

D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai Chromatographie.

Résultats : les bandes principales des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position, leur coloration et leurs dimensions aux bandes principales des chromatogrammes obtenus avec le même volume de solution témoin.

ESSAI

Chromatographie. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

Solution à examiner. A 0,6 g de feuille de belladone pulvérisée (180) (2.9.12), ajoutez 15 mL d'acide sulfurique 0,05 M. Agitez pendant 15 min et filtrez. Lavez le filtre avec de l'acide sulfurique 0,05 M jusqu'à obtention de 20 mL de filtrat. Au filtrat, ajoutez 1 mL d'ammoniaque concentrée R et agitez avec 2 fois 10 mL d'éther exempt de peroxydes R. Séparez par centrifugation, si nécessaire. Réunissez les phases étherées et desséchez-les sur du sulfate de sodium anhydre R, filtrez et évaporez le filtrat à sécheresse au bain-marie. Dissolvez le résidu dans 0,5 mL de méthanol R.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de sulfate d'hyoscyamine R dans 9 mL de méthanol R. Dissolvez 15 mg de bromhydrate de scopolamine R dans 10 mL de méthanol R. Mélangez 1,8 mL de la solution de bromhydrate de scopolamine et 8 mL de la solution de sulfate d'hyoscyamine.

Plaque : plaque au gel de silice G pour CCM R.

Phase mobile : ammoniaque concentrée R, eau R, acétone R (3:7:90 V/V/V).

Dépôt : 10 µL et 20 µL, en bandes de 20 mm sur 3 mm, distantes de 1 cm.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à 100-105 °C pendant 15 min ; laissez refroidir.

Détection A : pulvérisez environ 10 mL de solution d'iodobismuthate de potassium R2 pour une plaque de 200 mm de côté, jusqu'à apparition de bandes oranges ou brunes sur fond jaune.

Résultats A : les bandes des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position (hyoscyamine dans le tiers inférieur et scopolamine dans le tiers supérieur des chromatogrammes) et leur coloration à celles des chromatogrammes obtenus avec la solution témoin. La dimension des bandes des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner n'est pas inférieure à celle des bandes correspondantes dans le chromatogramme obtenu avec le même volume de solution témoin. Des bandes secondaires de faible intensité peuvent apparaître, en particulier au centre du chromatogramme obtenu avec 20 µL de solution à examiner ou près du point de départ dans le chromatogramme obtenu avec 10 µL de solution à examiner.

Détection B : pulvérisez de la solution de nitrite de sodium R jusqu'à ce que la couche devienne transparente et examinez après 15 min.

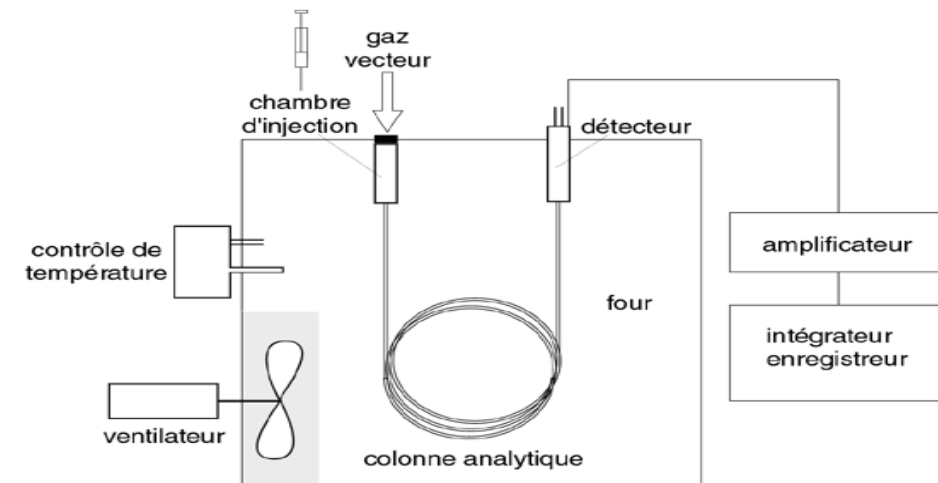
Résultats B : la coloration des bandes dues à l'hyoscyamine dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner vire du brun au brun-rouge mais pas au bleu-gris (atropine) et les bandes secondaires éventuelles disparaissent.

Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG)... Définition extraite de la PE

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle de espèces entre 2 phases non miscibles une phase stationnaire contenues dans une colonne et un gaz vecteur comme une 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 CPG est fondée sur les mécanismes d'adsorptions de distribution de masse ou d'exclusion

Appareillage:

- **Injecteur** (split/splitless; direct ou « head-space » statique ou dynamique)
- **Phase stationnaire** (colonne capillaire ou remplie)
- **Gaz vecteur** (He ou N₂/N₂ He ou H₂)
- **Détecteur** (ionisation de flamme, IC) -> technique destructrice!!!



Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG)... Définition extraite de la PE

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle de espèces entre 2 phases non miscibles une phase stationnaire contenues dans une colonne et un gaz vecteur comme une 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 CPG est fondée sur les mécanismes d'adsorptions de distribution de masse ou d'exclusion

Appareillage:

- **Injecteur** (split/splitless; direct ou « head-space » statique ou dynamique)
- **Phase stationnaire** (colonne capillaire ou remplie)
- **Gaz vecteur** (He ou N₂/N₂ He ou H₂)
- **Détecteur** (ionisation de flamme, IC) -> technique destructrice!!!

Applications:

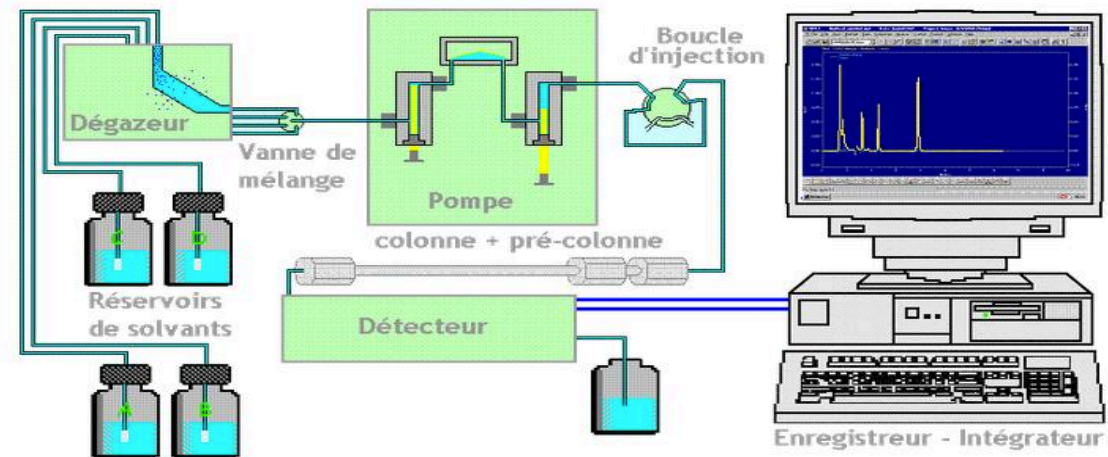
- Composés volatiles
- Analyses de chimiotypes
- Technique incontournable des drogues à HE
- Analyses par comparaison avec des substances témoins/ identification d'après les temps de rétention

Chromatographie Liquide(CL)... Définition extraite de la PE

La chromatographie liquide est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre 2 phases non miscibles une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile qui traverse, par percolation, cette phase stationnaire. La CL est principalement fondée sur des principes d'adsorption de distribution de masse, d'échange d'ions, d'exclusion ou d'interaction stéréochimique

Appareillage:

- Injecteur (automatique ou manuel)
- Système de pompage
- Phase stationnaire (colonne remplie greffage variable)
- Phase mobile (svt débit constant, mais gradient binaire de solvants)
- Détecteur (UV-vis, DAD, Fluorescence)
- Système d'acquisition de données



Chromatographie Liquide(CL)... Définition extraite de la PE

La chromatographie liquide est une technique de séparation chromatographique reposant sur la distribution différentielle des espèces entre 2 phases non miscibles une phase stationnaire contenue dans une colonne et une phase mobile qui traverse, par percolation, cette phase stationnaire. La CL est principalement fondée sur des principes d'adsorption de distribution de masse, d'échange d'ions, d'exclusion ou d'interaction stéréochimique

Appareillage:

- **Injecteur** (automatique ou manuel)
- **Système de pompage**
- **Phase stationnaire** (colonne remplie greffage variable)
- **Phase mobile** (svt débit constant, mais gradient binaire de solvants)
- **Détecteur** (UV-vis, DAD, Fluorescence)
- **Système d'acquisition de données**

Applications:

- Composés fixes non volatiles
- Technique incontournable des drogues à alcaloïdes, hétérosides cardiotoniques, stéroïdes, vitamines...
- Technique dérivant de la colonne ouverte + rapide, + répétable, non destructive, permettant du dosage...
- Analyses par comparaison avec des substances témoins/ traceurs

Dosage

Extrait de la monographie BELLADONE (feuille de)

DOSAGE

a) Effectuez la perte à la dessiccation (2.2.32) par chauffage à l'étuve à 105 °C sur 2,000 g de feuille de belladone pulvérisée (180) (2.9.12).

b) Imbibez 10,00 g de feuille de belladone pulvérisée (180) (2.9.12) avec un mélange de 5 mL d'ammoniaque R, de 10 mL d'éthanol à 96 pour cent R et de 30 mL d'éther exempt de peroxydes R, puis mélangez soigneusement. Dans un percolateur approprié, introduisez le mélange, éventuellement à l'aide du mélange extracteur. Laissez macérer pendant 4 h. Lixiviez avec un mélange de 1 volume de chloroforme R et de 3 volumes d'éther exempt de peroxydes R jusqu'à extraction complète des alcaloïdes. Evaporez à siccité quelques millilitres s'écoulant du percolateur. Reprenez par de l'acide sulfurique 0,25 M et vérifiez l'absence d'alcaloïdes avec la solution de tétraiodomercurate de potassium R. Réduisez le volume du percolat à environ 50 mL par distillation au bain-marie, puis introduisez-les dans une ampoule à décantation en rinçant avec de l'éther exempt de peroxydes R. Au liquide obtenu, ajoutez au moins 2,1 fois son volume d'éther exempt de peroxydes R, de façon à obtenir une phase de densité nettement inférieure à celle de l'eau. Agitez avec au moins 3 fois 20 mL d'acide sulfurique 0,25 M, séparez les 2 phases par centrifugation si nécessaire, puis versez les fractions acides dans une 2^e ampoule à décantation. Alcalinisez par de l'ammoniaque R les solutions acides et agitez avec 3 fois 30 mL de chloroforme R. Réunissez les phases chloroformiques. Ajoutez 4 g de sulfate de sodium anhydre R et laissez en contact pendant 30 min en agitant de temps en temps. Recueillez le chloroforme et lavez le sulfate de sodium avec 3 fois 10 mL de chloroforme R. Réunissez les phases chloroformiques, évaporez à siccité au bain-marie et desséchez à l'étuve à 100-105 °C

pendant 15 min. Dissolvez le résidu dans quelques millilitres de chloroforme R, ajoutez 20,0 mL d'acide sulfurique 0,01 M et éliminez le chloroforme par évaporation au bain-marie. Titrez l'excès d'acide par l'hydroxyde de sodium 0,02 M en présence d'indicateur mixte au rouge de méthyle R.

Calculez la teneur pour cent en alcaloïdes totaux, exprimés en hyoscyamine, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{57,88 \times (20 - n)}{(100 - d) \times m}$$

d = perte à la dessiccation, en pour cent,

n = volume d'hydroxyde de sodium 0,02 M, en millilitres,

m = masse de la prise d'essai, en grammes.

Ce qu'en dit la Ph. Eu. :

« Sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, les drogues végétales sont dosées par une méthode appropriée »

DOSAGE = NECESSITE

- ➡ reflète le degré d'activité thérapeutique de la drogue
- ➡ détermine la qualité pharmaceutique de la drogue

variations saisonnières
variations journalières
existence de chimiotypes

Souplesse de la NORME

↳ minima requis parfois fourchette (mini/max)

Ex : belladone : au dessus de 0,3% d'alcaloïdes exprimés en hyoscyamine

Ex : quiquina : au minimum 6,5 pour cent d'alcaloïdes totaux dont 30 pour cent à 60 pour cent sont constitués par des alcaloïdes du type de la quinine

Ex : extrait sec titré d'aloès devant renfermer entre 19,0 pour cent à 21,0 pour cent de dérivés hydroxyanthracéniques, exprimés en barbaloine

...3 cas de figure

1. Des plantes à constituants bien définis sur le plan chimique et dont l'activité thérapeutique est connue

Ex: Anthraquinones du séné

Ex: Alcaloïdes du quiquina

2. Des plantes à groupe de substances actives

Ginkgo biloba extrait titré préconisant

- flavonoïdes, exprimés en hétérosides flavoniques (M_r 756,7) : 22,0 pour cent à 27,0 pour cent (extrait desséché),
- bilobalide : 2,6 pour cent à 3,2 pour cent (extrait desséché), terpène
- ginkgolides A, B et C : 2,8 pour cent à 3,4 pour cent (extrait desséché), terpène
- acides ginkgoliques : au maximum 5 ppm (extrait desséché).

3. Des plantes à constituants ou groupes de constituants auxquels il est difficile, voire impossible d'attribuer l'activité thérapeutique revendiquée



Choix d'un marqueur (traceur) s'impose

Ex: valériane officinale dont le dosage porte sur l'acide valérénique mais dont la SAM est encore sujet à controverse

...3 cas de figure

1. Des plantes à constituants bien définis sur le plan chimique et dont l'activité thérapeutique est connue

Dosage simplifié

Dosage direct ou après purification de l'extrait végétal

[GC pour des substances volatiles (HE)
HPLC chromatographie liquide pour les substances fixes (alcaloïdes, anthraquinones)
(spectrophotométrie si les molécules absorbent dans l'UV)

Les conditions sont bien codifiées et figurent dans chaque monographie

2. Des plantes à groupe de substances actives



Dosage GLOBAL, souvent spectrophotométrique

... substances issues de même chaîne métabolique, différences chimiques minimales et activités pharmacologiques voisines = équivalentes des composés

Dosage direct ou après purification de l'extrait végétal

...3 cas de figure

3. Des plantes à constituants ou groupes de constituants auxquels il est difficile, voire impossible d'attribuer l'activité thérapeutique revendiquée

- Identifier « l'empreinte digitale chimique » de la drogue
- Importance du choix du traceur : il permettra d'avoir une idée de la concentration relative des différents lots
- La PE présente en général dans chaque monographie le dosage le plus approprié à la drogue en question

Cas particulier des drogues à HE

Teneur en essence est déterminée par entraînement à la vapeur d'eau dans un appareil spécial

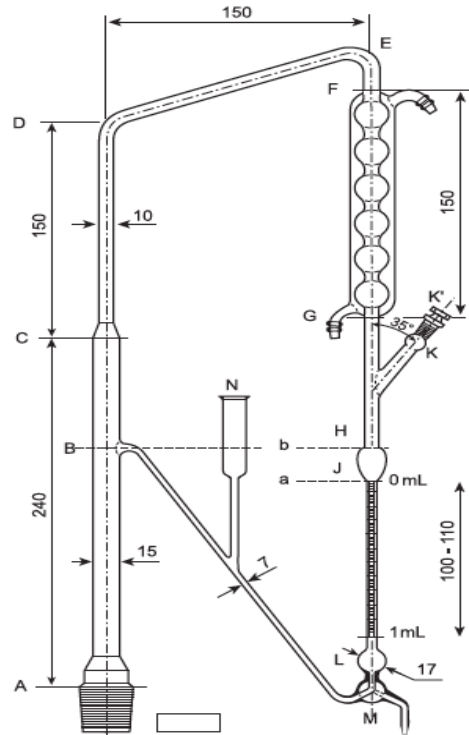


Figure 2.8.12-1. – Appareil pour la détermination des huiles essentielles dans les drogues végétales

Extrait PE

« ballon à fond rond contient en général de l'eau additionnée de la prise d'essai de drogue exactement pesée. L'ensemble est chauffé et les vapeurs se condensent dans un réfrigérant, auquel est adjoint un tube gradué. Celui ci permet de recueillir les eaux aromatiques sur lesquelles surnage l'huile essentielle (si sa densité est inférieure à 1). La fraction aqueuse est recyclée automatiquement en un circuit fermé dans le ballon générateur de vapeur d'eau. Lorsque la densité est au contraire supérieure à 1, l'huile essentielle sera piégée par addition de xylène au moyen d'une tubulure latérale. Après un temps de distillation spécifié pour chacune des drogues, le volume d'huile essentielle est lu directement dans un tube gradué et ramené à la prise d'essai de drogue pour quantifier sa teneur »

↳ Puis dosage classique GC possible

Essais

Extrait de la monographie BELLADONE (feuille de)

Éléments étrangers (2.8.2) : au maximum 3 pour cent de tiges de diamètre supérieur à 5 mm.

Cendres totales (2.4.16) : au maximum 16,0 pour cent.

Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique (2.8.1) : au maximum 4,0 pour cent.

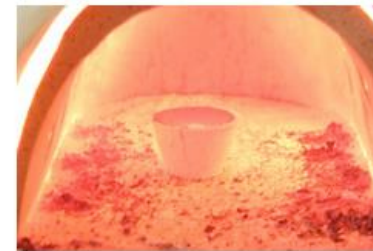
...garantissent la qualité intrinsèque d'une drogue

Certains essais pourtant prescrits dans la PE peuvent ne pas être appliqués selon que la drogue est utilisée en tant que MP pour la fabrication de teintures ou extraits

- Taux de cendres
- Perte à la dessiccation ... Teneur en eaux
- Nature et taux des éléments étrangers
- Résidus des produits phytosanitaires et pesticides
- Contamination microbienne
- Contamination par des métaux lourds
- Contamination par des aflatoxines
- Contamination par des substances radioactives
- Résidus de solvants
 - Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique
 - Matières extractibles
 - Indice de gonflement
 - Indice d'amertume
 - L'ochratoxine A

Taux de cendres

« Chauffez au rouge un creuset de silice ou de platine pendant 30 min. Laissez refroidir dans un dessiccateur, puis pesez. Sauf indication contraire, introduisez dans le creuset 1,00 g de substance ou de drogue pulvérisée. Distribuez uniformément la prise d'essai à l'intérieur du creuset. Desséchez pendant 1 h à 100-105 °C, puis incinérez dans un four à moufle, à une température de 600 ± 25 °C. L'échantillon ne doit s'enflammer à aucun moment de l'opération. Continuez l'incinération jusqu'à masse constante. Après chaque incinération, laissez refroidir le creuset au dessiccateur »



Taux de cendres

« Chauffez au rouge un creuset de silice ou de platine pendant 30 min. Laissez refroidir dans un dessiccateur, puis pesez. Sauf indication contraire, introduisez dans le creuset 1,00 g de substance ou de drogue pulvérisée. Distribuez uniformément la prise d'essai à l'intérieur du creuset. Desséchez pendant 1 h à 100-105 °C, puis incinérez dans un four à moufle, à une température de 600 ± 25 °C. L'échantillon ne doit s'enflammer à aucun moment de l'opération. Continuez l'incinération jusqu'à masse constante. Après chaque incinération, laissez refroidir le creuset au dessiccateur »

Evaluation du degré de propreté de la drogue

- ➡ Lavage insuffisant des organes souterrains notamment?
- ➡ Apport involontaire ou non de terre ou de sable?
- ➡ Agent de fertilisation utilisé en cours de culture?

!!! Certaines drogues très riches en minéraux!!!

- Solanaceae (oxalate de calcium)
- prêle (silice)

Perte à la dessiccation

... jusqu'à poids constant
= perte de masse exprimée en % m/m

Mode opératoire précisé dans chaque monographie
Dessiccateur en présence:

- pentoxyde de diphosphore,
- sous vide avec indication d'un intervalle de température
- à l'étuve
- sous vide poussé

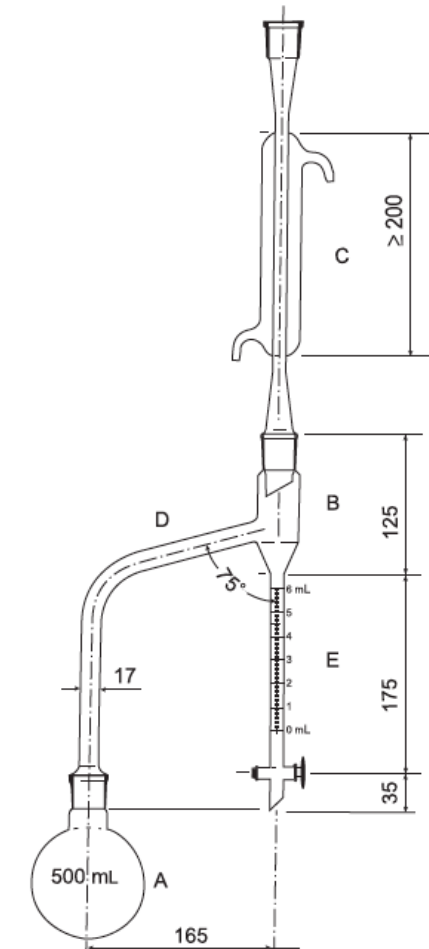
Dans le cas des drogues à HE : un essai de teneur en eau
(appareillage spécial pour un entraînement azéotropique)



Ne doit pas dépasser entre 5 et 10%
Valeur propre à chaque drogue

Si taux élevé, favorise:

- réactions enzymatiques (brunissement)
- prolifération de microorganismes
- moisissure...



Teneur en eau

Nature et taux des éléments étrangers

« Effectuez une recherche des éléments étrangers, sauf indication contraire ou exception autorisée. La teneur en éléments étrangers est au maximum de 2 pour cent m/m, sauf indication contraire autorisée et justifiée et autorisée.

Les drogues végétales pour lesquelles il existe un risque de falsification peuvent être l'objet d'un essai spécifique approprié (rhubarbe de Chine/des jardins).

Il peut s'avérer impossible d'effectuer l'essai des éléments étrangers sur une drogue végétale divisée, comme décrit sous Définition, à une fin spécifique ou en vue d'une extraction. Dans ce cas, la drogue divisée est supposée conforme à l'essai des éléments étrangers dans la mesure où la drogue végétale est conforme à l'essai avant la division »

!!! Importance de la définition!!! -> ex: Belladone

- Présence d'éléments étrangers inévitable
- Éléments appartenant à la plante mais différent de la drogue
- Éléments étrangers à la plante, d'origine végétal, animal, minéral, synthétique...
- Falsification volontaire ou involontaire
 - Quand involontaire peut être lié à:
 - mauvais moment de récolte ou mauvaise pratique de récolte
 - préparation peu soignée du lot...

Résidus des produits phytosanitaires et pesticides

« Les drogues végétales satisfont aux exigences en matière de résidus de pesticides. Ces exigences prennent en compte la nature de la plante, si nécessaire la préparation à laquelle la plante est éventuellement destinée ainsi que, si disponible, la connaissance de l'historique complet du traitement du lot de la plante »

« Pour les besoins de la Pharmacopée, 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 drogues végétales. 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. Des résidus de pesticides peuvent être présents et sont contrôlés dans les drogues végétales ainsi que dans les préparations à base de drogues végétales »

Pourquoi -> réglementation parfois inexistante chez certains pays producteurs

Difficultés -> apparition régulière sur le marché de nouveaux produits phytosanitaires

Méthodes spécifiques de dosage en GC

Ph Eu: valeurs limites de tolérance pour 34 pesticides

Hors liste, application de la norme admise par l'OMS (dose journalière/poids) idem alim.

NB: prise en compte de la nature de la drogue et de son usage (infusion...)

Contaminations microbiennes

Lorsqu'une drogue végétale est utilisée entière, divisée ou pulvérisée comme composant d'un médicament, un contrôle de la contamination microbienne est requis (Qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral (5.1.8) ou Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles (5.1.4) (pour application cutanée par exemple))

Plantes = contamination naturelle par des microorganismes (sol, fumier, poussières)

Degré de contamination variable selon la drogue

Norme admise: entre 10^2 et 10^8 germes/ g de drogue

!!! Aucun germe pathogène!!! ...comme dans l'agroalimentaire

Normes distinctes selon l'usage de la drogue (tisane)

Principaux germes recherchés (aérobie)

- moisissure
- levures
- entérobactéries
- certaines bactéries Gram-: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, salmonelles

Au delà de 10^9 germes/ g de drogue: drogue écartée

Taux inférieur, décontamination possible: rayonnement ionisant gamma ou parfois radioactivité (600Bq/Kg à ne pas dépasser), ou chaleur sèche

Germes peuvent détruire les SAM... mais les opérations de décontaminations aussi

-> vérification intégrité des SAM

Contamination par des métaux lourds

« Sauf exception justifiée et autorisée, ou indication contraire dans une monographie spécifique :

- cadmium : au maximum 1,0 ppm,
- plomb : au maximum 5,0 ppm,
- mercure : au maximum 0,1 ppm.

Si nécessaire, des limites peuvent être exigées pour d'autres métaux lourds.

Exceptions : cadmium

- les graines de lin, l'*Achillea millefolium*, l'aubépine à 0,3 mg/kg
- les feuilles de bouleau, de millepertuis, le houx et l'écorce de saule 0,5mg/kg.

Protocole minéralisation... à voir

[Monographie complète de la PE](#)

Contamination par des aflatoxines

« Quand cela est nécessaire, une limite pour les aflatoxines peut être exigée »

« Les aflatoxines sont des **mycotoxines naturelles** principalement produites par *Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus*, espèces communes et largement répandues dans la nature, **qui contaminent le plus souvent les graines de certaines plantes lorsqu'elles sont soumises à des conditions de stress dues, par exemple, à la sécheresse**. Ces moisissures peuvent être présentes dans le sol, les végétaux en décomposition, le fourrage ou des graines subissant un processus de détérioration microbienne ; elles infestent tous les types de substrats organiques dès lors que sont réunies les conditions favorables à leur croissance, c'est-à-dire notamment un degré d'humidité et une température élevés. Il existe dans la nature au moins **13 types d'aflatoxines**. La plupart sont reconnus comme **hautement toxiques et cancérigènes**, et **l'aflatoxine B1** est considérée comme la plus toxique. Les drogues végétales susceptibles d'être contaminées par des aflatoxines sont examinées par une méthode validée.

Sauf indication contraire dans la monographie, la **teneur en aflatoxine B1 des drogues végétales est au maximum de 2 µg/kg**.

L'Autorité compétente peut également exiger que la teneur totale en **aflatoxines B1, B2, G1 et G2 satisfasse à une limite de 4 µg/kg** »

Dosage en HPLC à l'abris de la lumière (monographie PE)

Méthode validée pour la racine d'Harpagophytum

... mais aucune valeur minimale ne figure dans la monographie!!!

Valeurs limites admises dans l'agroalimentaires étendues au domaine pharmaceutique

Contamination par des substances radioactives

« Dans certaines circonstances particulières, il y a lieu de considérer le risque de contamination radioactive »

Après Tchernobyl : recherche notamment du **Césium 134 et 137** assez fréquente

De nos jours, peu de risques réels

Recherche également fonction de l'usage fait de la drogue

Norme officielle adoptée par la communauté européenne pour les produits d'origine alimentaire, se situe à un **maximum de 600Bq/kg**

A l'heure actuelle aucune méthode pharmaceutique officielle de recherche de radioactivité sur les plantes médicinales

Résidus de solvants

Médicaments à base de plantes : nombre limité de solvants

Alcool, méthanol, plus rarement acétone, acétate d'éthyle, n-butanol, hexane et heptane

Teneurs en méthanol et en isopropanol < à 0.05 % (500 ppm)

Classe 1: solvants ne devant pas être utilisés : benzène, tétrachlorure de carbone.

Classe 2: solvants avec limites d'utilisation : chloroforme, cyclohexane, éthylène glycol, hexane, méthanol, pyridine, toluène, xylène

Classe 3 : solvants à faibles potentialités toxiques : acétone, acide acétique, butanol, éthanol, éther éthylique, méthyléthylcétone, 1-propanol et 2-propanol

La limitation dépend du type de produit utilisé, de la voie d'administration, des posologies et de la durée de traitement

Dosage: méthode multi-étape CPG

[Monographie complète PE](#)

Recherche à effectuer particulièrement lorsque utilisation des solvants de [classe 1 et 2](#)

Conservation
Contrôle de stabilité / Stockage

Contrôle de stabilité

Modification possible de la composition chimique au cours du temps

Modifications **quantitative** mais aussi **qualitative**

Ex: stabilité d'une drogue à HE, le critère de choix : teneur en HE

Exception: dégradation partielle de constituants « primaires » parfois souhaitable et recherchée afin d'accroître l'efficacité ou la sécurité d'emploi de drogues végétales

Ex: écorce de bourdaine, cascara (anthrone->anthraquinone moins drastique)

NB: Exigence identique pour les préparations à base de plantes et médicaments issus de ces préparations

- > en solution: mauvaise stabilité dans le temps

- >extraits secs, poudre: bonne stabilité dans le temps

Conservation et stockage

Peu d'indications au sujet de la conservation des drogues végétales.

Facteurs majeurs : lumière, température, humidité et degré de fragmentation (à éviter) et récipients pour le stockage

A L'ABRIS DE LA LUMIERE, AU SEC (taux humidité <60%), A TEMPERATURE CONSTANTE

Pas plus de 3 ans, idéalement 2 ans, ds récipient clos hermétiquement (+/- dessiccateur)

Préférer l'achat de la dernière récolte (quantité correspondant à 1 an de délivrance)