UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : **2020** **N°2020/TOU3/2097**

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

FERAL CHRISTELLE

La place des plantes médicinales dans l'industrie pharmaceutique et la réglementation européenne

Le 10 Décembre 2020

Directeur de thèse : M. FABRE Nicolas

JURY

Président : Mme ARELLANO Cécile
1er assesseur : M. FABRE Nicolas, directeur de thèse
2ème assesseur : Mme LEMOUZY Mylène

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAEVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique

Remerciements

A Monsieur FABRE Nicolas, directeur de thèse,

Professeur de pharmacognosie

Je souhaite tout d'abord remercier Monsieur Fabre qui m'a accompagné lors de cette rédaction de thèse. Merci pour votre disponibilité et précieux conseils.

A Madame ARELLANO Cécile, président du jury,

Professeure de chimie thérapeutique

Merci Madame ARELLANO de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury.

A Madame LEMOUZY Mylène, membre du jury

Pharmacien de production, Thermofisher

Merci, Mylène, de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury.

A ma famille,

Un grand merci à mes parents, ma sœur, mes cousins etc. de m'avoir soutenu tout au long de mes études et permis d'apprécier ces années dans la joie et la bonne humeur !

Mes amis,

Un soutien sans faille et des rencontres incroyables, qui m'ont permis de vivre de véritables moments de bonheur.

Mille merci à Mylène pour tous nos fous rires et périples aux quatre coins du monde qui permettent de rendre toutes ces années inoubliables !!

Un énorme merci à Dédé, Amira et Claire, pour tous ces moments de convivialité et partage !

Merci à Marion, Sophie et Clémence qui malgré la distance répondent toujours présentes pour des week ends de rires et sensations fortes garanties !

Loana, merci d'embellir la vie lyonnaise et de nous donner un grand nombre d'histoires à raconter !

Elise, à toutes nos aventures et grandes fiestas qui nous ont permis de vivre de grands moments et aux nombreux à venir. Merci de m'étonner de plus en plus chaque jour !

Table des matières

Remerciements 4
Glossaire 7
Table des figures 9
Résumé 10
Abstract 11
Introduction 12
Partie I : L'utilisation des plantes médicinales dans la santé : de l'usage traditionnel à nos jours 13
1. Une tradition ancestrale 14
2. Emergence de la botanique scientifique 16
3. Inspiration pour les industriels 18
4. L'utilisation actuelle des plantes médicinales 19
4.1. La production des plantes médicinales en Europe 19
4.2. Le marché européen 20
Partie II : La classification et enregistrement des médicaments et autres produits de santé à base de plantes en Europe 23
1. Régime juridique des plantes médicinales 24
2. Médicament à base de plantes 26
2.2. Différents statuts et enregistrements disponibles 26
2.3. Quelques chiffres 35
3. L'utilisation en cosmétique 38
3.1. Mise sur le marché des produits cosmétiques à base de plantes 38
3.2. Quelques chiffres 39
4. L'utilisation dans les compléments alimentaires 40
4.1. Mise sur le marché des compléments alimentaires à base de plantes 40
4.2. Quelques chiffres 45
5. Autres types de produits 47
Partie III : Exemples de médicaments issus de plantes 50
1. Découverte de nouveaux médicaments grâce aux plantes : De la Pervenche de Madagascar aux anticancéreux 51
1.1. Obtention des alcaloïdes anticancéreux 51
1.2. Extraction et caractérisation et synthèse des vinca alcaloïdes dont la vinblastine 52
1.3. Enregistrement de la spécialité Navelbine® à base de vinblastine 54
2. Médicament traditionnel à base d'Harpagophytum 55

2.1. Utilisation traditionnelle de l'Harpagophytum et mise en évidence de son activité thérapeutique 55
2.2. Mise sur le marché de médicaments traditionnels à base d'Harpagophytum 57
3. Médicament à usage bien établi ou traditionnel à base de Vigne rouge 58
3.1. Mise en évidence de l'activité thérapeutique des feuilles de Vitis vinifera L. 58
3.2. Mise sur le marché de médicaments à usage bien établi ou traditionnel à base de Vigne rouge 59
4. Médicament à base de plantes mis sur le marché avec un dossier complet 61
4.1. Mise sur le marché de la spécialité Episalvan® 61
4.2. Mise sur le marché de la spécialité Veregen® 62
Partie IV : Utilisation industrielle des plantes médicinales : entre valorisation des savoirs et contradictions éthiques 64
1. Impacts sur la protection de la biodiversité 65
1.1. Quelques exemples de surexploitation par les industriels 65
1.2. Les mesures mises en place pour la protection de la biodiversité 68
2. Impacts sur les populations locales 70
2.1. Bioprospection ou biopiraterie ? 70
2.2. Notions d'Accès et Partage des Avantages (APA) 71
3. Problématiques liées au brevet et à la propriété intellectuelle 74
3.1. Quelques exemples 74
3.2. Les mesures mises en place 76
4. La situation actuelle et perspectives d'évolution 78
Conclusion 79
Bibliographie 80
Serment de Galien 84

Glossaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

EHTPA : European Herbal & Traditional Medicine Practitioners Association

HMPC : Herbal Medicinal Products Committee

EMA : European Medicine Agency

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CTD : Common Technical Document

WEU : Well-Established Use

TU : Traditionnal Use

UE : Union Européenne

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

TUR : Traditionnal Use Registration

MA : Marketing Authorisation

HMP : Herbal Medicinal Product

UV : Ultraviolet

INCI : International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

CPNP : Cosmetic Product Notification Portal

DGCCRF : Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

EFSA : European Food and Safety Agency

CLP : Classification, Labelling, Packaging

CSP : Code de la Santé Publique

BfArM : Institut fédéral des médicaments et dispositifs médicaux

ESCOP : European Scientific Cooperative on Phytotherapy

OPC : oligo-proanthocyanidines

CNRS : Centre national de la recherche scientifique

CDB : Convention sur la Diversité Biologique

CITES : Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvage menacées d'extinction

UICN : Union Internationale pour la Conservation de la Nature

R&D : Recherche et Développement

APA : Accès et Partage des Avantages

CPCC : Consentement Préalable donné en Connaissance de Cause

CCCA : conditions convenues d'un commun Accord

INBio : Institut national de la biodiversité

ADPIC : Aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce

ONG : Organisation Non Gouvernementale

OEB : Office Européen des Brevets

COICA : Coordination des organisations indigènes du bassin amazonien

OMPI : Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

CIG : Comité intergouvernemental de la propriété intellectuelle portant sur les ressources génétiques, les connaissances traditionnelles et le folklore

CSIR : Conseil indien de la recherche scientifique et industrielle

COP : Conférence des Parties

Table des figures

Figure 1 : Extrait du Papyrus d'Ebers – Hieroglyphes médicaux[4] 15
Figure 2 : Extrait de la liste B des plantes médicinales de la Pharmacopée française 25
Figure 3 : Plantes médicinales et monopole pharmaceutique 26
Figure 4 : Nombre de monographies communautaires finalisées par le HMPC par an (WEU: Well-established use / TU: Traditionnal use)[31] 30
Figure 5 : Substances végétales utilisées dans les médicaments traditionnels à base de plantes (TU) ou à usage bien établi (WEU) monocomposés [33] 31
Figure 6 : Harmonisation européenne de l'évaluation des médicaments à base de plantes.[32] 32
Figure 7 : Common Technical document (CTD) Triangle [35] 33
Figure 8 : Médicaments à base de plantes (2004-2014) et leurs principales indications [28] 36
Figure 9 : Nombre de médicaments traditionels à base de plantes (TUR) enregistrés dans l'Union européenne de 2004 à 2016 [33] 37
Figure 10 : Nombre de médicaments à base de plante à usage bien établi enregistrés dans l'Union européenne de 2004 à 2016 [33] 37
Figure 11 : Exemple de l'Aloe Vera sur la base de données cosing [37] 39
Figure 12 : Exemple de fabrication d'une gélule à base de plantes [17] 41
Figure 13 : Exemple de listes de plantes européennes pour l'utilisation dans les compléments alimentaires 43
Figure 14 : Exemple de l'Aloe vera dans la liste positive française de plantes autorisées dans les compléments alimentaires [39] 43
Figure 15 : Analyse de la composition des compléments alimentaires 46
Figure 16 : Plantes médicinales les plus représentatives dans les compléments alimentaires en valeur de commercialisation en 2016. 46
Figure 17 : Extraction des alcaloïdes à partir des feuilles de la Pervenche de Madagascar 52
Figure 18 : Mise en évidence des précureurs de la vinblastine 53
Figure 19 : Navelbine®sous forme injectable et orale 54
Figure 20 : Les différentes générations d'alcaloïdes 55
Figure 21 : Harpagophytum Procumbens 56
Figure 22 : Accès et Partage des Avantages entre fournisseurs et utilisateurs de ressources génétiques [71]. 72

Résumé

L'Homme utilise les plantes médicinales pour se soigner depuis de nombreuses années. De la Préhistoire, en passant par le Moyen-Age, elles ont dévoilé leurs bienfaits sur l'état de santé et permis de soigner de nombreux maux. Leur importance est devenue telle que leur utilisation est conférée à des spécialistes : les herboristes. A partir de la Renaissance, les grands scientifiques s'y intéressent aussi de plus en plus et avec les progrés de la chimie au XIX ème siècle, la découverte des principes actifs responsables de l'activité thérapeutique attire de plus en plus les industriels. L'étude des alcaloïdes présents dans la Pervenche de Madagascar, combiné aux progrès de la chimie de synthèse ont par exemple permis de mettre sur le marché des médicaments anticancéreux. Les plantes médicinales, dont une partie est maintenant détenue par le monopole pharmaceutique, occupent ainsi de nos jours une part non négligeable du marché de la santé. On les retrouve dans de nombreux produits de santé et la demande est actuellement en plein essor. Toutefois, il reste évident que l'utilsation des produits à base de plantes n'est pas sans risque et qu'une réglementation spécifique s'avère nécessaire pour leur mise sur le marché. Le régime juridique des plantes médicinales a mis du temps à se mettre en place et la réglementation reste encore parfois imprécise. Il existe par exemple différents types de statuts et d'enregistrements possibles pour mettre sur le marché un médicament à base de plante. Selon leur utlisation traditionnelle ou à usage bien établi, ils peuvent être mis sur le marché par les industriels avec un dossier allégé. Pour les plantes dont on ne peut prouver une des deux utilisations c'est un dossier complet qui doit être fourni pour permettre la commercialisation. On peut aussi bien évidemment retrouver les plantes médicinales dans d'autres types de produits tels que les cosmétiques ou compléments alimentaires soumis à leurs réglementations spécifiques. Mais l'exploitation des plantes médicinales expose aussi les industriels à certaines problématiques telles que la surexploitation des habitats et risques sur la conservation de la biodiversité. De plus, la majorité des ressources se trouvant dans les pays du Sud, les laboratoires des pays du Nord sont aussi confrontés aux questions du partage des avantages et aux notions de propriété intelectuelle du vivant. Tout cela a nécessité un certain encadrement qui a notamment été mis en place par la Convention sur la Diversité Biologique et le Protocole de Nagoya. Si ce cadre juridique n'a pas permis de résoudre toutes les problématiques, il est certain qu'il a permis certaines avancées et pose certaines limites primordiales entre tous les acteurs impliqués dans l'exploitation des plantes médicinales.

Abstract

Humans have been using medicinal plants to treat themselves for many years. From Prehistory, through the Middle Ages, they have revealed their health benefits and have been used to treat many illnesses. Their importance has become so great that their use has been entrusted to specialists: herbalists. From the Renaissance onwards, the great scientists were also increasingly interested in them and with the progress of chemistry in the 19th century, the discovery of the active ingredients responsible for the therapeutic activity attracted more and more industrialists. The study of alkaloids in Madagascar periwinkle, combined with progress in synthetic chemistry has for example made it possible to market anti-cancer drugs. Nowadays, part of medicinal plants is owned by the pharmaceutical monopoly and occupy a key position of the health market. They are found in many health products and the demand is currently booming. However, it remains clear that the use of herbal products is not without risk and that specific regulations are necessary in order to bring them to the market. The legal regime of medicinal plants has taken a long time to be implemented and regulations can still remain unclear. There are, for instance, different types of status and registrations possible to bring an herbal medicinal product to the market. Depending on their traditional or well-established use, they can be put on the market by manufacturers with a simplified dossier. And, for plants for which one of the two uses cannot be proven, a complete dossier must be provided to allow marketing. Medicinal plants can of course also be found in other types of products such as cosmetics or food supplements subject to their specific regulations. But the use of medicinal plants also exposes industrialists to some problems such as the over-exploitation of habitats and risks for biodiversity conservation. Moreover, since most of the resources are found in Southern countries, laboratories in Northern countries are also confronted with questions of benefit sharing and the notions of intellectual property of living organisms. All this required a certain framework, which has notably been put in place by the Convention on Biological Diversity and the Nagoya Protocol. Although it has not resolved all the issues, it has certainly enabled some progress and sets certain essential limits between all the stakeholders involved in the exploitation of medicinal plants.

Introduction

Aujourd'hui, une proportion non négligeable de nos médicaments contient des principes actifs dérivés des végétaux et les plantes restent incontournables pour la découverte de nouveaux médicaments. De nombreux autres produits pharmaceutiques à base de plantes sont aussi en vogue tels que les compléments alimentaires, produits cosmétiques ou encore les tisanes et huiles essentielles. Les plantes utilisées traditionnellement sont donc toujours présentes de nos jours et attirent de nombreux industriels. Mais l'utilisation des plantes médicinales n'est pas exempte de risques, les effets indésirables ou interractions médicamenteuses pouvant avoir de lourdes conséquences. Ainsi, la réglementation autour de ces produits s'est avérée primordiale. Celle-ci a été relativement longue à se mettre en place et reste parfois source de confusion pour les industriels. Selon la catégorie de produits à base de plantes, l'industriel devra alors avoir recours à la réglementation adéquate. Nous verrons quelques exemples de médicaments à base de plantes et la stratégie réglementaire qui a été privilégiée. Enfin, il est clair que la grande diversité végétale ayant permis de découvrir de nombreuses plantes aux vertues thérapeutiques est présente dans les pays du Sud. Les grands laboratoires de recherche dôtés de moyens technologiques importants des pays du Nord vont alors exploiter la biodiversité des pays du Sud afin de mettre sur le marché de nouveaux produits pharmaceutiques à base de plantes donnant parfois lieu à des avancées thérapeutiques importantes. Mais cela à aussi engendré de nombreux conflits et polémiques. En effet, dans de nombreux cas, les pays du Sud n'ont pas pu tirer profit des avantages liés à la mise sur le marché des produits à base de plantes découvertes sur leur territoire. Il a donc été nécessaire de mettre en place une réglementation à la fois pour protéger la biodiversité et permettre un partage juste et équitable des avantages liés à la commercialisation des produits à base de plantes. Si cela a permis certaines avancées, des progrés sont encore à faire et la bonne entente et communication entre les différents acteurs s'avère primordiale.

Partie I : L'utilisation des plantes médicinales dans la santé : de l'usage traditionnel à nos jours

Le monde végétal est présent tout autour de nous, et depuis de nombreuses années, l'Homme a pu en tirer profit, que cela soit pour construire des abris, fabriquer des armes, accompagner des rites magiques et religieux ou bien sûr pour se soigner. Les plantes étaient tout d'abord essentiellement utilisées dans les rites chamaniques, seulement en tant qu'intermédiaires et pour entrer en contact avec les esprits. Puis, leurs vertues médicinales se sont démocratisées au fil des années. Elles étaient tout d'abord utilisées en l'état (plantes entières ou certaines parties de plantes). Puis, avec l'avènement de la chimie organique dans la deuxième partie du XXème siècle, elles sont devenues de véritables matières premières. La synthèse chimique a aussi pris le relais permettant la modification de certaines substances afin de réduire certains effets indésirables ou encore potentialiser certaines fonctions [1]. Ainsi, de nombreuses substances actives présentes dans les médicaments ont été découvertes grâce aux plantes. De nos jours, l'utilisation des plantes est toujours en plein essor avec cette volonté de mieux consommer et de pouvoir se soigner aussi naturellement que possible. Nous allons donc voir, dans une première partie, quelle était l'utilisation traditionnelle des plantes, jusqu'à nos jours et quelle est la part actuelle des plantes médicinales sur notre marché.

1. Une tradition ancestrale

Nous allons voir tout d'abord quelle est la définition des plantes médicinales. D'après la XI ème édition de la Pharmacopée française, actuellement en vigueur, « Les plantes médicinales sont des drogues végétales au sens de la Pharmacopée Européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. » Ces plantes médicinales peuvent aussi avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques [1]. En France, il n'y a pas de définition légale pour les plantes médicinales mais une définition officielle est donnée par la jurisprudence : « une plante est dite médicinale lorsqu'elle est inscrite à la pharmacopée et que son usage est exclusivement médicinal ». Pour être définie comme « médicinale » en France une plante doit être inscrite soit à la Pharmacopée Européenne (édition en vigueur), soit à la Pharmacopée Française (11e éd.). La plante entière pourra être utilisée ou seulement certaines parties.

L'utilisation de ces plantes médicinales semble être relativement ancienne. C'est la nécessité de se nourrir qui a fait que les Hommes ont goûté à un certain nombre de plantes, et se sont rendu compte que certaines d'entre elles permettaient de diminuer certains maux ou au contraire, semblaient en rajouter et être toxiques, voir mortelles. Les premiers textes retrouvés évoquant l'usage des plantes médicinales sont des tablettes sumériennes datant de 3 000 ans avant notre ère. Certains de ces textes évoquent une liste de plantes avec leurs propriétés, et nous renseignent aussi sur leur préparation et façon de les utiliser. Le thym, le chanvre, ou encore le saule auraient ainsi été utilisés en décoctions filtrées [2]. Des fouilles archéologiques

effectuées en Egypte ont aussi permis de découvrir certaines correspondances sur papyrus démontrant l'usage de certaines plantes en thérapeutique. Ainsi le papyrus d'Ebers est un manuscrit de plus de 20 mètres de long et 30 centimètres de large. En plus des 700 préparations à base de plantes, sont indiqués en quelles proportions les plantes doivent être mélangées, le temps d'application et le renouvellement du traitement, ce que l'on ne retrouvait pas dans les tablettes sumériennes [3]. Il est toutefois clair, que l'intervention des dieux est encore très présente.

Figure 1 : Extrait du Papyrus d'Ebers – Hieroglyphes médicaux[4]

Des écrits témoignent aussi de l'avancée des connaissances de la Médecine Traditionnelle Chinoise et médecine ayurvédique (en Inde). Et, ce sont bel et bien les Grecs qui ont donné son essor à la médecine par les plantes en Europe. Citons Hippocrate (460-370 av. J.C.), père de la médecine qui est un des premiers médecins à avoir rejeté les superstitions et croyances qui attribuaient la cause des maladies à des forces divines ou surnaturelles. Une pharmacopée d'environ 250 plantes a été retrouvée dans son *Corpus Hippocraticum* et l'utilisation d'aphorismes, c'est-à-dire des énoncés brefs résumant une théorie ou un savoir ont permis de transmettre un certain nombre de connaissances sur les plantes médicinales. Théophraste (372-285 av. J.C.), père de la botanique, distingue lui les plantes d'après leurs parties et propose une classification dans son « Histoire des plantes » [2]. Puis Dioscoride (40-90 après J.C.), avec « De Materia Medica » a également eu une grande influence sur la pensée médicale de l'Antiquité et du Moyen-Age en décrivant notamment l'utilisation médicale de plus de 500 plantes. Cet ouvrage se destinait principalement aux cueilleurs et a été utilisé comme référence jusqu'à la Renaissance. Dioscoride ne s'intéressait pas seulement aux effets des plantes sur l'Homme, comme beaucoup de ses prédecesseurs, mais aussi à l'observation même des végétaux, leur qualité, leur culture et saisonnalité [5]. Claudius Galenus dit Galien (131-201 après J.C.), a commencé à donner des recettes de préparation de médicaments et

donnera naissance à la galénique, terme encore employé de nos jours. La culture grecque a donc été d'une forte influence pour la médecine occidentale. Au cours du Moyen Age, les jardins des monastères deviennent le lieu de culture des plantes médicinales, entretenus par les prêtres et moines herboristes et sont appelés « *herbularium* » ou « jardin des simples ». Ce n'est qu'au XIIème siècle qu'il y aura une véritable séparation entre la médecine et la pharmacie. Les premières officines ouvrent leurs portes en Europe et les vendeurs de remèdes sont appelés les apothicaires. En 1231, l'empereur du Saint-Empire romain germanique, Frédéric II Hohenstaufen, met en place la première réglementation en Europe. Le titre 66 de la constitution dite « constitution de Melfi » évoque les apothicaires et réglemente l'activité de « préparateur et vendeur de remèdes ». En France, c'est Louis IX, qui deviendra Saint-Louis (1214-1270), qui reconnaît la profession en 1258. Mais entre apothicaires, épiciers et chirurgiens barbiers, les différents statuts ne sont pas encore bien définis [6].

2. Emergence de la botanique scientifique

La période de la Renaissance marque une nouvelle approche du monde végétal. Paracelse (1493-1541), chimiste et médecin suisse publie d'importants travaux sur l'utilisation des plantes médicinales. Il entrevoit la notion de « principe actif », la quintessence et revient sur la « théorie des signatures ». Il affirme que toutes plantes indiquent par leurs caractéristiques les organes ou maladies qu'elles soignent. Dans cette théorie, fondée sur le principe d'analogie, les propriétés thérapeutiques des plantes dépendent de leur morphologie. Giambattista della Porta (1535-1615), scientifique italien, cherchera à systématiser cette théorie [7]. Bien qu'elle ne soit plus d'actualité de nos jours, nous pouvons citer quelques exemples qui vont dans ce sens. Par exemple, les feuilles de l'anémone hépatique à trois lobes (*Hepatica nobilis*) ont des vertues thérapeutiques dans les affections du foie. Ou encore la noix (*Juglans regia*) qui offre selon le botaniste anglais William Cole (1626-1662) une signature remarquable : son brou qui ressemble à la peau du crâne soigne le cuir chevelu alors que les cerneaux qui évoquent les circonvolutions de l'encéphale fortifient le cerveau. Nous savons aujourd'hui que l'huile de noix est riche en acides gras polyinsaturés de type oméga 3 dont on connait le rôle favorable sur la plasticité synaptique [8]. L'invention de l'imprimerie en 1434 a aussi permis une meilleure diffusion des connaissances et l'interêt pour la nature et l'observation des plantes se développe grandement. C'est aussi grâce aux grands voyageurs que de nouvelles espèces vont pouvoir être mises au jour. Ainsi, les découvertes des routes maritimes de l'Amérique par Christophe Colomb (1451-1506) et celles des Indes par Vasco de Gama (1469-1524) vont permettre de connaître de nouvelles espèces comme

par exemple le théier, le caféier ou encore le cacaoyer. Ainsi, Antonio Brassavola, médecin italien, constate en 1536 que « pas un centième des plantes existantes dans le monde n'a été décrit par Dioscoride, Théophraste ou Pline, mais nous en ajoutons chaque jour et l'art de la médecine avance »[9].

Au XVIIème siècle, la botanique devient de plus en plus descriptive. Charles de l'Ecluse (1526-1609) décrit des milliers de plantes médicinales et plantes à interêt uniquement botanique. Cette liste s'allonge de jours en jours et il devient rapidement nécessaire de les nommer et de les classer. Les voyageurs continuent de nous faire découvrir de nouvelles espèces et notamment durant le siècle des lumières (XVIIème), comme Joseph Pitton de Tournefort (1656-1732) qui a voyagé en Asie. Carl Von Linné (1707-1778), médecin naturaliste suédois impose alors la nomenclature binomiale au monde scientifique. Cette dénomination attribue à chaque plante un nom de genre et un nom d'espèce [10]. De nouvelles idées voient aussi le jour avec notamment Jean Baptiste de Monet Chevalier de Lamarck (1744-1829) sur la transformation des espèces avec le temps. Il expose son discours au Musée d'Histoire Naturelle le 11 mai 1800 [11]. C'est aussi à cette époque que Louis XVI crée, en 1777 « le collège de pharmacie », les apothicaires devenant alors pharmaciens. Et, une année plus tard, en 1778, est né le diplôme d'herboriste à la faculté de médecine, ce qui permet de faire d'herboriste et pharmacien deux métiers indépendants [12]. Les herboristeries se développent alors permettant de soigner diverses pathologies par les plantes.

Au XIXème siècle les progrès de la chimie permettent de découvrir des substances actives présentes dans certaines plantes (ce qu'avait pressenti Paracelse avec la quintessence). C'est le début de la chimie des substances naturelles. Ainsi, la collaboration entre deux chimistes pharmaciens, Pelletier et Caventou, va donner lieu à des résultats spectaculaires, avec notamment l'extraction d'alcaloïdes, des substances azotées basiques dotées de nombreuses propriétés pharmacodynamiques. En 1818, ils isolent la strychnine de la graine du vomiquier (*Strychnos nux vomica*), stimulateur de la moelle épinière. Quelques années plus tard, en 1820, c'est la cincochine et la quinine qui sont obtenues à partir de l'écorce de quinquina (*Cinchona officinalis*). Cela conduira à la chloroquine, produit de synthèse indiqué contre le paludisme.

C'est aussi à cette période qu'a été découverte la morphine, véritablement isolée en tant qu'alcaloïde issue de l'opium par Friedrich Sertürner en 1805. Elle est encore très utilisée de nos jours en tant que puissant antalgique. De nombreuses découvertes à partir de végétaux s'en sont ainsi suivies, donnant naissance à de nombreux produits de synthèse largement utilisés de nos jours comme actifs dans de nombreux de nos médicaments comme nous le verrons plus loin [13].

3. Inspiration pour les industriels

Avec toutes ces découvertes prometteuses, les recherches se poursuivent afin de permettre une commercialisation à grande échelle. Le XXeme siècle signe alors le développement de l'industrialisation et de la chimie de synthèse. Après avoir extrait et isolé certaines substances actives des plantes, les chimistes en étudient les propriétés biologiques et structurales. Cela permet aux chercheurs de mettre en évidence certaines propriétés thérapeutiques. Toutefois, la très faible concentration de ces molécules présentes dans les plantes, ainsi que les problèmes environnementaux sous-jacents vont poser des problèmes aux industriels pour une commercialisation à grande échelle. Ils vont donc devoir recourir à d'autres alternatives. Si au départ, les premières réactions chimiques permettaient uniquement de modifier certains corps, les chimistes ont rapidement appris à reproduire les substances isolées initialement de la nature. C'est l'avènement de l'hémisynthèse et synthèse chimique. Des extraits purifiés de végétaux sont ainsi criblés afin d'isoler la substance qui produit l'effet observé, de la mettre en évidence et de la synthétiser. Les techniques de chimie s'affinent donc et un certain nombre de médicaments à intérêt thérapeutique majeur voient le jour dont certains grâce à la découverte quelques années plus tôt des substances actives dans les plantes. Nous avons par exemple mentionné la quinine (isolée de l'écorce de quinquina en 1820). C'est en 1926 que le premier antipaludéen de synthèse voit le jour, la Plasmoquine®, commercialisé par le laboratoire Bayer. Les recherches continuent afin d'améliorer la tolérance et potentialiser les effets du produit et un analogue structural de la plasmoquine, la chloroquine est mis sur le marché quelques années plus tard. Cette molécule est toujours utilisée de nos jours. A la fin du XXème siècle, les techniques de biotechnologie voient aussi le jour avec le développement de grosses molécules biologiques à intérêt thérapeutique majeur, de médiateurs peptidiques, anticorps et enzymes [14]. Même si certaines substances actives préalablement isolées de plantes sont étudiées afin d'être synthétisées, c'est bien l'avénement de la thérapie génique et thérapie cellulaire qui va principalement occuper les chercheurs. Cette évolution de la R&D entraîne ainsi un certain déclin de la phytothérapie. Mais comme nous allons le voir, même si la thérapeutique moderne continue à se développer au fil des années, la phytothérapie semble redevenir omniprésente et les professionnels de santé observent un engouement croissant pour les produits à base de plantes.

4. L'utilisation actuelle des plantes médicinales

4.1. La production des plantes médicinales en Europe

De nombreuses plantes médicinales sont actuellement exploitées en Europe afin de satisfaire les demandes des industriels. En ce qui concerne la production on peut distinguer les plantes spontanées, dites « sauvages » ou de « cueillette » et les plantes cultivées. En ce qui concerne les premières, on va par exemple retrouver en France la gentiane jaune, retrouvée à l'état sauvage dans les Alpes et le Vercors ou encore des plantes à essence comme le thym ou le romarin récoltées dans la région méditéranéenne. Pour certaines plantes, la cueillette est privilégiée lorsque la demande est réduite ou lorsque la culture est difficile comme par exemple le gui qui est connu pour parasiter de nombreux arbres. Diverses plantes médicinales sauvages sont aussi importées d'autres continents comme par exemple d'Amérique du Sud, dôtée d'une grande diversité végétale comme le boldo ou le quinquina. Etant fastidieuses et souvent mal rémunérées, les activités de cueillettes connaissent un certain déclin, mais elles restent courantes dans certains pays d'Europe de l'Est. Le développement de l'industrialisation et le déclin de certaines espèces du fait de cueillettes intensives ont aussi participé à ce ralentissement de l'activité. Certaines espèces de plantes médicinales menacées se retrouvent alors inscrites sur des listes de plantes protégées comme par exemple la gentiane champêtre, protégée dans un certain nombre de pays d'Europe. Ainsi, pour palier aux problèmes de la cueillette, de nombreuses plantes médicinales sont alors cultivées en Europe. On retrouve d'importantes cultures de pavot et de fenouil en Hongrie, de pensée sauvage pour ses propriétés mucolytiques et cholagogues aux Pays-Bas, ou encore de valériane officinale pour ses propriétés sédatives dans de nombreux pays européens. La culture de plantes peut ainsi être adaptée aux besoins. En France, on dénombre près de quatre mille exploitations et plus de cent vingt espèces différentes de plantes aromatiques ou médicinales pour un chiffre d'affaires à la production de 85 millions d'euros. On retrouve ainsi de grandes zones de production de valériane officinale, camomille ou encore mélilot. Dans le Sud-Ouest la production de gingko biloba permet de satisfaire les besoins du marché français. Afin d'améliorer la rentabilité, la résistance aux maladies et parasites et la teneur en principes actifs, l'amélioration des cultures des plantes médicinales a été étudiée (comme pour les plantes alimentaires). Cela peut porter sur des facteurs extrinsèques ou intrinsèques comme par exemple le greffage ou multiplication par clonage.

Enfin, lorque la production de plantes ne permet pas d'apporter les quantités suffisantes pour satisfaire aux besoins du marché ou lorsqu'il n'est pas avantageux de les récolter, comme

nous l'avons mentionné, les pays européens vont alors avoir recours à l'importation. Par exemple, plus de 75 millions d'euros de plantes médicinales sont importées chaque année par l'Allemagne, provenant principalement de pays en développement ou en transition. On peut par exemple citer l'écorce de quinquina pour ses propriétés antipaludiques et antipyrétiques ou encore des produits déjà transformés comme l'opium, des extraits, huiles essentielles, alcaloïdes etc [15]. La production de plantes médicinales, que cela soit grâce à la cueillette, culture de plantes sur le territoire européen ou importée a suivi les besoins du marché qui comme nous allons le voir est en plein essor.

4.2. Le marché européen

Aujourd'hui, le marché pharmaceutique européen est relativement important et devrait croître à un rythme soutenu au cours des prochaines années pour atteindre environ 206 milliards d'euros en 2022 [16]. Depuis quelques années, il est né un certain scepticisme à l'égard de la chimie de synthèse. Les patients ont alors de plus en plus recours à l'utilisation des plantes pour soigner les maladies les plus courantes. Il a été démontré que l'occurrence des termes « plantes » + « soins » dans les recherches Google a plus que doublé de 2004 à 2018 [17]. Les industriels, pour répondre à cette demande vont alors se tourner vers l'utilisation des plantes que cela soit pour la fabrication de médicaments, produits cosmétiques ou encore compléments alimentaires. Les principales raisons de cette tendance sont notamment des coûts relativement bas, une toxicité plus faible et moins d'effets indésirables des ingrédients naturels. En 2015, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a rapporté qu'environ 70% à 80% des personnes dans le monde dépendent de sources à base de plante pour leur traitement [18]. La demande des consommateurs pour des produits sains et naturels encourage les industriels à investir dans la recherche et le développement de produits à base de plantes. Ce regain d'intérêt pour ces produits peut s'expliquer par :

- les diverses allégations sur l'efficacité ou l'efficience des plantes médicinales,
- l'intérêt accru pour les médecines alternatives,
- l'insatisfaction à l'égard des médicaments orthodoxes et la croyance que les produits à base de plantes pourraient être efficaces là où les médicaments de synthèse se sont révélés inéfficaces ou inadéquats,
- le coût élevé et les effets indésirables des médicaments de synthèse,
- l'amélioration de la qualité, sécurité et efficacité des plantes médicinales avec le développement de la science et de la technologie,
- la tendance à l'automédication,

- une meilleure tolérance
- les stratégies marketing des industriels qui mettent en avant les produits naturels [19].

Si dans certains pays en développement l'utilisation des préparations à base de plantes est parfois le seul traitement disponible et abordable, dans les pays développés, il s'agit généralement d'une alternative ou complément aux médicaments synthétiques. En 2016, l'Europe a ainsi dominé le marché mondial des plantes médicinales. Des associations telles que la British Herbal Medicine Association et l'European Herbal & Traditional Medicine Practitioners Association (EHTPA) promouvoient l'utilisation de ces médecines alternatives dans la région européenne en organisant divers séminaires et en faisant mieux connaître l'utilisation des préparations à base de plantes. Une certaine flexibilité concernant la mise sur le marché de ces produits en Europe est aussi un facteur majeur contribuant à la croissance du marché dans cette région [20].

Toutefois, il est clair qu'il existe un certain nombre de facteurs pouvant avoir un impact sur la sécurité. En effet, les risques de contaminations microbiennes et par les métaux lourds sont plus élevés car la qualité des ingrédients naturels dépend notamment des cultures, de la qualité du sol, des conditions environnementales etc. La connaissance du mode d'action, des effets indésirables potentiels, des interactions avec les médicaments existants est aussi nécessaire afin de promouvoir une utilisation sûre et rationnelle des produits à base de plantes. En effet, la perception générale que les produits à base de plantes sont totalement sûrs et dépourvus d'effets indésirables est non seulement fausse, mais aussi trompeuse. Il a en effet été démontré que les plantes sont susceptibles d'entraîner une multitude d'effets indésirables, dont certains peuvent être potentiellement très graves. Citons l'exemple du Ginkgo biloba dont les feuilles sont utilisées dans les produits pharmaceutiques sous diverses formes telles que comprimés, extraits, gélules ou encore solutions buvables. Elles sont utilisées pour soulager de nombreux maux tels que les symptômes de l'anxiété, de la démence sénile ou encore des troubles liés à des problèmes de circulation sanguine. Malgré ces effets bénéfiques, il existe certains effets indésirables tels que maux de tête ou troubles digestifs. De plus, il a été aussi démontré que le ginkgo est capable d'inhiber le facteur d'activation des plaquettes et de modifier les temps de saignements. Une utilisation prudente est donc recommandée et particulièrement pour les patients sous traitements anti-agrégants (comme l'aspirine) [19]. La sécurité étant un élement clé dans l'utilisation des produits pharmaceutiques à base de plantes, il devient donc impératif pour les autorités réglementaires compétentes de mettre en place des mesures appropriées afin de protéger la santé publique en veillant à ce que tous les produits à base de plantes soient sûrs et de qualité appropriée. Nous allons donc voir dans une deuxième partie dans quels types de produits pharmaceutiques les plantes sont

principalement retrouvées sur le marché européen et comment ces produits sont enregistrés afin de démontrer leur qualité, sécurité et efficacité.

Partie II : La classification et enregistrement des médicaments et autres produits de santé à base de plantes en Europe

Une utilisation réglementée des plantes médicinales s'avère primordiale afin de garantir la sécurité du consommateur. Nous allons donc voir comment le régime juridique encadrant les plantes médicinales s'est mis en place en Europe et plus particulièrement en France. Puis, nous allons décrire les processus réglementaires encadrant les différents types de produits à base de plantes et permettant leur mise sur le marché européen par les industriels.

1. Régime juridique des plantes médicinales

La réglementation autour de l'utilisation des plantes médicinales a été assez longue à se mettre en place et reste encore relativement ambigüe sur certains points. Comme nous l'avons vu précedemment, au début du XXème siècle, les progrés de la chimie et de la pharmacologie ont entraîné un certain déclin de la phytothérapie. Ainsi, en France, le diplôme d'herboriste (crée en 1778 comme nous l'avons vu auparavant) est supprimé en 1941 et ce sont les pharmaciens qui vont alors délivrer les plantes médicinales [21]. L'inscription de plantes à la Pharmacopée leur confére un usage strictement médicinal, et c'est la partie de la plante inscrite à la Pharmacopée qui fera partie du monopole pharmaceutique. En effet, d'après l'article L.4211-1 du code de la santé publique [22], la vente des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée relève du monopole du pharmacien. Une grande partie des drogues végétales a été inscrite dans les huit premières éditions de la Pharmacopée française, de 1818 à 1972, sous le nom de TABLE ALPHABETIQUE DES DROGUES VÉGÉTALES. Cette liste a été révisée en 1997 donnant lieu à la LISTE DES PLANTES MEDICINALES, divisée en liste A concernant les « plantes médicinales utilisées traditionnellement en allopathie et, pour certaines d'entre elles, en homéopathie », et la liste B des « plantes médicinales dont l'évaluation du rapport bénéfice/risque (effets indésirables potentiels supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu) est négatif pour une utilisation traditionnelle en préparation magistrale ». Ces listes ont été ensuite retravaillées et en 2005, elles ont été redésignées sous le nom de de LISTE A : Plantes médicinales utilisées traditionnellement et LISTE B : Plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu [22]. Voici ci-dessous un exemple de plantes de la liste B. Il est ainsi précisé le nom français de la plante, le nom scientifique, la famille botanique et la partie utilisée [23] :

LISTE B DES PLANTES MÉDICINALES 2

NOMS FRANÇAIS	NOMS SCIENTIFIQUES ET SYNONYMES	FAMILLE	PARTIES UTILISEES DE LA PLANTE
Aconits, , notamment **Aconit napel** **Aconit à grandes fleurs** **Aconit anthore** **Aconit salutifère** **Aconit féroce**	*Aconitum* sp., notamment *Aconitum napellus* L. *Aconitum variegatum* L. (= *A. cammarum* L.) *Aconitum anthora* L. *Aconitum ferox* Wall	Ranunculaceae	partie souterraine [a]
Acorus	*Acorus sp., notamment* *Acorus calamus* L. sauf *A. c.* var. *americanus* *Acorus tatarinowii* Schott, *Acorus gramineus* Sol. ex Aiton	Acoraceae	rhizome [a, b]
Actée en épi **Herbe de Saint-Christophe**	*Actaea spicata* L.	Ranunculaceae	partie souterraine [a]

Figure 2 : Extrait de la liste B des plantes médicinales de la Pharmacopée française

Ces listes sont mises à jour régulièrement en tenant compte de l'évolution réglementaire ou scientifique, ce qui peut conduire à retirer ou ajouter certaines plantes. Il existe actuellement 562 plantes médicinales inscrites à la pharmacopée française 11ème édition (425 inscrites sur la liste A et 137 inscrites sur la liste B). Parmi les plantes inscrites sur la liste A, 148 peuvent être vendues en dehors du monopole pharmaceutique. Le pharmacien a donc le monopole de la délivrance de 414 plantes médicinales. Les 148 plantes pouvant être distibuées en dehors du monopole (circuit officinal) sont pour la plupart des plantes dotées d'un usage alimentaire, aromatique ou condimentaire, sans revendication possible d'une indication thérapeutique. Celle liste a été fixée par le décret n°2008-841 du 22 août 2008 publié au J.O. du 26 août 2008 [24] en énumérant certaines conditions (plantes vendues en l'état, sans mélange ni traitement et parties pouvant être utilisées).

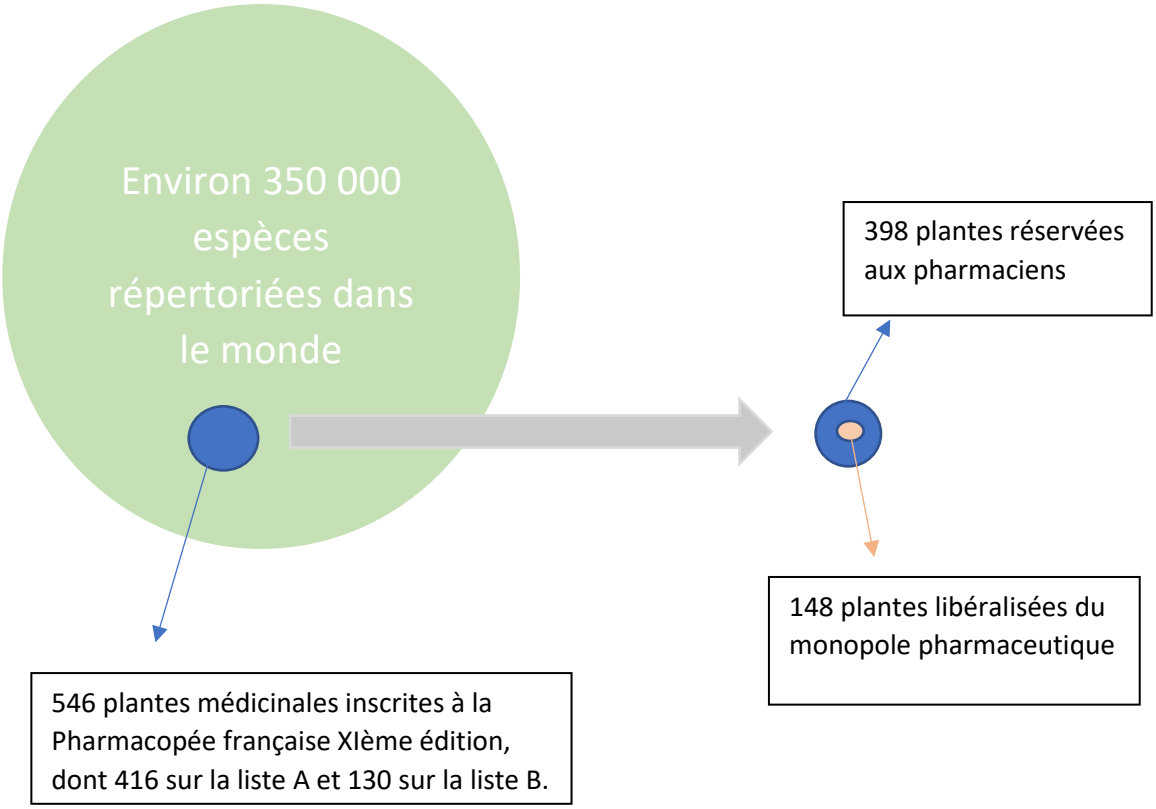


Figure 3 : Plantes médicinales et monopole pharmaceutique

La pharmacopée européenne regroupe aussi un certain nombre de monographies de plantes, retrouvées dans la pharmacopée française. Une volonté d'harmonisation entre les pharmacopées appelle à certaines mises à jour régulières.

Il est aussi important de noter que si le monopole pharmaceutique est préservé en France, ce n'est pas le cas dans tous les pays d'Europe. Il ne sera donc pas rare de pouvoir retrouver des médicaments dont certains médicaments à base de plantes vendus en dehors des pharmacies, par exemple dans des drugstores voir dans d'autres commerces : c'est par exemple le cas en Allemagne, Grande-Bretagne, Italie, etc.

2. Médicament à base de plantes

2.2. Différents statuts et enregistrements disponibles

D'après l'article 1(30) de la directive 2001/83/CE modifiée par la Directive 2004/24/CE, un médicament à base de plantes est défini comme « *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 ». Le médicament à base de plantes répond ainsi à la définition du médicament donnée 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 composition 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]. »[25].

Comme nous l'avons préalablement mentionné, les médicaments à base de plantes, comme tout autre médicament peuvent donc évidemment aussi être source d'intéractions médicamenteuses ou responsables d'effets secondaires. Par exemple, les produits à base d'*Echinacea purpurea* peuvent modifier le métabolisme de certains médicaments comme les antibiotiques s'ils sont pris simultanément [26]. La démonstration de l'efficacité et sécurité est donc nécessaire, comme tout autre médicament. Toutefois, la réglementation autour de ces produits reste relativement floue et dépendante des différentes législations nationales. Ainsi, afin d'harmoniser le marché européen, le Comité des médicaments à base de plantes (Herbal Medicinal Products Commitee – HMPC) a été institué par la directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 au sein de l'agence européenne du médicament, l'EMA (European Medicine Agency). Cela permet ainsi aux industriels de pouvoir se référer à une seule entité pour pouvoir commercialiser leurs produits en Europe. Ses principales missions sont d'évaluer les demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments à base de plantes et préparer des avis de l'agence sur toutes questions relatives à ces médicaments. Le comité a aussi pour rôle d'établir des monographies communautaires des substances et préparations à base de plantes. Cela facilite l'élaboration des demandes d'enregistrement dans les différents états membres. En effet, ces monographies établies par le HMPC donnent des preuves scientifiques ou historiques sur les aspects de sécurité et d'efficacité des plantes. Elles différent de celles de la Pharmacopée européenne qui sont dédiées aux normes de qualité. Les monographies du HMPC sont donc utilisées comme références en terme d'inocuité et efficacité et jouent un rôle facilitateur dans les demandes d'autorisation de mise sur le marché ou enregistrement dans un Etat membre [27].

L'objectif initial du HMPC basé sur la phytothérapie européenne contenant un seul ingrédient s'élargie maintenant afin d'inclure des médicaments contenant une combinaison d'ingrédients

à base de plantes ainsi que les médicaments traditionnels non européens tels que les médicaments chinois utilisés en Europe [28].

Nous allons donc voir quelles sont les différents types de demandes d'enregistrement pour les médicaments à base de plante :

● Demande d'autorisation de mise sur le marché sur la base de l'usage médical bien établi : dossier bibliographique :

D'après l'Article 10a de la Directive 2001/83/EC, cela concerne les spécialités dont la ou les substances actives sont d'un usage bien établi depuis au moins 10 ans dans la Communauté européenne ET présentant une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité. Les demandeurs d'AMM souhaitant mettre sur le marché des médicaments à base de plantes relevant de cette catégorie peuvent déposer un dossier d'AMM allégé, conformément aux dispositions énoncées par la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Les dossiers 1 à 3 sont similaires à ceux d'une AMM classique. Quant aux modules 4 et 5, ils traitent des données non-cliniques et cliniques en faisant référence à une documentation bibliographique appropriée. Cette procédure dispense ainsi d'effectuer des essais pré-cliniques et cliniques, qui sont remplacés par ces données bibliographiques et un rapport d'experts. Peu de monographies élaborées par le HMPC concernent des plantes dont l'usage médical bien établi a été démontré. En effet, les données bibliographiques cliniques font souvent défaut. On peut toutefois noter celle de l'*Aloe barbadensis Mill.* et autres espèces d'*Aloe* qui démontre un usage bien établi dans la constipation occasionnelle [29].

● Demande d'enregistrement pour les médicaments traditionnels à base de plantes : enregistrement simplifié :

D'après l'article 16 bis de la directive 2001/83/CE, les médicaments traditionnels à base de plantes doivent remplir les conditions suivantes :

a) Ils sont conçus pour être utilisés sans l'intervention 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) Ils sont administrés par voie orale, externe ou par inhalation ;

d) La durée d'usage traditionnel est écoulée ;

e) Les données sur l'usage traditionnel du médicament sont suffisantes.

Plus précisément, 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, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain met en place avec l'article 16 bis, une procédure d'enregistrement simplifiée (dénommée « enregistrement de l'usage traditionnel ») pour les médicaments à base de plantes répondant aux critères suivants :

- médicaments destinés à être utilisés sans la surveillance d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi du traitement,

- médicaments destinés à être administrés selon un dosage et une posologie spécifiés,

- préparations administrées par voie orale, externe et/ou par inhalation,

- 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 Communauté Européenne mais que toutes les autres conditions requises sont remplies),

- données suffisantes en matière d'innocuité ou efficacité plausible du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience.

Les médicaments traditionnels à base de plantes qui étaient déjà légalement sur le marché avant le 30 avril 2004 ont été autorisés à y rester jusqu'à la fin de la période transitoire, d'une durée exceptionnelle de sept ans, établie au 30 avril 2011. Les industriels ont donc disposé de ces sept années pour déposer leurs dossiers auprès de l'autorité compétente du ou des États membres dans lesquels ils souhaitaient commercialiser leur médicament à base de plante [30].

Cet enregistrement simplifié facilite grandement les démarches pour les industriels. Les modules 4 et 5 sont eux aussi allégés faisant les études pré-cliniques et cliniques non nécessaires. Il est toutefois exigé de soumettre des données bibliographiques et un rapport d'expert démontrant l'usage traditionnel du médicament. Face aux nombreuses questions des industriels, l'EMA a aussi publié une « Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products » (EMEA/HMPC/71049/2007 - 10 janvier 2008).
Le HMPC élabore aussi des listes communautaires de substances végétales ou préparations à base de plantes ayant un usage traditionnel. Elles sont alors destinées à être utilisées dans les médicaments traditionnels à base de plantes et cette inscription dispense le demandeur de fournir les données bibliographiques concernant l'ancienneté de l'usage et la sécurité

d'emploi. Elles sont plus nombreuses que les monographies de substances végétales à usage médical bien établi comme nous pouvons le voir sur la figure suivante [31] :

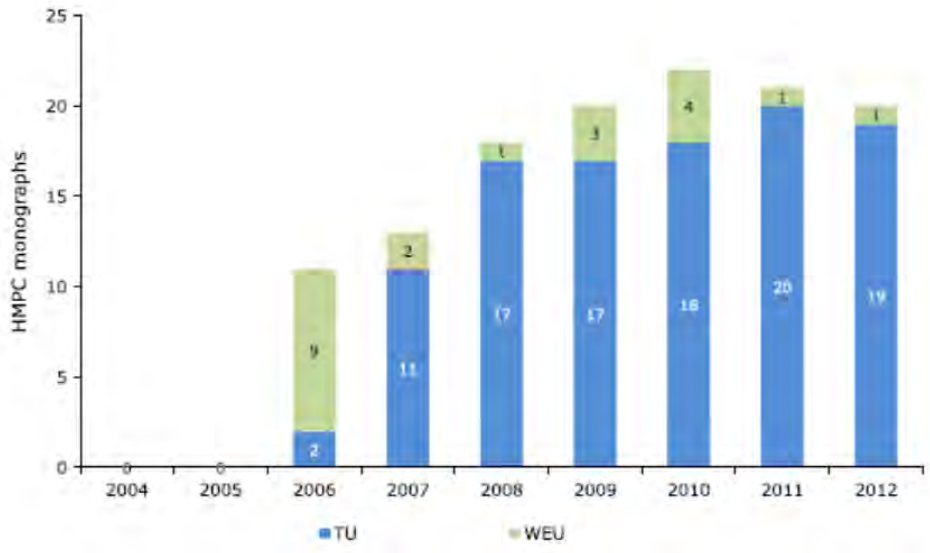


Figure 4 : Nombre de monographies communautaires finalisées par le HMPC par an (WEU: Well-established use / TU: Traditionnal use)[31]

Parmi les demandes d'enregistrement de médicaments traditionnels à base de plantes ou à usage médical bien établi ne comportant qu'une seule substance végétale, 75% et 89% des substances utilisées figuraient sur la liste des priorités du HMPC [32]. Cela témoigne donc de l'importance de ces monographies. Une fois que les monographies sont publiées par le HMPC, elles sont utilisées par les industriels et, comme nous l'avons dit, cela facillite les procédures de mise sur le marché.

L'EMA a alors réalisé une enquête sur ces substances végétales retrouvées dans les monographies du HMPC qui ont fait l'objet de demandes d'enregistrements dans des médicaments monocomposé (d'usage traditionnel ou usage médical bien établi) :

Herbal substances[1]	TUR[2]	Status HMPC assessment[3]	Draft monograph publication date[4]	Final monograph publication date	Outcome (TU/WEU)[5]	Outcome (MO/LE/PS)[6]
Total (162)	1066					
Harpagophyti radix	65	F	10/01/2008 (15/02/2016)	06/11/2008 (14/11/2016)	TU	MO
Pelargonii radix	61	F	26/04/2011 (26/10/2015)	04/02/2013	TU	MO
Valerianae radix	54	F	20/09/2005 (23/07/2015)	26/10/2006 (27/04/2016)	TU+WEU	MO
Hyperici herba	46	F	06/11/2008	20/12/2009	TU+WEU	MO
Thymi herba	42	F	08/05/2007 (12/11/2013)	30/10/2007 (02/06/2014)	TU	MO
Passiflorae herba	40	F	07/03/2007 (25/01/2014)	07/09/2007 (18/06/2014)	TU	MO
Ginseng radix	26	F	16/04/2013	22/05/2014	TU	MO
Salviae officinalis folium	26	F	16/07/2009	28/01/2011	TU	MO
Echinaceae purpureae radix	25	F	14/01/2009	03/02/2010	TU	MO

Silybi mariani fructus	25	PF	23/07/2015			
Crataegi folium cum flore	23	F	14/10/2014	17/06/2016	TU	MO
Cucurbitae semen	22	F	17/10/2011	25/03/2013	TU	MO
Hippocastani semen	21	F	04/09/2008	16/07/2009	TU+WEU	MO
Cynarae folium	20	F	18/01/2011	21/12/2011	TU	MO
Melissae folium	20	F	08/05/2007	31/10/2007 (05/08/2013)	TU	MO
Agni casti fructus	19	F	17/09/2009	05/08/2011	TU+WEU	MO
Rhodiolae roseae rhizoma et radix	19	F	22/08/2013	22/07/2014	TU	MO
Arnicae flos	17	F	20/09/2011	29/05/2012	TU	MO
Ginkgo folium	16	F	14/02/2014	08/04/2015	TU+WEU	MO
Matricariae flos	16	PF	24/07/2014			
Plantaginis lanceolatae folium	14	F	15/11/2008	24/02/2012	TU	MO
Echinaceae purpureae herba	13	F	08/05/2007 (09/2014)	08/05/2008 (13/04/2015)	TU+WEU	MO+LE
Equiseti herba	13	F	30/10/2007 (27/07/2015)	03/07/2008 (17/03/2016)	TU	MO
Vitis viniferae folium	13	F	20/12/2009	03/01/2011	TU+WEU	MO+LE
Hederae helicis folium	12	F	08/03/2010 (12/02/2015)	19/04/2011 (18/01/2016)	TU+WEU	MO
Menthae piperitae folium	12	F	05/07/2007	05/07/2007	TU	MO
Visci albi herba	12	F*				PS
Tanaceti parthenii herba	11	F	28/05/2010	20/01/2011	TU	MO
Cimicifugae rhizoma	10	F	17/09/2009	20/01/2011	WEU	MO
Lichen islandicus	10	F	19/05/2014	11/02/2015	TU	MO
Urticae folium	10	F	08/05/2008	17/01/2011	TU	MO

[1] Herbal substance or preparation thereof used as single active substance in products with TUR
[2] May include several TUR in different EU Member States for the same product
[3] Status by April 2017 (R: Rapporteur assigned, D: Draft under discussion, P: Draft published, PF: Assessment close to finalisation
[pre-final], F: Final opinion adopted, F*: Final Public Statement, C: Call for scientific data, n.p.: not on the HMPC priority list (EMA/HMPC/278067/2006)
[4] In brackets the publication date of the revised monograph
[5] Existing monograph for traditional use (TU), well-established use (WEU) or both (TU + WEU)
[6] HMPC assessment outcome (MO: monograph, LE: list entry, PS: public statement)

Figure 5 : Substances végétales utilisées dans les médicaments traditionnels à base de plantes (TU) ou à usage bien établi (WEU) monocomposés [33]

On retrouve ainsi en tête l'*Harpagophyti radix,* avec les espèces du genre Harpagophytum. La monographie du HMPC [34] conclue sur l'utilisation traditionnelle des racines dans le soulagement des douleurs articulaires mineures. Son utilisation dans le soulagement des troubles digestifs légers tels que les ballonnements ou les flatulences et pour la perte temporaire d'appétit est aussi souligné. Ainsi, entre 2004 et 2016, 65 médicaments traditionnels à base d'*Harpagophytum* ont été enregistrés. Cela ne reflète pas forcément la diversité des médicaments car le même produit, du même fabricant a pu évidemment recevoir plusieurs enregistrements nationaux. On note néanmoins qu'il existe un grand nombre de substances végétales différentes utilisées dans les médicaments à base de plante. Le nombre total de substances différentes dans les produits comportant une ou plusieurs d'entre elles a en effet été comptabilisé à près de 200 [31].

Le HMPC joue donc un rôle clé dans l'harmonisation de la réglementation des médicaments à base de plantes et la facilitation de la mise sur le marché de médicaments traditionnels à base de plantes et à usage médical bien établi. Les monographies et avis sur les monographies visent à créer une norme sur l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité lors de la demande d'enregistrement. L'ensemble des informations nécessaires à l'utilisation du médicament sont décrites telles que l'indication thérapeutique, le mode d'administration ou encore la forme pharmaceutique. Avec les exigences de qualité des monographies de la Pharmacopée européenne, ces deux types de monographies sont complémentaires et ont un impact fondamental sur l'harmonisation de l'évaluation entre les Etats membres de l'Union européenne. Cela est présenté de façon schématique dans la figure suivante :

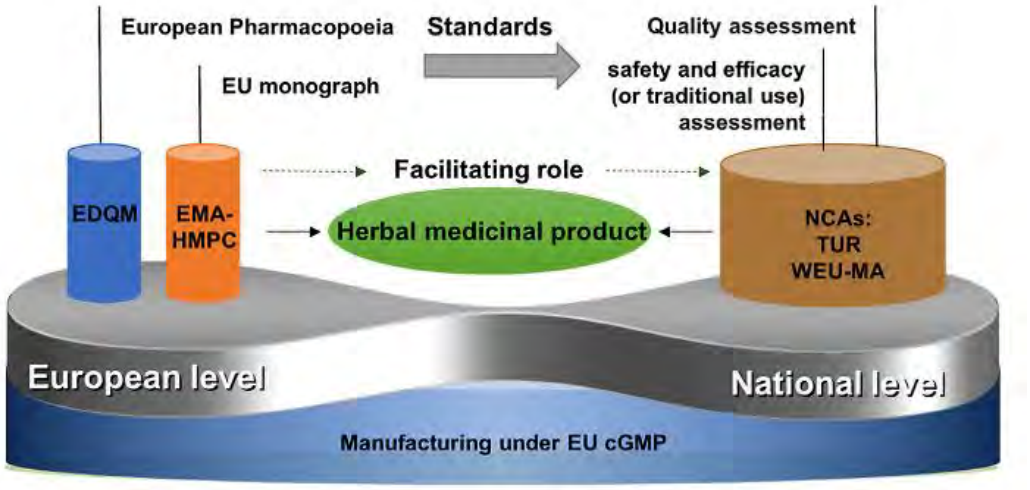


Figure 6 : Harmonisation européenne de l'évaluation des médicaments à base de plantes.[32]

● <u>Nouveaux médicaments à base de plantes : dossier complet</u>

Enfin, les nouveaux médicaments à base de plantes dont on ne peut prouver un usage traditionnel ou un usage médical bien établi doivent faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché sur la base d'un dossier complet. Ils doivent obtenir une AMM standard avec un dossier complet comportant les 5 modules suivants :

Module 1 : Données administratives
Module 2 : Résumés des modules 3 à 5
Module 3 : Qualité (informations chimiques et pharmaceutiques)
Module 4 : Données pré-cliniques
Module 5 : Données cliniques

La qualité, sécurité et l'efficacité du médicament sont démontrées dans le dossier avec présentation des données pré-cliniques et cliniques.

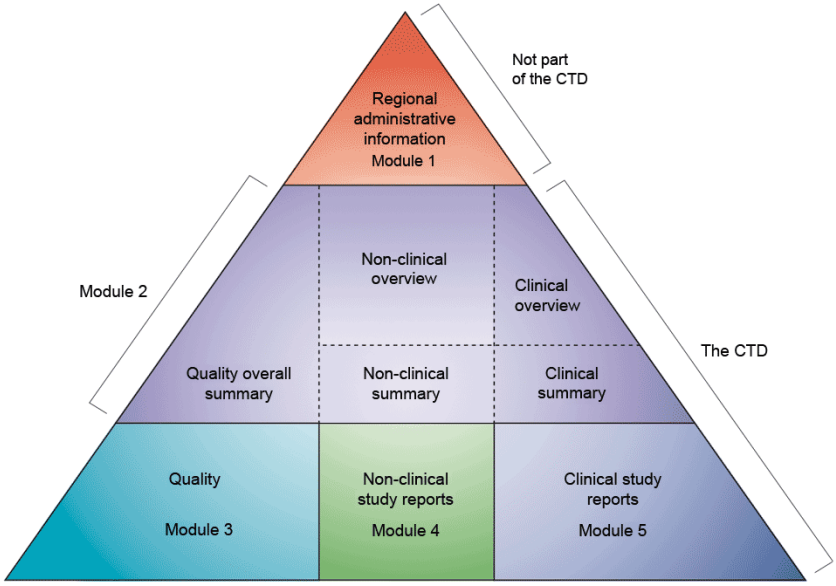


Figure 7 : Common Technical document (CTD) Triangle [35]

Aujourd'hui, il est de plus en plus rare de voir un médicament à base de plante enregistré avec un dossier d'AMM classique complet. En effet, il est tout d'abord difficile de mettre en évidence le mode d'action des différents composés actifs des plantes et la notion de brevet, comme nous le verrons par la suite, est source de difficultés pour les industriels. Ainsi, seulement deux nouveaux médicaments à base de plantes ont été commercialisé depuis la mise en place de la directive en 2001 : Episalvan® et Veregen® [32].

Le tableau suivant récapitule les spécificités d'enregistrement de ces trois catégories de médicaments à base de plantes :

Réglementation	Données d'efficacité et de sécurité	Demande de mise sur le marché
Médicaments traditionnels à base de plantes : Article 16a(1) de la Directive 2001/83/CE	● Aucun test clinique ni essai sur l'innocuité et l'efficacité n'est requis tant que des données de sécurité suffisantes et une efficacité plausible sont démontrées	Enregistrement simplifié : Autorité nationale compétente d'un État membre pour les

Article 16 bis de la Directive 2004/24/CE	● Implique l'évaluation de la plupart des données bibliographiques de sécurité et d'efficacité ● Doit être utilisé depuis au moins 30 ans, dont au moins 15 ans au sein de l'UE ● Sont destinés à être utilisés sans la supervision d'un médecin et ne sont pas administrés par injection	procédures nationales, de reconnaissance mutuelle et décentralisées ● EMA si procédure centralisée
Médicament à usage médical bien établi : Article 10a de la Directive 2001/83/CE	● Littérature scientifique établissant que les substances actives des médicaments sont utilisées dans des médicaments bien établis au sein de l'UE depuis au moins dix ans, avec une efficacité reconnue et un niveau de sécurité acceptable ● Implique l'évaluation de la plupart des données bibliographiques de sécurité et d'efficacité	Enregistrement simplifié : ● Autorité nationale compétente d'un État membre pour les procédures nationales, de reconnaissance mutuelle et décentralisées ● EMA si procédure centralisée
Médicament à base de plantes ne justifiant pas un usage traditionnel ou usage médical bien établi Directive 2001/83/CE Directive 2003/63/CE	Données sur l'innocuité et l'efficacité issues du développement de l'entreprise ou combinaison de ses propres études et données bibliographiques	Dossier complet : ● Autorité nationale compétente d'un État membre pour les procédures nationales, de reconnaissance mutuelle et décentralisées ● EMA si procédure centralisée

L'ensemble de ces trois catégories de médicaments seront enregistrées en tant que spécialités pharmaceutiques. L'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 définit une spécialité pharmaceutique comme « tout

médicament préparé à l'avance, mis sur le marché sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier ».

Il peut aussi exister les préparations magistrales ou officinales. 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 Ier) donne une définition européenne de la préparation magistrale : « Formule magistrale ; tout médicament préparé en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ».

Ces préparations sont principalement réglementées par différents requis nationaux. En France, nous avons une définition nationale de la préparation officinale. D'après l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique modifié par la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 – article 3, une préparation officinale est « 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 ».

Bien que dispensées d'AMM, ces préparations sont encadrées par une législation relativement stricte. En effet, la prescription, fabrication, étiquetage et dispensation en pharmacie sont bien evidemment réglementés. L'inscription à l'ordonnancier, le monopole pharmaceutique et l'interdiction d'utilisation de certaines plantes en fait notamment partie. Par exemple, la décision de l'ANSM du 12 avril 2012 interdit la préparation et dispensation de préparations contenant les plantes *Garcinia cambogia* (qui renferme de l'acide hydroxycitrique) et *Hoodia gordonii* toutes deux utilisées comme coupe-faim. Leur utilisation pourrait en effet entraîner des effets indésirables importants tels que des atteintes hépatiques, musculaires, cardiaques ou encore neurologiques [36].

2.3. Quelques chiffres

Comme nous venons de l'évoquer, les demandes d'enregistrements de médicaments à base de plantes démontrant l'usage traditionnel ou l'usage médical bien établi facilitent grandement les démarches des industriels et sont donc privilégiées. Ainsi, d'après l'EMA (figure 8), dix ans après la mise en place de la législation sur les médicaments à base de plantes, plus de 1300 médicaments traditionnels à base de plantes ont été enregistrés et plus de 600 médicaments à base de plantes ont obtenu une autorisation de mise sur le marché sur la base de leur usage médical bien établi. La majorité de ces médicaments sont indiqués dans

les troubles gastro-intestinaux ou contre toux et rhume comme nous pouvons le voir sur la figure suivante :

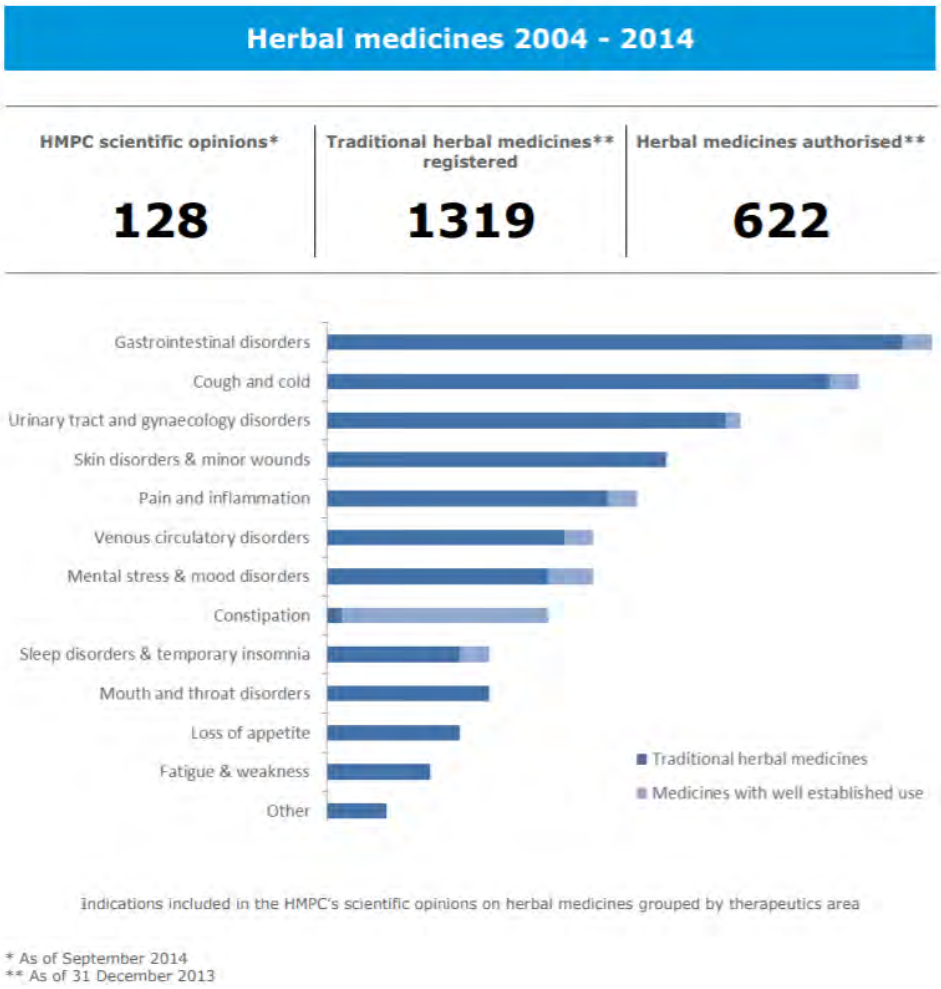


Figure 8 : Médicaments à base de plantes (2004-2014) et leurs principales indications [28]

Au cours d'une enquête de l'EMA mise en place en 2016, les autorités nationales compétentes ont aussi communiqué le nombre d'enregistrements de médicaments traditionnels à base de plantes (conformément à l'article 16bis de la directive 2004/24/CE) et d'enregistrements de médicaments à base de plante sur la base d'un usage médical bien établi (conformément à l'article 10a de la directive 2001/83/CE). Ces informations ont été collectées pour les produits contenant une ou plusieurs substance(s) à base de plantes comme substance active. La figure 9 illustre la mise en place relativement lente de la réglementation des médicaments traditionnels à base de plantes, avec une augmentation nette du nombre d'enregistrements à la fin de la période de transition en 2011. En 2016, l'Union européenne comptabilise alors 1719 enregistrements de médicaments traditionnels à base de plantes. Le Royaume-Uni, la Pologne, l'Allemagne et l'Autriche sont les pays qui ont bénéficiés du plus grand nombre d'enregistrements.

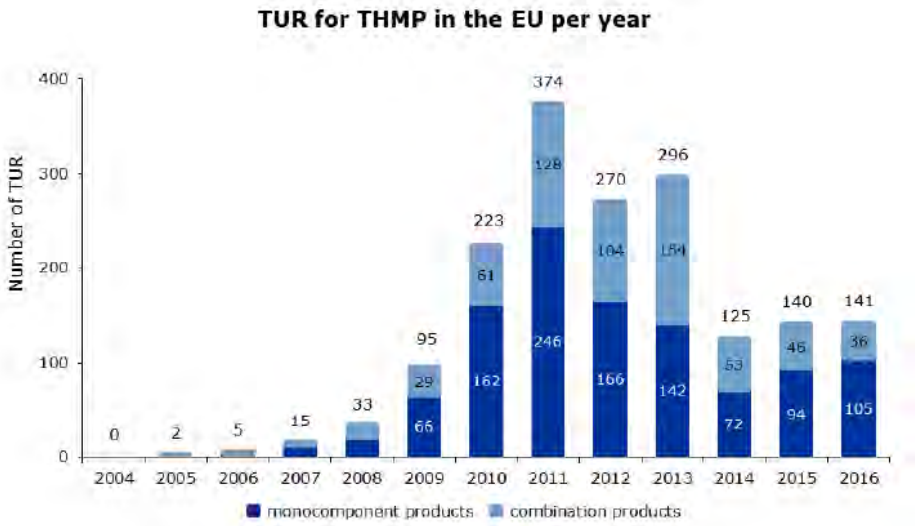


Figure 9 : Nombre de médicaments traditionels à base de plantes (TUR) enregistrés dans l'Union européenne de 2004 à 2016 [33]

En ce qui concerne les médicaments à base de plantes ayant démontré un usage médical bien établi, on comptabilise un total de 859 enregistrements en décembre 2016. Contrairement aux médicaments traditionnels avec la mise en place de la législation plus tardive, on a un nombre relativement stable d'enregistrements à partir de 2005. Le plus grand nombre de demandes a eu lieu en Allemagne, République Tchèque, Pologne, Slovénie et Roumanie.

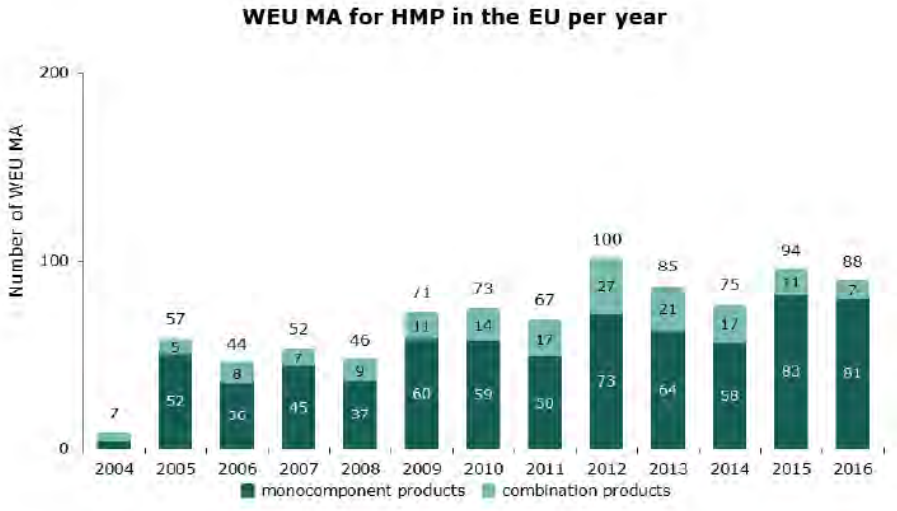


Figure 10 : Nombre de médicaments à base de plante à usage bien établi enregistrés dans l'Union européenne de 2004 à 2016 [33]

Même si les industriels ont la possibilité de recourir à certains allègements pour la mise sur le marché de médicaments à base de plantes, il est néanmoins certain que l'élaboration des

dossiers reste exigente et les procédures d'évaluation pointilleuses. Les industriels ont donc la possibilité de mettre sur le marché leur substances végétales sous forme d'autres produits comme nous allons le voir dans les prochaines sous-parties.

3. L'utilisation en cosmétique

3.1. Mise sur le marché des produits cosmétiques à base de plantes

De nombreux extraits de plantes sont aussi utilisés dans le secteur cosmétique. Le Règlement (CE) No 1223/2009 du 30 novembre 2009 s'applique aux produits cosmétiques et en donne la définition suivante :

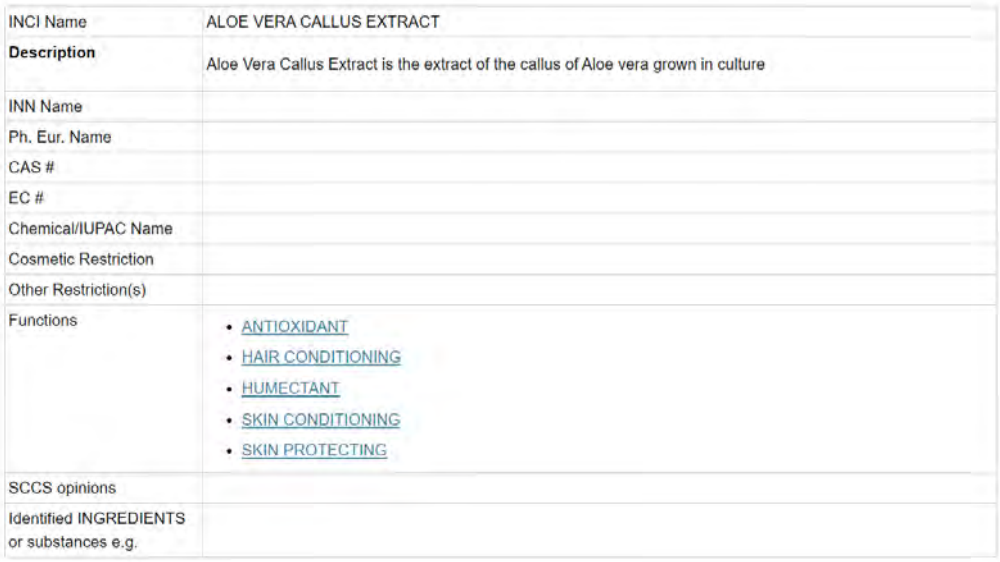
« Toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement :

- de les nettoyer
- de les parfumer
- d'en modifier l'aspect
- de les protéger
- de les maintenir en bon état
- de corriger les odeurs corporelles »

Les extraits de plantes médicinales pourront être utilisés dans les produits cosmétiques pour autant qu'il y ait respect de la réglementation cosmétique, à savoir :

- Innocuité de l'ingrédient
- Conformité avec les listes positives et négatives de substances cosmétiques et plus précisément avec les annexes II, III, IV, V, VI
    - Substances interdites (annexe II)
    - Substances soumises à restriction (annexe III)
    - Listes positives : Colorants (annexe IV), Conservateurs (annexe V), Filtres UV (annexe VI)
- Conformité avec les règles d'étiquetage des produits cosmétiques (dénomination INCI, allergènes etc.)

Les ingrédients doivent ainsi être déclarés sous leur dénomination commune (nom INCI) arrêtée par la Commission européenne. Il s'agit d'une liste non exhaustive des ingrédients utilisés dans les produits cosmétiques, qui est régulièrement mise à jour (base de données Cosing). Prenons l'exemple d'une substance d'origine végétale sur la base de données Cosing régulièrement utilisée dans nos produits cosmétiques, l'Aloe vera :



INCI Name	ALOE VERA CALLUS EXTRACT
Description	Aloe Vera Callus Extract is the extract of the callus of Aloe vera grown in culture
INN Name	
Ph. Eur. Name	
CAS #	
EC #	
Chemical/IUPAC Name	
Cosmetic Restriction	
Other Restriction(s)	
Functions	• ANTIOXIDANT • HAIR CONDITIONING • HUMECTANT • SKIN CONDITIONING • SKIN PROTECTING
SCCS opinions	
Identified INGREDIENTS or substances e.g.	

Figure 11 : Exemple de l'Aloe Vera sur la base de données cosing [37]

Il est evidemment connu pour ses propriétés cicatrisantes et hydratantes.

Les produits cosmétiques naturels à base de plantes connaissent actuellement un certain essor et les demandes des consommateurs sont croissantes. On va ainsi retrouver beaucoup d'huiles végétales telle que l'huile d'argan ou encore l'huile de bourrache. On retrouve aussi des soins pour la peau à base de diverses substances végétales, comme l'hamamélis réputé pour ses propriétés protectrices des vaisseaux sanguins. Comme pour tout produit cosmétique, les allégations mentionnées devront satisfaire aux différents critères énoncés dans l'article 20 du Règlement (CE) No 1223/2009. De même, l'industriel devra notifier le produit sur un portail de notification en ligne, appelé CPNP (Cosmetic Products Notification Portal). Lorsqu'un produit cosmétique a été notifié sur ce portail, aucune autre notification nationale n'est nécessaire.

3.2. Quelques chiffres

Les demandes d'ingrédients d'origine végétale du secteur cosmétique européen sont en nette augmentation. Les principaux moteurs de cette demande sont la sensibilisation des consommateurs aux cosmétiques naturels et la volonté des entreprises de remplacer les

ingrédients cosmétiques synthétiques par des variantes naturelles. Les préoccupations des consommateurs concernant les produits chimiques synthétiques tels que les parabènes ou encore les phtalates contribuent à soutenir cette demande. Le marché européen des cosmétiques naturels a été évalué à 3.6 milliards d'euros en 2018 alors qu'il était estimé à 2.6 milliards d'euros en 2013. Notons que cette étude entend par « cosmétiques naturels », l'utilisation des éléments suivants :

- Huiles, graisses et cires d'origine végétale ou animale,
- Huiles essentielles et oléorésines,
- Sucs et extraits végétaux,
- Matières végétales brutes

L'Allemagne et la France sont considérés comme les meilleurs marchés européens pour les exportations d'ingrédients naturels. En effet, ces deux pays ont les plus grands marchés de consommation des cosmétiques en Europe et ont également des centres de production importants. Les produits naturels représentent près de 10% des ventes totales de cosmétiques en Allemagne. Après ces deux pays, le Royaume-Uni et l'Italie sont les marchés les plus attractifs. Une large gamme d'ingrédients à base de plantes sont utilisés dans les produits cosmétiques, dont les principaux sont le beurre de karité, l'huile de coco, l'huile de babassu, l'huile essentielle de patchouli et l'extrait de réglisse. Les soins de la peau sont la catégorie de produits la plus importante dans l'utilisation des ingrédients naturels. Les plus couramment utilisés sont les huiles végétales aux propriétés fonctionnelles ou actives dans les produits pour le corps ou le visage. Divers extraits d'origine végétale sont aussi utilisés. La deuxième catégorie de produits cosmétiques qui fait appel aux ingrédients naturels sont les produits capillaires. L'huile d'argan, l'huile de coco et l'aloe vera sont par exemple fréquemment utilisés dans ces poduits cosmétiques capillaires en raison de leur propriétés nourrissantes et émulsifiantes. Le vieillissement de la population stimule aussi cette demande, certaines plantes pouvant être utilisées pour leur propriétés anti-âge. Les huiles essentielles cosmétiques ont aussi une place importante [38]. Le secteur cosmétique joue donc un rôle important dans l'utilisation et mise en valeur des ingrédients d'origine végétale.

4. L'utilisation dans les compléments alimentaires

4.1. Mise sur le marché des compléments alimentaires à base de plantes

D'après l'article 2 de la directive 2002/46/CE**,** les compléments alimentaires sont des « 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, telles que les gélules, les pastilles […] destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ».

L'effet nutritionnel ou physiologique (maintient de l'état d'équilibre naturel de l'organisme) fera alors l'objet d'une « allégation de santé ». Cela est à distinguer de l'effet pharmacologique du médicament assorti d'une « allégation ou indication thérapeutique » même si la frontière est parfois difficile à établir.

Les ingrédients composant les compléments alimentaires sont strictement règlementés. Ils peuvent être composés de vitamines et minéraux, substances à but nutritionnel ou physiologique, novel food (aliments ou ingrédients alimentaires non consommés dans la Communauté européenne avant 1997) et bien sur, plantes ou préparations de plantes.

Les compléments alimentaires à base de plantes peuvent se présenter sous diverses formes galéniques telles que comprimé, gélule, sachet, ampoule, sirop etc. Les industriels travaillent à maximiser les propriétés des plantes. Ils effectuent un travail de recherche sur les formes galéniques les plus adaptées, la meilleure manière d'extraire les actifs, la meilleure stabilité du produit etc [17]. La figure ci-dessous présente le processus de fabrication d'une gélule à base de plantes :

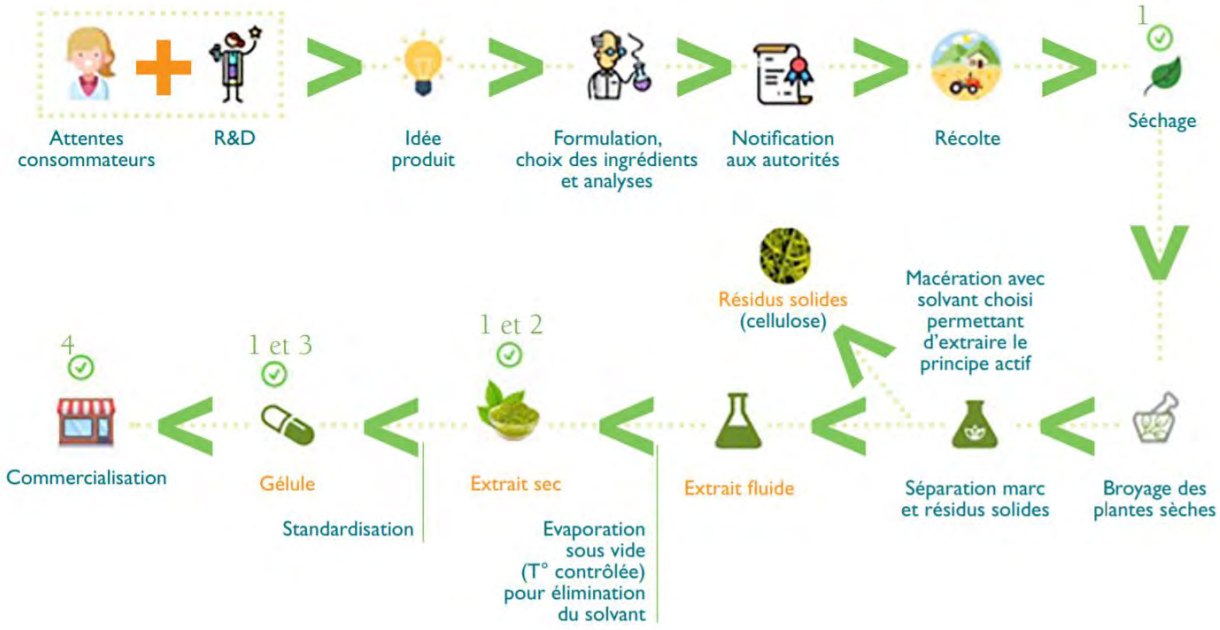


Figure 12 : Exemple de fabrication d'une gélule à base de plantes [17]

La directive 2002/46/CE établit des listes positives des vitamines et minéraux pouvant être utilisés dans les compléments alimentaires, les conditions d'utilisation et de restriction et les règles d'étiquetage. Elle a été transposée en droit français par le Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 (modifié par le Décret n°2011-329 du 25 mars 2011) relatif aux compléments alimentaires.

Ce décret prévoit aussi une notification obligatoire à la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, Consommation et Répression des Fraudes) des compléments alimentaires préalablement à leur mise sur le marché**,** un étiquetage spécifique ainsi que les Doses Journalières Maximales pour les nutriments. En France, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail**,** l'ANSES est régulièrement sollicitée et rend des avis sur l'évaluation de l'innocuité de substances dont l'introduction dans les compléments alimentaires est envisagée, mais également sur l'impact de projets de réglementation nationale et communautaire concernant les compléments alimentaires. Et, SYNADIET, le syndicat national des compléments alimentaires est l'interlocuteur de référence des Autorités de tutelle et de l'Administration.

De cette directive est né le Règlement 1170/2009/CE. En effet, suite à l'évaluation scientifique de l'EFSA (European Food and Safety Agency), les annexes de la directive ont été modifiées et les listes positives de vitamines et minéraux pouvant entrer dans la composition de compléments alimentaires ont été élargies. Toutefois, il ne fournit pas de listes de plantes et préparations de plantes. Pourtant, étant traditionnellement considérées comme alimentaires, elles prennent une place non négligeable dans les compléments alimentaires. Les pays de l'Union Européenne décident alors individuellement quelles plantes sont autorisées et certains mettent en place des listes positives ou négatives de plantes pouvant être utilisées ou non, respectivement, dans les compléments alimentaires par différents arrêtés ou décrets nationaux. Les conditions d'emploi sont aussi parfois décrites. On a par exemple les trois listes française, belge et italienne suivantes qui tendent à s'harmoniser entre elles :

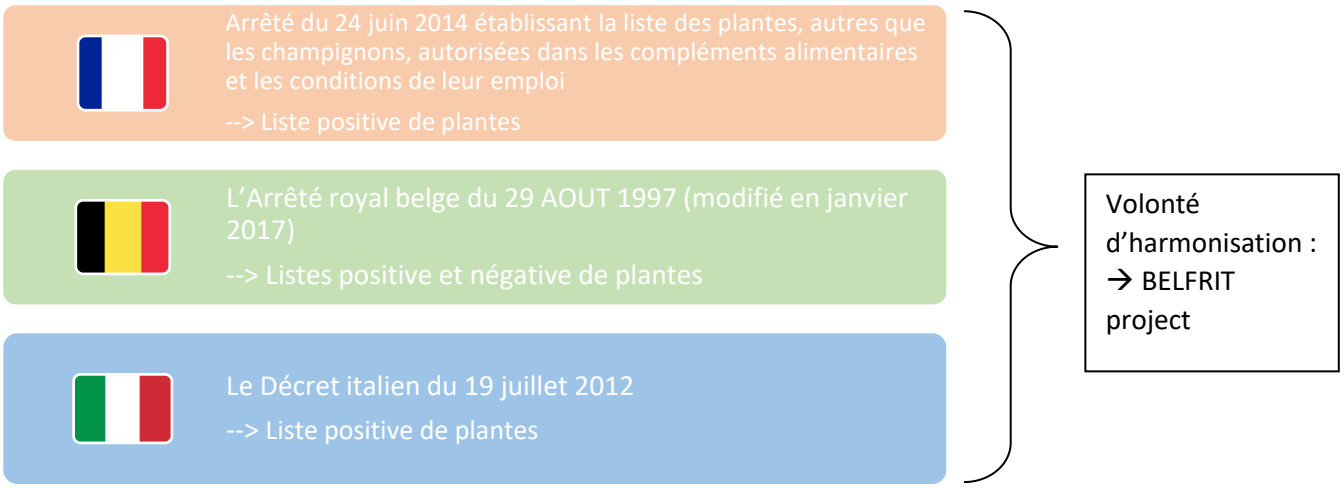


Figure 13 : Exemple de listes de plantes européennes pour l'utilisation dans les compléments alimentaires

Comme nous l'avons dit, d'autres pays européens ont eux uniquement mis en place des listes négatives de plantes qui ne peuvent pas être utilisées dans les compléments alimentaires. C'est le cas par exemple du Royaume-Uni et de la Hongrie.

Reprenons alors notre exemple de l'Aloe vera, qui, comme nous l'avons vu est régulièrement utilisé dans les produits cosmétiques. Celui-ci peut aussi se retrouver dans les compléments alimentaires, étant présent par exemple sur la liste positive française, comme indiqué ci-dessous :

Nom scientifique	Famille	Nom vernaculaire	Parties utilisées	Substances à surveiller	Restrictions
Aloe vera (L.) Burm. f.	Asparagaceae	Aloès	feuille, gel, latex (jus)	hydroxyanthracènes (aloïnes)	L'étiquetage doit comporter un avertissement déconseillant l'emploi aux enfants de moins de 12 ans, aux femmes enceintes et allaitantes et une mention déconseillant l'usage prolongé

Figure 14 : Exemple de l'Aloe vera dans la liste positive française de plantes autorisées dans les compléments alimentaires

[39]

En France, cette liste positive présente aussi deux annexes définissant des informations à tenir à disposition aux autorités.

L'annexe II est intitulée « *INFORMATIONS À COMMUNIQUER PAR LES OPÉRATEURS DU SECTEUR ALIMENTAIRE EN CE QUI CONCERNE LA CARACTÉRISATION DES PRÉPARATIONS DE PLANTES* ». Les industriels voulant mettre sur le marché des compléments alimentaires à base de plante devront alors préparer un dossier comportant des informations sur :

- La plante (Nom scientifique, Nom vernaculaire, Partie utilisée, Origine géographique, Conditions de culture et de récolte, procédés agricoles),
- La matière première végétale utilisée pour la fabrication de la préparation de plante,
- Le procédé de fabrication de la préparation de plante,
- La préparation de plante et le produit fini,

L'annexe III s'intitule elle, « *INFORMATIONS À COMMUNIQUER PAR LES OPÉRATEURS DU SECTEUR ALIMENTAIRE EN CE QUI CONCERNE LA SÉCURITÉ DES PRÉPARATIONS DE PLANTES* » et va demander aux industriels de fournir les informations suivantes :

- Niveau d'exposition,
- Données toxicologiques,
- Données toxicologiques additionnelles si des risques spécifiques ont été identifiés.

Une procédure de déclaration de mise sur le marché est ainsi nécessaire dans tous les Etats membres et est soumise aux règles en vigueur dans les législations nationales. Cela crée de véritables disparités au sein même de l'Union européenne. Par exemple, en France, afin de pouvoir commercialiser un complément alimentaire à base de plante celui-ci doit comme nous l'avons mentionné obligatoirement être déclaré à la DGCCRF, conformément aux exigences des articles 15 et 16 du décret n° 2006-352. Les modalités de transmission des déclarations sont définies par l'arrêté du 14 juin 2006 et depuis le 26 avril 2016, cette déclaration s'effectue au moyen d'un téléservice dédié : Téléicare : https://teleicare.dgccrf.finances.gouv.fr

Cette déclaration poursuit un double objectif :

- Mieux connaître le marché en vue notamment de faciliter les contrôles,
- Mettre à jour les listes positives de plantes et de substances [40].

Un complément alimentaire sera alors enregistré selon l'article 15 si les plantes contenues sont inscrites sur la liste positive française.

Il sera enregistré selon l'article 16 dès lors qu'une plante n'est pas inscrite sur cette liste mais autorisée dans un autre pays européen.

Il manque véritablement une harmonisation européenne du processus d'enregistrement et des listes de plantes avec de nombreuses interrogations de la part des industiels voulant mettre sur le marché des compléments alimentaires à base de plantes dans différents pays européens. La libre circulation des marchandises s'applique pour les compléments alimentaires dans l'Union européenne : tout complément alimentaire commercialisé dans un des Etats membres pourra alors être commercialisé dans toute l'Union européenne. Ainsi, tout complément alimentaire commercialisé dans un des Etats membres et contenant une plante autorisée dans cet Etat est commercialisable dans un autre Etat membre, même si la législation nationale interdit l'utilisation de ladite plante. En pratique, la libre circulation des marchandises est peu appliquée laissant primer les législations nationales.

Face à ce marché porteur, un certain nombre d'entreprises ont décidé de faire basculer leurs produits de médicaments à base de plantes en compléments alimentaires. En effet, les procédures de mise sur le marché sont beaucoup plus simples et la demande des consommateurs est croissante.

Pour conclure, bien que le marché des compléments alimentaires soit de plus en plus encadré et en plein essor, il existe d'importantes disparités entre les pays et notamment en ce qui concerne l'utilisation et la réglementation des plantes médicinales. Il n'y a aucune liste commune de plantes entre les Etats et rien n'est non plus harmonisé en ce qui concerne les allégations sur les plantes.

4.2. Quelques chiffres

Tout comme pour les produits cosmétiques, les compléments alimentaires à base de plantes représentent une part importante du marché des compléments alimentaires. Il y a une forte croissance dans la production de plantes médicinales ce qui peut notamment s'expliquer par la mise en valeur actuelle des plantes et la très forte demande des entreprises. Le marché des compléments alimentaires en Europe a été estimé à 6.5 Milliards d'euros en 2016. Il se concentre principalement dans quatre pays : l'Italie, la France, l'Allemagne et le Royaume-Uni.

Ainsi, en France 64% des compléments alimentaires contiennent au moins une plante. Le marché des compléments alimentaires à base de plantes occupe une place importante avec un chiffre d'affaires d'un milliard d'euros par an. Comme nous pouvons le voir dans la figure suivante, les plantes et vitamines et minéraux sont les principaux élements entrant dans la

composition des compléments alimentaires. On dénombre en effet 29,6% de plantes et 26,8% de vitamines et minéraux dans les compléments alimentaires sur le marché français [41].

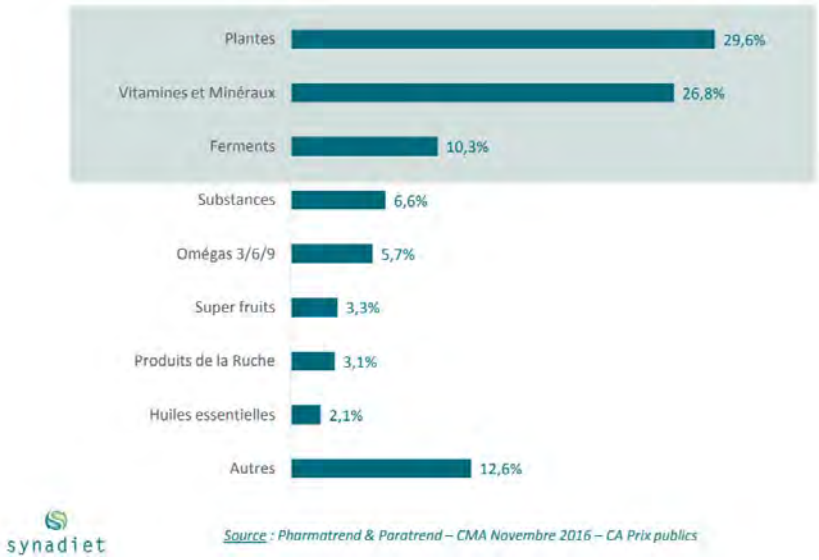


Figure 15 : Analyse de la composition des compléments alimentaires

Puis, la figure suivante présente les plantes médicinales les plus largement retrouvées dans le marché français des compléments alimentaires. Le chiffre d'affaire à la production des 21 plantes les plus représentatives du marché était de 3,73 millions d'euros en 2016, soit 91% du chiffre d'affaires global. On retrouve en tête la mélisse et le thym avec un chiffre d'affaires de plus de 8 millions d'euros [17].

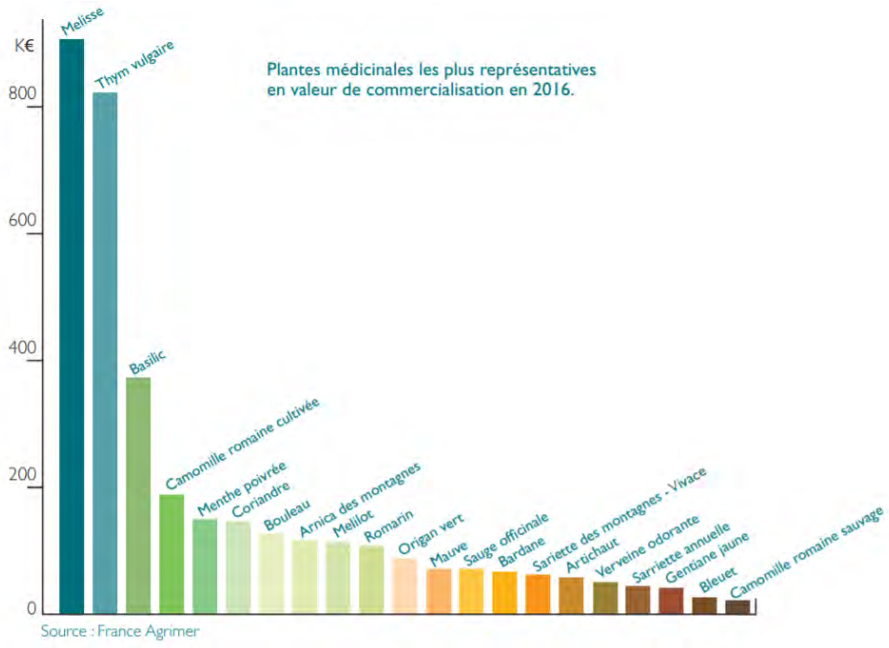


Figure 16 : Plantes médicinales les plus représentatives dans les compléments alimentaires en valeur de commercialisation en 2016.

Les compléments alimentaires revendiquent des allégations de santé dans trois domaines principalement : le sommeil, les maux de l'hiver et les tensions nerveuses. Les consommateurs estiment que les produits naturels présentent un certain nombre d'avantages vis-à-vis des médicaments classiques et se déclarent satisfaits de leur utilisation. Le secteur des compléments alimentaires est donc porteur et laisse présager une demande croissante dans les prochaines années.

5. Autres types de produits

Nous venons donc de voir l'utilisation pharmaceutique, cosmétique ainsi que dans les compléments alimentaires des plantes médicinales. Selon la revendication et utilisation du produit à base de plante, les industriels devront se référer à une des réglementations.

Il existe évidemment d'autres formes d'utilisation toutes aussi connues des plantes médicinales telles que dans les huiles essentielles ou encore sous forme de tisanes.

Les huiles essentielles :

Selon la pharmacopée Européenne édition en vigueur, les huiles essentielles sont définies comme des "produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage". Il n'existe pas de véritable législation propre aux huiles essentielles. Selon leur usage et revendications, les huiles essentielles peuvent se rapporter à différentes réglementations, comme celle des cosmétiques, médicaments à bases de plantes ou encore biocides. Dans ce dernier cas par exemple, il faudra appliquer le Règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH). Lorsque les substances sont produites ou importées, telles quelles ou contenues dans des mélanges, en quantités égales ou supérieures à 1 tonne par an, le fabricant devra alors déposer un dossier d'enregistrement à l'agence. Les huiles essentielles classées comme produits chimiques devront aussi respecter le Règlement CE 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquettage et à l'emballage des substances et des mélanges. Il est appelé règlement CLP, « Classification, Labeling and Packaging of substances and mixtures ». Selon les plantes utilisées, certaines huiles essentielles seront exclusivement distribuées par les pharmacies (monopole pharmaceutique), les autres étant en vente libre et distribuées par différents circuits.

En France, l'article L.4211-1 du CSP, donne une liste d'huiles essentielles ne pouvant être dispensées que par les pharmacies et l'article L. 3322-5 du CSP donne lui une liste ne pouvant être dispensées que sur ordonnance. Si la majorité des huiles essentielles peut être comercialisée en dehors du circuit officinal, la liste arrêtée par décret énumère une quinzaine d'huiles essentielles faisant partie du monopole pharmaceutique, telle que la grande absinthe, petite absinthe, l'armoise commune etc.

Les tisanes

L'utilisation des plantes médicinales sous la forme de tisane reste la plus ancienne. Au Vième siècle avant J-C, Hippocrate (460-377 av. J.-C.) vente déjà les vertues de la « ptisane » dans "le Régime dans les maladies aiguës" [15]. D'après la Pharmacopée européenne, « 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 précis par tasse ; elles peuvent aussi renfermer des extraits de drogues totalement solubles (tisanes instantanées). »

Le 1er août 2013, a été ajoutée à la Pharmacopée française une monographie « Mélanges pour tisanes pour préparations officinales ». Elle permet de donner plus de visibilité pour les pharmaciens en présentant notamment les associations de plantes pouvant être utilisées. Il est aussi précisé que les mélanges de plantes pour tisanes ne doivent pas dépasser dix drogues végétales, dont pas plus de 5 considérées comme substances actives. Seules les plantes inscrites sur la liste des 148 plantes qui ne font pas parties du monopole pharmaceutique pourront être vendues sous forme de tisanes en dehors des pharmacies. Celles-ci ne pourront pas faire l'objet d'allégations de santé.

Nous venons donc de voir le cadre réglementaire des différents produits pouvant intégrer les plantes médicinales dans leur composition. Il reste évident que les frontières sont parfois fines entre les différentes catégories de produits et sources de confusion à la fois pour les producteurs et les consommateurs. En effet, selon la mention qui sera retenue sur l'étiquetage afin de mettre en avant les vertues du produit à base de plantes, il peut être requalifié de médicament par fonction ou par présentation. Cela sera le cas par exemple si les propriétés curatives de la plante sont mentionnées relevant d'une indication thérapeutique (contrairement à l'allégation de santé qui concerne une amélioration du bien être d'un individu sain). Mais vendues en dehors d'une officine, les plantes médicinales ne peuvent être assortie d'une

communication sur leur usage thérapeutique. Cela va pousser certains producteurs à certaines circonvolutions de langage en dénommant par exemple leur tisane *Nuit Profonde* ou encore *Atchoum* pour mettre en avant leurs propriétés [42].

Le tableau suivant récapitule les différents statuts de produits à base de plantes :

Produits à base de plantes	Enregistement	Cadre réglementaire
Médicaments : ● à base de plantes	AMM-Dossier complet	Directive 2001/83/EC
● à usage médical bien établi	Dossier allégé	Directive 2001/83/EC - monographies du HMPC
● traditionnels à base de plantes	Dossier simplifié	Directive 2004/24/CE – monographies du HMPC
● Préparations magistrales	Inscription à l'ordonnancier	Directive 89/341/CEE – réglementations nationales ➔ Pharmacopées européenne et nationales Monopole pharmaceutique
Produits cosmétiques	Enregistrement européen	Règlement (CE) No 1223/2009 Base de données Cosing
Compléments alimentaires	Déclaration préalable FR : DGCCRF	Règlement 1170/2009/CE. Listes nationales de plantes
Tisanes Préparations officinales	Pas de réglementation spécifique Liste de la monographie du formulaire national	FR : si plantes de la liste A ou liste B : monopole pharmaceutique Si liste 148 plantes hors monopole (décret 2008-841) et pas d'allégations de santé : vente possible en dehors des pharmacies
Huiles essentielles	Selon catégorie de produits	Application de la réglementation en vigueur (cosmétique, médicament, REACH…)

Partie III : Exemples de médicaments issus de plantes

Dans cette troisième partie, nous allons voir quelques exemples de médicaments dont les propriétés thérapeutiques proviennent de substances actives découvertes dans les plantes. Nous verrons comment ces principes actifs ont été découverts et quelles ont été les stratégies réglementaires d'enregistrements par les industriels afin de mettre sur le marché ces produits pharmaceutiques.

1. Découverte de nouveaux médicaments grâce aux plantes : De la Pervenche de Madagascar aux anticancéreux

En chimiothérapie anticancéreuse, près de 60% des médicaments ont été découverts grâce aux plantes. C'est notamment le cas de la vinblastine, utilisée dans le traitement du cancer du poumon, du sein et des lymphomes. Sa découverte a notamment permis la conception de nouvelles molécules anti tumorales. Les perspectives quant aux traitements des cancers ont donc évolué positivement avec la découverte de ces nouvelles molécules contenues dans certaines plantes.

1.1. Obtention des alcaloïdes anticancéreux

La Pervenche de Madagascar ou *Cataranthus roseus* est une plante qui fait partie de la famille des Apocynacées. Originaire de Madagascar, elle est aussi très répandue dans les zones tropicales (Inde, Brésil, Caraïbes) et est utilisée en tant que plante ornementale en Europe. C'est dans ses parties aériennes que sont contenus 0,1 à 1 % d'alcaloïdes anticancéreux. Cette plante présente un métabolisme complexe qui a permis de référencer jusqu'à 150 alcaloïdes différents. Historiquement, les Malgaches utilisaient cette plante pour ses propriétés coupe faim et curatives. En effet, celle-ci semblait présenter des propriétés vermifuges, diurétiques, antipaludiques et antidiabétiques. Afin de mettre en évidence cette dernière propriété, c'est en 1957, qu'une équipe de chercheurs canadiens, menée par Noble, a administré des extraits de pervenche à des lapins rendus diabétiques [43]. Cette expérience n'a pu confirmer leur hypothèse car aucune diminution du taux de glucose dans le sang n'a été détectée. Toutefois, ces chercheurs ont mis en évidence un grand nombre de décès dû à une forte diminution du taux de globules blancs. Or, les cancers sont caractérisés par une forte augmentation de ces derniers. Il a donc semblé primordial d'étudier quelles pouvaient être les substances contenues dans la pervenche à l'origine de cette activité. C'est ainsi que les alcaloïdes ont été rapidement démontrés responsables de la leucopénie mise en évidence chez les lapins. Et, c'est en 1958, qu'un groupe de chercheurs a isolé la vinblastine, alcaloïde dénommé principalement responsable de cette activité. D'autres molécules de la même famille

ont aussi été découvertes, telles que la vincristine. Cela a alors permis de développer des médicaments permettant de lutter contre diverses formes de cancers.

1.2. Extraction et caractérisation et synthèse des vinca alcaloïdes dont la vinblastine

Face au développement de certains problèmes de santé publique, notamment en matière de cancer, la recherche médicale doit mettre en œuvre des moyens afin de lutter contre ces pathologies. La première étape pour pouvoir exploiter les propriétés anticancéreuses des alcaloïdes présents au sein de la pervenche est l'extraction, les alcaloïdes étant des molécules basiques donnant des sels solubles en milieu acide. Il existe différents procédés d'extraction dans la littérature [44]. Ceux-ci se rapprochent du schéma général suivant :

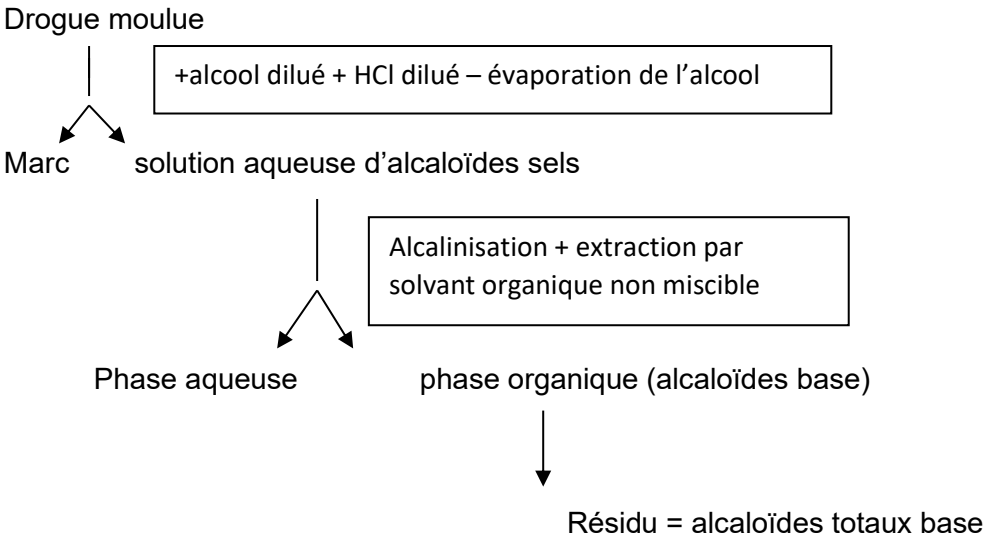
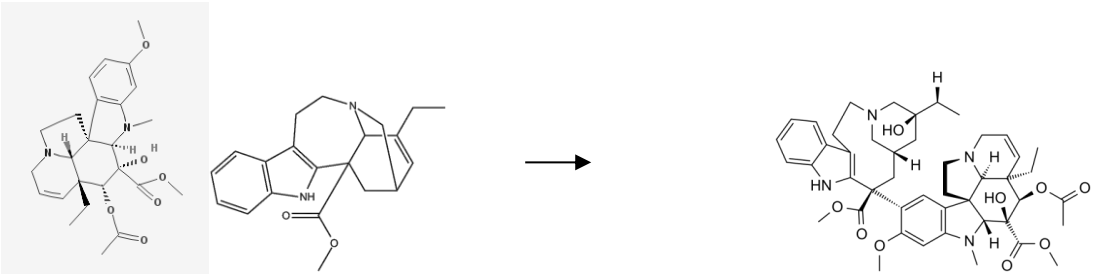


Figure 17 : Extraction des alcaloïdes à partir des feuilles de la Pervenche de Madagascar

Les chercheurs ont ainsi pu extraire des feuilles de pervenche un certain nombre de composés tels que la vindoline, catharantine, vinblastine, vincristine.

Suite à des étapes de contrôle de l'activité antitumorale des différentes fractions, Svoboda et Johnson du laboratoire Eli Lilly [1] ont ainsi mis en évidence cette activité antitumorale pour la vinblastine et la vincristine. Cela constitue une véritable avancée dans le monde médical, et notamment en matière de cancer. Toutefois, pour une commercialisation à grande échelle, la très faible concentration de ces produits dans la plante semble poser un problème de grande ampleur. Les scientifiques doivent alors trouver d'autres solutions afin de pouvoir produire ces molécules sans pour autant épuiser cette espèce végétale. La présence de ces molécules aux activités antitumorales dans les feuilles de pervenche étant faible, ils se sont alors penchés

vers des analyses de structure. Ainsi, la mise en évidence de précurseurs dans les feuilles de pervenche en plus grande quantité a permis d'offrir la possibilité de nouvelles perspectives de synthèse. En effet, on se rend compte que la vinblastine, possédant les propriétés anticancéreuses recherchées, est constituée par l'association de précurseurs, appartenant à la famille des alcaloïdes mono-indoliques (et présents en plus grande quantité) : la vindoline et la catharantine. Ces derniers ne présentent pas d'activité antimitotique notable, mais permettront la synthèse d'alcaloïdes bis-indoliques antitumoraux. Ces substances sont constituées d'une partie indolique ou dihydroindolique et d'une partie monoterpénique.



Vindoline catharantine vinblastine

Alcaloïdes mono-indoliques sans activité anti tumorale alcaloïde bis-indolique avec cette activité

Figure 18 : Mise en évidence des précureurs de la vinblastine

Arvind Verma and coll [45] ont donc montré que la vindoline et catharantine sont des précurseurs qui vont être couplés pour donner lieu à la biosynthèse d'alcaloïdes dimériques comme la vinblastine. Cette hémi-synthèse est donc une alternative qui permet de produire en plus grande quantité la molécule recherchée pour ses propriétés anti-cancéreuses, la vinblastine.

Puis, la première synthèse totale de la vinblastine a été publiée en 2003 par l'équipe de S.Ueda [46]. La ressource naturelle disparaît alors du mode de fabrication du médicament. Cela a donné notamment lieu à la commercialisation de la spécialité Velbe®. Cela reste très complexe, nécessitant un grand nombre de réactions. Même si cette méthode a été améliorée par la même équipe de chercheurs en 2007, elle n'en reste pas moins difficile à mettre en œuvre par les laboratoires pharmaceutiques.

Pierre Potier et son équipe ont continué leurs travaux sur ces molécules et les modifications possibles à effectuer. C'est alors qu'ils ont étudié la transformation de la vinblastine en anhydrovinblastine grâce à une réaction chimique [47]. Cela va donner lieu quelques années plus tard à la mise sur le marché d'autres spécialités à base de vinblastine.

1.3. Enregistrement de la spécialité Navelbine® à base de vinblastine

Suite aux travaux de l'équipe de Pierre Potier, d'autres voies de synthèse ont été développées dont une brevetée par les laboratoires Pierre Fabre. Cela a conduit à l'obtention de la vinorelbine, dotée de propriétés anticancéreuses très intéressantes et à la mise sur le marché d'une spécialité, la Navelbine®. L'autorisation de mise sur le marché a été obtenu en 1989 en France et s'en est suivi des enregistrements nationaux dans différents pays d'Europe. La spécialité a été approuvée par la FDA en 1994. Elle sera alors utilisée dans plus de 80 pays dans le monde.

D'après le RCP du produit, la « Navelbine est indiquée en monochimiothérapie et en polychimiothérapie dans le traitement du :

• cancer du poumon non à petites cellules,

• cancer du sein métastatique. » [48]

La spécialité a d'abord été commercialisée sous forme injectable, puis en 2001 la forme orale a été lancée. Cela a notamment grandement amélioré le confort des patients.

Figure 19 : Navelbine®sous forme injectable et orale

Il s'agit d'un des anticancéreux les plus utilisé de nos jours et ayant donné lieu à la commercialisation de spécialités analogues. En effet, il a été démontré que des modifications structurales, même mineures pouvaient considérablement améliorer les propriétés thérapeutiques de la molécule. Cela a ainsi donné naissance aux alcaloïdes de troisième génération. La fluoration de la Navelbine en milieu superacide a par exemple permis de

découvrir un nouveau composé, la vinflunine et de mettre sur le marché la spécialité Javlor®, aussi utilisée dans le traitement du cancer du sein et des poumons.

Vinca-alcaloïde	Année de découverte	Génération	Spécialité
Vinblastine	1958	1ère	Velbe®
Vinorelbine	1979	2ème	Navelbine®
Vinflunine	1997	3ème	Javlor®

Figure 20 : Les différentes générations d'alcaloïdes

Ainsi, la découverte des vinca alcaloïdes dans les feuilles de la pervenche de Madagascar, combiné aux progrès de la chimie dans les années 50 a permis de mettre sur le marché des anticancéreux aux propriétés thérapeutiques importantes et ainsi de soigner par chimiothérapie de nombreux patients atteints de cancer. Il ne s'agit donc pas ici de « médicaments à base de plantes » à proprement parler mais de médicaments dont la substance active a été obtenue par isolement d'une plante.

2. Médicament traditionnel à base d'Harpagophytum

Comme nous l'avons évoqué précédemment, il existe un certain nombre de médicaments traditionnels à base d'Harpagophytum mis sur le marché en Europe. Nous allons donc voir plus précisément quel était son usage traditionnel et comment la reconnaissance de cet usage par les autorités de santé a facilité leur enregistrement pour les laboratoires.

2.1. Utilisation traditionnelle de l'Harpagophytum et mise en évidence de son activité thérapeutique

L'Afrique est dôtée d'une grande diversité de plantes et fournit aux praticiens de la santé à base de plantes et autres guérisseurs traditionnels du continent un impressionnant bassin de remèdes naturels. Parmi ces plantes, nous retrouvons l'*Harpagohytum procumbens* qui est une plante de la famille des Pedaliaceae, originaire de la partie Sud du continent africain (Afrique du Sud et Namibie), et plus précisément des régions désertiques du Kalahari. Il s'agit d'une plante vivace, rampante et herbacée à grandes fleurs roses solitaires dont le tube s'évase en une corolle lobée (Fig 21). Les fruits sont recouverts de petits crochets acérés, pouvant s'accrocher avec tenacité aux pieds de divers animaux, ce qui lui a donné le nom de

« griffe du diable » ou « devil's claw » en anglais. Elle est dôtée d'une solide racine centrale pivotante pouvant atteindre deux mètres de profondeur. La partie utilisée pour ses propriétés thérapeutiques sont les racines secondaires tubérisées [49], parfois appelées « racine de Windhoek » en référence à la capitale de la Namibie. Elles sont utilisées, généralement séchées, depuis de nombreuses années dans la médecine traditionnelle sud-africaine. Les racines séchées ont longtemps été utilisées sous formes d'infusions par les autochtones pour traiter les troubles gastro-intestinaux et les affections rhumatismales. On peut aussi le retrouver sous forme de décoctions, teintures ou encore extraits.

Figure 21 : Harpagophytum Procumbens

C'est un fermier allemand installé dans la région d'Afrique australe qui a exporté la plante en Europe dans les années 1900 où elle est ensuite devenue populaire parmi les herboristes européens pour le traitement des affections rhumatismales, tendinite et autres douleurs (maux de tête, maux de dos, douleurs menstruelles etc) [50]. Il a fait cette découverte en étudiant la médecine autochtone locale. Il a en effet découvert que les populations locales utilisaient le tubercule de la « griffe du diable » en tant qu'agent analgésique (administré par exemple au femmes enceintes pour soulager les douleurs post-partum), anti-inflammatoire et pour les maux d'estomac. Des applications cutanées semblaient aussi permettre de soulager des entorses, plaies ou ulcères. Des échantillons de racines sont alors tout d'abord envoyés en Allemagne ce qui a permis d'identifier l'espèce *Harpagophytum procumbens*. Les chercheurs européens essayent alors de trouver l'origine thérapeutique de la plante et c'est au début des années 1970 que des résultats prometteurs sont publiés. En 1971 et 1972, une étude clinique a été mise en place par le médecin allemand Schmidt sur une centaine de patients atteints de polyarthrite. Une cure de trois mois d'Harpagophytum leur a été prescrite et l'action anti-

rhumatismale de la plante est mise en évidence avec une réduction de la douleur chez 80% des patients et reprise d'une mobilité normale. Suite à ces résultats prometteurs, d'autres études ont été mises en place mettant en évidence l'activité analgésique et anti-inflammatoire de l'Harpagophytum [51]. Il a aussi été démontré à la suite de ces recherches que l'activité anti-inflammatoire serait due à l'harpagoside, substances de la famille des iridoïdes, à l'harpagoquinone et l'acide cinnamique contenus dans les racines de la plante. Ces composés inhibent en effet la synthèse des eicosanoïdes à l'origine de médiateurs de l'inflammation (leucotriènes et prostaglandines) [52].

2.2. Mise sur le marché de médicaments traditionnels à base d'Harpagophytum

Suite à l'ensemble de ces études démontrant l'activité thérapeutique de l'Harpagophytum, son efficacité va alors être reconnue par les autorités de santé. Il est tout d'abord inscrit à la pharmacopée allemande en 1989. La monographie établie par la Commission E du BfArM (Institut fédéral des médicaments et dispositifs médicaux) précise alors que la racine d'*Harpagophytum procumbens* est utilisée dans le cas de dyspepsie, perte d'appétit et dans le traitement d'appoint des maladies dégénératives du système locomoteur. Puis, en 1996, l'ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) reconnaît l'usage traditionnel de l'Harpagophytum dans « le traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse, les douleurs lombaires, la perte d'appétit et les troubles de la digestion ». Elle recommande un traitement d'au moins deux à trois mois pour ressentir un effet bénéfique sur les articulations douloureuses. Deux ans plus tard, en 1998, c'est la France avec une note explicative de l'Agence du médicament (Cahier N°3 de l'agence) qui revendique l'usage traditionnel de l'Harpagophytum dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures et permettant un enregistrement allégé. Rapidement l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) reconnaît comme « cliniquement avéré » son usage « dans le traitement des douleurs liées aux rhumatismes », et comme « traditionnel » son usage dans « la perte d'appétit, les troubles digestifs et les tendinites » [52]. De nombreux laboratoires se tournent alors vers l'exploitation de cette plante pour développer des produits pharmaceutiques. Enfin, c'est en 2008, qu'une monographie communautaire est élaborée par le HMPC reconnaissant l'usage traditionnel de l'Harpagophytum « pour soulager les douleurs articulaires mineures, ainsi que les ballonnements, les flatulences et la perte d'appétit temporaire ». L'Agence européenne recommande une durée maximale de traitement de quatre semaines (contre les douleurs articulaires) ou de deux semaines (lors de troubles digestifs) [34]. Le HMPC donnera aussi une liste de références démontrant l'usage traditionnel

de l'*Harpagophytum procumbens* [53]. Cela permet une certaine harmonisation au niveau européen en facilitant l'enregistrement des produits. Le HMPC n'a pas reconnu d'usage bien établi pour l'Harpagophytum du au manque de preuves cliniques d'efficacité.

Ainsi cette reconnaissance par les différentes autorités de santé a permis de mettre sur le marché des médicaments à base d'Harpagophytum par les industriels selon une procédure d'autorisation abrégée. Comme nous l'avons dit, c'est un usage traditionnel qui a été démontré dans les dossiers d'enregistrements. Cette procédure d'enregistrement simplifiée à bien facilité les demandes. On retrouve par exemple en France les spécialités Elusanes Harpagophyton® et Dolosoft® indiqués dans le traitement des douleurs articulaires mineures et produites à partir d'extraits secs de racines d'*Harpagophytum procumbens*. Comme nous l'avons évoqué précédemment, 65 spécialités à base d'Harpagophytum ont été mises sur le marché entre 2004 et 2016 en Europe démontrant son usage traditionnel. L'essentiel de la production d'Harpagophytum provient de plantes sauvages. Comme nous le verrons dans la dernière partie, cela a évidemment posé des problèmes quant à la survie de l'espèce.

Racine d'Harpagophyton (*Harpagophytum procumbens*)	
Pharmacopée Française (XIème édition)	Inscription sur la liste A des plantes utilisées traditionnellement
EMA	Monographie du HMPC démontrant un usage traditionnel « pour soulager les douleurs articulaires mineures, ainsi que les ballonnements, les flatulences et la perte d'appétit temporaire ».

3. Médicament à usage bien établi ou traditionnel à base de Vigne rouge

3.1. Mise en évidence de l'activité thérapeutique des feuilles de *Vitis vinifera* L.

La Vigne Rouge, *Vitis vinifera* est une plante ligneuse, grimpante de la famille des Vitaceae originaire d'Asie mineure et d'Europe. Elle mesure 80 cm de hauteur avec une tige grimpante et est composée de vrilles. Aussi appelée « vigne des teinturiers », elle se caractérise par des raisins noirs et feuilles qui se colorent à l'automne. Déjà les Grecs

vénéraient cette plante véritable symbole de civilisation. Hippocrate recommandait par exemple le vin pour ses propriétés thérapeutiques mais aussi des préparations à base de *Vitis vinifera* pour prendre en charge les dysenteries ou encore les engelures et les varices en usage externe. Puis, à partir du XVIIème siècle, ses propriétés médicinales se sont largement répandues. Aujourd'hui, elle est cultivée dans la plupart des pays du globe au climat tempéré. On utilise principalement les feuilles, pépins ou peau des raisins séchés dans le traitement de l'insuffisance veineuse : jambes lourdes, varices, fragilité des capillaires (petits vaisseaux sous la peau) et hémorroïdes [54]. De nombreuses études ont été menées afin de prouver l'efficacité de la vigne rouge dont quelques essais cliniques. Il a aussi été démontré l'origine de l'activité thérapeutique des différents éléments de la plante. Ainsi, les anthocyanosides, polyphénols et flavonoïdes contenus dans les feuilles auraient un effet protecteur sur les vaisseaux et permettraient aussi de participer à la réduction des oedèmes. Puis, les oligo-proanthocyanidines (OPC), contenus dans les pépins de raisins auraient d'importantes propriétés anti-oxydantes et auraient ainsi un effet bénéfique pour lutter contre les maladies cardio-vasculaires. Ils seraient aussi utiles dans le traitement des oedèmes post-opératoires. Enfin, le resvératrol contenu dans les pépins de raisins semble aussi avoir de nombreuses propriétés bénéfiques dont des propriétés anti-oxydantes. Son effet n'a pas encore été véritablement démontré mais de nombreuses études sont en cours. La vigne rouge présente donc un certain nombre de propriétés thérapeutiques et s'avère être une bonne opportunité, non pas que pour la production de vin mais aussi pour le développement de produits pharmaceutiques.

3.2. Mise sur le marché de médicaments à usage bien établi ou traditionnel à base de Vigne rouge

Comme pour l'Harpagophytum, la reconnaissance des propriétés thérapeutiques de la Vigne rouge par les autorités de santé va permettre la mise sur le marché plus facile de produits à base de *Vitis vinifera* par les industriels. Cela va concerner principalement la feuille de vigne rouge. Les feuilles séchées ont fait l'objet d'une monographie à la Pharmacopée française en 1996. Puis, elle a été inscrite sur la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement. Son usage est aussi souligné dans « le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, tels que ecchymoses, pétéchies, etc. » dans les cahiers de l'Agence n°3 (1998) [55]. L'étude de la bibliographie et du marché européen (avec les médicaments à usage bien établi ou usage traditionnel à base de vigne rouge déjà mis sur le marché depuis un certain nombre d'années), a ainsi conduit le HMPC à adopter la monographie de *Vitis vinifera* en 2010. Ainsi, il est reconnu un usage bien établi des

extraits de feuilles de vigne rouge dans le traitement de « l'insuffisance veineuse chronique et de ses manifestations (jambes lourdes et douloureuses, varices, crampes des mollets, démangeaisons, etc.) ». Il est recommandé douze semaines de traitements dont quatre pouvant être nécessaires pour en observer les effets bénéfiques [56]. Il existe donc des données bibliographiques fournissant des preuves scientifiques de l'efficacité et sécurité des extraits secs de feuilles de vigne rouge sur une période d'au moins dix ans dans l'Union européenne dans les indications mentionnées. Dans son évaluation le HMPC a aussi, comme nous l'avons dit, considéré un certain nombre d'études cliniques avec des médicaments à base de feuilles de vigne rouge dans le traitement de l'insuffisance veineuse. Ainsi, dans les indications mentionnées ci-dessus, les médicaments à base de vigne rouge mis sur le marché sont à usage bien établi tel que Antistax® mis sur le marché en France en 2014. Il est utilisé dans le traitement symptomatique des troubles en rapport avec une mauvaise circulation veineuse (jambes lourdes ou douloureuses, tension, crampes aux mollets).

On peut aussi noter qu'un usage traditionnel est mentionné dans la monographie du HMPC, dans l'indication suivante : « soulagement des démangeaisons et brûlures associées aux hémorroïdes, les petits saignements sous la peau (fragilité capillaire) et des symptômes d'inconfort et de lourdeur des jambes liés aux troubles circulatoires veineux mineurs ». La durée de traitement recommandée est de maximum quatre semaines pour les symptômes de jambes lourdes et une semaine pour les hémorroïdes et petits saignements. Le HMPC a ainsi démontré l'utilisation traditionnelle des feuilles de vigne dans ces indications depuis au moins trente ans dont 15 dans l'Union européenne. D'autres médicaments à base de feuilles de vigne rouge entrent alors dans la catégorie des médicaments traditionnels à base de plantes tel que Elusanes Vigne Rouge® mis sur le marché dès 1987 en France. Le laboratoire a pu bénéficier de la procédure d'enregistrement simplifié des médicaments traditionnels à base de plantes via le cahier de l'Agence.

Feuilles de VIGNE ROUGE (*Vitis Vinefera*)	
Pharmacopée Française (Xième édition)	Inscription sur la liste A des plantes utilisées traditionnellement
EMA	Monographie du HMPC démontrant un usage bien établi dans « le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, tels que ecchymoses, pétéchies, etc. »
	Monographie du HMPC démontrant un usage traditionnel dans le « soulagement des démangeaisons et brûlures associées aux hémorroïdes, les petits saignements sous la peau (fragilité

	capillaire) et des symptômes d'inconfort et de lourdeur des jambes liés aux troubles circulatoires veineux mineurs ».

4. Médicament à base de plantes mis sur le marché avec un dossier complet

Comme nous l'avons mentionné, depuis la mise en place de la directive en 2001, seuls deux nouveaux médicaments à base de plantes Episalvan® et Veregen® ont été mis sur le marché dans l'Union européenne sur la base d'un dossier complet. Nous allons donc voir pourquoi les industriels n'ont pas pu alléger leur dossier de demandes d'autorisation.

4.1. Mise sur le marché de la spécialité Episalvan®

En 2016, un laboratoire allemand a mis sur le marché la spécialité Episalvan® dans tous les pays de l'Union européenne, via une procédure centralisée. Il s'agit d'un médicament à base de plante indiqué dans le traitement des plaies cutanées peu profondes, pour lesquelles les couches supérieures de l'épiderme ont été perdues, par exemple à la suite d'une brûlure ou d'une greffe de peau. Il est utilisé sous forme de gel a appliquer sur la peau lésée [57]. Il est fabriqué avec un extrait sec d'écorce de bouleau et plus précisément des espèces *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens Ehrh* et des hybrides de ces deux espèces. Le mécanisme d'action n'est pas encore véritablement bien connu mais nous savons que la bétuline présente dans l'écorce de bouleau permettrait aux kératinocytes (les cellules externes de la peau) de se développer et se déplacer de manière rapide vers la surface lésée et ainsi permettre une rapide cicatrisation.

Les espèces de bouleau *B. pendula* et *B. pubescens* présentent bien une monographie établie par le HMPC démontrant un usage traditionnel conformément à la Directive 2001/83/EC. Pourquoi le laboratoire allemand n'a donc pas eu recours à la procédure d'enregistrement simplifié établie par l'Article 16 bis de la Directive 2004/24/CE ? Pour deux raisons. D'abord, l'usage traditionnel du bouleau ne concerne que les feuilles de ces deux espèces et non pas l'écorce (ce n'est donc pas la même drogue végétale). D'autre part, l'indication et forme pharmaceutique reposant sur cet usage traditionnel sont différentes puisque la prise orale de préparations à base de feuilles de bouleau est revendiquée dans les troubles urinaires mineurs [58]. L'usage traditionnel revendiqué par l'EMA n'a donc pas pu s'appliquer pour

l'enregistrement de ce médicament. Ne disposant pas non plus d'éléments suffisant dans la litérrature, le laboratoire a donc dû effectuer des essais pré-cliniques et cliniques afin de démontrer la sécurité et efficacité de l'usage externe d'écorce de bouleau dans la cicatrisation des plaies peu profondes. Des études de phase III ont donc été mises en place dont deux principales impliquant 217 patients présentant des plaies cutanées suite à une greffe de peau. Les patients ont alors été traités d'un côté de la plaie par Episalvan® associé à un pansement et de l'autre côté par un pansement standard uniquement. Les plaies traitées avec l'écorce de bouleau se sont avérées cicatriser plus vite que les parties non traitées. Ces essais ont notamment permis de démontrer l'efficicacité du gel à base d'écorce de bouleau dans le délai de cicatrisation des plaies. Le HMPC a donc conclu en des bénéfices supérieurs aux risques quant à l'utilisation du médicament et a recommandé son utilisation au sein de l'Union européenne après analyse du dossier complet [57].

4.2. Mise sur le marché de la spécialité Veregen®

Un autre exemple de ce type est l'AMM de la spécialité Veregen®. Ce médicament à base de plante, aussi fabriqué par un laboratoire allemand, a été mis sur le marché en Allemagne en 2009, en Autriche en 2010 et en Espagne en 2011 par procédure décentralisée. Et, depuis 2012, 17 pays européens dont la France ont autorisé ce médicament. Veregen est « indiqué dans le traitement cutané des verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) chez les patients immunocompétents à partir de l'âge de 18 ans. » Son principe actif est un extrait sec, raffiné, de feuille de thé vert, *Camellia sinensis (L.) O. Kuntze*, contenant 85 à 95 % de sinécatéchines, principalement de gallate d'(-)- épigallocatéchine [59]. Le mécanisme d'action des substances actives au sein des feuilles de thé vert n'est pas non plus véritablement connu. Ces substances agiraient cette fois en inhibant la croissance des kératinocytes et par diverses réactions d'oxydation. Comme pour la spécialité Episalvan®, l'usage traditionnel revendiqué par la monographie « thé vert » du HMPC n'a pas été chosie par le laboratoire. Celle-ci n'a été mise en place qu'en 2013 et même si son usage traditionnel porte sur les feuilles de thé vert, l'indication reste différente. L'indication traditionnelle retenue est pour diminuer les sensations de fatigue et de faiblesse [60]. Les données bibliographiques étant aussi restreintes et ne pouvant pas prouver un usage bien établi, le laboratoire pharmaceutique a donc mené des études pré-cliniques et cliniques afin de prouver la sécurité et efficacité des feuilles de thé vert dans le traitement des verrues génitales. Les études pivots de phase 3 ont été menées chez des patients immunocompétents âgés d'au moins 18 ans présentant des verrues génitales ou périanales externes. Il a ainsi été démontré que le

traitement avec Veregen®, pris 3 fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 16 semaines était significativement plus efficace qu'un placebo du point de vue de l'élimination visuelle complète des verrues [60]. Ce sont donc ces résultats qui ont notamment permis de mettre sur le marché ce médicament à base de feuilles de thé vert.

Comme nous l'avons mentionné, il est désormais assez rare que les industriels se lancent dans de telles études afin de mettre sur le marché des médicaments à base de plantes. Ils utilisent préférentiellement les indications thérapeutiques des monographies du HMPC comme référence ce qui leur permet de se dispenser de toute étude pré-clinique et clinique dans les demandes d'enregistrements.

Partie IV : Utilisation industrielle des plantes médicinales : entre valorisation des savoirs et contradictions éthiques

L'étude des composés présents dans les plantes a conduit à la mise sur le marché de nombreux produits aux propriétés thérapeutiques diverses. Certaines plantes ont été découvertes en Europe ou Amérique de Nord mais il reste évident que la source des substances actives est beaucoup plus concentrée dans les pays du Sud. Il existe donc un certain déséquilibre géographique entre la biodiversité des pays du Sud et les laboratoires pharmaceutiques et centres de recherches concentrés dans les pays développés du Nord. Nous pouvons donc nous interroger afin de savoir si chacun tire profit de ces découvertes et si les savoirs traditionnels sont valorisés ? Si pour les pays du Nord, la découverte de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique conduit à la mise sur le marché de nouveaux produits avec de nouvelles perspectives médicales et retombées économiques, qu'en est-il pour les pays du Sud ? Les savoirs traditonnels sont ils valorisés et les populations locales ont-elles accés aux nouvelles thérapeutiques ?
Les plantes médicinales sont très largement répandues afin de répondre aux besoins des populations des pays en développement. La plus grande partie de la population d'Amazonie se soigne par exemple par les plantes que cela soit par choix avec la transmission de remèdes traditionnels de générations en générations ou par manque de ressources et d'accés aux médicaments. La découverte de ses ressources thérapeutiques par les industriels a conduit à un certain nombre de conséquences avec notamment une surexploitation des habitats et risques sur la conservation de la biodiversité. Nous allons dans cette dernière partie en donner des exemples. Puis, nous allons évoquer les problématiques qui se sont posées liées au partage des avantages et à la propriété intellectuelle du vivant, quelles mesures ont été mises en place et l'état des lieux de la situation actuelle.

1. Impacts sur la protection de la biodiversité

1.1. Quelques exemples de surexploitation par les industriels

L'exploitation des ressources naturelles fait peser des risques sur la biodiversité. En effet, afin d'étudier les propriétés thérapeutiques puis de produire à grande échelle les produits à base de plantes, les laboratoires entrevoient le risque de surexploitation des habitats et des menaces pesant sur certaines espèces sauvages. Nous pouvons citer plusieurs exemples allant dans ce sens tels que l'exploitation de Rauwolfia ou encore de l'If du Pacifique.

Exemple du Rauwolfia :

Rauwolfia serpentina est un arbuste à feuilles persistantes de la famille des Apocynaceae, originaire des fôrets du Sud Est de l'Asie. Dès 1563, un médecin portugais, Garcia da Orta a signalé l'utilisation de racines de Rauwolfia comme remède contre les piqûres de serpents dans la médecine traditionnelle du Sri Lanka. Il s'avèrera que cet arbuste a été utilisé pendant des siècles dans la médecine traditionnelle indienne notamment dans le cadre de morsures de serpents, mais aussi des affections fébriles, paludisme, douleurs abdominales et dysentérie. La plante a été mentionnée dans des manuscrits indiens dès 1000 avant JC. Le genre Rauwolfia a été nommé ainsi en l'honneur du médecin allemand du XVIème siècle, Leonhard Rauwolf qui a étudié cette plante lors d'un voyage en Inde. Et « serpentina » fait référence aux longues racines effilées de l'arbuste ressemblant à des serpents. Ce n'est que quelques siècles plus tard que le médecin indien Rustom Jal Vakil va permettre d'intégrer *Rauwolfia serpentina* dans la médecine occidentale. Il a en effet recueilli des données sur des patients traités par Rauwolfia pendant 10 ans, de 1939 à 1949, et publié un article sur ses propriétés anti-hypertensives dans le British Medical Journal. Ainsi, en 1949, plus de 90% des médecins indiens utilisaient *Rauwolfia serpentina* dans le traitement de l'hypertension artérielle et une centaine d'articles scientifiques ont été publiés afin d'en démontrer les vertues thérapeutiques. Ce sont des alcaloïdes présents dans les racines de la plante qui ont été démontrés comme responsables de cette activité dont la réserpine, isolée en 1952 [61]. Le Rauwolfia a alors été rapidement exploité comme matière première par les industriels, notamment européens, afin de développer de nouveaux produits pharmaceutiques. L'Inde voyant les ressources de cette plante s'amenuiser a alors essayé, dans les années 1950, d'obtenir le monopole des alcaloïdes par une interdiction à l'exportation. Cela fut vain car des substituts de *Rauwolfia serpentina,* notamment *Rauwolfia vomitoria* ont été découverts en Afrique, présentant des taux de reserpine deux fois plus élevés. Son utilisation s'est aussi avérée traditionnelle dans les régions d'Afrique centrale et connue de toutes les ethnies africaines. Les laboratoires occidentaux se sont alors tournés vers l'exploitation de cette nouvelle espèce dans le Nord-Est du Zaïre, et particulièrement un laboratoire allemand qui achetait les racines de *Rauwolfia vomitoria* à un prix dérisoire. Suite à un arrachage excessif des racines de la plante, les rendements ont commencé à baisser et le manque de rentablité financière a conduit les laboratoires à arrêter l'exploitation du Rauwolfia. Les « cueilleurs » africains, qui s'étaient convertis dans la récolte de cette plante, se sont alors retrouvés sans ressources [62]. Cela est donc un véritable exemple des effets néfastes sur la biodiversité lié à l'exploitation des plantes médicinales par les industriels. Cet exemple n'est pas unique. Des événements similaires se sont produits dans l'exploitation de l'écorce de quinquina ou encore de l'if, ce qui a conduit les scientifiques à trouver des mesures alternatives pour protéger ces espèces végétales, comme par exemple le recours à la chimie de synthèse.

Exemples de l'If et du quinquina :

L'if, de la famille des Taxaceae, a lui aussi été victime de la surexploitation de la part des industriels. L'if commun, ou *Taxus baccata* originaire d'Europe, tout d'abord utilisé dans l'art de la fabrication d'instruments de musique jusqu'au XVIème siècle, a révélé ses propriétés médicinales assez tardivement. C'est principalement sa qualité de poison qui était connue depuis l'Antiquité. Mais de l'autre côté du Pacifique, l'If du Pacifique, ou *Taxus brevifolia*, originaire du Nord-ouest de l'Amérique du Nord, au Canada et aux Etats-Unis, a longtemps été utilisé par les tribus indiennes en tant que désinfectant, ou dans les avortements et traitements de cancers de la peau. Dans les années 1960, des études sont réalisées sur des prélèvements d'écorce de l'if du Pacifique, ce qui conduit en 1969 à l'isolement du taxol, substance active démontrée responsable d'une activité cytotoxique. Puis, le mode d'action du taxol sur la tubuline est mis en évidence et des essais cliniques révèlent son efficacité dans le traitement des cancers de l'ovaire, du sein et du poumon non à petites cellules. Le National Cancer Institute aux Etats Unis cède alors l'exploitation du brevet au laboratoire Bristol-Myers-Squibb qui met le taxol sur le marché en 1992. Les récoltes intensives se multiplient ce qui semble menacer dangereusement la survie de l'espèce. En effet, la production de deux grammes du principe actif nécessitait d'abattre six arbres centenaires. Face à cette menace pour la biodiversité et pression de diverses associations écologiques, la necessité de trouver une autre alternative de production s'est alors révélée indispensable afin de pouvoir continuer à soigner les patients atteints de cancers. La solution viendra alors des chercheurs de l'équipe de Pierre Potier, que nous avons évoqué plus tôt avec la découverte des anticancéreux issus de la Pervenche de Madagascar. En effet, à l'institut de chimie des substances naturelles du CNRS de Gif-sur-Yvette, ils mettent en évidence, dans les feuilles de l'if européen, *Taxus baccata* un composé précurseur du taxol. C'est donc par hémi-synthèse, à partir des feuilles de l'if qu'un composé deux fois plus actif que le taxol, le docétaxel est synthétisé. Cela résout le problème d'approvisionnement car les feuilles peuvent évidemment être récoltées sans abattre les arbres et conduit à la mise sur le marché de la spécialité Taxotere®, encore indiquée de nos jours dans le traitement de certains cancers [63] [13].

Un exemple similaire peut aussi être cité avec le quinquina. Les abbatages intensifs des arbres afin d'en obtenir l'écorce et extraire la quinine indiquée contre le paludisme ont conduit à un risque pour la survie de l'espèce dans de nombreuses régions d'Amérique du Sud. Les industriels en ont fait un arbre de plantation, notamment l'Angleterre et les Pays-Bas, dans leurs colonies d'Inde et de Java. Puis une molécule dérivée de synthèse, la chloroquine, a été développée par les chimistes, ce qui a diminué l'exploitation des arbres de quinquina (même si l'extraction de quinine, cinchonine et cinchonidine est encore réalisée actuellement).

Même si les industriels trouvent donc parfois des alternatives à l'exploitation des ressources biologiques, il est clair que cela fait peser de grands risques pour la biodiversité et que des mesures doivent être mises en place afin d'en assurer sa protection. Il s'avère indispensable de trouver un équilibre entre la mise sur le marché de nouveaux médicaments innovants et la protection de la biodiversité.

1.2. Les mesures mises en place pour la protection de la biodiversité

Face à l'intensification de l'exploitation de la biodiversité, notamment par les chercheurs et laboratoires pharmaceutiques, les preuves de la raréfaction de certaines espèces sont dévoilées ce qui provoque d'importantes réactions de la part des défenseurs de l'environnement et des populations locales. Les exemples de surexploitation des habitats que nous avons cités ne sont évidemment pas les seuls et conduisent à de nombreux débats quant à la protection de l'environnement et des différentes espèces de plantes médicinales retrouvées dans la nature. Cela va notamment participer à l'évolution du droit de l'environnement. Ainsi la déclaration de Stockholm, en 1972, met en avant la responsabilité de l'Homme « dans la sauvegarde et la sage gestion du patrimoine constitué par la flore et la faune sauvages et leur habitat ». Elle précise que « la conservation de la nature, et notamment de la flore et de la faune sauvages, doit donc tenir une place importante dans la planification pour le développement économique ». Puis vingt années plus tard lors de la Conférence des Nations Unies sur l'environnement et le développement durable (Sommet de Rio, 1992), est adoptée la Convention sur la Diversité Biologique (CDB) [64]. Il s'agit de la première démarche globale dont le but est la protection de la biodiversité et l'utilisation durable des ressources biologiques de la planète. La CDB est un traité international juridiquement contraignant dont l'objectif principal est la conservation de la biodiversité et qui évoque également des aspects socio-économiques, suite à la demande des pays du Sud. Cela en fait donc un élément déterminant, à la fois pour la protection de l'environnement mais aussi pour le développement. En 2012, elle comptait 193 Parties contractantes, ce qui fait de la CDB un accord quasi universel. Conformément à l'article 1, la CDB a ainsi trois objectifs principaux :

- la conservation de la diversité biologique
- l'utilisation durable de ses éléments,
- le partage juste et équitable des avantages découlant de l'exploitation des ressources génétiques [65].

Chaque pays doit ainsi prendre des mesures afin de mettre en application cette convention. Ces mesures de protection sont toujours d'actualité. En effet, afin de mettre en place des actions d'autant plus concrètes, les pays concernés par la CDB ont adopté le plan stratégique

2011-2020 pour la diversité biologique. Vingt objectifs ont ainsi été énumérés, appelés Objectifs d'Aichi. Chaque gouvernement s'est ainsi engagé à fixer ses propres objectifs nationaux à l'appui des objectifs d'Aichi. Certains de ces objectifs concernent ainsi les plantes médicinales avec par exemple l'élaboration d'inventaires nationaux ou encore la mise en place d'espaces dédiés à leur production [66]. Par exemple, le Burkina Fasso, dans son plan d'action pour la mise en œuvre de la CDB lutte contre la collecte abusive des plantes médicinales en créant des plantations de plantes médicinales destinées à alimenter les tradipraticiens et autres préleveurs. Cela permet de protéger des espèces sauvages qui auraient pu disparaitre du fait d'un arrachage intensif. Beaucoup de campagnes de sensibilisation sont aussi mises en place dans les pays du Sud afin de sensibiliser les populations locales à la protection de la biodiversité et des plantes aux vertues médicinales. Nous pouvons aussi reprendre l'exemple de l'Harpagophytum, qui comme nous l'avons vu, possède des propriétés thérapeutiques importantes suscitant la convoitise de certains laboratoires. La reconnaissance des activités anti-inflammatoires des racines d'*Harpagophytum procumbens* par l'ESCOP et l'OMS ainsi que les diverses études publiées prouvant son efficacité au début des années 2000 ont suscité un fort intérêt pour les laboratoires pharmaceutiques. La cueillette d'Harpagophytum s'est accrue de 50% entre 2001 et 2002. Entre 1995 et 2004 environ 5 000 tonnes de racines ont été récoltées dans le sud de l'Afrique mettant fortement en danger la perennité de l'espèce [67]. Dans le cadre de la « Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction » (CITES), le Comité pour les Plantes s'est réuni à Genève et a soulevé la question de la durabilité de l'espèce. Les pays d'Afrique décident alors de réagir et en Namibie une organisation non-gouvernementale met en place un projet visant à aider les communautés rurales à contrôler la quantité des ressources, fixer des quotas et protéger l'espèce en adoptant des techniques durables de prélèvement de la plante. Toutefois, il a fallu attendre 2008 pour que le gouvernement namibien trouve une mesure préservant véritablement l'espèce avec la mise en place d'une « zone sanctuaire » dans le parc National de Babwata, à la frontière entre la Namibie, le Botswana et la Zambie. La population locale y effectue alors une cueillette ne touchant pas à la racine principale et permettant à la plante et aux racines secondaires (contenant les iridoïdes) de se régénérer. Cela n'était évidemment pas pris en compte dans la cueillette classique où l'ensemble de la plante était arraché. Cela offre ainsi à la population locale un accès durable à un prix garanti qui permet de lever les menaces quant à l'extinction de l'espèce. Cette pratique pourrait ainsi constituer une solution d'avenir mais uniquement si les consommateurs exigent que les fournisseurs proposent seulement des produits certifiés où l'Harpagophytum est cultivé de manière encadré et durable et ne provient pas de la cueillette sauvage [68]. L'implication de tous les acteurs s'avère ainsi

nécessaire pour mettre en application les objectifs de la CDB, et contribuer à la protection de la biodiversité et notamment des plantes médicinales parfois menacées.

2. Impacts sur les populations locales

2.1. Bioprospection ou biopiraterie ?

Nous pouvons nous demander si les populations locales tirent profit de l'exploitation des plantes médicinales sur leurs territoires. Doit-on parler de bioprospection ou de biopiraterie ? D'après l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (UICN), la bioprospection est la recherche de gènes et de produits biochimiques utiles pour l'industrie pharmaceutique, chimique, cosmétique, agroalimentaire et pour la Recherche et Développement (R&D). Cela peut faire référence aux espèces marines, animales et bien sûr végétales comme les plantes médicinales. Une activité de bioprospection illicite et sans accord préalable entre le pays détenteur des ressources végétales et l'exploitant, et l'utilisateur peut alors être qualifié de biopirate. Ce terme a été pour la première fois évoqué par Pat Roy Monney, un militant écologique, en 1993, c'est-à-dire juste après la ratification de la Convention sur la Diversité Biologique. Il a ensuite été relayé par diverses organisations et fait désormais parti du langage populaire. Ce terme a été largement utilisé pour désigner l'appropriation des plantes médicinales et leurs savoirs traditionnels par les laboratoires pharmaceutiques au détriment des populations locales. En effet, certains laboratoires ont exploité les ressources végétales aux vertues thérapeutiques de pays en développement sans impliquer ni faire profiter des retombées économiques les communautés locales utilisant depuis des années les bienfaits de ces plantes. Nous avons préalablement évoqué les activités de bioprospection sur le territoire de Madagascar avec les propriétés anti-cancéreuses de la Pervenche de Madagascar. Celles-ci ont conduit à la commercialisation de la spécialité Navelbine® avec un bénéfice annuel de 100 millions de dollars. Nous pouvons donc nous demander si la population malgache a tiré profit de ces recherches ou si elle a été victime de biopiraterie. Aucune compensation ne semble avoir été versée à Madagascar et le prix trop élevé du médicament anticancéreux a freiné son utilisation sur le territoire malgache. Même si les ONG parlent de biopiraterie, on ne peut exclure la possibilité que les pouvoirs publics malgaches aient donné leur consentement préalable à la bioprospection. Et la culture de la plante, seule source des précurseurs d'hémisynthèse a tout de même permis de créer toute une économie dans la région. Il s'avère donc difficile de juger la situation. Cet exemple n'est evidemment pas isolé puisque de nombreuses communautés d'Amérique latine ou d'Afrique australe ont connu la même problématique. Des études récentes dénoncent ainsi la mise en place de travaux de

bioprospection sans aucune contrepartie dans une quarantaine de pays d'Afrique. Il a fallu attendre 1992 avec le Sommet de Rio, précédemment évoqué, pour que l'ensemble de la scène internationale puisse prendre connaissance du problème et prendre des mesures adaptées [69]. En effet, si la CDB a pour mission la conservation de la biodiversité, un de ses principaux objectifs est aussi le partage juste et équitable découlant de l'exploitation des ressources génétiques [65]. Nous allons donc voir quelles mesures ont été prises pour permettre un partage des avantages.

2.2. Notions d'Accès et Partage des Avantages (APA)

Lors de la mise en place de la CDB, les pays du Sud ne voulaient pas d'une convention seulement accés sur la protection de la biodiversité. Ceux-ci ont en effet réclamé des mesures sur l'accès et le partage des avantages notamment en ce qui concerne :

- l'accès aux ressources génétiques sujettes à l'autorité nationale,
- l'accès à la technologie pertinente, incluant la biotechnologie,
- l'accès, pour les État fournisseurs, aux avantages obtenus de l'utilisation de matériel génétique dans le développement de la biotechnologie [65].

Ainsi, l'Accès et le Partage des Avantages (APA), a été établi comme un des principaux objectifs de la CDB avec une volonté de partage des coûts et avantages liés à l'exploitation des ressources naturelles et l'implication et le soutien des pratiques des communautés locales. Il est notamment évoqué au niveau de deux articles de la CDB. L'article 15 précise que l'accès aux ressources génétiques doit être soumis au consentement préalable de l'État pourvoyeur de la ressource et doit se faire selon des termes mutuellement convenus. L'article 8j encourage le respect, la préservation et la diffusion des savoirs traditionnels et le partage des avantages découlant de l'utilisation de ces savoirs avec les communautés autochtones et locales qui en sont détentrices [70].
A la dixième réunion de la Conférence des Parties, en octobre 2010, à Nagoya, au Japon, le Protocole de Nagoya, accord complémentaire à la CDB et juridiquement contraignant, donne davantage de sécurité juridique et de transparence quant au partage juste et équitable des avantages liés à l'exploitation des ressources naturelles. Il comprend 27 clauses dans le préambule, 36 articles contenant des dispositions de fond et une annexe incluant une liste non exhaustive des avantages monétaires et non monétaires [65]. Citons des exemples de partage des avantages mis en place à la suite de ce Protocole :

- collaboration entre les chercheurs des pays utilisateurs et fournisseurs des substances naturelles,

- installation de laboratoires ou usines de production dans le pays fournisseur,
- redevances générées par la commercialisation d'un produit, partagées par l'utilisateur et le fournisseur des ressources génétiques et les savoirs traditionnels associés,
- accès préférentiel du pays fournisseur aux produits commercialisés dérivés des ressources génétiques,
- partage des droits de copropriété intellectuelle etc. [66]

En octobre 2014, le Protocole a été signé par 92 pays. Même si ce protocole n'apporte pas d'idées nouvelles concernant l'APA déjà mentionné dans la CDB, il permet toutefois de gagner en précision et appelle davantage au partage en cas d'accès aux savoirs traditionnels. Il incite à l'élaboration de législations locales définisant un cadre plus précis et imposant un consentement préalable d'accès aux ressources naturelles et au partage des bénéfices. Ainsi, dans le cadre de toute activité de recherche sur une ressource génétique ou connaissance traditionnelle, il sera désormais requis le consentement préalable donné en connaissance de cause (CPCC) du pays fournisseur. Puis, sur la base de conditions convenues d'un commun accord (CCCA), l'utilisateur et le fournisseur définissent le partage juste et équitable qui découlera de ces activités. Comme nous l'avons mentionné il peut s'agir d'avantages monétaires ou non. Pour que le partage des avantages s'applique, il doit donc être transcrit dans les législations nationales et l'utilisateur doit s'y conformer, ayant des obligations contractuelles envers ce pays (accords bilatéraux).

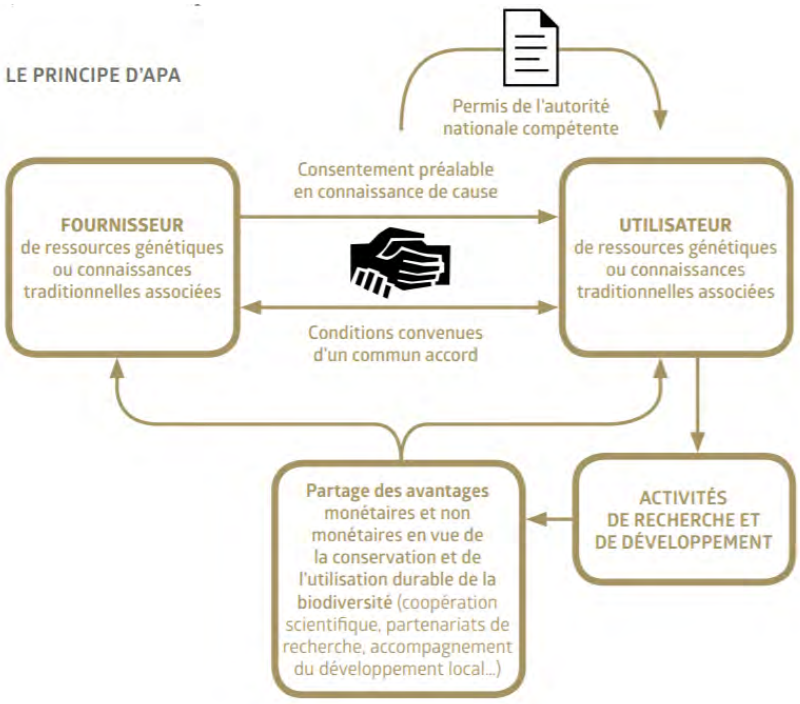


Figure 22 : Accès et Partage des Avantages entre fournisseurs et utilisateurs de ressources génétiques [71].

Par exemple, avant de pouvoir accéder à la diversité des fôrets tropicales du Costa Rica, les entreprises devront au préalable passer des accords avec l'institution costaricaine INBio, l'Institut national de la biodiversité, et signer un contrat fixant les conditions du partage des avantages. L'Indonésie a elle aussi mise en place une taxe d'entrée qui pourrait dissuader certains laboratoires d'y effectuer ses recherches.

Prenons l'exemple de la mise en application du protocole de Nagoya par l'Allemagne. Une des priorités de l'agence allemande de coopération internationale pour mettre en œuvre la CDB porte sur l'aide aux pays en développement dans les négociations internationales concernant l'accès aux ressources génétiques des plantes médicinales, au partage des avantages et la mise en place de moyens visant au respect de la réglementation. Ainsi, l'agence allemande soutient notamment la formation de milliers de petits propriétaires au Kenya, en Ouganda et en Tanzanie dans la culture d'une plante médicinale appelée l'armoise annuelle (*Artemisia annua*), connue pour ses propriétés anti-paludiques liées à l'artémisinine. Des contrats sont signés avec un laboratoire pharmaceutique garantissant des débouchés commerciaux pour leurs produits et un partage des avantages. Cela a aussi permis l'accés à des médicaments vitaux à la population locale et participé à la lutte contre le paludisme, très présent en Afrique orientale. Les petits propriétaires cultivant cette plante ont pu ainsi profiter d'une source de revenus supplémentaires [72]. Même si d'autres mesures sont prises en ces sens, la question du partage des avantages reste un sujet encore problématique et difficile à se mettre en place.

Pour résumer, la mise en place du protocole de Nagoya a ainsi permis une certaine évolution des pratiques et revalorisation des populations locales et savoirs traditionnels. L'accès aux ressources naturelles fait désormais, dans la majorité des cas, l'objet d'un contrat garantissant le consentement éclairé du fournisseur et d'un partage juste et équitable des avantages si un produit est commercialisé. Chaque partie doit s'assurer que l'exploitation des ressources végétales est conforme avec la législation du pays fournisseur. Ils doivent vérifier la mise en place de consentements préalablement informés, que l'accord de partage est conforme à la législation du pays fournisseur et le respect de l'accés aux savoirs traditionnels. Le protocole de Nagoya essaye ainsi de générer un équilibre entre une meilleure transparence dans les procédures permettant l'accès aux ressources naturelles et un meilleur suivi de l'usage des ressources par l'utilisateur. Toutefois, chaque cas nécessite une étude approfondie et l'entente entre les différents acteurs est parfois difficile. De surcroît, il se révèle également inadapté à certaines pratiques industrielles. En effet, il ne traite pas des molécules modifiées ou intégralement synthétisées par la chimie et laisse planer certaines interrogations. Malgré tout, le protocole de Nagoya a permis une certaine évolution des pratiques et pose un cadre internationalement reconnu dans la régulation du marché de la biodiversité.

3. Problématiques liées au brevet et à la propriété intellectuelle

3.1. Quelques exemples

L'exploitation des ressources naturelles a aussi posé de nombreuses interrogations pour les industriels quant à la brevetabilité. Le brevet confère une exclusivité commerciale temporaire en contrepartie de la publication de l'innovation. D'après l'article 27 de l'ADPIC (Aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce), adopté en 1994, les inventions pouvant être brevetées comprennent à la fois les produits et les processus et doivent remplir les trois exigences suivantes :

- la nouveauté,
- l'activité inventive
- l'applicabilité industrielle [73].

Nous pouvons alors nous poser la question du vivant. Qu'est ce qui est brevetable et qu'est ce qui ne l'est pas ? Isoler un principe actif d'une plante, l'extraire et développer un médicament à partir de cette substance est bien évidemment une nouveauté, mais qu'en est-il de la connaissance de la plante, de ses vertues thérapeutiques et son utlisation traditionnelle ? Dans la majorité des cas, les industriels tentent de ne pas breveter les utilisations ou préparations traditionnelles mais des procédés pour une utilisation industrielle. Ce même article 27 de l'ADPIC évoque alors la brevetabilité des inventions végétales. Les végétaux et procédés d'obtention des végétaux sont exclus de la brevetabilité alors que les micro-organismes et procédés non biologiques et microbiologiques peuvent l'être. « Toutefois, les Membres prévoiront la protection des variétés végétales par des brevets, par un système *sui generis* efficace, ou par une combinaison de ces deux moyens [73] ». Les plantes médicinales utilisées traditionnellement par les populations locales ne remplissent pas les trois critères, notamment la nouveauté et l'inventivité, permettant de satisfaire aux droits de propriété intellectuelle classiques. Les législations concernant l'accès et les droits sur les ressources génétiques des plantes médicinales dans les pays du Sud relèvent alors de la mise en place de systèmes de protection *sui generis,* c'est-à-dire élaborés pour l'occasion et adaptés aux contextes nationaux.

La législation étant relativement floue et difficile à mettre en place, de nombreux débats et conflits concernant les brevets ont marqué les recherches effectuées sur les plantes médicinales et les savoirs traditionnels associés. Les pays en développement dénoncent les droits de propriété intellectuelle sur les inventions pharmaceutiques car ils craignent que les prix ne soient pas accessibles et qu'aucun bénéfice ne leur soit déversé. Ainsi, de nombreux

dépôts de brevets sur l'usage ou propriétés de plantes, divulgations de savoirs traditionnels, sans avoir l'accord préalable des populations locales entraînent d'importantes mobilisations, que cela soit d'Organisations Non Gouvernementales (ONG) ou de défenseurs des communautés autochtones. La privatisation du vivant et monopoles commerciaux contraires aux biens publics sont violemment dénoncés. Afin de mobiliser le plus grand nombre de personnes, des cas de biopiraterie touchant à la propriété intellectuelle sont dénoncés et médiatisés. Par exemple, dans les années 1990, Vandana Shiva, fondatrice de l'ONG Third World Network va dévoiler au grand public le cas du neem et de ses brevets. Le neem, ou margousier, *Azadirachta indica* est un arbre originaire d'Inde et appartenant à la famille des Meliaceae. Il a une utilisation traditionnelle en médecine ayurvédique en tant que désinfectant et ses graines sont utilisées pour ses propriétés anti-fongiques depuis des années. Des brevets sont déposés par une firme multinationale à l'Office Européen des Brevets (OEB) pour un composé anti-fongique extrait des graines de neem et pour un procédé d'extraction. Vandana Shiva va alors dénoncer ce monopole basé sur des inventions qui ne sont ni nouvelles, ni inventives. Grâce à des pétitions, elle arrive à recueillir 500 000 signatures réclamant la révocation de ces brevets. Finalement, une dizaine d'années plus tard, l'OEB annonce leur annulation et donne ainsi une certaine reconnaissance aux pratiques traditionnelles. Les populations des pays du Sud demandent des dédommagements financiers mais les réclamations sont aussi plus profondes. En effet, ce sont de véritables revendications identitaires sur le droit des peuples, leurs ressources et savoirs traditionnels qui sont aussi mises en avant. De nombreux autres cas sont médiatisés afin de défendre les droits des pays détenteurs des ressources végétales et essayer de trouver des solutions justes et équitabes et les ONG dénoncent une véritable inadéquation entre les droits de propriété intellectuelle et la protection des savoirs et de la biodiversité. Cela concerne évidemment le milieu pharmaceutique et des plantes médicinales mais aussi d'autres secteurs comme par exemple l'agriculture. Les campagnes de dénonciation prennent une ampleur telle que certaines entreprises reçoivent des « prix du capitaine crochet » pour leurs « comportements biopirates ». Il ne s'agit pas que de grosses entreprises des pays du Nord. En effet, certaines firmes du Sud tentent aussi de recourir au brevet sur des produits dérivés des savoirs traditionnels.

Un autre exemple confictuel a été celui de l'ayahuasca, mélange de plantes hallucinogènes d'Amazonie. En 1986, une variété de plante est brevetée pour ses indications cardiovasculaires et psychiatriques par une entreprise américaine. Quelques années plus tard, la Coordination des organisations indigènes du bassin amazonien (COICA) prend connaissance de ce brevet sur cette plante véritablement sacrée et utilisée lors de nombreux rituels chamaniques. Une véritable lutte s'engage alors afin de faire retirer ce brevet. Mais

l'office américan des brevets ne reconnait pas l'usage traditionnel et le caractère sacré comme une exception à la brevetabilité. Il sera toutefois suspendu car la variété avait déjà été décrite auparavant sans avoir eu d'exploitation industrielle et commerciale [74].

Enfin, nous allons évoquer un dernier exemple de brevet portant sur divers procédés d'extraction de la plante succulente *Hoodia gordonii,* originaire du désert de Kalahari en Afrique du Sud. Elle a longtemps été utilisée par la communauté San en tant que coupe-faim dans des décoctions, ce qui a inspiré les industriels pour mettre sur le marché différents compléments alimentaires. Si ces produits reproduisent certaines pratiques traditionnelles, il est aussi clair que d'importants éléments de perfectionnement ont été apportés. Les recherches effectuées en laboratoires ont permis de mettre sur le marché un produit sous différentes formes galéniques, jusqu'alors non employées, et une forme susceptible d'assurer la stabilité des composés, ce que les formes traditionnelles ne peuvent pas toujours assurer [75]. C'est ce que les industriels ont tenté de breveter mais cela a suscité une vague de revendication de la part de la communauté San. Une entente entre partage des connaissances traditionnelles d'un côté et scientifiques et techniques de l'autre permettrait peut-être d'apaiser certaines tensions.

Face à ces nombreuses contradictions entre pays du Sud et pays du Nord liées à la propriété intellectuelle, il semble donc primordial de mettre en place des réponses instutionnelles et un certain cadre juridique. Nous allons donc voir quelles mesures ont été mises en place.

3.2. Les mesures mises en place

La CDB a tout d'abord essayé de mettre en place une certaine régulation de l'accés aux ressources végétales et savoirs traditionnels. Comme nous l'avons évoqué précedemment, un des exemples de partage des avantages énoncés par la CDB est la copropriété des droits de propriété intellectuelle entre l'utilisateur et le fournisseur de ressources génétiques sur les produits qui en sont dérivés. De nombreux débats et discussions sont organisés avec les comités de l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) dont notamment le Comité intergouvernemental de la propriété intellectuelle portant sur les ressources génétiques, les connaissances traditionnelles et le folklore (CIG). Le CIG a été crée en 2000 par l'Assemblée générale de l'OMPI et s'assure du respect des traditions et notamment en ce qui concerne les droits de propriété intellectuelle sur les ressources végétales. Ainsi, afin de protéger leurs savoirs tradionnels, les pays du Sud mettent en place un certain nombre de mesures aidés par ces instances internationales telles que [76] :

- La fixation des savoirs traditionnels, c'est-à-dire l'enregistrement, la mise par écrit, la photographie des savoirs traditionnels. Cela peut être utilisé à des fins de protection défensive pour empêcher la délivrance de brevets illicites mais toutefois cela n'empêche pas l'utilisation de ces savoirs par des tiers. Nous pouvons par exemple citer la bibliothèque numérique des savoir traditionnels créée par le Conseil indien de la recherche scientifique et industrielle (CSIR) qui regroupe la littérature scientifique sur quatre pratiques médicales traditionnelles : ayurveda, unani, siddha et yoga. Cette bibliothèque est rendue accessible à l'office des brevets en cinq langues afin de pouvoir examiner les demandes de brevet concernant les plantes utilisées dans ces pratiques et eventuellement empêcher leur délivrance.

- Des lois ou mesures *sui generis,* crées spécifiquement afin de protéger les savoirs traditionnels. Par exemple, un régime *sui generis* a été mis en place au Pérou en 2002 dont les objectifs sont de protéger ces savoirs et mettre en place un partage des avantages découlant de leur utilisation. La loi encadre ainsi un consentement de leur utilisation et reversement d'indemnisation. Cela permet de concrétiser les mesures évoquées la CDB et d'empêcher le dépôt de brevets sans accord préalable des détenteurs des ressources végétales [77].

- Les contrats, notamment suggérés par la CDB et le protocole de Nagoya afin d'encadrer juridiquement la bioprospection. Reprenons l'exemple du hoodia exploité par des laboratoires pour mettre sur le marché des compléments alimentaires coupe-faim. Le peuple San, afin de faire valoir ses droits sur les multiples brevets déposés sur les procédés d'extraction de l'hoodia utilisé traditionnellement, a conclu un accord de partage des avantages avec le Conseil pour la recherche scientifique et industrielle d'Afrique du Sud qui travaille en collaboration avec ces entreprises pharmaceutiques.

Même si la protection des savoirs traditionnels reste une question épineuse et difficile à mettre en place, des solutions sont proposées par différentes instances et tentent d'instaurer un certain cadre juridique. Il reste au bon vouloir de chaque pays d'adapter ces mesures et promouvoir la protection de la diversité biologique et de leurs savoirs.

4. La situation actuelle et perspectives d'évolution

L'ensemble de ces mesures sont encore d'actualité aujourd'hui et mises en place par de nombreux pays. Comme nous l'avons mentionné, les pays signataires de la CDB ont adopté le plan stratégique 2011-2020 pour la diversité biologique avec les objectifs d'Aichi. Le bilan des différents objectifs nationaux fixés seront évalués lors de la COP 15 qui devrait se tenir en Chine en Mai 2021. Ils concernent évidemment la biodiversité dans son ensemble mais certains ont pour but de participer à la préservation des plantes médicinales dans le monde. Une continuité à ces objectifs devrait alors être mise en place. Les mesures du protocole de Nagoya sont obligatoires et les brevets déposés sont examinés attentivement afin de veiller au respect des usages traditionnels. Les scientifiques ont pour mission de mettre en place une bioprospection juste et équitable afin d'éviter les erreurs commises par le passé. Il convient alors d'associer les autorités compétentes et les populations locales dès l'origine de la recherche afin de convenir d'un processus de valorisation et partage des avantages selon un contrat engageant toutes les parties. Les pouvoirs de décision doivent être partagés notamment en ce qui concerne l'utilisation des savoirs traditionnels, les publications découlant des recherches et les possibilités de valorisation (avec notamment le dépôt de brevet). Cela constitue un challenge pour les industriels qui essayent de mettre en place les conditions acceptées par les communautés locales. A la date du 9 juillet 2019, le protocole de Nagoya comptait 119 Parties dont 62 ont mis en place des mesures d'APA. L'implication des Parties peut donc encore être améliorée. Seize d'entre eux ont mis en place un « certificat de conformité internationalement reconnu »[78]. Mais il est clair que les laboratoires comptent aujourd'hui de plus en plus sur des collections végétales déjà existantes et complétées par des années de collectes. Le jardin botanique de Kew Gardens à Londres compte par exemple déjà plus de 30 000 espèces et le protocole de Nagoya ne prévoit aucune application rétroactive sur les plantes déjà découvertes. Il concerne tout ce qui est fait depuis Octobre 2014, date d'entrée en vigueur. Les nouvelles recherches sur les substances naturelles ont désormais beaucoup de mal à aboutir et de nombreux laboratoires se tournent uniquement vers la chimie combinatoire. D'immenses chimiothèques sont criblées pour la recherche de molécules actives. Et même si la recherche sur les substances naturelles suscite actuellement un regain d'intérêt, ce sont davantage les micro-organismes ou organismes des grands fonds marins qui intéressent les chercheurs actuellement (également soumis au protocole de Nagoya, s'agissant de ressources génétiques).

Conclusion

Comme nous venons de le voir les plantes médicinales occupent une place non négligeable dans le secteur de la santé. La volonté de la population de se soigner de la manière la plus naturelle possible incite les laboratoires à exploiter les plantes dans le développement de leurs produits. Initialement exploitées majoritairement par le secteur pharmaceutique, les plantes médicinales sont caractérisées aujourd'hui par une grande variété de secteurs d'utilisation : cosmétique, complément alimentaire, alimentation animale ou encore dans la médecine vétérinaire. De plus en plus de petits laboratoires européens se lancent ainsi dans le développement de produits à base de plantes. Mais face à cet engouement des consommateurs, ils doivent faire face à un certain nombre de restrictions imposées par la législation. Chaque industriel doit respecter la réglementation spécifique à chaque secteur d'utilisation mais aussi la législation encadrant spécifiquement l'usage des plantes médicinales. Si la réglementation a évolué, il reste toutefois certaines interrogations et un manque d'harmonisation au niveau européen. La diversité des statuts est parfois source de confusion pour le consommateur et la législation ne semble pas adaptée à certans produits à base de plantes qui peuvent avoir différentes utilisations. C'est notamment le cas pour les huiles essentielles à base de plantes qui selon leur présentation peuvent avoir un statut de médicament, produit cosmétique, denrée alimentaire ou encore biocide et ainsi engendrer un risque de mésusage. Il existe ainsi encore certains freins pour le développement du secteur. En France, certaines mesures visent par exemple à réexaminer la liste des 148 plantes médicinales « libérées » du monopole afin d'y inclure les plantes des outre-mer ou des plantes ne présentant pas de risque d'emploi. Pour faire suite au projet BelFrIt, la volonté est aussi de poursuivre une harmonisation de listes de plantes pouvant entrer dans la composition des compléments alimentaires au niveau européen. L'établissement d'un cadre réglementaire harmonisé au niveau européen des allégations de santé en ce qui concerne les plantes utilisées comme denrées ou compléments aimentaires semble aussi primordial afin notamment d'éviter les risques d'exercice illégal de la pharmacie. Un cadre plus propice au développement de produits de santé à bases de plantes tend ainsi à être mis en place dont les industriels et petits producteurs sont encore en attente [42].

Bibliographie

[1] « Plantes médicinales ». Consulté le: avr. 09, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/db4888b0c367709470e4bb26a546fb46.pdf.
[2] B. B. Petrovska, « Historical review of medicinal plants' usage », *Pharmacogn Rev*, vol. 6, nº 11, p. 1-5, 2012, doi: 10.4103/0973-7847.95849.
[3] V. Mazloum, « Quelques notes sur l'histoire des pharmacopées et de leurs auteurs : The Chemist and Druggist, 25 juin 1927 », *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, vol. 16, nº 58, p. 53-58, 1928.
[4] M. E. Salem et G. Eknoyan, « The Kidney in Ancient Egyptian Medicine: Where Does It Stand? », *Am J Nephrol*, vol. 19, nº 2, p. 140-147, 1999, doi: 10.1159/000013440.
[5] Ducourthial G., *Dioscorides aux origines de la matière médicale. Rev Prat. 2005;(55):5.* .
[6] Gilbert, Émile., *La pharmacie à travers les siècles : Antiquité, Moyen Age, Temps modernes. Editorial MAXTOR, 2014.* .
[7] F. Panese, « Doctrine des signatures et technologies graphiques au seuil de la modernité », *Gesnerus*, 2003, doi: 10.24894/Gesn-fr.2003.60002.
[8] Masson P., Masson Mourey J., « Similia similibus curantur ou la Théorie des Signatures, Challenge, n°69, p. 14-15. », 2018.
[9] Delachaux et Niestlé, *Histoire de la botanique, 241 p., p. 48*. 2009.
[10] É. Guyon, Éd., « Douzième leçon : 12 germinal/ 1er avril », in *L'École normale de l'an III. Vol. 3, Leçons de physique, de chimie, d'histoire naturelle : Haüy - Berthollet - Daubenton*, Paris: Éditions Rue d'Ulm, 2013, p. 494-498.
[11] Alain Delaunay, Franck Bourdier, *La vie et l'œuvre de Jean-Baptiste Lamarck*. 2017.
[12] Montoy C., « Tout sur l'apothicairerie [Internet]. Service éducatif du Musée de L'Hôtel Dieu. Disponible sur: www.cndp.fr/crdp-dijon/IMG/pdf_apothicai- 2.pdf », p. 5.
[13] Y. Landry, *Petite histoire des médicaments: De l'Antiquité à nos jours*. Dunod, 2011.
[14] Y. Landry, *Initiation à la connaissance du médicament - UE6: PACES*. Ediscience, 2013.
[15] J.-Y. Chabrier, « Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie », p. 184.
[16] « What is the demand for natural ingredients for health products on the European market? | CBI - Centre for the Promotion of Imports from developing countries ». https://www.cbi.eu/market-information/natural-ingredients-health-products/what-demand/ (consulté le avr. 11, 2020).
[17] Synadiet, « Les compléments alimentaires à base de plantes, Focus sur une filière française », 2018. http://www.synadiet.org/sites/default/files/news/files/dp_synadiet-phytoliav2.pdf (consulté le août 02, 2020).
[18] « Herbal Medicine Market Research Reports 2019 | Global Industry Size, Share, Emerging Trends, Growth Boosted By Demand and Advanced Technology till 2023 - MarketWatch ». https://www.marketwatch.com/press-release/herbal-medicine-market-research-reports-2019-global-industry-size-share-emerging-trends-growth-boosted-by-demand-and-advanced-technology-till-2023-2019-10-02 (consulté le avr. 09, 2020).
[19] M. Ekor, « The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety », *Front Pharmacol*, vol. 4, janv. 2014, doi: 10.3389/fphar.2013.00177.
[20] « Global Herbal Medicine Market Size, Value, 2014-2024 | Industry Report ». https://www.hexaresearch.com/research-report/global-herbal-medicine-market (consulté le avr. 11, 2020).
[21] « Le pharmacien et les plantes ». Consulté le: avr. 09, 2020. [En ligne]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/160922/784724/version/1/file/CTOP005_WEB_OK.pdf.
[22] *Code de la santé publique - Article L.4211-1*. .

[23] « LISTE B DES PLANTES MÉDICINALES UTILISEES TRADITIONNELLEMENT EN L'ETAT OU SOUS FORME DE PREPARATION DONT LES EFFETS INDÉSIRABLES POTENTIELS SONT SUPÉRIEURS AU BÉNÉFICE THÉRAPEUTIQUE ATTENDU ». Consulté le: avr. 09, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/78540b2fd3d810d6b18e245c4e7c16a2.pdf.
[24] *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*. 2008.
[25] *Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*. .
[26] « Médicament à base de plantes - EUPATI ». https://www.eupati.eu/fr/types-de-medicaments/medicament-a-base-de-plantes/ (consulté le avr. 09, 2020).
[27] « Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc (consulté le avr. 09, 2020).
[28] « Herbal medicines 2004 – 2014 », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. https://www.ema.europa.eu/en/news/herbal-medicines-2004-2014 (consulté le avr. 09, 2020).
[29] HMPC, « European Union herbal monograph on Aloe barbadensis Mill. and on Aloe (various species, mainly Aloe ferox Mill. and its hybrids), folii succus siccatus », p. 9.
[30] « Les médicaments traditionnels à base de plantes mis sur le marché de l'Union européenne seront désormais plus sûrs », *European Commission*, 2011. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_11_510 (consulté le oct. 11, 2020).
[31] « The use of community herbal monographs to facilitate registrations and authorisations of herbal medicinal products in the European Union 2004–2012 | Elsevier Enhanced Reader ». https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0378874114005194?token=0810472E2363139FC92738AABC58CC87A36C4BD9A54B193A2DC0884E73FD019790A9FC382D8E1AA3442ABFA4138AE286 (consulté le avr. 08, 2020).
[32] Liping Qu, Wenjun Zou, « European regulation model for herbal medicine_ The assessment of the EU monograph and the safety and efficacy evaluation in marketing authorization or registration in Member States », 2018, doi: 10.1016/j.phymed.2018.03.048.
[33] HPMC, « Uptake of the traditional use registration scheme and implementation of the provisions of Directive 2004/24/EC in EU Member States », p. 11, 2017.
[34] HPMC, « European Union herbal monograph on Harpagophytum procumbens DC. and/or Harpagophytum zeyheri Decne., radix », p. 8, 2016.
[35] « Marketing Authorisation Applications - EUPATI ». https://www.eupati.eu/regulatory-affairs/marketing-authorisation-applications/ (consulté le avr. 09, 2020).
[36] ANSM, *Décision du 12 avril 2012*. .
[37] « CosIng - Cosmetics - European Commission ». https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=89702 (consulté le avr. 09, 2020).
[38] « What is the demand for natural ingredients for cosmetics on the European market? | CBI - Centre for the Promotion of Imports from developing countries ». https://www.cbi.eu/market-information/natural-ingredients-cosmetics/what-demand/ (consulté le avr. 12, 2020).
[39] *Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi*. .
[40] « Téléicare : la téléprocédure ». https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/teleicare-teleprocedure (consulté le avr. 09, 2020).
[41] Synadiet, « 1er Observatoire des compléments alimentaires ». http://www.synadiet.org/sites/default/files/page/files/observatoire_des_complrments_alimentaires_synadiet.pdf (consulté le août 02, 2020).
[42] « Les plantes médicinales et l'herboristerie : à la croisée de savoirs ancestraux et d'enjeux d'avenir ». http://www2.senat.fr/rap/r17-727/r17-727_mono.html (consulté le oct. 04, 2020).

[43] Gordon H.Svoboda, « The role of the alkaloids of catharanthus roseus (l.) G.don (vinca rosea) and their derivatives in cancer chemotherapy. »
[44] K. A. Shams *et al.*, « Isolation and Characterization of Antineoplastic Alkaloids from Catharanthus Roseus L. Don. Cultivated in Egypt », *Afr J Tradit Complement Altern Med*, vol. 6, nº 2, p. 118-122, mars 2009.
[45] A. Verma, I. Laakso, T. Seppänen-Laakso, A. Huhtikangas, et M.-L. Riekkola, « A Simplified Procedure for Indole Alkaloid Extraction from Catharanthus roseus Combined with a Semi-synthetic Production Process for Vinblastine », *Molecules*, vol. 12, nº 7, Art. nº 7, juill. 2007, doi: 10.3390/12071307.
[46] S. Yokoshima *et al.*, « Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-Vinblastine », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 124, nº 10, p. 2137-2139, mars 2002, doi: 10.1021/ja0177049.
[47] P. Potier, « Recherche de substances naturelles à activité thérapeutique Pierre Potier (1934-2006) », 2012.
[48] HAS, « NAVELBINE® vinorelbine (ditartrate de) ». Consulté le: avr. 10, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bat_fiche_navelbine.pdf.
[49] *Alternative Medicine Review*, vol. 13, 3 vol. 2008.
[50] K. J. Kemper, « Devil's Claw (Harpagophytum procumbens) », p. 11, 1999.
[51] J. Fleurentin, *Des sources du savoir aux médicaments du futur*. IRD Editions, 2014.
[52] « Harpagophyton - EurekaSanté par VIDAL », *EurekaSanté*. https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/harpagophyton-harpagophytum-procumbens.html (consulté le avr. 14, 2020).
[53] « List of references supporting the assessment of Harpagophytum procumbens DC. and/or Harpagophytum zeyheri Decne., radix », p. 7.
[54] « Vigne rouge - EurekaSanté par VIDAL », *EurekaSanté*. https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/vigne-rouge-vitis-vinifera-tinctoria.html (consulté le avr. 16, 2020).
[55] HPMC, « Assessment report on Vitis vinifera L., folium - Final », p. 44, 2017.
[56] HPMC, « European Union herbal monograph on Vitis vinifera L., folium », p. 8, 2017.
[57] EMA, « Résumé EPAR à l'intention du public - Episalvan, extrait d'écorce de bouleau ». 2016, [En ligne]. Disponible sur: episalvan-epar-summary-public_fr[1].pdf.
[58] HPMC, « European Union herbal monograph on Betula pendula Roth and/or Betula pubescens Ehrh. as well as hybrids of both species, folium », p. 7, 2014.
[59] HAS, « COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis - 17 septembre 2014 - Veregen », 2014. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13653_VEREGEN_Ins_PIC_avis2_CT13653.pdf (consulté le avr. 15, 2020).
[60] HPMC, « Community herbal monograph on Camellia sinensis (L.) Kuntze, non fermentatum folium », p. 5, 2013.
[61] D. Lobay, « Rauwolfia in the Treatment of Hypertension », *Integr Med (Encinitas)*, vol. 14, nº 3, p. 40-46, juin 2015.
[62] « 010005515.pdf ». Consulté le: avr. 21, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/pleins_textes_6/colloques2/010005515.pdf.
[63] C. Moretti et C. Aubertin, « Chapitre 1. Stratégies des firmes pharmaceutiques : la bioprospection en question », in *Les marchés de la biodiversité*, C. Aubertin, F. Pinton, et V. Boisvert, Éd. IRD Éditions, 2007, p. 27-54.
[64] H. A. Munoz Urena, « Les contrats de bio-prospection, des outils pour le développement durable ? », in *De la terre aux aliments, des valeurs au droit*, F. C. Dutilleul, Éd. Inida (Costa Rica), 2012, p. 337-364.
[65] Thomas Greiber, Sonia Peña Moreno, Mattias Åhrén, et Jimena Nieto Carrasco, « Guide explicatif du Protocole de Nagoya sur l'accès et le partage des avantages », 2014. https://portals.iucn.org/library/efiles/documents/EPLP-083-Fr.pdf (consulté le avr. 22, 2020).

[66] PNUE, « Convention sur la diversité biologique ». https://www.cbd.int/undb/media/factsheets/undb-factsheets-fr-web.pdf (consulté le avr. 22, 2020).
[67] B. Jean, *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.)*. Lavoisier, 2009.
[68] UICN - Union mondiale pour la nature, « Analyses des propositions d'amendement aux Annexes de la CITES ». page , 2000 217apr. J.-C., Consulté le: avr. 23, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.cites.org/sites/default/files/fra/cop/11/info/Fi11-08.pdf.
[69] V. Raharinirina, « Valorisation économique de la biodiversité par les contrats de bioprospection et la filière huiles essentielles: le cas de Madagascar », p. 425, 2009.
[70] Florence Bellivier et Christine Noiville, « Le protocole de Nagoya au secours des contrats d'accès à la biodiversité », 2012, Consulté le: avr. 28, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/280638190_Le_protocole_de_Nagoya_au_secours_des_contrats_d'acces_a_la_biodiversite.
[71] FRB, « APA, pas à pas », p. 42, 2017.
[72] Dr Max Kasparek et Suhel al-Janabi, « Plantes médicinales - La diversité biologique au service de la santé ». 2008.
[73] « OMC | propriété intellectuelle - Partie II: Normes concernant l'existence, la portée et l'exercice des droits de propriete intellectuelle ». https://www.wto.org/french/docs_f/legal_f/27-trips_04c_f.htm (consulté le avr. 26, 2020).
[74] C. Aubertin et C. Moretti, « Chapitre 3. La biopiraterie, entre illégalité et illégitimité », in *Les marchés de la biodiversité*, C. Aubertin, F. Pinton, et V. Boisvert, Éd. IRD Éditions, 2007, p. 91-120.
[75] C. Dumesnil, « Les savoirs traditionnels médicinaux pillés par le droit des brevets ? », *Revue internationale de droit economique*, vol. t. XXVI, n° 3, p. 321-343, déc. 2012.
[76] OMPI, « Propriété intellectuelle et savoirs médicaux traditionnels ». https://www.wipo.int/export/sites/www/tk/en/documents/pdf/background_briefs-f-n6-web.pdf (consulté le avr. 28, 2020).
[77] W. I. P. Organization, *Intellectual Property and Traditional Knowledge - Booklet n° 2 (French version)*. WIPO, 2005.
[78] FRB, « Fiches pays relatives à la réglementation APA », 2019

Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

AUTEUR : Christelle FERAL

TITRE : LA PLACE DES PLANTES MEDICINALES DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET LA REGLEMENTATION EUROPEENNE

DIRECTEUR DE THESE : M. FABRE Nicolas

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 10 Décembre 2020

Résumé en français

De la Préhistoire, en passant par le Moyen-Age, les plantes médicinales ont dévoilé leurs bienfaits sur l'état de santé et permis de soigner de nombreux maux. On les retrouve de nos jours dans de nombreux produits de santé et la demande est actuellement en plein essor. Toutefois, il reste évident que l'utilsation des produits à base de plantes n'est pas sans risque et qu'une réglementation spécifique s'avère nécessaire pour leur mise sur le marché. L'exploitation des plantes médicinales expose aussi les industriels à certaines problématiques telles que la surexploitation des habitats, questionnement autour du partage des avantages et de propriété intelectuelle du vivant. Tout cela a nécessité un certain encadrement qui a notamment été mis en place par la Convention sur la Diversité Biologique et le Protocole de Nagoya. Si ce cadre juridique n'a pas permis de résoudre toutes les problématiques, il est certain qu'il a permis certaines avancées et pose certaines limites primordiales entre tous les acteurs impliqués dans l'exploitation des plantes médicinales.

Titre et résumé en Anglais : THE PLACE OF MEDICINAL PLANTS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND EUROPEAN REGULATIONS

From Prehistory, through the Middle Ages, medicinal plants have revealed their benefits and have been used to treat many illnesses. Nowadays, they can be found in many health products and demand is currently booming. However, it remains clear that their use is not without risk and that specific regulations are necessary for their marketing. Moreover, the use of medicinal plants also exposes manufacturers to certain problems such as the over-exploitation of habitats, questions about the sharing of benefits and the intellectual property rights of living organisms. All of this has required a certain framework, which has been put in place by the Convention on Biological Diversity and the Nagoya Protocol. Although this legal framework has not resolved all the problems, it has certainly enabled some progress and sets certain essential limits between all the players involved in the exploitation of medicinal plants.

DISCIPLINE administrative : Sciences Pharmaceutiques

MOTS-CLES : plantes médicinales, réglementation européenne, médicaments à base de plantes

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35 Chemin des Maraîcher - 31 062 TOULOUSE Cedex 9 - France