



Plantes médicinales de France métropolitaine : évolution des savoirs et des usages

Marine Chambaud

► To cite this version:

Marine Chambaud. Plantes médicinales de France métropolitaine : évolution des savoirs et des usages. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04355472

HAL Id: dumas-04355472

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04355472v1>

Submitted on 31 Jan 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Plantes médicinales de France métropolitaine : Evolution des savoirs et des usages

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Marine CHAMBAUD

soutenue le 21 septembre 2023

Présidente : Mme VIGOR Claire

Professeur des Universités

Directrice : Mme MOREL Sylvie

Maître de Conférences, docteur en pharmacie

Assesseurs : Mme LE RAY Anne-Marie

Maître de Conférences, docteur en pharmacie

REMERCIEMENTS

A l'issue de ces années d'études de pharmacie, je tiens à remercier les personnes qui ont participé à mon apprentissage et m'ont aidée à orienter mes études vers la voie qui me convient. Je tiens particulièrement à remercier le professeur Emmanuel Cornillot et le Docteur Caroline Desmetz, qui ont, dans le cadre de la filière recherche, grandement contribué à ma poursuite en doctorat et m'ont aidée à trouver ma voie.

Plus que tout, je souhaite remercier mes encadrants de stages et leurs équipes, grâce à qui j'ai pu faire mes premiers pas dans le monde de la recherche. En premier lieu, Docteur Sylvie Morel, merci d'avoir accepté ce tout premier stage qui a été pour moi une révélation. Merci pour votre gentillesse et vos encouragements et bien sûr, merci d'avoir accepté de boucler la boucle en dirigeant cette thèse d'exercice. Merci aussi aux Docteurs Claire Vigor, Olivier Mathieu, Anne-Marie le Ray et Guillaume Viault pour ces stages enrichissant qui m'ont montré à quel point la chimie était vaste et pour m'avoir aidé à prendre confiance en moi.

Les études ne seraient rien sans les amis qui les traversent avec nous. A tous ceux que j'ai perdu de vue et à ceux qui sont toujours à mes côtés, je vous dis merci pour tous ces moments partagés. Simon et Estelle, vous êtes l'exemple même que ce sont parfois les moments les plus durs qui soudent les amitiés (oui, un point Irlande de plus) et j'espère que la distance ne suffira jamais à nous éloigner. Marion, mon acolyte des premières années, merci d'avoir été une si bonne amie et merci de m'avoir invitée au plus beau jour de ta vie. Je sais que nos chemins continueront de se croiser et j'ai hâte qu'on se raconte toutes nos nouvelles aventures. Geoffrai, merci pour les moments de légèreté et les rires partagés. Le fait qu'on se retrouve en même temps à Orléans est l'une des plus jolies coïncidences que j'ai pu vivre ces dernières années. A Orléans justement, j'ai rencontré d'autres amis et d'autres collègues. En particulier je souhaite te remercier Rym, pour ton amitié et pour tous tes conseils, et pour tes encouragements durant la rédaction du manuscrit.

Juliette, je te dédie ton propre paragraphe et je sais que tu vas trouver que c'est trop. Tu as été ma plus belle découverte, celle qui est arrivée par surprise au moment où je m'y attendais le moins. Je mesure la chance que j'ai eu d'avoir pu traverser toutes les difficultés de nos études, tous les moments de stress et toutes les joies et les réussites avec toi. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est un peu grâce à toi et à l'emoji hippopotame.

Florian, mon bibou, merci de m'avoir épaulée et supportée depuis le tout début. Merci pour les boissons chaudes et le réconfort pendant les révisions, pour m'avoir aidée à tenir pendant les périodes d'examens et pendant les semestres que je ne pensais pas réussir. Merci d'avoir fêté toutes mes petites victoires avec du champomy et pour m'avoir poussée à toujours continuer parce que tu savais que sinon je ne me le pardonnerais pas. Merci tout simplement d'être là, d'être toi et de m'aimer.

Enfin, il reste quatre personnes qui comptent plus que tous les autres et qui me poussent à devenir la meilleure version de moi-même depuis toujours. Je remercie mes parents, qui ont finalement réussi à me faire comprendre que c'était moi que je devais me rendre fière, parce qu'ils l'étaient déjà et je remercie Pierre et Coline qui ne manqueront jamais une occasion de me rappeler que je serais toujours la petite grenouille/chose de la famille.

A vous tous et à tous les autres, qu'ils soient toujours présents ou non, merci pour tout.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
INTRODUCTION	1
L'ETUDE DES PLANTES MEDICINALES HIER ET AUJOURD'HUI.....	3
LES PLANTES MEDICINALES A TRAVERS L'HISTOIRE	3
UN USAGE DES LA PREHISTOIRE.....	3
L'EPOQUE ANTIQUE (3000 AV. JC – V ^E SIECLE)	4
LE MOYEN-AGE (V ^E – XVI ^E).....	9
L'EPOQUE MODERNE (XVI ^E -XVIII ^E).....	10
L'EPOQUE CONTEMPORAINE (XVIII ^E SIECLE - NOS JOURS)	11
ET AUJOURD'HUI ?	14
LES METHODES D'ETUDE PHYTOCHIMIQUE ACTUELLES	17
SELECTION	18
COLLECTE ET CULTURE	21
EXTRACTION	23
FRACTIONNEMENT OU ISOLEMENT	28
SEPARATION ET ANALYSE	29
TESTS D'ACTIVITE BIOLOGIQUE	32
LA PLACE DES PLANTES MEDICINALES EN FRANCE	34
LEUR ENCADREMENT JURIDIQUE	34
LE MONOPOLE PHARMACEUTIQUE.....	34
LES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTE	34
LES MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES.....	36
LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES	37
LES PRODUITS COSMETIQUES.....	39
LEURS USAGES DES PLANTES MEDICINALES DANS LE DOMAINE DE LA SANTE	41
LA FILIERE PLANTES A PARFUM, AROMATIQUES ET MEDICINALES	42
LES PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE NATURELLE	46
LA PHYTOTHERAPIE	48

L'HOMÉOPATHIE	49
LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES	49
L'AROMATHÉRAPIE	51
LA COSMÉTIQUE	53

PAVOT ET SAUGE : DEUX PLANTES REPRESENTATIVES DE LA PRODUCTION

METROPOLITAINE..... 55

LE PAVOT CÉILLETTE (*PAPAVER SOMNIFERUM VAR. NIGRUM D.C.*) 56

TAXONOMIE 56

BOTANIQUE..... 56

HISTOIRE 59

6000 ANS D'USAGE 61

DE LA CULTURE DU PAVOT A LA RECOLTE DE L'OPIUM 63

COMPOSITION PHYTOCHIMIQUE 64

PHARMACOLOGIE 68

LES OPIOIDES ET OPIACES EN PHARMACIE AUJOURD'HUI..... 70

CONCLUSION 74

LA SAUGE OFFICINALE (*SALVIA OFFICINALIS L.*)..... 75

TAXONOMIE 75

BOTANIQUE..... 75

HISTOIRE 77

USAGES 77

PRODUCTION ET MARCHÉ ACTUELS DE LA SAUGE OFFICINALE 79

COMPOSITION PHYTOCHIMIQUE 79

PHARMACOLOGIE 81

LA SAUGE OFFICINALE EN PHARMACIE AUJOURD'HUI 83

CONCLUSION 84

CONCLUSIONS GÉNÉRALES..... 85

RÉFÉRENCES 87

INTRODUCTION

Les plantes médicinales sont au cœur de l'arsenal thérapeutique de la préhistoire à nos jours et ce, dans le monde entier (1). Les médecines traditionnelles, incluant l'usage des plantes médicinales, sont aujourd'hui bien intégrées dans les pratiques de santé. Par exemple, 88% des pays membres de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) déclarent les utiliser et les encadrer (2). La place des plantes médicinales dans le domaine de la santé est d'actualité, avec notamment la tenue en Août 2023 du Premier Sommet mondial de l'OMS sur la médecine traditionnelle (3).

L'usage traditionnel des plantes de France métropolitaine est d'abord décrit dans les pharmacopées antiques, qui témoignent des connaissances empiriques de leur époque. Ces savoirs ancestraux ne sont pas négligés aujourd'hui, puisqu'ils peuvent être utilisés comme points de départ dans la recherche de nouveaux principes actifs (1).

L'objectif de cette thèse est de montrer les valorisations existantes et potentielles de la flore médicinale de France métropolitaine ainsi que les savoirs et savoir-faire qui y sont associés. S'intéresser aux pratiques passées et présentes avec un regard critique et sous l'angle de la chimie des substances naturelles permet de les faire perdurer et de les adapter au monde actuel. Dans un contexte de crise climatique, l'objectif est aussi de mettre en avant les ressources locales pouvant être valorisées en circuit court.

Les territoires d'outre-mer ne seront pas abordés dans le détail car leur flore, ainsi que leurs usages traditionnels s'éloignent grandement de ceux de la métropole. De plus, leurs ressources peuvent difficilement être considérées comme locales par rapport à la métropole en raison de leur éloignement géographique.

Une brève histoire des débuts de la pharmacie et de l'usage des plantes médicinales sera d'abord proposée afin de placer les fondations du sujet. L'évolution des usages et connaissances sur les plantes médicinales du Moyen-âge à nos jours sera ensuite abordée, avec pour objet d'étude l'Europe occidentale. L'intérêt des produits naturels dans la recherche actuelle de nouveaux principes actifs sera alors discuté. Les méthodes d'étude phytochimique actuelles seront ensuite développées.

Une fois le contexte posé, la deuxième partie de la thèse concernera les méthodes d'obtention et les usages actuels des plantes médicinales en France. Pour cela, la filière PPAM (Plantes à

Parfum, Aromatiques et Médicinales), filière agricole française spécialisée notamment dans les plantes médicinales, sera d'abord décrite. Les enjeux principaux ainsi que les lois encadrant ces pratiques seront alors détaillés. La place des plantes dans l'arsenal pharmaceutique en France sera ensuite discutée et brièvement comparée à d'autres pays. Enfin, l'usage des plantes hors du cadre pharmaceutique, mais toujours dans un objectif de maintien d'une bonne santé ou de bien-être sera aussi abordé.

Pour finir, une brève comparaison entre les connaissances passées et présentes sur les plus célèbres plantes médicinales française sera proposée. Deux des principales plantes cultivées en métropole seront alors étudiées plus en détail : le pavot œillette et la sauge officinale. Pour cela, leur utilisation en médecine traditionnelle en France sera décrite. Les études phytochimiques de ces plantes seront rapportées afin de s'intéresser à leur composition et à leurs activités biologiques afin d'objectiver ou de contester leurs usages traditionnels. Enfin, leur place actuelle dans les pharmacies et parapharmacies sera discutée.

L'ETUDE DES PLANTES MEDICINALES HIER ET AUJOURD'HUI

Les plantes médicinales à travers l'histoire

L'histoire de la pharmacie décrite ici ne se veut pas exhaustive. Elle est volontairement ciblée sur l'Europe afin de poser les bases qui ont exercé une influence directe sur les territoires correspondant aujourd'hui à la France métropolitaine. Cela n'exclut en rien l'importance des médecines traditionnelles venant d'autres continents, qui sont aujourd'hui largement étudiées pour la recherche de nouveaux principes actifs.

L'histoire de l'usage et des connaissances des plantes médicinales a été découpée en cinq grandes époques. La préhistoire d'abord, pour laquelle il n'existe pas de preuves formelle des usages et des savoirs médicaux. Puis l'antiquité (fig. 1) avec les premières pharmacopées¹ et les débuts des sciences médicales, pharmaceutiques et botaniques. Vient ensuite le Moyen-Age (fig. 2), l'époque des jardins de simples et des premières universités médicales en Europe. Enfin l'époque moderne (fig. 3) et son lot d'innovations qui préparent aux progrès scientifiques, notamment en chimie de l'époque contemporaine.

UN USAGE DES LA PREHISTOIRE

L'usage des plantes pour se soigner précède les débuts de la pharmacie. Des traces archéologiques suggèrent que l'homme de Néandertal, 60 000 ans avant JC, pourrait déjà avoir eu recours à l'usage de plantes médicinales (1,4,5). Cette hypothèse vient d'une découverte archéologique de Ralph Solecki dans la grotte de Shanidar en Irak, entre 1950 et 1961 (5,6). Un des squelettes retrouvés à Shanidar était entouré de pollens suggérant un enterrement du défunt sur un lit de fleurs (5,6). La majorité des plantes identifiées possèdent des propriétés médicinales (*Achillea* sp., *Centaurea* sp., *Senecio* sp., *Muscari* sp., *Althaea* sp. et *Ephedra* sp.) (4,5). Il est donc possible que les hommes de Neandertal aient choisi ces plantes pour leurs propriétés plutôt que par esthétisme (4,5). Cette hypothèse fait débat et ne peut pas à ce jour être prouvée, mais elle suggère que l'Homme pourrait avoir très tôt appris à utiliser les plantes pour se soigner. Quelle que soit l'époque des débuts de l'utilisation des plantes médicinales, elle a d'abord été empirique². L'observation des animaux a aussi joué un rôle dans les débuts de la découverte des plantes qui soignent (1). Aujourd'hui encore, la

¹ Pharmacopée : Dans ce contexte, ouvrage recensant les médicaments en usage à une époque donnée.

² Empirique : Qui ne s'appuie que sur l'expérience, qui repose sur l'expérience commune.

zoopharmacognosie³ s'inspire des plantes consommées par les animaux en dehors de leur régime alimentaire pour découvrir de nouveaux principes actifs (1).

L'ÉPOQUE ANTIQUE (3000 AV. JC – V^E SIÈCLE)

L'époque antique voit apparaître la pharmacie. Les premières mentions d'un praticien proche du pharmacien moderne, nommé *asû*, sont estimés à 2600 av. JC à Babylone (1,7,8). Etymologiquement, le mot pharmacie vient du grec *pharmakon*, qui peut désigner aussi bien le remède que le poison (7).

A l'époque antique la transmission de connaissances est encore orale pour la majeure partie (1,9). Néanmoins, c'est aussi l'époque à laquelle les savants commencent à compiler les savoirs dans de grandes pharmacopées (fig. 1). La plus ancienne retrouvée à ce jour date de 3000 ans avant JC. Elle est consignée sur des plaques sumériennes découvertes à Nippur (1,10–12). Ces plaques d'argile contiennent 12 recettes utilisant environ 250 plantes, dont certaines toujours reconnues médicinales aujourd'hui comme le pavot, la mandragore ou la jusquiame (11). Parmi les plus connues, on retrouve aussi le *Pen T'Sao* chinois (2500 av. JC) qui recense environ 350 drogues végétales⁴ et les *Vedas*, qui contiennent les savoirs de médecine traditionnelle indienne (1,11,12,14). Ensuite vient le papyrus d'Ebers (1500 av. JC) retrouvé en Egypte qui recense 700 drogues ainsi que des recettes de remèdes (1,10,12,14). D'autres ouvrages non médicaux comme la *Bible*, le *Talmud* ou *L'Illiade et l'Odyssee* peuvent aussi nous renseigner sur les usages de leurs époques respectives (1,11).

Durant l'Antiquité, les penseurs cherchent à comprendre le fonctionnement du corps humain, de ses maladies et des plantes qui le soignent. L'empirisme est peu à peu délaissé au profit des théories des médecins et philosophes (9,15). En Europe, ce sont les grecs, puis les romains qui rassemblent et développent ces connaissances (1,14). Les travaux d'Hippocrate (459-370 av. JC) recensent près de 300 plantes médicinales classées en fonction de leurs actions physiologiques (1,11). Ces travaux font de lui l'un des pères de la médecine. Il théorise que la maladie a une origine naturelle et non magique qui provient d'un déséquilibre entre les quatre

³ Zoopharmacognosie : Etude de l'automédication des animaux, notamment par la consommation de plantes.

⁴ Drogue végétale : Ici, « tout produit ayant quelque propriété médicamenteuse, employé à l'état brut, tel qu'il existe dans la nature ou après des opérations matérielles qui n'exigent aucune connaissance pharmaceutique ». Une drogue végétale peut être fraîche ou séchée et correspondre à un organe (feuille, fleur etc.), à une sécrétion (latex par exemple) ou plus rarement à la plante entière (13).

humeurs du corps (sang, bile noire, bile jaune et phlegme) (1,9,15). C'est la théorie des humeurs, qui restera la référence durant toute l'Antiquité et une partie du Moyen-âge (9). Une autre théorie populaire durant l'Antiquité et durant les siècles suivants est la théorie des signatures, bien qu'elle n'ait été nommée qu'au Moyen-Age par Paracelse (1). Selon cette théorie, la forme ou la couleur d'une plante permet de déterminer ses effets sur le corps (1,16).

Théophraste (371-287 av. JC) est considéré comme le fondateur des sciences botaniques avec ses livres *De causis plantarum* et *De historia plantarum* dans lesquels il consigne plus de 500 plantes médicinales (1,11,14,17). Claude Galien, un médecin romain (130-200 av. JC) est lui considéré comme un des pères de la pharmacie, qu'il enseigne à Rome (14). Il rédige de nombreux ouvrages sur le sujet et il est notamment le premier à faire la liste des drogues ayant une activité identique *De succedanis* (7). Il développe aussi des recettes complexes de remèdes et donne aujourd'hui son nom à la galénique (1,14).

Dioscoride (40-90) quant à lui est considéré comme le père de la pharmacognosie grâce à son livre « *De materia medica* » qui décrit près de mille drogues, majoritairement d'origine végétale (11,14,16,17). Le mot pharmacognosie vient du grec *pharmakon* (remède ou poison) et *gnosis* (connaissance) (1,18,19). Il ne remplacera le terme *materia medica* qu'au XIX^e siècle (19). Ses premières utilisations datent de 1811 dans l'ouvrage posthume *Lehrbuch der Materia Medica* de l'autrichien J.A. Schmidt et de 1815 dans la thèse *Analecta Pharmacognostica* de C.A Seydler, un étudiant en médecine allemand (7,18–20). Dioscoride inclut non seulement les propriétés des drogues et méthodes de préparation des remèdes, mais aussi une description détaillée de la plante, des lieux où l'on peut la trouver et des modes de récolte adaptés (11,14). Pline l'Ancien (23 av. JC - 79) décrit à son tour plus de 1000 plantes dans son « *Historia naturalis* » (11). On considère que les travaux de Dioscoride et Pline l'ancien rassemblent tous les savoirs sur les plantes médicinales de leur époque (11).

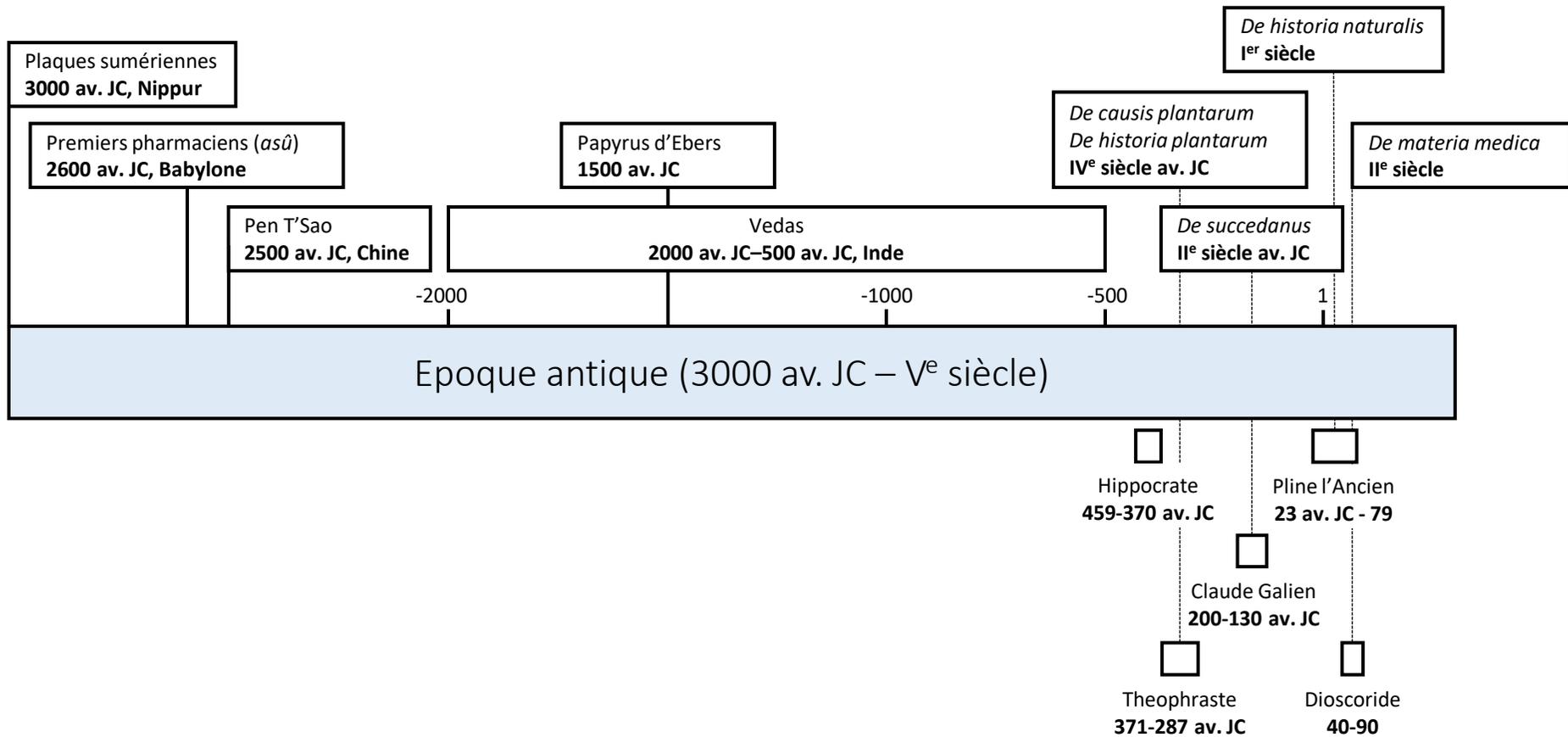


Figure 1 : Frise chronologique de l'époque antique (3000 av. JC – V^e siècle) représentant les premières pharmacopées et les scientifiques antiques cités dans le texte.

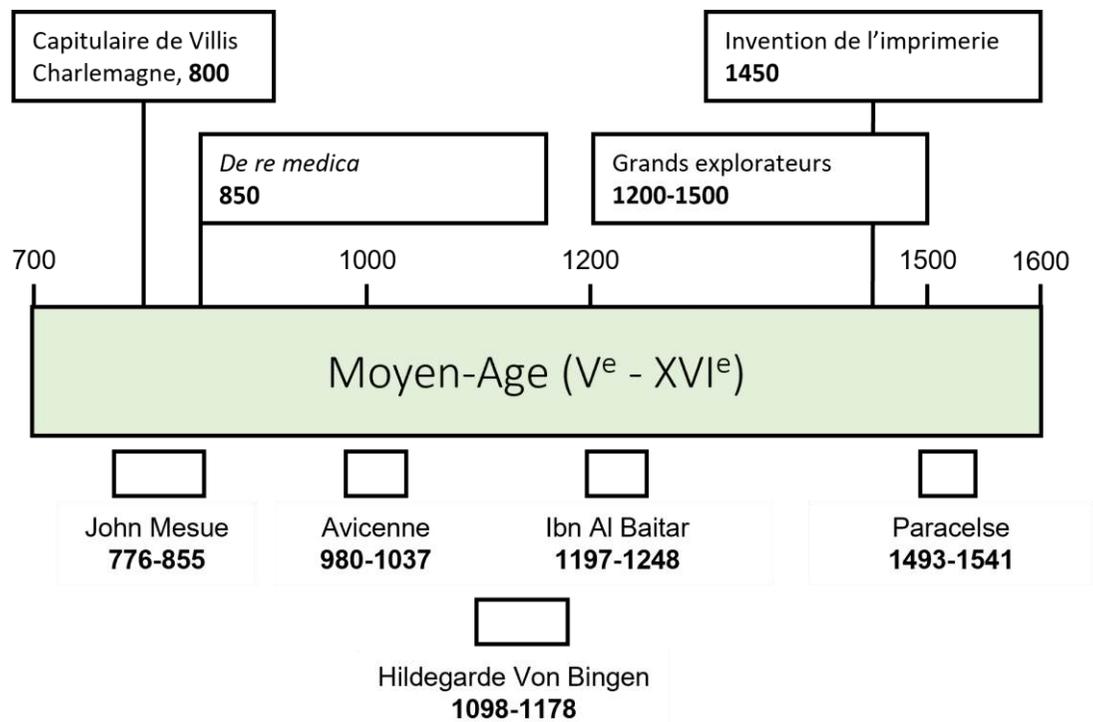


Figure 2 : Frise chronologique des évènements et personnages marquant de l'histoire de la pharmacognosie durant le Moyen-Age (V^e -VI^e siècle).

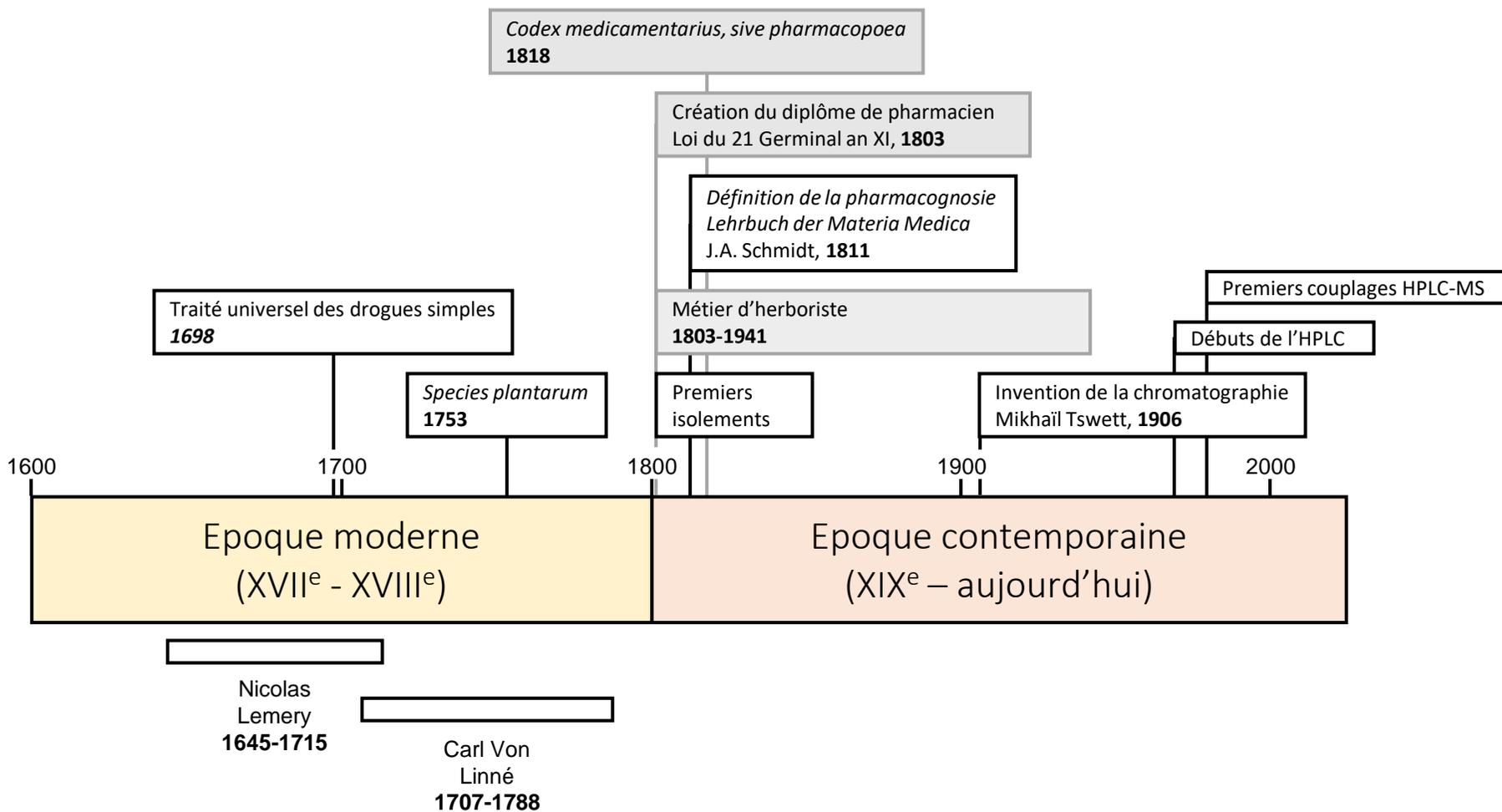


Figure 3 : Frise chronologique des évènements et personnages marquant de l'histoire de la pharmacognosie de l'époque moderne (XVII^e siècle) jusqu'à nos jours

LE MOYEN-AGE (V^E – XVI^E)

Au début du Moyen-Age, la médecine et la pharmacie sont revendiquées par l'Eglise et les connaissances sont gardées dans les monastères (1,9). Cependant, durant cette période, une partie des connaissances est perdue en Europe à cause d'erreurs ou d'approximations lors de copie ou de traductions et de confusions voire substitutions de plantes (9). Dans le monde arabe au contraire, les connaissances antiques sont enrichies de nouvelles technologies comme la distillation (9). Les écrits de John Mesuae (776-855) Avicenne (980-1037) et Ibn Baitar (1197-1248) permettent d'introduire 2000 nouvelles plantes comme l'aloès ou le gingembre (1,11). L'influence du monde arabe dès le IX^e siècle permet de restaurer la vie académique en Europe avec la fondation de l'école de médecine de Salerne (Italie) au IX^e siècle et notamment en France avec la fondation des grandes écoles historiques de Montpellier puis Paris au XII^e siècle (9,11,17,21).

La connaissance des plantes qui soignent est aussi gardée dans les monastères bénédictins (9,11). Dans son « capitulaire de Villis » paru en 800, Charlemagne (742-814) ordonne la culture sur les domaines royaux d'une centaine de plantes, dont 23 plantes médicinales (11,17,22). Les moines cultivent les plantes médicinales dans l'*herbularius* ou jardin de simples (fig. 4) (22,23). Ils connaissent les vertus de ces plantes, mais peuvent aussi leur prêter une valeur spirituelle. Par exemple selon les croyances de l'époque, la joubarbe protège les maisons contre la foudre et la rue éloigne le diable (23).



Figure 4 : Jardin de simple d'après le plan de St Gall, considéré comme un modèle pour les constructions monastiques à partir du IX^e siècle (23).

Les plantes sont classées en six grande catégories : plantes contre la fièvre, plantes pour les femmes, plantes vulnérables, purges, et plantes antivenimeuses (23). La préparation des remèdes s'inspire grandement des textes antiques (23,24). La théorie des humeurs et celle de signatures sont encore acceptées (23). L'abbesse Hildegarde Von Bingen (1098-1179) utilise d'ailleurs les termes de la théorie des humeurs (chaud, froid, sec et humide) pour décrire les plantes dans son encyclopédie naturelle *Physica* (22).

A partir du XII^e siècle, les connaissances s'enrichissent encore avec les plantes et remèdes venant d'autres continents, ramenées par les grands explorateurs (fig. 2) (1,11,17). L'invention de l'imprimerie en 1450 exerce aussi une influence sur la restauration, la conservation et le développement des connaissances en permettant la copie rapide et exacte des textes. Elle a aussi permis de faciliter la lecture par de nouvelles méthodes d'indexation et d'accélérer la transmission des connaissances (9,17).

L'EPOQUE MODERNE (XVI^E-XVIII^E)

Le scientifique européen le plus célèbre de la Renaissance est Paracelse (1493-1541). Médecin et alchimiste, il laisse une grande place à la superstition et au Divin dans ses écrits (10,17,25). Il est ainsi un fervent défenseur de la théorie des signatures (10), mais rejette au contraire la théorie des humeurs et l'usage systématiques de drogues végétales auxquelles il préfère les minéraux comme l'or et le mercure (1,25). Il introduit alors la iatrochimie, une pratique qui utilise les concepts et méthodes de la chimie pour expliquer préparer des remèdes et comprendre leurs liens avec les maladies (26). Il est aussi le premier à parler de la notion de dose dans sa fameuse citation « Tout est poison, rien n'est poison, seule la dose détermine le poison » (25). A partir de cette époque, la préparation des remèdes évolue. On compose des médicaments complexes à base de drogues végétales, animales et minérales comme la Thériaque (11).

En 1697, Nicolas Lemery (1645-1715), un chimiste et apothicaire français, publie la « Pharmacopée universelle » (17,27). Celle-ci aborde les matières premières entrant dans la préparation des médicaments composés (27). Elle sera complétée en 1698 par son « Traité universel des drogues simples » qui représente 400 plantes médicinales (fig. 5) dans l'ordre alphabétique de leur nom latin (27).

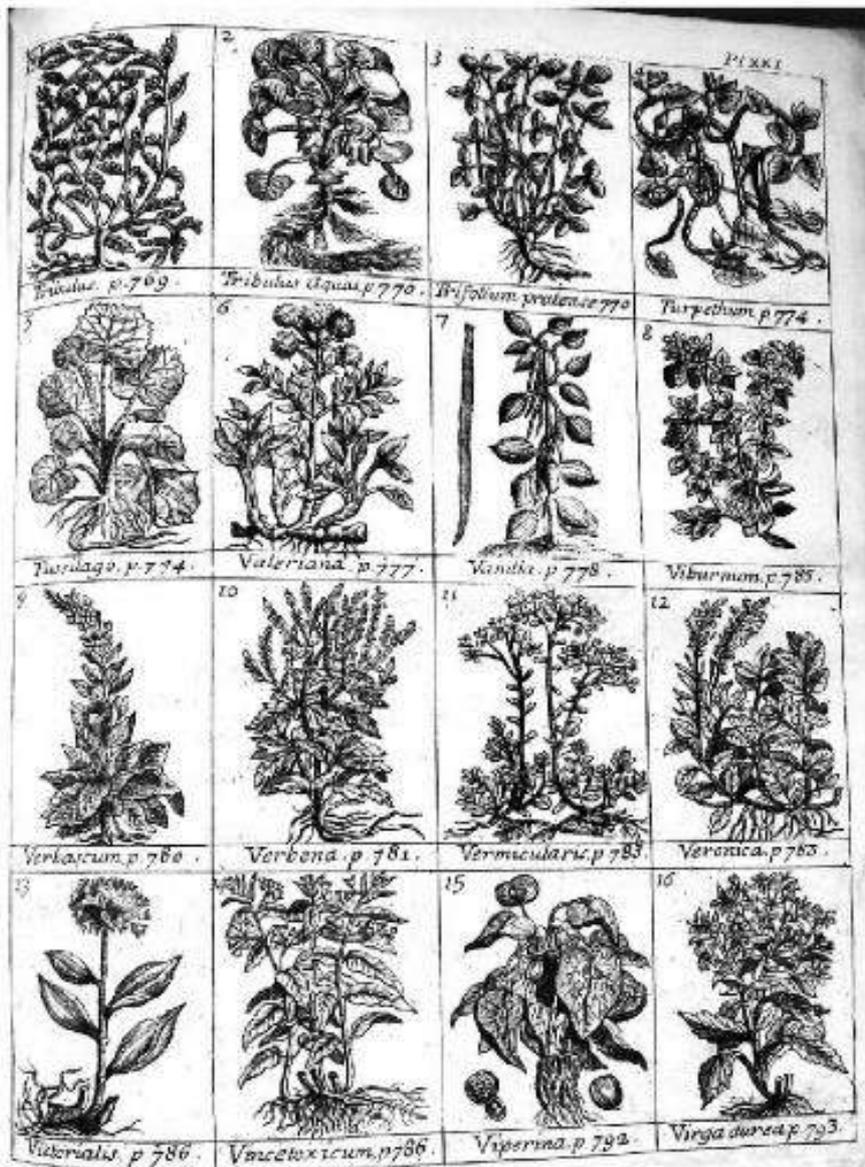


Figure 5 : Planche XXI du Traité universel des drogues simples (27).

Au XVIII^e siècle, Carl Von Linné (1707-1788) entreprend la description et la classification systématique de près de 6000 plantes connues dans son *Species Plantarum* (1753) (1,11,16). Son système de nomenclature binomiale⁵ est toujours utilisé à ce jour.

L'EPOQUE CONTEMPORAINE (XVIII^E SIECLE - NOS JOURS)

Le diplôme et la profession de pharmacien sont structurés en 1803 par Napoléon avec la loi du 21 Germinal an XI (28). Cette loi prescrit notamment la rédaction d'un *codex* afin d'unifier les formules de médicaments et d'éviter les fraudes. Le *Codex medicamentarius, sive pharmacopoea*, rédigé par une commission de professeurs de l'école de pharmacie et de la

⁵ Nomenclature binomiale : Ensemble de deux mots permettant de désigner une espèce. Elle se compose du nom de genre avec une majuscule, suivi de l'épithète spécifique en minuscule. Les deux sont en latin et en italique.

faculté de médecine de Paris est publié en 1818 et devient obligatoire pour tous les pharmaciens (28).

L'herboristerie est une autre profession liée aux plantes médicinales qui est reconnue par l'Etat à partir de 1803 dans l'article 34 du Titre IV de la loi du 21 Germinal an XI (11 avril 1803) (29). Le certificat autorisant à exercer ce métier était délivré par des jurys de pharmaciens ou de médecins après un examen visant à démontrer la connaissance des plantes médicinales du candidat (29). Ce certificat sera supprimé par le décret-loi du 11 septembre 1941 (29). Les herboristes certifiés avant cette date pourront alors continuer à exercer leur métier d'après l'article L659 du code de la santé publique, abrogé en 2000 (30).

Le grand tournant dans l'utilisation et la connaissance des plantes médicinales vient au XIX^e siècle avec l'évolution de la chimie (11). Les principes actifs issus du monde végétal commencent alors à être identifiés et isolés. Les plus célèbres premières découvertes sont celles de la morphine (Sertürner, 1803), de la quinine (Pelletier et Caventou, 1820) et de la caféine (Robiquet, 1820) qui sont des alcaloïdes respectivement du pavot, du quinquina et du café (1,11,12,17). Ces produits purs, plus actifs et plus fiables, ont rapidement supplanté l'usage des plantes entières dont l'activité pouvait varier en fonction du mode de séchage et de préparation (11). De plus, la synthèse de l'urée en 1828 par le chimiste Wöhler fait tomber la théorie vitaliste selon laquelle il est impossible de synthétiser des composés organiques à partir de matière inorganique (20,31). Cette découverte permet l'essor de la chimie organique qui amènera la synthèse de principes actifs.

Du côté de la chimie analytique, Mikhaïl Tswett, un botaniste russe, est considéré comme le pionnier de la chromatographie⁶. Il publie notamment en 1906 d'un article scientifique dans lequel il décrit une méthode de séparation sur colonne⁷ sous vide de pigments végétaux (fig. 6) (33). La première utilisation de la chromatographie liquide haute pression (HPLC) provient d'un article de Horváth et Lipsky en 1966 (34). Dans les années 1970, celle-ci évolue vers la chromatographie liquide haute performance (HPLC) et dans les années 1980, il devient possible de la coupler à la spectrométrie de masse grâce au développement de l'ionisation par

⁶ Chromatographie : « Terme générique utilisé pour désigner un ensemble de méthodes physiques de séparation dans lesquelles des composants d'un mélange sont séparés par distribution entre deux phases, l'une stationnaire et l'autre mobile qui percole à travers la précédente. » (32).

⁷ Colonne : En chromatographie liquide, la colonne contient la phase stationnaire solide.

électrospray⁸ par l'équipe de John Fenn, ce qui lui a valu, à lui et à ses collaborateurs, un prix Nobel de chimie en 2002 (34,35). Durant la même période, les chromatographie sur couche mince (36) et en phase gazeuse (37) seront elles-aussi optimisées, ainsi que l'analyse par spectrométrie de masse (38) et par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) (39).

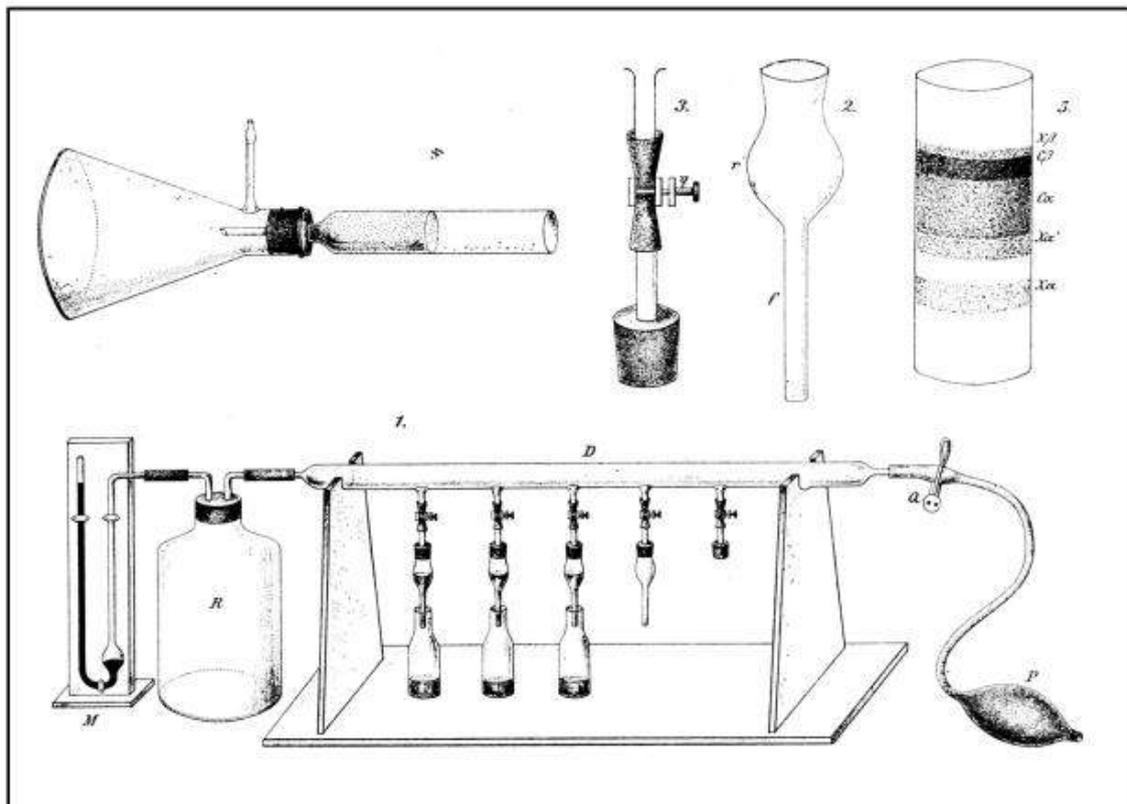


Figure 6 : Illustration de l'appareillage décrit dans l'article de Michael Tswett (33).

La pharmacognosie en elle-même a aussi évolué depuis ses débuts dans l'Antiquité. Au départ une science botanique descriptive, elle est devenue aujourd'hui une science pluridisciplinaire (1,18,20), définie par le dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie comme une « science pharmaceutique dont le champ d'étude et de recherche concerne l'ensemble des substances d'origine naturelle et les matières premières dont elles sont issues, présentant une activité biologique à l'origine d'applications thérapeutiques [...]. Science appliquée

⁸ Ionisation par électrospray (ESI) : l'analyse par spectrométrie de masse nécessite de séparer les analytes de la phase mobile et de les ioniser en phase gazeuse. L'ionisation par électrospray est la première méthode ayant permis d'atteindre ces objectifs et de coupler l'HPLC à la spectrométrie de masse. Pour cela, la phase mobile passe dans une aiguille qui la nébulise en fines gouttelettes. Un passage dans une électrode semi-cylindrique permet ensuite de charger les gouttelettes. La phase mobile est évaporée par un flux d'azote chaud, ce qui réduit la taille des gouttelettes jusqu'à atteindre une taille critique qui mène à leur explosion. A la fin du processus, le solvant d'élution est totalement évaporé et les composés conservent une charge résiduelle qui permettra de les détecter en spectrométrie de masse (35).

interdisciplinaire et collaborative, à l'interface des domaines physico-chimiques et biologiques, dont la finalité est double : connaissance approfondie des substances naturelles déjà connues et exploitées ; recherche de nouvelles substances naturelles à potentialité thérapeutique par elles-mêmes ou après transformation hémisynthétique⁹, ou pouvant servir de modèle structural pour préparer par synthèse de nouvelles substances biologiquement actives.» (19). Friedrich August Flückiger (1828-1894) et Alexander Tsiroch (1856-1939), professeurs de pharmacognosie respectivement à Strasbourg et à Berne ont notamment participé à redéfinir la pharmacognosie et ses frontières au XIXe siècle (17).

ET AUJOURD'HUI ?

L'usage des plantes médicinales a beaucoup évolué et est aujourd'hui encadré par les lois et les pharmacopées françaises et européennes. A l'échelle nationale, il est régi par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) pour leur usage en tant que denrées alimentaires.

De nombreux médicaments encore utilisés quotidiennement aujourd'hui comme l'aspirine ou la morphine proviennent de sources végétales (7). Parmi les 1881 médicaments autorisés sur le marché tous pays confondus de 1981 à 2019, 441 (23%) étaient des produits naturels ou directement dérivés de produits naturels (40). Ce chiffre augmente à 32% si l'on ne s'intéresse qu'aux petites molécules (en excluant vaccins et macromolécules biologiques) (40). De plus, le développement de nombreux autres médicaments s'est appuyé sur les connaissances issues de la pharmacognosie et de la phytochimie. En effet, entre 1981 et 2019, la moitié des médicaments de synthèse autorisés sur le marché ont été obtenus à partir d'un pharmacophore¹⁰ naturel ou en mimant un produit naturel (40).

Les produits naturels sont donc toujours utiles dans la découverte de nouveaux principes actifs, grâce à médecine traditionnelle qui peut informer sur leurs activités ou toxicité

⁹ Hémisynthétique : Obtenu par hémisynthèse, une méthode consistant à modifier des molécules naturelles pour former des nouvelles molécules. Cette méthode permet d'obtenir des composés de structure complexe inatteignables par la synthèse seule (ou avec de très faibles rendements) ou de modifier légèrement la structure d'une molécule active pour modifier ou améliorer son profil thérapeutique.

¹⁰ Pharmacophore : Molécule ou région d'une molécule dont l'activité biologique possède un effet thérapeutique.

potentielle et aiguiller les recherches, mais surtout grâce à leur grande diversité et complexité structurale par rapport aux molécules de synthèse (24,41).

En effet, les produits naturels ont généralement une masse moléculaire plus élevée, plus de carbones tétravalents¹¹ (sp^3) et contiennent plus d'atomes d'oxygène, mais moins d'azote et d'halogènes¹². Ils sont plus souvent accepteurs ou donneurs de liaisons hydrogènes et ont typiquement un coefficient de partage octanol/eau ($\log P$)¹³ plus faible et une rigidité moléculaire plus élevée que les molécules de synthèse (24). Les produits naturels sont une exception notable à la règle des 5 de Lipinski qui énonce 5 caractéristiques permettant d'estimer la solubilité et la capacité à traverser les membranes d'une molécule et ainsi de prédire son potentiel médicamenteux (drug-likeness) et sa biodisponibilité¹⁴ (42,43). D'après cette règle, une faible absorption¹⁵ ou perméation¹⁶ d'une molécule est probable si elle possède plus d'une de ces caractéristiques : plus de 5 donneurs de liaisons hydrogène¹⁷, plus de 10 accepteurs de liaisons hydrogène, une masse moléculaire supérieure à 500 ou un $\log P$ supérieur à 5 (24,43). Les produits naturels dérogent souvent à cette règle, ce qui en fait une source de médicaments inaccessible par les autres méthodes actuelles de développement du médicament (24). Cependant, cette complexité les rend difficiles à étudier et surtout à obtenir que ce soit par la synthèse ou la purification. L'obtention de principes actifs à partir des plantes est un processus long, coûteux et de plus en plus difficile, ce qui a conduit de nombreuses grandes entreprises pharmaceutiques à délaisser le domaine (7,44,45).

De nouvelles techniques et concepts permettent de simplifier et d'accélérer la recherche de composés bioactifs. Dans les années 2000, la pharmacognosie inverse a été proposée par

¹¹ Carbone tétravalent sp^3 : Atome de carbone lié à 4 autres atomes par des liaisons simples et ne disposant donc d'aucun doublet libre.

¹² Halogène : Élément de la 17^e colonne de la classification périodique (fluor, chlore, brome, iode et astate).

¹³ Coefficient de partage Octanol/eau ($\log P$) : Mesure du partage du soluté entre deux solvants non miscibles : l'eau (polaire) et l'octanol (apolaire). $\log P = \log (C_{\text{Octanol}}/C_{\text{Eau}})$. On l'utilise pour représenter la polarité d'une molécule. Plus le $\log P$ est élevé, plus la molécule est apolaire et donc affine avec la phase octanol.

¹⁴ Biodisponibilité : Quantité et vitesse selon lesquelles une substance active est absorbée, à partir d'une forme pharmaceutique et devient disponible au(x) site(s) d'action envisagé(s). Plus généralement définie comme la quantité et la vitesse selon lesquelles la substance active atteint la circulation générale.

¹⁵ Absorption : Pénétration de la molécule dans le tissu cible ou les liquides circulants (sang ou lymphe).

¹⁶ Perméation : Pénétration des membranes biologiques.

¹⁷ Liaison hydrogène : Liaison due à l'attraction entre un hydrogène d'une molécule (donneur) et un doublet libre d'un élément très électronégatif (accepteur) d'une autre molécule (liaison intermoléculaire) ou de la même molécule (liaison intramoléculaire).

Quoc-Tuan Do et Philippe Bernard (41). Cette méthode complémentaire à la pharmacognosie utilise les chimiothèques issues de la pharmacognosie pour réaliser des criblages¹⁸ afin de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques sur lesquelles ces molécules sont actives. Les résultats sont ensuite reliés aux plantes sources des molécules actives et à leurs usages connus. Il est alors possible de s'intéresser aux plantes de même famille ou riches en composés similaires et ainsi trouver d'autres hits ou d'autres sources du produit actif (41).

Plus généralement, il existe de plus en plus de bases de données de produits naturels et de leurs fragments, permettant d'effectuer des criblages *in silico* et d'accélérer la découverte de nouveaux principes actifs (46,47). Le développement de biotechnologies¹⁹ permettant d'obtenir ces produits naturels sans avoir recours à des méthodes classiques d'extraction ou de synthèse est aussi un levier important dans le développement de nouveaux médicaments d'origine naturelle (46,47). L'usage des plantes médicinales dans l'industrie pharmaceutique a évolué drastiquement depuis ces dernières décennies, mais n'est pas en train de disparaître.

¹⁸ Criblage : Opération visant à sélectionner les molécules d'une chimiothèque (banque de molécules) sur la base de leurs propriétés pharmacologiques, biologiques, toxicologiques, physicochimiques etc. Il peut être réalisé *in vitro* ou *in silico* (dans ce cas il s'agit souvent de criblages à haut débit, c'est-à-dire permettant l'analyse d'un grand nombre de molécules en un temps réduit).

¹⁹ Biotechnologies : Techniques utilisant les outils du vivant (organismes, cellules, enzymes etc.) utilisées dans ce cadre pour synthétiser ou modifier des molécules (48)

Les méthodes d'étude phytochimique actuelles

Il existe de nombreux domaines scientifiques qui s'intéressent aux plantes médicinales. Dans cette partie, les méthodes d'études phytochimiques permettant d'identifier les molécules responsables des propriétés médicamenteuses de ces plantes seront détaillées.

Actuellement, la majorité des produits naturels connus et référencés dans les bases de données provient des plantes (44). Cependant, le règne végétal n'a pas encore dévoilé tous ses secrets. En 2019, près de 2000 espèces de plantes vasculaires ont été nommées pour la première fois dans l'Index International des Noms de Plante (INPI) (46). Ce même index recense actuellement près de 1,5 millions de plantes (46). La Flore Internationale en ligne (WFO) nuance ce nombre, puisqu'elle recense elle aussi 1,5 millions de noms de plantes, mais environ 500 000 seulement sont acceptés, les autres étant des synonymes ou des noms obsolètes (49). En France métropolitaine, l'Inventaire National du Patrimoine Naturel (INPN) référence environ 10 000 espèces végétales (50). De manière générale, on estime que jusqu'à un tiers des espèces végétales reste à découvrir (44,51). Les chercheurs estiment qu'il existe jusqu'à 1 million de métabolites issus des plantes, un grand nombre restant à ce jour non découvert (44,52). Enfin, parmi les produits naturels d'origine végétale découverts, seul 1% a pu être démontré comme bioactif (44). Certaines familles moléculaires sont presque exclusivement présentes dans les plantes, comme les flavonoïdes et les lignanes (44) voire spécifiques à une famille de plantes comme les glucosinolates qui ne sont présents que chez les *Brassicaceae* (52). Bien qu'elles aient déjà été beaucoup étudiées, les plantes restent une source intéressante de molécules potentiellement nouvelles, actives et qui ne peuvent pas être obtenues autrement.

La recherche phytochimique permet aujourd'hui de décrire précisément la composition et les activités biologiques potentiellement valorisables ou au contraire toxiques d'une plante et d'extraire de façon efficace et sélective les composés d'intérêts.

En effet, les propriétés médicamenteuses ou activités biologiques des plantes médicinales sont dues à leur richesse en molécules actives. Ces molécules appartiennent à deux groupes : les métabolites primaires et secondaires. Les métabolites primaires sont ubiquitaires, présents en grande quantité dans la plante et indispensables à sa survie. Les glucides, lipides, protéines et acides aminés font partie de cette catégorie (53). Les métabolites secondaires, ou métabolites spécialisés, sont des molécules présentes en faibles quantités, qui ne

participent pas aux processus vitaux de la plante. Ils sont généralement produits par des organismes spécifiques et ont des structures et des rôles variés pour la plante, qui leur confèrent des activités biologiques toutes aussi variées. Les métabolites secondaires sont classifiés en plusieurs familles en fonction de leurs voies de biosynthèse (fig. 7). On y retrouve les polyphénols, les alcaloïdes et les terpènes, chaque famille se subdivisant en plusieurs groupes en fonction de leurs structures (53).

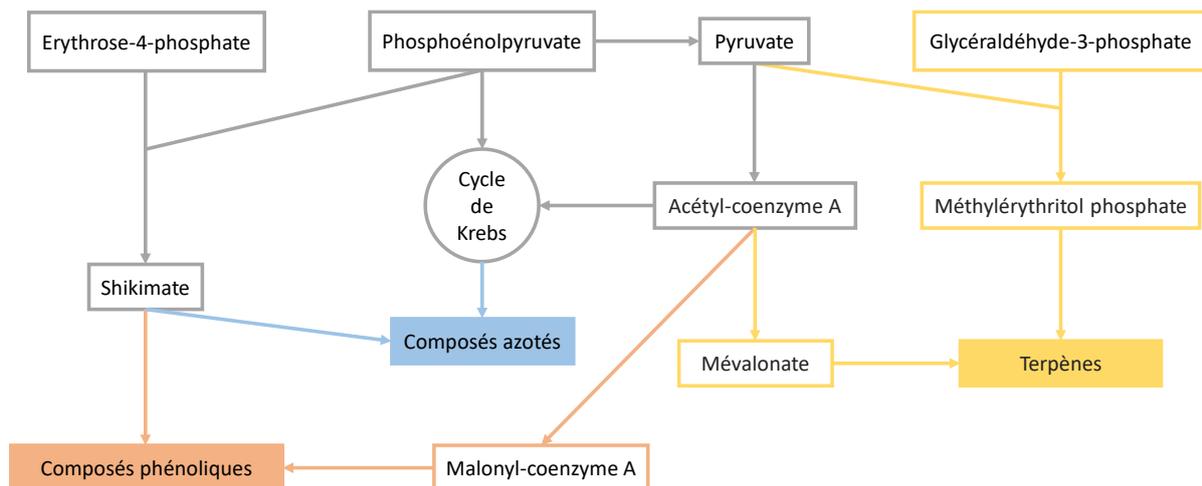


Figure 7 : Voie de biosynthèse simplifiée des métabolites secondaires, modifié d'après Borrelli et Trono (53).

Pour cela, plusieurs étapes sont nécessaires. Chacune des étapes va être développée sous un angle de valorisation générale des plantes médicinales, non seulement en thérapeutique, mais aussi pour la cosmétique et les compléments alimentaires. De plus, dans le contexte actuel de crise de la biodiversité, les moyens mis en œuvre pour protéger la biodiversité seront développés à chaque étape.

SELECTION

La première étape est la sélection de la plante à étudier. Celle-ci peut s'appuyer sur les savoirs traditionnels au travers de sciences comme l'ethnobotanique ou l'ethnopharmacologie qui étudient les rapports entre les peuples et les végétaux ou entre les plantes et la médecine traditionnelle (54,55). L'étude des comportements animaliers via la zoopharmacognosie peut aussi servir de point de départ à une étude phytochimique (1). Enfin, une étude phytochimique peut être réalisée sur une plante déjà étudiée par le passé, afin d'actualiser les connaissances sur une plante déjà étudiée grâce à des techniques innovantes, ou faire suite à la découverte de composés bioactifs dans une plante de la même famille. A ce stade, il convient de s'intéresser non seulement aux propriétés décrites de la plante, mais aussi à sa toxicité potentielle.

Pour découvrir de nouveaux composés actifs d'origine végétale, de plus en plus de chercheurs se tournent vers les zones inexplorées de la biodiversité (44). Ils s'intéressent notamment à des zones géographiques comme les hot-spots de biodiversité (51). Ces 20 dernières années, en moyenne 2100 à 2600 nouvelles espèces de plantes ont été découvertes chaque année. La plupart proviennent de régions tropicales et sont endémiques avec un territoire très localisé. Les territoires ultramarins français font partie de ces hot-spots (56). La découverte de nouvelles plantes peut non seulement permettre de découvrir de nouveaux produits naturels, mais aussi de les protéger. En effet, pour ces plantes endémiques, la destruction de l'habitat est une cause majeure d'extinction qui peut être évitée grâce à leur découverte (51).

Cependant, il n'est pas nécessaire de découvrir de nouvelles plantes pour chercher de nouveaux composés bioactifs. Selon les estimations, seules 15% des plantes vasculaires ont subi des études phytochimiques et 6% ont été étudiées pour leur potentiel pharmacologique (57). Il est donc aussi possible d'étudier des espèces végétales délaissées jusqu'à présent. Par exemple, plus de 10% des produits naturels d'origine végétale proviennent de la famille des *Asteraceae* et dans cette famille, près de 10% des composés ont été identifiés à partir du genre *Artemisia*, notamment célèbre pour l'artémisinine, un antipaludique isolé en 1971 (44). De la même façon, dans la famille des *Lamiaceae*, 20% des composés proviennent du genre *Salvia*, qui contient plusieurs espèces de sauge utilisées dans les médecines traditionnelles européennes et asiatiques (44). Au total, les dicotylédones représentent plus de 80% des produits naturels végétaux identifiés, laissant de nombreuses espèces végétales moins étudiées (44).

La principale difficulté à ce stade est de choisir une plante accessible. En effet, les métabolites secondaires étant présents en faibles quantités dans la plante, l'extraction de grandes quantités peut rapidement nécessiter de grandes quantités de végétal. Or, il n'est pas toujours possible de récolter de telles quantités sans porter atteinte à la plante voire à la biodiversité du milieu.

Des cadres légaux ont été placés pour éviter les dérives notamment lors de récoltes à l'étranger ou sur des espèces en danger. Ces mesures globales ont été mises en place, à l'initiative des Nations Unies et de l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (UICN), afin de protéger la biodiversité, mais aussi d'éviter le pillage et l'exploitation des pays possédant une grande biodiversité par les plus grandes puissances. Le premier Sommet de la Terre organisé par les Nations Unies a eu lieu à Stockholm en 1972. En 1973, lors d'une assemblée générale de l'UICN, la convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvage menacée d'extinction, abrégée sous le sigle CITES est rédigée (46,58). Elle a pour objectif d'éviter le commerce international d'espèces protégées et est aujourd'hui ratifiée par 183 pays (46). Lors du troisième Sommet de la Terre à Rio de Janeiro en 1992, les premières conventions internationales environnementales sont signées, dont la Convention sur la Diversité Biologique (CDB) (56). Entrée en vigueur le 29 décembre 1993, la CDB a réuni 196 signataires qui ont aussi accepté de ratifier le texte au niveau national (46,56). Elle comporte trois axes majeurs : « la conservation de la diversité biologique, l'utilisation durable de ses éléments et le partage juste et équitable des avantages découlant de l'exploitation des ressources génétiques » (59). Ces objectifs forment le cercle vertueux de l'Accès et Partage des Avantages (APA) (fig.8). En 2010, la 10^{ème} conférence des parties à la CDB mène à la rédaction du Protocole de Nagoya. Celui-ci est entré en vigueur le 12 octobre 2014 et permet d'élargir le champs d'application de la CDB aux ressources non génétiques et à la R&D afin d'éviter les dérives (56,60). La France a ratifié la Convention sur la Diversité Biologique en 1994 et ses objectifs sont mis en œuvre dans le cadre de la Stratégie Nationale de Biodiversité depuis 2004 (61,62).

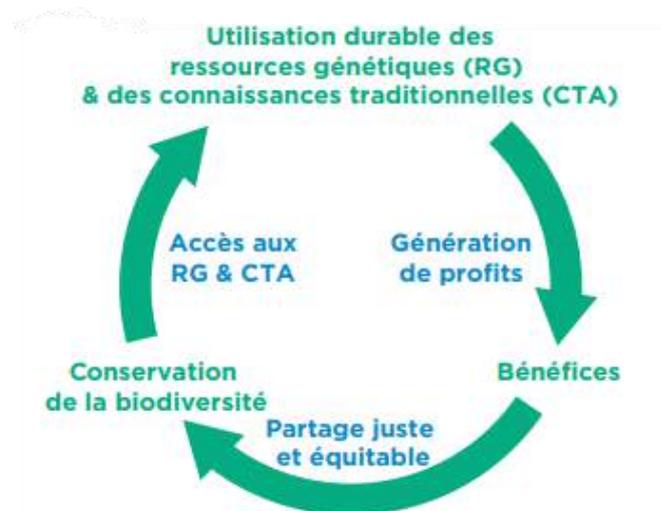


Figure 8 : Cercle vertueux de l'Accès et Partage des Avantages (56).

Ces différentes mesures ont un impact sur la recherche phytochimique en limitant l'accès à certaines plantes. Cependant, de nombreux pays ont simplifié l'accès à leurs ressources dans le cadre de l'APA afin de profiter des bénéfices apportés par la recherche : conservation, éducation, bénéfices commerciaux etc. D'autres pays en capacité de valoriser leurs ressources, notamment le Brésil, préfèrent au contraire en restreindre l'accès (46).

COLLECTE ET CULTURE

L'étape suivante est la collecte et l'identification, voire la certification de la plante. Cette étape est importante en termes de sécurité²⁰, car la substitution d'une plante par une autre peut mener à l'inefficacité voire à la toxicité du produit final (64). Elle peut être rendue plus difficile dans le cas de collecte de plantes utilisées traditionnellement, car il est fréquent qu'une plante aie plusieurs nom vernaculaires²¹, voire des noms scientifiques obsolètes (64).

L'identification de la plante est permise par les monographies²² des pharmacopées européenne et française et repose sur des observations macroscopiques et microscopiques de la plante et sur différentes méthodes de dosage ou d'analyse (66). Il est aussi possible d'utiliser l'empreinte ADN de la plante pour confirmer son espèce, voire sa variété, notamment dans les cas où il existe des espèces hybrides (64). On comprend aisément en quoi une mauvaise identification d'espèce voire de variété peut influencer sur la composition en molécules d'intérêts, cependant ce n'est pas le seul point critique de cette étape.

En effet, les végétaux sont des matériaux vivants, ce qui signifie que leur composition relative peut varier selon de nombreux facteurs de culture et de conservation. De nombreux paramètres influent sur la concentration des métabolites dans la plante. L'ensoleillement, l'apport en eau, le type de sol, la température, la présence ou non de ravageurs, la date de récolte etc. peuvent influencer grandement sur la composition des végétaux (52,66,67). Des conditions de croissance difficiles causent un stress biotique (lié à l'attaque d'organismes vivants comme des champignons ou des insectes) ou abiotique (lié à l'environnement, par

²⁰ Pharmacovigilance : « Ensemble des procédures de surveillance, d'évaluation, de prévention et de gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments, que ce risque soit potentiel ou avéré (Article L. 5121-22 du Code de la santé publique). » (63).

²¹ Nom vernaculaire : Nom courant de la plante.

²² Monographies : Ensemble de spécifications figurant dans les pharmacopées et qui définit les caractéristiques qualitatives et quantitatives des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (65).

exemple l'ensoleillement, la sécheresse ou la température) à la plante qui doit alors adapter son métabolisme (67,68). La production de métabolites primaires est alors limitée au strict nécessaire, ce qui ralentit sa croissance. En parallèle, certains métabolites secondaires permettant à la plante de se défendre, notamment des composés antioxydants permettant de lutter contre l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), sont surexprimées (68).

Le choix du mode de culture est donc une étape cruciale. Il en existe aujourd'hui plusieurs, répondant à des objectifs différents. En premier lieu, les cultures classiques en pleine terre, pour lesquelles l'OMS a publié des directives sur les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte (BPAR) relatives aux plantes médicinales (67,69). L'organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) propose en plus de suivre les 3 principes de l'agriculture de conservation (non-perturbation du sol, couverture du sol et diversité des espèces végétales) (67,70). Ces principes ont pour objectif de limiter l'impact environnemental des cultures, notamment l'usure des sols, tout en permettant d'améliorer la qualité et le rendement de manière durable (71).

Pour augmenter les rendements de production du végétal et de la molécule d'intérêt sans porter atteinte à la biodiversité, d'autres méthodes existent aujourd'hui. Les cultures hors-sols permettent de contrôler tous les paramètres de culture (67). Ainsi, il devient possible de limiter la variabilité de la composition des plantes et de leur faire produire préférentiellement certaines familles moléculaires (72). Il est aussi possible de réaliser des cultures *in vitro* de la plante, d'un organe, voire de cellules, afin de produire de manière plus spécifique encore la ou les molécules d'intérêt (57,67).

Enfin, certaines plantes ne peuvent pas être cultivées par les méthodes classiques, soit parce qu'elle ne produisent les métabolites d'intérêt qu'à l'état sauvage, soit parce que leur vitesse de croissance ou leur taux de germination est trop faible (73,74). Dans ce cas, la cueillette peut aussi être une alternative, notamment utilisée en France pour les plantes de montagne (75). Les directives de l'OMS sur les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte (BPAR) relatives aux plantes médicinales couvrent aussi cette pratique afin d'éviter la destruction des milieux et l'éradication involontaire de l'espèce récoltée (69). Dans le cadre de la conservation des espèces, l'avantage de cette pratique est qu'elle permet de conserver

les écosystèmes entiers plutôt que seulement certaines espèces et ainsi de conserver les réseaux de communication entre les différents organismes (73).

La méthode de conservation de la drogue végétale peut aussi impacter sa composition par la dégradation de certaines molécules à cause d'une exposition à l'air, à la lumière, à l'humidité ou à des micro-organismes (66). C'est notamment le cas des composés volatils, des antioxydants et des composés thermolabiles²³. Une même plante conservée entière, découpée ou broyée n'aura pas toujours la même composition et il en va de même pour une plante congelée, séchée au soleil ou lyophilisée (66).

EXTRACTION

L'étape suivante est l'extraction des composés d'intérêts. L'extraction consiste à séparer les molécules ciblées de la matrice végétale, le plus souvent à l'aide d'un solvant. Le solvant va pénétrer la matière végétale, solubiliser les composés et les sortir de la matrice (76). Le choix du solvant est critique pour garantir l'extraction des composés ciblés. Sa sélectivité²⁴, sa diffusivité²⁵ et sa polarité auront un impact sur le type de molécules qu'il pourra extraire et sur l'efficacité de l'extraction (76). La durée de l'extraction est aussi un paramètre important. Une extraction plus longue permettra d'augmenter le rendement d'extraction jusqu'à atteindre un plateau. Pour accélérer ou intensifier le procédé, il est possible de faire varier différents paramètres qui vont augmenter la diffusivité et la solubilité des composés dans le solvant (76). L'augmentation de la température permettra d'accélérer l'extraction et de faciliter l'extraction de composés moins polaires dans l'eau par exemple. Cependant, elle risque aussi de dégrader les composés thermolabiles. D'autres paramètres influents sont la pression, la taille des particules, le ratio plante/solvant ou l'ajout d'autres contraintes comme les ultrasons, l'agitation etc. (76).

Dans les méthodes traditionnelles d'extraction, la drogue est mise en contact avec le solvant, généralement de l'eau, de l'alcool ou de l'huile à différentes températures (16,66). La mise en contact à froid correspond à une macération, le réchauffement progressif du solvant en contact avec la plante à une décoction et l'extraction par un solvant porté à ébullition correspond à une infusion (76). Enfin la percolation est une extraction pour laquelle le solvant

²³ Thermolabile : Se dit d'une molécule qui peut être dégradée à haute température.

²⁴ Sélectivité : Capacité d'un solvant à solubiliser de façon sélective un ou plusieurs composés d'un mélange.

²⁵ Diffusivité : Capacité d'un solvant à pénétrer dans la matrice afin d'en extraire les molécules.

traverse la couche de plante sous l'effet de la gravité ou de la pression. Elle est plus efficace car le solvant saturé est remplacé en continu par du solvant frais (76).

Deux autres techniques sont aujourd'hui considérées comme références : la distillation pour les composés volatils et le Soxhlet ou le reflux pour les composés non volatils. Le Soxhlet et le reflux ont un principe très proche. Dans les deux cas le solvant est porté à ébullition puis recondensé par un refroidisseur placé au-dessus du ballon. Cependant, la plante est placée directement au contact du solvant et de la chaleur dans le reflux, ce qui peut causer des dégradations liées à la chaleur. Le Soxhlet est une pièce de verrerie placée entre le ballon et le réfrigérant (fig. 9 A). La plante est placée dans une cartouche dans ce compartiment et n'est en contact avec du solvant que lorsqu'il se recondense. Une macération a alors lieu dans le compartiment intermédiaire entre le solvant pur et la plante, jusqu'à ce que le compartiment soit rempli. L'extrait est alors siphonné vers le ballon. Comme la percolation, cette méthode permet d'éviter la saturation du solvant et ainsi d'épuiser la plante (76).

La distillation est spécifique aux composés volatils et est toujours la méthode utilisée pour extraire les huiles essentielles (76). Les deux principales méthodes sont l'hydrodistillation et l'extraction par entraînement à la vapeur d'eau. Dans la première, la plante et le solvant sont portés à ébullition, qui peut causer des transformations chimiques et une modification de la composition de l'extrait final. Dans la seconde, la plante est placée au-dessus du solvant qui est porté à ébullition. Dans les deux cas, la vapeur contenant les composés volatils est recondensés, puis décantés en deux phases : l'huile essentielle et l'eau florale (fig. 9 B) (77).

Toutes ces techniques sont encore utilisées dans certains cas, mais elles sont longues et consommatrices d'énergie et de grandes quantités de solvants. A l'exception de la distillation qui est toujours la méthode principale d'obtention des huiles essentielles, elles servent maintenant plus généralement de point de comparaison pour les méthodes plus innovantes (76,77).

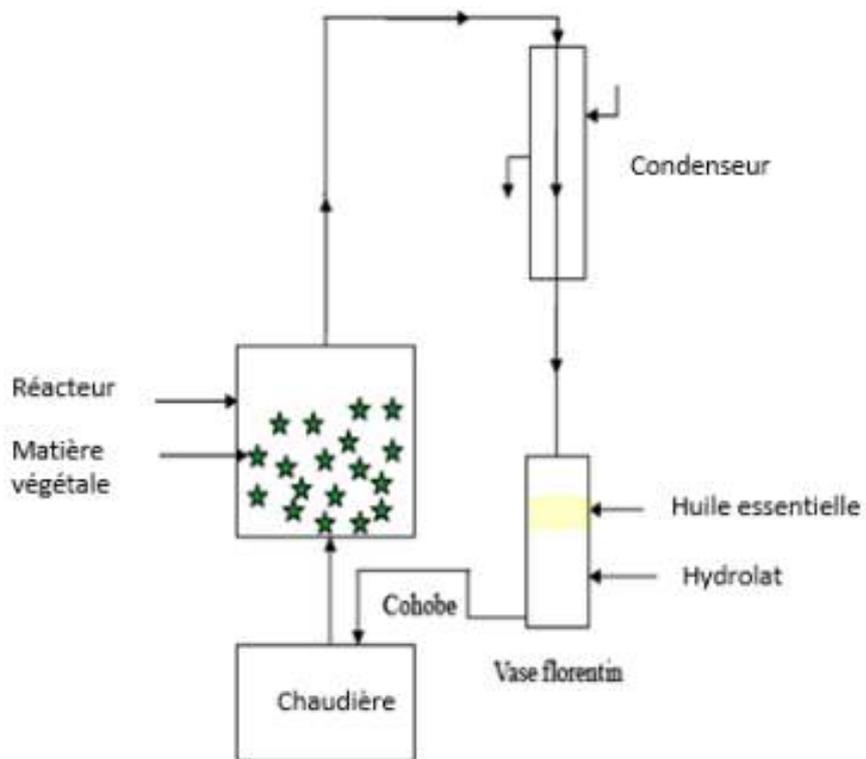
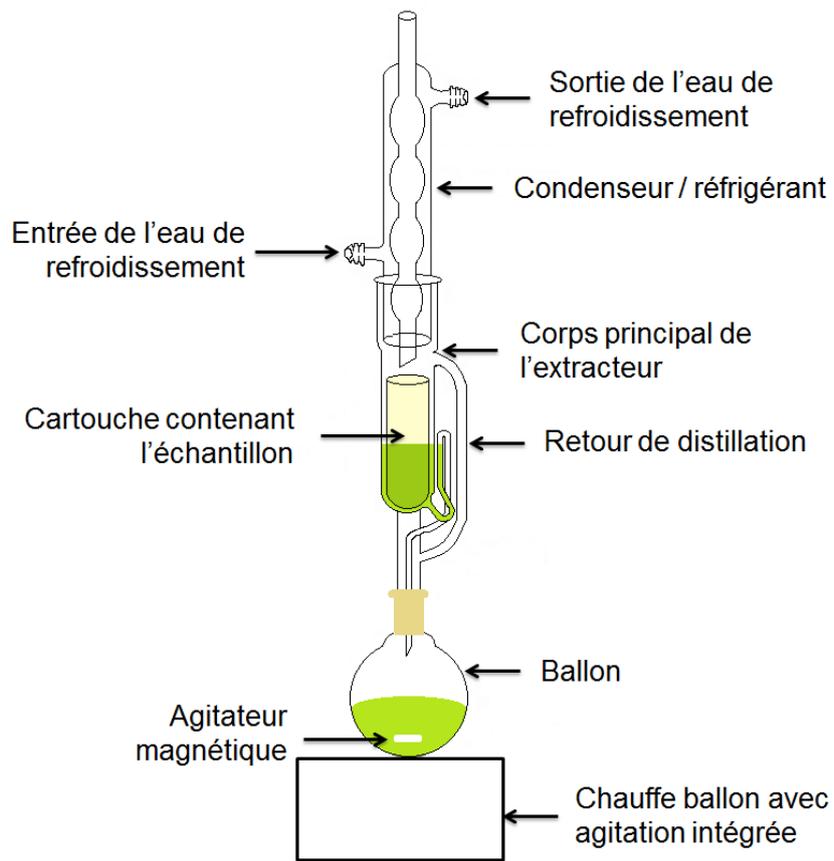


Figure 9 : Montage de systèmes d'extraction classiques. En haut : Soxhlet (78), en bas : distillation (77).

Les méthodes d'extraction innovantes permettent d'obtenir des extraits plus rapidement, en limitant la dégradation des composés et la quantité de solvant organique et d'énergie consommée tout en améliorant les rendements d'extraction. Parmi ces méthodes, on retrouve fréquemment les extractions assistées par ultrasons (UAE), ou par micro-ondes (MAE) et les extractions par liquide pressurisé (PLE) ou par fluide supercritique (SFE) (76).

Les ultrasons causent un phénomène de cavitation, c'est-à-dire la formation de bulles qui implosent en créant un point chaud où la pression et la température sont localement très élevées. Ce phénomène permet de dégrader les parois cellulaires et de faciliter la sortie de composés en augmentant leur solubilité dans le solvant. La température générale du milieu augmente peu, ce qui protège les molécules thermolabiles et l'extraction est plus rapide (dizaines de minutes) et plus efficace qu'avec les méthodes de référence (76).

Les micro-ondes interagissent avec les molécules dipolaires²⁶ du solvant et du végétal et causent des phénomènes de rotation dipolaire²⁷ et de conduction ionique²⁸. Ces phénomènes vont causer un échauffement à cœur du milieu et augmenter la diffusivité et la solubilité des composés. L'extraction par micro-onde est particulièrement rapide (dizaines de secondes – quelques minutes) et efficace. Cette rapidité peut permettre de protéger les composés thermolabiles. L'inconvénient de la MAE est qu'elle n'existe pas à l'échelle industrielle (76,79).

En PLE, la pression est augmentée afin de se rapprocher des conditions subcritiques du solvant, c'est-à-dire qu'il reste liquide au-delà de sa température d'ébullition. Dans cet état, la solubilité et la diffusivité des composés peu polaires sont augmentées. La PLE permet une économie de solvant et de temps pour une efficacité d'extraction augmentée par rapport aux méthodes de référence (76).

La SFE utilise un fluide supercritique, généralement le CO₂, comme solvant. Le CO₂ supercritique possède la diffusivité d'un gaz tout en étant capable de solubiliser des composés comme un solvant. La température et la pression critiques du CO₂, correspondant aux limites

²⁶ Molécule dipolaire : Molécule dont les centres de gravité des charges positives et des charges négatives ne coïncident pas, et qui est ainsi assimilable à un dipôle électrique.

²⁷ Rotation dipolaire : Rotation des dipôles sous l'effet de l'onde électromagnétique. Les micro-ondes oscillant à une fréquence très élevée, les rotations dipolaires induites sont rapides et causent des collisions entre les molécules.

²⁸ Conduction ionique : Phénomène de migration des ions induit par les micro-ondes.

permettant d'atteindre l'état supercritiques, sont faibles (31°C et 74 bars) et peuvent être atteintes en consommant peu d'énergie. Il est très efficace pour extraire les composés les plus apolaires, mais peut aussi être utilisé sur des composés plus polaires en ajoutant un co-solvant afin d'augmenter sa polarité (76).

Dans le contexte écologique actuel, il est nécessaire de développer des méthodes plus soucieuses de l'environnement et de la santé. L'extraction verte est une branche récente de la chimie verte qui repose sur 6 principes (fig. 10). Elle vise à favoriser l'utilisation de ressources végétales renouvelables et de solvants alternatifs (généralement bio-sourcés, non toxiques et non polluants). Elle promeut les techniques d'extractions alternatives qui permettent d'économiser l'énergie, le temps et le solvant consommé.

Principe 1 : favoriser l'innovation par la sélection variétale et l'utilisation de ressources végétales renouvelables

Principe 2 : privilégier les solvants alternatifs et principalement ceux issus des agro-ressources

Principe 3 : réduire la consommation énergétique par l'assistance des technologies innovantes et favoriser la récupération d'énergie.

Principe 4 : favoriser la création de coproduits au lieu de déchets pour intégrer la voie de la bio- ou agro-raffinerie

Principe 5 : réduire les opérations unitaires grâce à l'innovation technologique et favoriser les procédés sûrs, robustes et contrôlés.

Principe 6 : privilégier un produit non dénaturé, biodégradable, sans contaminants et surtout porteur de valeurs : « éco-extrait ».

Figure 10 : *Principes de la chimie verte tels que définis par Chemat, Vian et Cravotto en 2012* (80).

Elle vise à diminuer la production de déchets et à réutiliser les co-produits de production, le tout en diminuant le nombre d'étapes et en favorisant des procédés sûrs, efficaces et robustes afin d'obtenir des extraits biodégradables, non dénaturés et sans contaminants (80). Les méthodes innovantes décrites précédemment sont considérées comme vertes lorsqu'elles sont utilisées conjointement avec des solvants verts (80). Parmi ces solvants on retrouve l'eau, les solvants bio-sourcés (éthanol, huiles végétale, glycérol etc.), le CO₂ supercritique, les

liquides ioniques²⁹ et les solvants eutectiques profonds naturels³⁰ (NaDES) voire l'extraction sans solvants, rendue possible par les micro-ondes (80).

FRACTIONNEMENT OU ISOLEMENT

Le fractionnement d'un extrait permet de le séparer en plusieurs fractions moins complexes afin de les analyser une à une. Cela permet de diminuer le nombre de molécules présentes dans l'extrait et donc d'en augmenter la concentration. Le fractionnement diminue le risque de ne pas détecter une molécule potentiellement active et limite les risques de synergie ou d'inhibition d'activité entre les composés (82). De plus, pour pouvoir identifier complètement une molécule ou pour certaines valorisations (notamment en thérapeutique) il est nécessaire d'isoler le composé d'intérêt. Le fractionnement ou l'isolement d'un composé peut se révéler complexe car les extraits végétaux sont souvent très riches et peuvent contenir des centaines de molécules parfois très proches structuralement, ce qui les rend difficiles à séparer.

Parmi les principales méthodes de fractionnement, on retrouve l'extraction liquide-liquide (LLE), l'extraction en phase solide (SPE), la chromatographie sur couche mince (CCM) préparative, l'HPLC préparative et la chromatographie de partage centrifuge (CPC). L'extraction liquide-liquide permet de séparer un extrait en fonction de sa solubilité dans deux solvants non miscibles entre eux (83). L'extraction en phase solide consiste à charger l'extrait sur une phase stationnaire solide qui va retenir certains composés de façon réversible. Le passage d'un solvant dans la phase stationnaire permet ensuite d'éluer sélectivement la ou les fractions d'intérêt (84). En CCM préparative, l'extrait est chargé sur une phase stationnaire solide, généralement de la silice couplée à des groupements qui augmentent la sélectivité de la phase. Une phase mobile liquide, l'éluant, traverse ensuite la phase stationnaire et décroche sur son passage les composés en fonction de leur affinité relative aux deux phases (84). En HPLC préparative, la phase stationnaire est à l'intérieur d'une colonne à travers laquelle l'éluant est pompé. Les composés les plus affins avec la phase mobile seront élués hors de la

²⁹ Liquide ionique : Mélange d'un cation organique et d'un anion organique ou inorganique dont la température de fusion est inférieure à 100°C. Les liquides ioniques sont versatiles et non-inflammables, mais généralement non biodégradables (81).

³⁰ Solvant eutectique profond naturel (NaDES) : Mélange de deux produits naturels dont la température de fusion est plus faible que celle des deux produits purs. Il s'agit généralement d'un accepteur (glucose par exemple) et d'un donneur (acide lactique par exemple) de liaison hydrogène. Les NaDES sont biodégradables, versatiles et permettent de solubiliser des molécules peu solubles dans les solvants classiques. C'est un produit biomimétique considéré comme le solvant utilisé par les cellules du vivant pour solubiliser les composés insolubles dans l'eau et les lipides (81).

colonne plus rapidement que les composés plus affins avec la phase stationnaire (84). Par exemple, si la phase stationnaire est apolaire et la phase mobile polaire, les composés vont être élués du plus polaire au plus apolaire. Les différentes fractions de l'extrait sont récupérées dans des tubes en sortie de colonne. En CCM préparative, la phase stationnaire est déposée en fine couche sur une plaque de verre. Celle-ci est ensuite déposée dans une cuve contenant l'éluant, qui va monter sur la plaque par capillarité. Les composés ayant une affinité plus élevée avec la phase stationnaire resteront sur la ligne de dépôt, tandis que les composés plus affins avec la phase mobile vont suivre celle-ci jusqu'au front de solvant (la hauteur maximale atteinte par le solvant sur la plaque). Une fois les composés séparés, la plaque va être grattée pour récupérer la silice contenant les molécules d'intérêt (84).

La synergie ou les effets d'inhibitions entre les molécules font partie des difficultés du fractionnement lorsqu'il a pour but de découvrir des composés bioactifs. Il peut arriver qu'un extrait actif ne donne pas de fractions suffisamment actives, ou que l'activité soit portée seulement par une molécule déjà identifiée (85). La déréplication et le fractionnement bio-guidé peuvent être utilisés conjointement ou séparément pour accélérer le processus et éviter cette situation (86). Le fractionnement bio-guidé, consiste à tester l'activité des fractions d'un extrait et à ne poursuivre le fractionnement et l'isolement que sur les fractions les plus actives (86). Il permet d'éviter l'isolement de composés inactifs. L'objectif de la déréplication est d'identifier rapidement dans l'extrait les composés déjà connus. Dans le cadre du fractionnement, cela permet de ne pas perdre de temps à isoler, tester et caractériser des molécules déjà connues (47,85). Elle permet aussi de repérer les molécules qui risquent de donner des faux positifs lors des tests d'activité, appelées PAINS en anglais pour *Pan-Assay Interference Compounds* (82). Pour cela, la déréplication s'appuie sur des techniques analytiques, généralement la spectrométrie de masse ou la RMN couplées à des méthodes bioinformatiques et à l'utilisation de bibliothèques *in silico* (47,85,86).

SEPARATION ET ANALYSE

Un extrait de plante peut donc contenir plusieurs centaines de produits naturels aux structures généralement complexes et a des concentrations parfois très faibles. Les méthodes décrites précédemment d'extraction, de fractionnement et d'isolement peuvent faciliter l'étape d'analyse en ciblant les composés d'intérêt et en diminuant voire en éliminant les autres. Cependant, pour pouvoir détecter et identifier correctement ces composés, même les

plus minoritaires, les méthodes d'analyses doivent avoir une sensibilité, une résolution et une précision élevée (35).

Actuellement, il n'existe aucun détecteur universel permettant l'identification certaine de tous les composés. Il est donc nécessaire de combiner différentes méthodes complémentaires. L'exploration d'un extrait ou d'une fraction se fait généralement via des détecteurs couplés à de la chromatographie afin d'analyser simultanément chaque composé. Il existe plusieurs types de chromatographie, chacune étant adaptée à différents types d'extraits ou d'application (35).

Comme décrit précédemment, la chromatographie permet la séparation d'un composé en fonction de son affinité avec une phase mobile et une phase stationnaire. La nature de ces phases varie en fonction du type de chromatographie et des composés ciblés. De manière générale, la chromatographie en phase gazeuse (GC) est utilisée pour les composés volatils. La phase mobile est un gaz inerte et la phase stationnaire est un polymère qui remplit ou recouvre les parois d'une longue colonne de plusieurs mètres (35). La chromatographie liquide (LC) est utilisée pour les composés non volatils (66). Actuellement, l'(U)HPLC (chromatographie liquide (ultra) haute performance) est la méthode la plus utilisée car elle est la plus versatile (66). La phase stationnaire est placée dans une colonne de quelques centimètres de long. La plus utilisée est la phase inverse, c'est-à-dire constituée de silice couplée à des groupements alkyles apolaires (généralement C18) (35,66,82). Cependant, il existe d'autres méthodes comme la chromatographie à interactions hydrophiles (HILIC), qui, contrairement à la phase inverse, permet de séparer les composés les plus polaires (82). La chromatographie en phase supercritique (SFC), qui utilise des fluides supercritiques (généralement du CO₂) comme phase mobile est aussi de plus en plus utilisée. En effet, elle est plus éco-responsable grâce à l'économie d'énergie et de solvants qu'elle permet et peut séparer efficacement les composés les plus apolaires (82). Cependant, la SFC peut aussi être utilisée sur des composés moyennement apolaires en ajoutant un co-solvant dans la phase mobile pour la rendre plus polaire. La chromatographie sur couche mince (CCM ou TLC en anglais) a été en grande partie remplacée par ces méthodes. Cependant, l'automatisation et l'amélioration des performances de la CCM dans les appareillages de chromatographie sur couche mince haute performance (HPTLC) a évité à la méthode de devenir obsolète. L'HPTLC est utilisées pour caractériser rapidement et à faible coût la composition d'un extrait de

plante. Elle a l'avantage d'être simple, flexible et versatile (66). D'autres techniques séparatives existent, généralement pour des besoins plus spécifiques, mais elles ne seront pas développées ici.

Les trois détecteurs les plus souvent couplés à ces méthodes séparatives sont le spectromètre UV, le détecteur à diffusion de lumière par évaporation (DEDL) et la spectrométrie de masse. La spectrophotométrie UV-visible permet de détecter des composés qui absorbent la lumière dans le domaine de l'ultraviolet (UV) ou du visible grâce à la présence d'un ou plusieurs groupements chromophores (66). Le DEDL est semi universel. Il est utile pour détecter les composés non-chromophores et il a l'avantage d'être quantitatif, c'est-à-dire que l'aire des pics obtenus est proportionnelle à la quantité de composé présent. Ce n'est pas le cas du détecteur UV-visible, dont l'aire des pics dépend à la fois de la concentration de la molécule et de son absorbance. Le DEDL permet ainsi de connaître rapidement les composés majoritaires d'un extrait (66). Il est cependant peu sensible et ne permet pas la détection des composés les plus minoritaires. La spectrométrie de masse peut détecter toutes les molécules ionisables et communique une information sur leur masse moléculaire, voire sur leur masse exacte, permettant de remonter à leur formule brute.

La spectrophotométrie UV-visible et la spectrométrie de masse, ainsi que d'autres techniques analytiques peuvent être utilisées sans couplage à une méthode séparative, ce qui est notamment nécessaire pour l'identification complète d'un nouveau composé. Il existe 4 stades d'identification d'une molécule allant du stade 4 : inconnue, au stade 1 : identification confirmée par comparaison à un standard (87). Pour atteindre le stade 1, plusieurs méthodes d'analyse complémentaires doivent être utilisées. Il s'agit généralement de la RMN, la spectrométrie de masse, la spectrométrie d'absorption UV-visible, la spectroscopie IR à transformée de Fourier (FTIR), et/ou de la cristallographie aux rayons X (88).

La métabolomique est un outil récent, datant du début des années 2000, défini comme « l'étude complète et quantitative de l'ensemble de tous les métabolites d'un système biologique » (89). La spectrométrie de masse et la RMN sont utilisées en métabolomique, parfois de façon complémentaire (68). La RMN est moins sensible que la spectrométrie de masse. Elle ne permet d'identifier que quelques dizaines de composés dans un extrait brut, là où la spectrométrie de masse peut en détecter plus de 1000 (82). Cependant, la RMN permet d'observer la quantité relative de ces composés (82). Utilisée sur une molécule purifiée, elle

est aussi la seule méthode à ce jour qui permet de confirmer la structure 3D d'une molécule (82). A la suite de l'analyse, des logiciels d'exploration des données (*data-mining*) sont utilisés afin d'identifier les dizaines voire les centaines de molécules détectées (82). Des méthodes chimiométriques associées à des banques de données libres d'accès permettent à ces logiciels de proposer une identification des composés (82).

TESTS D'ACTIVITE BIOLOGIQUE

Les collections d'extraits et de produits naturels, respectivement des extractothèques et des chimiothèques permettent de réaliser des criblages à haut débit afin d'accélérer la découverte de molécules bioactives. La plus ancienne et la plus célèbre des extractothèques a été débutée en 1986 par le National Cancer Institute aux Etats-Unis (82). Elle contient aujourd'hui des extraits polaires et apolaires de plus de 80 000 plantes, mais aussi de dizaines de milliers d'organismes marins et de micro-organismes (90). En 2019, le NCI a développé en parallèle une librairie d'extraits fractionnés qui contient en 2023 environ 500 000 extraits (91). De nombreux laboratoires ont créé des librairies similaires, utilisant des méthodes d'extractions soit aussi exhaustives que possible, soit plus spécifiques de certaines familles moléculaires.

En parallèle des tests d'activité, il est nécessaire de réaliser des tests de toxicité et, en thérapeutique, des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Ces travaux permettent de vérifier qu'une molécule active est valorisable. Ils permettent un premier tri dans les molécules étudiées en fixant des critères d'acceptabilité ou en réalisant des tests *in vitro* (92).

Il existe de nombreux tests permettant de déterminer l'activité biologique d'un composé. Certains tests sont réalisés *in vitro*, et permettent de réaliser des criblages rapides. Cependant, ces tests ne peuvent pas reproduire le contexte d'un organisme vivant complexe et ainsi ne reflètent pas toujours l'activité réelle dans le corps humain. On retrouve dans cette catégorie des tests chimiques, comme la détermination de l'activité antioxydante, des tests sur des micro-organismes pour la mesure de l'activité antifongique ou antibactérienne par exemple et des tests de liaison ou d'inhibition à une cible, notamment, une enzyme ou un récepteur (93).

Les tests réalisés *ex vivo* sur des lignées cellulaires ou des explants d'organes permettent de se rapprocher de ce qu'il se passe dans l'organisme. On y retrouve notamment les tests de cytotoxicité utilisés pour rechercher des composés anticancéreux (93).

Enfin, les tests *in vivo* sont réalisés directement sur des organismes vivants. Pour des raisons éthiques et économiques, cette étape n'est réalisée que lorsqu'il n'y a pas d'alternatives possibles ou sur les molécules en fin de développement. Ils permettent notamment d'étudier l'impact de la molécule sur l'organisme entier (pharmacodynamique) à la recherche d'effets secondaires, ainsi que son devenir dans l'organisme (pharmacocinétique) (92).

Il est aussi possible de réaliser des criblages à haut débit *in silico*. Pour cela, une chimiothèque virtuelle de produits naturels ou de leurs fragments est utilisée. Le logiciel va mesurer la capacité de liaison de chaque molécule à la cible thérapeutique modélisée en 3D (94). Cette méthode permet un gain de temps et d'argent considérable, puisque seules les molécules potentiellement actives seront ensuite testées au laboratoire (94).

LA PLACE DES PLANTES MEDICINALES EN FRANCE

Aujourd'hui encore, les plantes médicinales sont beaucoup utilisées pour un objectif de santé. Ce chapitre permettra de rappeler le cadre juridique dans lequel s'inscrivent ces usages. En effet, les plantes médicinales font partie, sauf exceptions, du monopole pharmaceutique et les allégations de santé des produits hors médicaments sont strictement encadrés pour éviter les débordements et assurer la sécurité des consommateurs. Ensuite, la filière de production française de plantes médicinales sera décrite avant de parler des différentes formes sous lesquelles elles sont utilisées de nos jours. On retrouve des principes actifs purs issus du monde végétal dans les médicaments allopathiques et des extraits de plantes dans les médicaments de phytothérapie, mais il existe aussi de nombreuses autres formes utilisées dans les médecines dites douces ou même en dehors des pharmacies et parapharmacies. En effet, les plantes peuvent être vendues séchées, ou sous la forme de tisanes, ou bien transformées sous la forme d'extraits, d'huiles essentielles ou de teintures mères dans les produits d'aromathérapie, de gemmothérapie, d'homéopathie voire dans des compléments alimentaires ou des produits cosmétiques. Tous ces usages non thérapeutiques ont, pour le consommateur, un même objectif de maintien de la santé et peuvent être des alliés du médecin et du pharmacien dans certaines situations ne nécessitant pas de médicaments.

Leur encadrement juridique

LE MONOPOLE PHARMACEUTIQUE

Le monopole pharmaceutique est encadré par l'article L. 4211-1 du code de la santé publique. Il définit les actions réservées au pharmacien. Etant soumises au monopole pharmaceutique, les plantes médicinales ne peuvent être vendues qu'à l'officine sauf exceptions citées dans l'article D. 4211-11 du code de la santé publique (95,96). Le monopole concerne aussi les médicaments à base de plantes, ainsi que 15 huiles essentielles considérées comme ayant un rapport bénéfice/risque négatif et qui ne sont donc pas accessibles au public d'après l'article Article D. 4211-13 du code de la santé publique (96–99).

LES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTE

Un médicament à base de plante est défini par l'article L. 5121-1 16° du code de la santé publique comme « tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes » (100). Il peut s'agir d'une

spécialité pharmaceutique, d'une préparation magistrale ou officinale, ou d'une drogue végétale (98).

Les plantes médicinales sont définies par l'ANSM comme des plantes dont « au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses » (101). Ces plantes sont consignées dans les listes A et B de la pharmacopée française, correspondant respectivement à la liste des plantes médicinales utilisées traditionnellement et la liste des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu (102,103).

Les médicaments à base de plante sont soumis au même régime que les autres médicaments et nécessitent une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'ANSM. Celle-ci peut être simplifiée sur la base d'un usage bien établi, c'est-à-dire un usage médical datant d'au moins 10 ans en France dans la Communauté européenne ou dans l'Espace économique européen et présentant une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité (104). Les médicaments traditionnels à base de plantes font exception, selon des critères décrits dans l'article L. 5121-14-1 et nécessitent seulement un enregistrement auprès de l'ANSM (105). Pour bénéficier de cet enregistrement simplifié, la durée d'usage traditionnelle doit être écoulée. Cette durée est fixée à 30 ans dont au moins 15 ans dans un état membre de la communauté européenne d'après la directive 2004/24/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 et l'article R. 5121-107-3 du code de la santé publique (105–107). L'usage médical doit être établi par des éléments bibliographiques ou des rapports d'experts précédant la demande (106). Un comité d'experts scientifiques européens, le *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC), a été mis en place pour faciliter et harmoniser les enregistrements et AMM des médicaments à base de plantes au sein de la communauté européenne. Il a ainsi pour rôle d'éditer des monographies communautaires des plantes médicinales et la liste communautaire de préparations ou de substances à base de plantes (108).

Les préparations officinales et magistrales sont définies dans l'article L. 5121-1 du code de la santé publique. Les préparations officinales sont des médicaments « préparés en pharmacie, inscrits à la pharmacopée ou au formulaire national et destinés à être dispensés directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie » (100). Les préparations magistrales sont réalisées pour un patient spécifique sur prescription médicale (100). Elles peuvent contenir

des plantes médicinales, des extraits végétaux ou des huiles essentielles (98). Les mélanges de plantes pour tisanes sont des préparations à base de plante définies par la monographie « Mélanges pour tisanes pour préparations officinales » de la pharmacopée française (109). Leur préparation est réservée au pharmacien et répond à des critères stricts. Les mélanges pour tisanes doivent contenir au maximum 10 drogues végétales, dont maximum 5 considérées comme substances actives. Les plantes pouvant être utilisées comme substance actives, pour améliorer le goût ou pour améliorer l'aspect sont citées dans la monographie, ainsi que les mélanges traditionnellement utilisés (109).

LES MEDICAMENTS HOMEOPATHIQUES

Un médicament homéopathique est défini comme « tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de l'Union européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes » dans l'article L. 5121-1 du code de la santé publique (100). Les souches végétales pouvant être utilisée en homéopathie sont définie par les pharmacopées française et européenne. La monographie 1038 de la pharmacopée européenne décrit la méthode de préparation des médicaments homéopathiques. Les souches végétales sont généralement utilisées sous forme de teintures mères dont la préparation est décrite dans la monographie 2045 de la pharmacopée européenne (110).

Il existe deux types de médicaments homéopathiques : les médicaments homéopathiques à nom commun et les spécialité homéopathiques ou médicaments homéopathiques à nom de marque. Dans le premier cas, il s'agit de médicaments se présentant sous la forme de granules à prises multiples ou de globules à prise unique, vendus sous leur dénomination latine accompagnée de leur degré de dilution. Ils ont la particularité de ne pas posséder d'indication thérapeutique, de notice ou de posologie car une souche peut être utilisée pour traiter divers symptômes. C'est le professionnel de santé qui déterminera la souche et la posologie à utiliser en fonction du patient et de ses symptômes.

Parmi les médicaments à nom commun, on retrouve les souches à nom commun, c'est-à-dire contenant une souche unique, les formules de prescription courante, qui sont des associations standardisées de souches à une dilution donnée et enfin les préparations magistrales

homéopathiques. Ces dernières sont préparées à l'officine sur prescription médicale en l'absence d'une spécialité mise sur le marché et peuvent être composées d'une ou plusieurs souches. Les spécialités homéopathiques sont commercialisées par les laboratoires sous un nom de marque avec une indication, une notice et une posologie (111).

La mise sur le marché de médicaments homéopathiques est simplifiée en raison de leur dilution. Les médicaments homéopathiques qui entrent dans les conditions définies à l'article L. 5121-13 du code de la santé publique nécessitent un enregistrement auprès de l'ANSM (111). Ces conditions sont « (1°) Administration par voie orale ou externe (2°) Absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquetage ou dans toute information relative au médicament, (3°) Degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament ; en particulier, le médicament ne peut contenir ni plus d'une partie par 10 000 de la teinture mère, ni plus d'un centième de la plus petite dose utilisée éventuellement en allopathie » (112). La plupart des médicaments homéopathiques à nom commun correspondent à ces critères.

Les spécialités homéopathiques doivent recevoir une autorisation de mise sur le marché (98,111). Le dossier d'AMM peut être allégé des essais cliniques et précliniques s'il est possible de « démontrer par référence détaillée à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique pratiquée en France que l'usage homéopathique du médicament ou des souches homéopathiques le composant est bien établi et présente toutes garanties d'innocuité. » d'après l'article R5121-28 du code de la santé publique (111,113,114).

Les médicaments homéopathiques sont disponibles en vente libre en pharmacie et ne nécessitent pas d'ordonnance. Ils ne sont plus remboursés par la sécurité sociale depuis le 1^{er} janvier 2021 à la suite d'un rapport d'expertise rendue par la Haute Autorité de Santé (HAS) le 26 juin 2019. Ils sont toutefois soumis à la pharmacovigilance, comme tous les autres médicaments (111).

LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES

Le décret 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires qui transpose la directive européenne 2002/46/CE définit les compléments alimentaires comme 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 » (115). Ils peuvent contenir des nutriments (vitamines et

minéraux), des substances à but nutritionnel ou physiologique ou des plantes ou parties de plantes.

Les compléments alimentaires ne peuvent contenir que des plantes traditionnellement considérées comme alimentaires. Une liste des plantes autorisée est détaillée dans l'arrêté du 24 juin 2014 (115,116). Certaines de ces plantes sont des plantes médicinales libérées du monopole pharmaceutique par le décret 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 (95,117). En effet, la pharmacopée contient plusieurs plantes alimentaires qui ne font pas partie du monopole pharmaceutique comme l'ail ou le gingembre (116,117).

Le complément alimentaire est une denrée alimentaire et non un médicament. Il ne peut donc pas revendiquer d'activité thérapeutique. Les allégations nutritionnelles ou de santé sont autorisées, mais strictement encadrées par le règlement (CE) 1924/2006 mis en œuvre en France par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) (118).

Les articles 13 et 14 du règlement (CE) 1924/2006 mentionnent 3 types d'allégations de santé. Les premières sont les allégations dite fonctionnelles ou génériques qui peuvent décrire le rôle des ingrédients « dans la croissance, dans le développement et dans les fonctions de l'organisme ; ou les fonctions psychologiques et comportementales; ou l'amaigrissement, le contrôle du poids, la réduction de la sensation de faim, l'accentuation de la sensation de satiété ou la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire » (118,119). Les deux autres types sont les allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie et les allégations se rapportant au développement et à la santé infantile (118).

Dans tous les cas, ces allégations doivent pouvoir être comprises par le consommateur moyen et reposer sur des preuves scientifiques généralement admises. De plus, il est interdit de sous-entendre que la non-consommation du complément pourrait entraîner des conséquences délétères sur la santé ou de faire mention du rythme ou de l'importance d'une perte de poids. Enfin, une allégation de santé ne peut faire référence à la prévention ou au traitement d'une maladie (118,119).

La liste des allégations fonctionnelles autorisées pour chaque ingrédient est précisée dans le règlement (UE) 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 (120). Les autres types d'allégation de santé ou pour une allégation fonctionnelle ne figurant pas sur la liste (pour un nouvel ingrédient par exemple) nécessitent une autorisation. La demande d'autorisation émise par le fabricant est transmise par l'intermédiaire de la DGCCRF à la Commission européenne qui statue en fonction de l'avis donné par l'Agence Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA pour European Food Safety Authority) (118,119) .

LES PRODUITS COSMETIQUES

Un produit cosmétique est défini comme « toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. » dans l'article L. 5131-1 du code de la santé publique (121). Les réglementations en vigueur sur les produits cosmétiques sont issues du Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, adapté au niveau national dans le code de la santé publique par les dispositions de la loi n° 2014-201 du 24 février 2014, article 3 (122,123). La mise sur le marché d'un produit cosmétique s'effectue sans autorisation préalable, sous la responsabilité du fabricant ou de son représentant, déclaré à l'ANSM. Il est cependant nécessaire de tenir à la disposition des autorités un dossier comprenant notamment une évaluation de la sécurité pour la santé humaine. La surveillance des marchés cosmétiques incombe à l'ANSM et à la DGCCRF (124).

Il n'existe pas de réglementation particulière pour les produits cosmétiques à base de plantes. Tous les produits cosmétiques répondent à une réglementation européenne commune d'après la réglementation REACH (*Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals*) correspondant au Règlement (CE) n° 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) (125).

Le Règlement (CE) n°1223/2009 établit la liste des ingrédients interdits (Annexe II) ou autorisés (Annexes III à VI). L'Annexe III concerne les ingrédients autorisés, mais soumis à des restrictions, notamment de concentration et à l'ajout de libellés obligatoires. Les annexes suivantes concernent respectivement les colorants, les conservateurs et les filtres ultraviolets

autorisés. La base de données officielle Cosing (*cosmetic ingredients and substances*) fait l'inventaire de tous les ingrédients et substances autorisés dans les produits cosmétiques européens suite à la décision de la Commission du 9 février 2006 modifiant la décision 96/335/CE portant établissement d'un inventaire et d'une nomenclature commune des ingrédients employés dans les produits cosmétiques (126).

Les allégations des produits cosmétiques doivent correspondre aux critères communs établis dans le Règlement (UE) n° 655/2013 de la commission du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées (127). Ainsi les allégations doivent être en conformité avec la législation, être basées sur des éléments probants et faire preuve de véracité, de sincérité et d'équité. De plus, elles doivent permettre au consommateur moyen de faire son choix en toute connaissance de cause et donc être « claires, précises, pertinentes et compréhensibles pour le public cible » (127).

Les allégations « naturel » et « d'origine naturelle » peuvent être utilisées sous certaines conditions pour les produits cosmétiques riches en ingrédients d'origine végétale. Ces allégations sont définies dans la norme française (NF) ISO n° 16128-1. Un ingrédient naturel est obligatoirement obtenu à partir de végétaux, animaux, micro-organismes ou minéraux, y compris par des méthodes mécaniques (broyage, séchage) ou par des méthodes de préparation traditionnelles. Un ingrédient est dit « dérivé de matériaux naturels » s'il a subi des transformations chimiques de faible ampleur. Un produit contenant plus de 95% d'ingrédients naturels peut être étiqueté naturel, tandis que l'allégation « d'origine naturelle » peut être utilisée si plus de 95% des ingrédients sont naturels ou dérivés de matériaux naturels ou de minéraux naturels. Si moins de 95% des ingrédients rentrent dans ces critères, il est possible d'ajouter l'allégation X% d'ingrédients naturels/d'origine naturelle. La méthode de calcul de ces indices de naturalité ou d'origine naturelle est donnée dans la NF

ISO n° 16128-2 L'allégation peut aussi figurer exclusivement au niveau de la liste d'ingrédients au moyen d'astérisques désignant les ingrédients naturels/d'origine naturelle (figure 11).

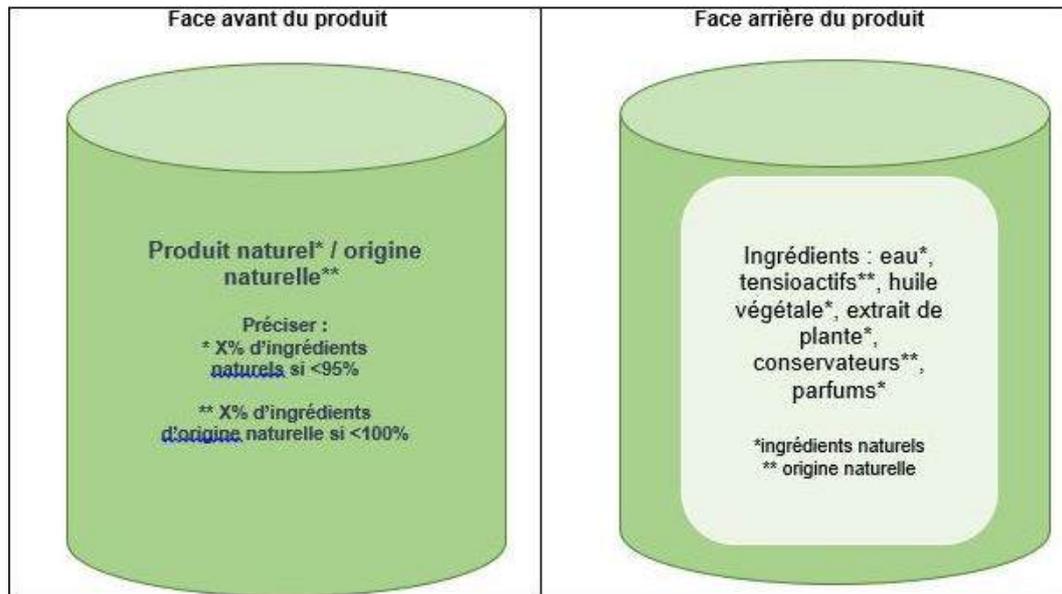


Figure 11 : Etiquetage autorisé pour les allégations « naturel » et « d'origine naturelle » d'un produit cosmétique d'après la norme ISO n°16128 (128).

Leurs usages des plantes médicinales dans le domaine de la santé
En France comme dans le reste du monde, les plantes médicinales sont aujourd'hui encore utilisées pour prévenir et lutter contre les maladies. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, 88% des pays membres utilisent les médecines traditionnelles et complémentaires en plus de l'allopathie. La médecine par les plantes est la deuxième plus utilisée après l'acupuncture (2).

En France, la phytothérapie est une branche de l'allothérapie « destinée à prévenir et traiter des troubles fonctionnels et (ou) des états pathologiques bénins par des plantes médicinales » d'après le dictionnaire de l'académie nationale de pharmacie (129). Les produits de phytothérapie sont donc des médicaments, réglementés comme tels. Mais le soin par les plantes ne se restreint pas aux médicaments. En effet, on retrouve les plantes médicinales dans l'homéopathie, l'aromathérapie, les compléments alimentaires et même en cosmétique. Aucune allégation thérapeutique ne peut être avancée pour certains de ces produits, pourtant, ils sont parfois utilisés pour traiter les maux du quotidien ou maintenir une bonne santé (130). Ces usages rendent floue la limite entre médicament et complément alimentaire ou cosmétique.

Dans cette partie, la place actuelle des plantes médicinales en France sera discutée. Leur production d'abord, par une filière agricole dédiée, et leurs usages ensuite dans différents domaines liés de près ou de loin à la santé. Les risques de ces usages par un public non averti seront aussi abordés.

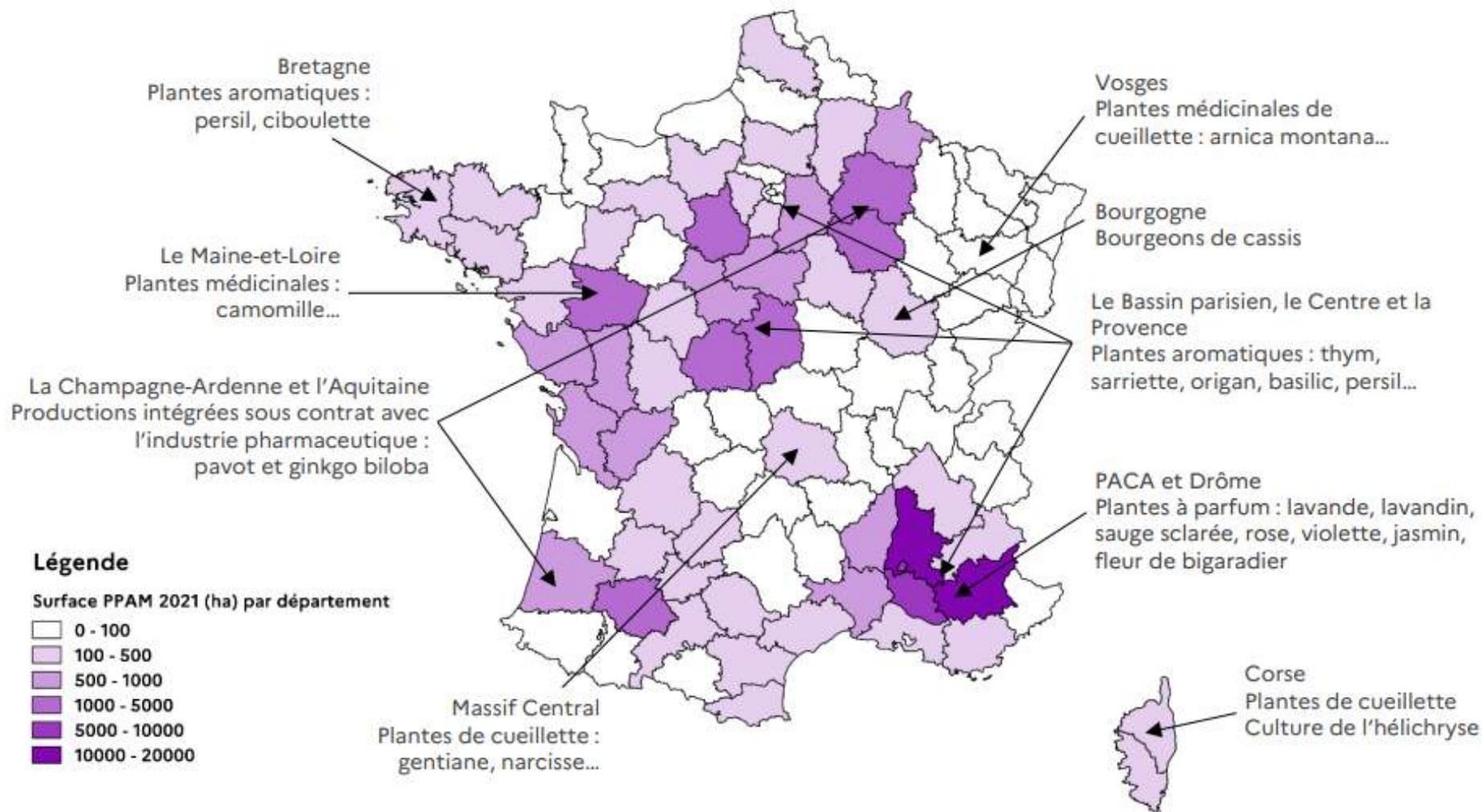
LA FILIERE PLANTES A PARFUM, AROMATIQUES ET MEDICINALES

En France, la culture et la cueillette de plantes médicinales entre dans le cadre de la filière agricole des Plantes à Parfum, Aromatiques et Médicinales (PPAM). La filière PPAM correspond seulement à 1% des surfaces agricoles françaises, mais elle est en constante croissance. Les surfaces cultivées ont ainsi augmenté de 77% entre 2010 et 2021 et de 32% entre 2017 et 2021. Pour le domaine spécifique des plantes médicinales, on observe cependant une tendance à la stabilisation voire une très légère baisse des surfaces cultivées (75).

En 2021, 6 527 exploitations agricoles ont déclaré la production de PPAM, soit une augmentation de 25% depuis 2017. Pour la plupart, il s'agit d'une culture de diversification des cultures céréalières, fourragères, légumières ou arboricoles. En effet 78% des exploitations consacrent moins de 20% de leur surface aux PPAM. C'est notamment le cas du pavot dans le nord de la France, généralement cultivé par des producteurs de pomme de terre ou de betterave (75). Les exploitations spécialisées dans les PPAM sont généralement des producteurs de plantes à parfums du sud-est de la France ou des petits producteurs (moins de 20 ha) de plantes médicinales (75).

Les plantes aromatiques, cultivées pour leur huile essentielle, représentent 56% de la surface de la filière, dont la moitié correspond à la culture de lavandes et lavandins. Ces cultures sont concentrées dans le sud-est de la France (Fig. 12). La France est le deuxième pays exportateur mondial d'huiles essentielles, principalement grâce à la production d'huiles essentielles de lavandes et de lavandins (75).

Les plantes médicinales comptent le plus grand nombre d'espèces parmi les PPAM avec plus de 150 espèces de plantes médicinales produites sur environ 20 000 ha. Elles représentent ainsi environ la moitié des espèces et un tiers de la surface de la filière (75).



Source : FranceAgriMer d'après les déclarations PAC 2021

Figure 12 : Répartition des surfaces PPAM en France métropolitaine en 2021 (75).

La culture des plantes médicinales s'est majoritairement développée dans le Maine et Loire, à l'exception du pavot et du *Ginkgo biloba* qui sont cultivés sous contrat avec l'industrie pharmaceutique en Champagne-Ardenne et en Aquitaine. La cueillette est principalement concentrée dans les zones montagneuses des Vosges, du Massif Central et des Alpes (fig. 12) (75).

Les plantes à parfum, aromatiques et médicinales sont valorisées aussi bien dans l'industrie alimentaire (épices, aromates) ou l'industrie cosmétique (parfums, ingrédients actifs) que dans différents secteurs pharmaceutiques ou parapharmaceutiques. L'aromathérapie, l'homéopathie, les compléments alimentaires, la cosmétique et l'allopathie utilisent ces plantes sous diverses formes et à différents degrés (fig. 13) (75).

En 2021, les PPAM représentaient sur le territoire français un chiffre d'affaires de 24 M€ pour 3,6 tonnes. Le chiffre d'affaires global subit une baisse depuis 2019 qui est liée à principalement à une évolution des prix puisqu'elle n'est pas parallèle à l'évolution de la production. En effet, si la production et le chiffre d'affaires de la culture conventionnelle sont en baisse, on remarque une augmentation de la production certifiée Bio, associée à une diminution du chiffre d'affaires. La cueillette, elle, représente 10% du chiffre d'affaires global de la filière, largement due à une augmentation de la production et du chiffre d'affaires provenant de la cueillette Bio et solidaire (75).

Parmi les plus de 300 espèces produites par la filière PPAM, une poignée est responsable de la majorité des tonnages et du chiffre d'affaires. En effet, 80% de la surface correspond à la production de 6 plantes (basilic, lavandin, persil, menthe douce, thym vulgaire, coriandre) et 80% du chiffre d'affaires est dû à 7 plantes (lavandin, lavande, cassissier, sauge sclarée, herbes de Provence, thym vulgaire, immortelle). Pour les plantes médicinales, c'est la sauge officinale qui est la plus produite (93 t en 2021), mais c'est la mélisse qui apporte la plus grande valeur de commercialisation avec 352 000 € en 2021 pour 29 t produite, contre 105 000 € pour la sauge officinale (75).

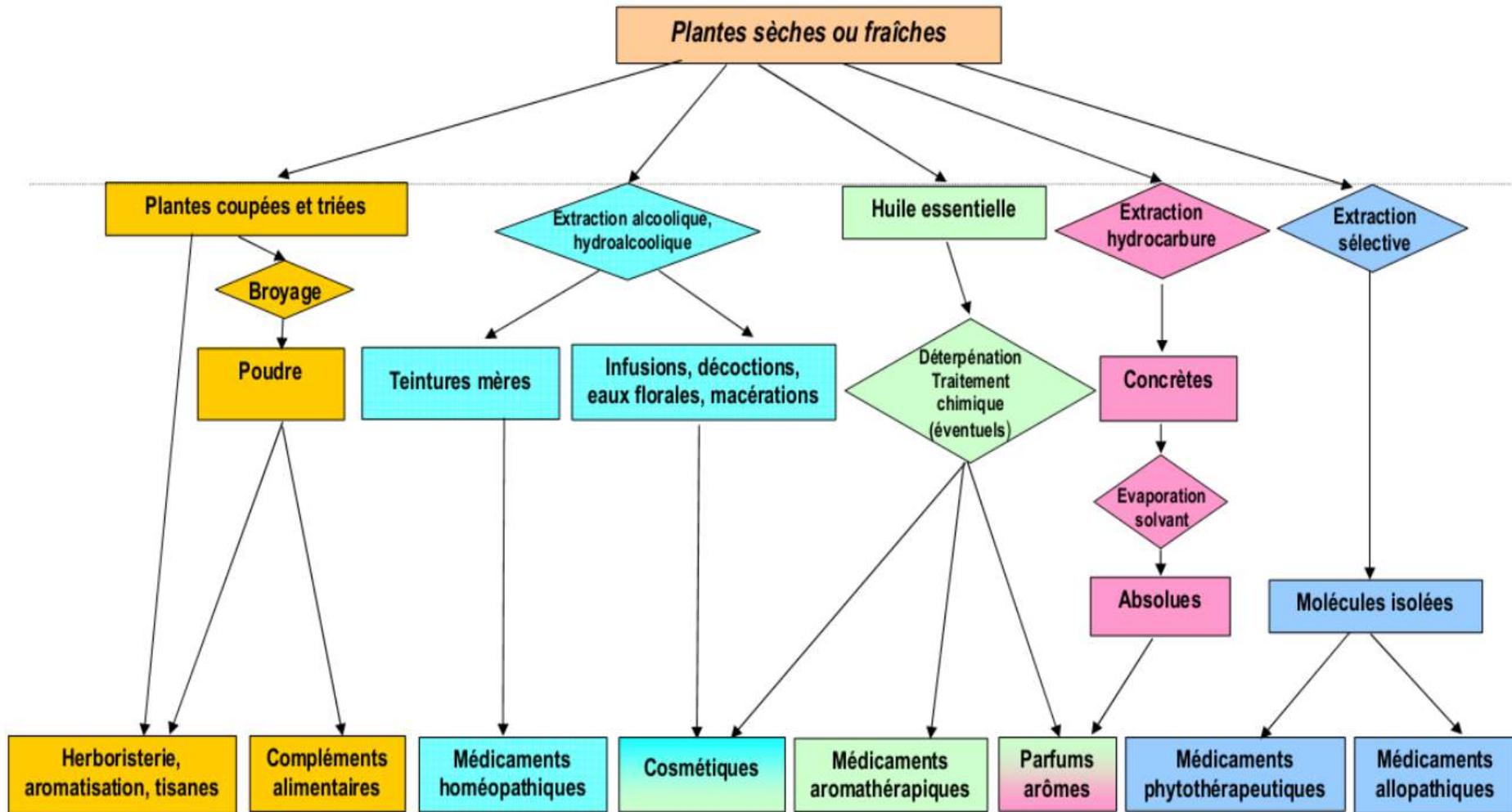


Figure 13 : Principales destinations des PPAM (75).

LES PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE NATURELLE

Les plantes sont présentes dans les médicaments sous la forme de principes actifs d'origine végétale dans le cadre de l'allopathie. Elles sont aussi présentes séchées ou sous forme d'extraits en phytothérapie.

De nombreux principes actifs d'origine végétale sont toujours utilisés de nos jours. Les anticancéreux de la classe ATC L01C alcaloïdes végétaux et autres produits naturels sont tous issus ou dérivés du monde végétal (131). On y retrouve notamment les vinca-alcaloïdes (fig. 14) issus de la pervenche de Madagascar (*Catharantus roseus* L.) (132), les dérivés de la podophyllotoxine (fig. 14) venant des podophylles (*Podophyllum* spp.) (133), et les taxanes (fig. 14), issus des ifs (*Taxus* spp.) (134). Les alcaloïdes sont des métabolites secondaires particulièrement utilisés en pharmacie. Si certains ont un potentiel anti-cancéreux, d'autres agissent sur le système nerveux central. C'est le cas de l'atropine (fig. 14), présente dans différentes *Solanaceae* et dont le nom vient de la belladone (*Atropa belladonna* L.) (135). L'atropine est utilisée pour ses activités anticholinergiques³¹ dans le traitement de bradycardies³² ou pour provoquer une mydriase³³ prolongée en ophtalmologie et comme antidote des anticholinestérasiques³⁴ et parasymphomimétiques³⁵ (131). La morphine (fig. 14), issue du pavot somnifère (*Papaver somniferum* L.), est un autre alcaloïde naturel agissant sur le système nerveux central(136). Elle est utilisée comme analgésique et est le chef de file des opioïdes (131). Enfin, les alcaloïdes et d'autres types de composés d'origine végétale sont utilisés historiquement comme antiparasitaires. On peut citer parmi les antipaludiques³⁶ (131) : la quinine (fig. 14), alcaloïde issu de l'écorce des quinquinas (*Cinchona* spp.) (137) et les dérivés de l'artémisinine (fig. 14), une lactone sesquiterpénique issue de l'armoise annuelle (*Artemisia annua* L.).

³¹ Anticholinergique : Substance s'opposant à la transmission cholinergique ou à l'action des médiateurs du système cholinergique, au niveau central ou en périphérie. Ils sont utilisés en anesthésie et dans le traitement du tétanos.

³² Bradycardie : Rythme cardiaque lent (inférieur à 60 battements par minute).

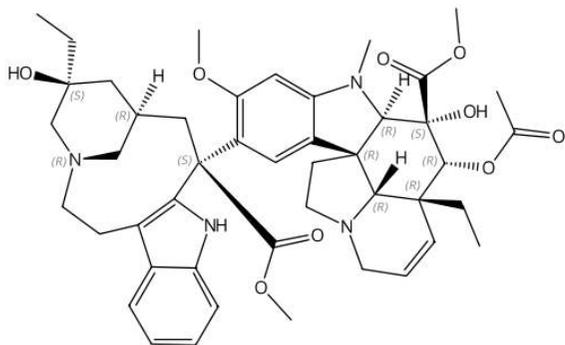
³³ Mydriase : Dilatation de la pupille.

³⁴ Anticholinestérasique : Inhibiteur des cholinestérases utilisé pour traiter l'Alzheimer et la myasthénie.

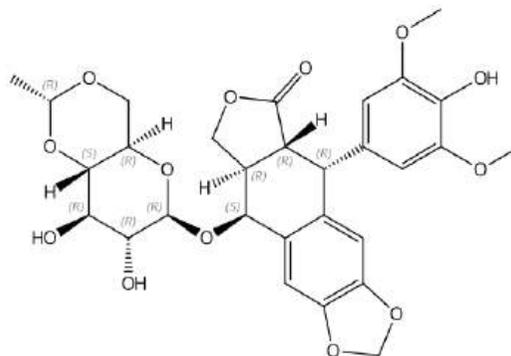
³⁵ Parasymphomimétique : Substance qui mime les effets de l'excitation du système nerveux parasymphomique (donc de l'acétylcholine) : bradycardie, vasodilatation périphérique, bronchoconstriction, myosis (contraction de la pupille), augmentation du péristaltisme intestinal et des sécrétions sudoripares, bronchiques et salivaires.

³⁶ Antipaludique : Médicament de prévention ou de traitement du paludisme, une maladie causée par les parasites du genre *Plasmodium*.

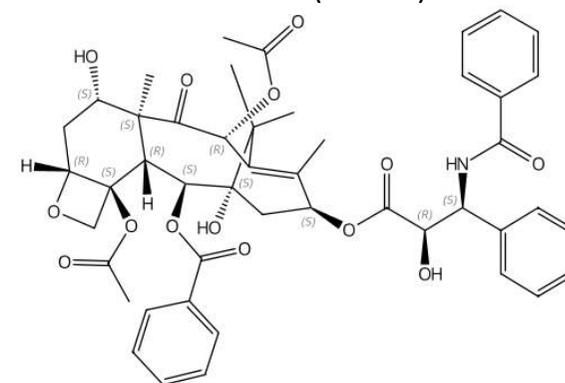
Vinblastine (vinca-alcaloïde)



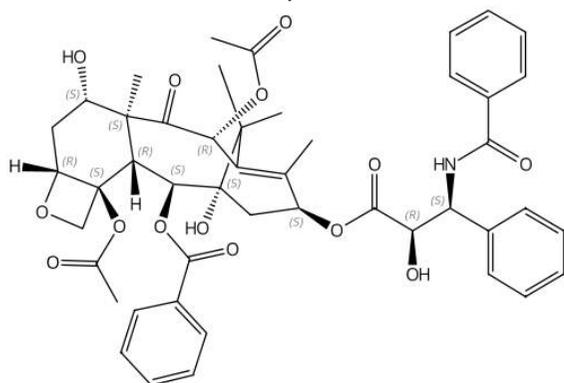
Etoposide (dérivé de la podophyllotoxine)



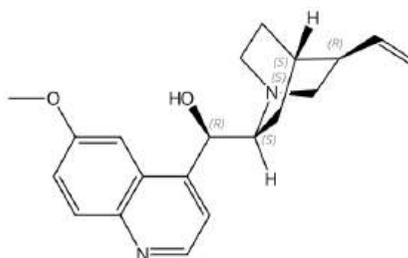
Paclitaxel (taxane)



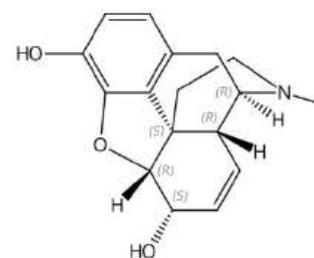
Atropine



Quinine



Morphine



Artémisinine

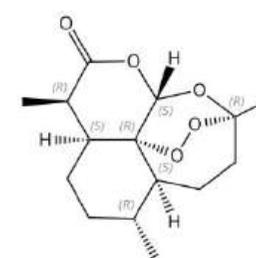


Figure 14 : Structures chimiques de quelques produits naturels utilisés comme principes actifs.

LA PHYTOTHERAPIE

L'utilisation directe des plantes médicinales et de leurs extraits existe encore aujourd'hui via la phytothérapie. Les médicaments de phytothérapie, ou médicaments à base de plantes utilisent les plantes ou leurs extraits comme principes actifs. Contrairement à d'autres produits à base de plantes commercialisés comme les fleurs de Bach, la gemmothérapie ou les compléments alimentaires, les médicaments de phytothérapie sont soumis à une autorisation de mise sur le marché ou à un enregistrement auprès de l'ANSM pour les médicaments traditionnels à base de plante (98).

Parmi ces médicaments, on retrouve plusieurs spécialités contenant du Millepertuis (*Hypericum perforatum* L.) indiqués dans le traitement d'épisodes dépressifs, du lierre grimpant (*Hedera helix* L.), utilisé comme expectorant ou encore de l'aubépine (*Crataegus* sp.) utilisée comme sédatif et sédatif cardiaque dans le cadre de troubles du sommeil légers ou de traitement de l'anxiété (131).

L'usage des plantes est souvent considéré comme une alternative plus saine et sans danger idéale pour la relaxation, la prévention des maladies et le traitement de certaines affections notamment digestives ou cutanées (138–140). Plusieurs études montrent que de plus en plus de patients se tournent vers les médecines traditionnelles en complément de leurs traitements classiques (138). Le marché mondial des médecines à base de plantes (incluant un large panel de produits pharmaceutiques et non pharmaceutiques, notamment les compléments alimentaires) augmente de 6% par an depuis plusieurs années (47).

Pourtant, l'automédication n'est pas sans risque pour le patient non averti. La richesse des extraits de plantes mène à des risques d'allergies, de photosensibilisation³⁷ ou d'interaction avec des troubles préexistants ou d'autres traitements. Le millepertuis en est un exemple puisque sa molécule active, l'hyperforine est un inducteur enzymatique des cytochromes P450 responsables de la métabolisation d'un grand nombre de médicaments. Par cette induction enzymatique, le millepertuis accélère le métabolisme et donc diminue l'efficacité de nombreux médicaments, dont les contraceptifs, les anticonvulsivants et les antivitamine K³⁸ par exemple. De plus, comme tout autre médicament, le millepertuis peut causer des effets

³⁷ Photosensibilisation : Augmentation de la sensibilité de la peau aux rayonnements ultraviolets pouvant mener à de graves brûlures en cas d'exposition au soleil.

³⁸ Antivitamines K : Médicaments anticoagulants.

indésirables et des allergies et notamment une photosensibilisation en cas de surdosage (131). Par ailleurs, le macérat huileux de millepertuis, efficace par exemple contre les brûlures, est également photosensibilisant et ne doit donc pas être utilisé avant exposition au soleil.

L'HOMÉOPATHIE

Les médicaments homéopathiques à base de plantes sont préparés généralement par dilution hahnemannienne d'une teinture mère. La teinture mère est obtenue par « macération, percolation, digestion, infusion, décoction, fermentation ou comme décrit dans les monographies spécifiques, en utilisant généralement de l'éthanol de titre approprié » d'après la monographie 2029 de la pharmacopée européenne (141).

La dilution hahnemannienne consiste à diluer une partie de la souche dans 9 parties de solvant (dilution décimale notée DH) ou dans 99 parties de solvant (dilution centésimale notée CH). La même dilution est ensuite appliquée à cette nouvelle solution pour donner la dilution à 2 DH ou 2 CH qui correspondent respectivement à une dilution au 1/100^e et à une dilution au 1/10 000^e. Cette dilution est poursuivie jusqu'à l'obtention du titre souhaité (111).

L'homéopathie a été fondée en 1796 par Samuel Hahnemann qui décrit le principe de similitude : « toute substance susceptible de déterminer chez l'homme sain certaines manifestations est susceptible, chez l'homme malade, de faire disparaître les manifestations analogues » (142). D'après lui, c'est la dilution qui permet à ce principe de fonctionner, d'où le second principe de l'homéopathie : l'infinitésimalité. Le troisième et dernier principe est celui de l'individualisation, c'est-à-dire la prise en compte de l'individu entier et non seulement de ses symptômes (111).

De nombreuses plantes sont utilisées en homéopathie. En raison du principe d'infinitésimalité, on retrouve des plantes toxiques comme la belladone (*Atropa belladonna* L.) ou la noix vomique issue du vomiquier (*Strychnos nux-vomica* L.) (131).

LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

Une étude est menée chaque année pour Synadiet (le syndicat national des compléments alimentaires) afin de suivre la consommation de compléments alimentaires des Français. L'étude de 2023 comprend les réponses de 1017 personnes représentatives de la population. Parmi eux, 59% ont déclaré avoir consommé des compléments alimentaires dans les 12 derniers mois (130). Ce chiffre correspond aux valeurs mondiales puisque ces dernières années entre 50 et 75% de la population globale consomme des compléments alimentaires,

dont environ la moitié de façon régulière (143). Les plantes correspondent à environ un quart des compléments alimentaires consommés. Les objectifs ciblés sont principalement liés au renforcement du système immunitaire, à la vitalité, la relaxation ou à l'amélioration du sommeil, ainsi qu'aux confort digestif, articulaire et respiratoire et à la beauté (75,130).

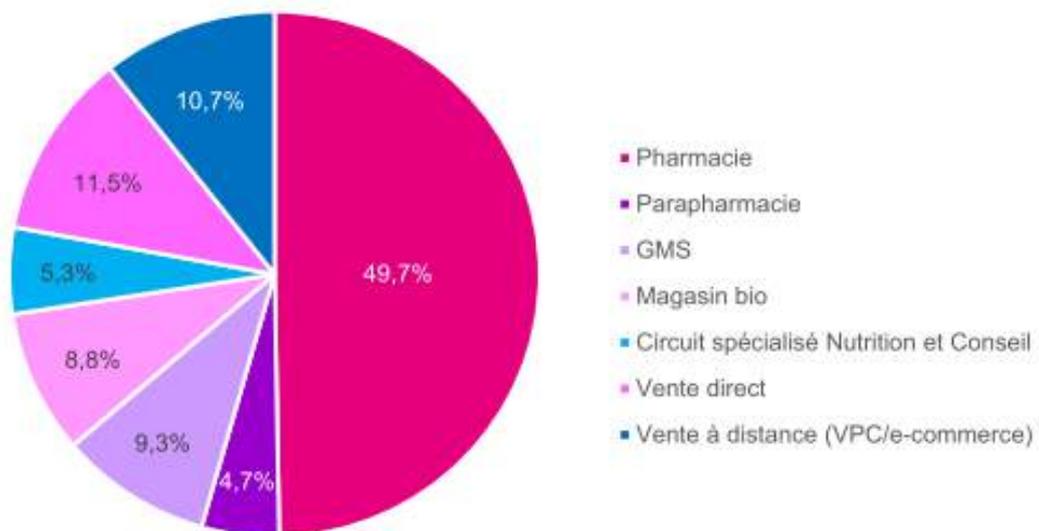
A la question « à quoi servent les compléments alimentaires », les réponses les plus données sont « à combler un déficit alimentaire » et « à se maintenir en bonne santé » (130). Ces deux réponses correspondent à la définition des compléments alimentaires, qui, pour rappel, sont des « denrées alimentaires 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 » (115). Cependant, les réponses suivantes montrent que de nombreuses personnes utilisent les compléments alimentaires comme appui voire comme remplacement des médicaments. En effet, environ 40% des consommateurs de compléments alimentaires déclarent qu'ils permettent de soigner les petits maux et inconforts du quotidien et la même proportion indique qu'ils permettent de limiter la consommation de médicaments. Une proportion plus restreinte (12%) pense qu'ils permettent de soigner toutes les maladies. Les réponses dans ces trois catégories sont en hausse par rapport à 2021 et 2022 (130). L'étude montre aussi que les compléments alimentaires sont perçus comme le deuxième moyen le plus crédible de prendre soin de sa santé, juste derrière les médicaments. Ils ont d'ailleurs le même niveau de crédibilité que les médicaments pour les consommateurs de compléments alimentaires (130).

De manière générale, la consommation de compléments alimentaires en Europe a augmenté ces dernières années, notamment à cause de la crise du coronavirus (75,143). Leur naturalité et leur facilité d'accès attire les personnes qui souhaitent prévenir la maladie ou traiter des maux du quotidien sans passer par une consultation chez le médecin (130,143). La confiance que le public porte aux produits à base de plantes et le fait que ces produits soient en vente libre donne une fausse impression de sécurité au grand public (143). En effet, les compléments alimentaires peuvent constituer un risque pour la santé en cas de surconsommation, d'adultération ou de contamination du produit (143–145).

La dose journalière recommandée, ainsi qu'un avertissement déconseillant de dépasser cette dose est obligatoire sur les étiquetages des compléments alimentaires (146). Cette dose permet de protéger le consommateur, mais elle permet aussi dans certains cas de faire la

distinction entre un médicament, qui aura un effet pharmacologique et un complément alimentaire, qui aura un effet physiologique (119). En effet, certaines plantes médicinales sont présentes à la fois sur le marché des compléments alimentaires et sur celui des médicaments à base de plante et il est important que le consommateur puisse faire la distinction entre les deux types de produits. De plus, certains produits utilisés en médecine douce sont considérés par la réglementation comme des compléments alimentaires et non comme des médicaments. Les fleurs de Bach et les macérats concentrés de gemmothérapie entrent dans cette catégorie. Cette limite floue entre compléments alimentaires et médicaments a été nommée nutraceutique. On parle aussi d'alicament en France. Cette zone floue ne bénéficie pas d'une réglementation particulière en Europe ou en France (119,145).

Comme en phytothérapie, il existe un véritable risque d'interactions avec les traitements médicamenteux ou des troubles préexistants, ainsi que des risques d'allergies ou autres effets indésirables. Plus de la moitié des achats de compléments alimentaires est réalisée en pharmacie ou parapharmacie (fig. 15), permettant au pharmacien d'aiguiller et de conseiller le consommateur afin de limiter ces risques(75,130).



Sources : Synadiet d'après IQVIA, Nielsen, ©Good. Bio Analytics, distributeurs, FEVAD, FVD et PROCOS

Figure 15 : Répartition des circuits de distribution des compléments alimentaires en 2021 (75).

L'AROMATHERAPIE

Parmi les autres produits à base de plantes on retrouve les huiles essentielles. On définit une huile essentielle comme un « produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une drogue végétale, botaniquement définie, par entraînement à la vapeur d'eau, par distillation sèche ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage. » d'après

la monographie 2098 de la pharmacopée européenne. Autrement dit, ce sont des substances volatiles odorantes utilisées en aromathérapie, mais aussi comme ingrédient de médicaments à base de plantes, de compléments alimentaires ou de cosmétiques (147). Elles sont considérées comme des préparations à base de plante par la législation française lorsqu'elles sont commercialisées telles quelles et la réglementation appliquée dépendra de leur usage lorsqu'elles sont utilisées comme ingrédients (98,147).

L'aromathérapie ou l'utilisation d'huiles essentielles à des fins thérapeutiques est une médecine complémentaire, parfois considérée comme une branche de la phytothérapie (129,148). Les 5 huiles essentielles les plus vendues en pharmacie sont, dans l'ordre décroissant du volume vendu, le *tea tree*, la lavande fine, le ravinstara, la menthe poivrée et la gaulthérie (75). L'huile essentielle de *tea tree* est issue de l'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia* [Maiden & Betche] Cheel). Elle a des propriétés antibactériennes et antifongiques (149). L'huile essentielle de lavande fine ou lavande vraie (*Lavandula angustifolia* Mill.) est utilisée pour son activité sédative, anxiolytique³⁹, spasmolytique⁴⁰ et antiseptique (150). L'huile essentielle de ravintsara provient du camphrier (*Cinnamomum camphora* [L.] J. Presl). Elle est antivirale, antibactérienne, anti-inflammatoire et immunostimulante (151). L'huile essentielle de menthe poivrée (*Mentha × piperita* L.) est stomachique⁴¹, cholérétique⁴² et antispasmodique (152). Enfin, l'huile essentielle de gaulthérie (*Gaultheria procumbens* L.) a des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques (153).

Les huiles essentielles sont très concentrées en actifs, ce qui peut les rendre efficaces, mais aussi potentiellement induire un risque pour la santé de l'utilisateur (147). En effet, de nombreuses huiles essentielles présentent des effets indésirables parfois graves. Par voie cutanée, on retrouve des huiles essentielles irritantes, phototoxiques voire dermocaustiques⁴³ (154). Par voie orale ou par inhalation, elles peuvent à aussi causer une irritation des muqueuses, mais peuvent aussi être responsables d'effets indésirables bien plus graves. Par exemple, certaines huiles essentielles sont hépatotoxiques⁴⁴, carcinogènes, épiléptogènes,

³⁹ Anxiolytique : Qui réduit les symptômes de l'anxiété

⁴⁰ Spasmolytique : Qui lutte contre les spasmes musculaires.

⁴¹ Stomachique : Qui facilite la digestion.

⁴² Cholérétique : Qui favorise la production de bile par le foie.

⁴³ Dermocaustique : Dont le contact avec la peau peut causer des irritations voire des brûlures.

⁴⁴ Hépatotoxique : Toxique pour le foie.

néphrotoxiques⁴⁵ ou anticoagulantes (154). Elles peuvent aussi causer des interactions médicamenteuses via différents mécanismes. De nombreuses huiles essentielles sont aussi allergisantes. La plupart sont contre-indiquées pour les femmes enceintes ou les jeunes enfants (147,154). De plus, 15 huiles essentielles sont réservées à la vente en pharmacie en raison d'un rapport bénéfice/risque négatif en raison de leurs propriétés neurotoxique (absinthe, thuya, sauge officinale), irritante (sabine, moutarde), phototoxique (rue) ou cancérigène (sassafras). Il s'agit de la grande absinthe (*Artemisia absinthium* L.), la petite absinthe (*Artemisia pontica* L.), l'armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.), l'armoise blanche (*Artemisia herba alba* Asso L.), l'armoise arborescente (*Artemisia arborescens* L.), le cèdre blanc (*Thuja occidentalis* L.), le cèdre de Corée (*Thuja Koraeensis* Nakai), l'hysopé (*Hyssopus officinalis* L.), la sauge officinale (*Salvia officinalis* L.), la tanaïsie (*Tanacetum vulgare* L.), le thuya (*Thuja plicata* Donn ex D. Don.), le sassafras (*Sassafras albidum* [Nutt.] Nees), la sabine (*Juniperus sabina* L.), la rue (*Ruta graveolens* L.), le chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides* et *Chenopodium anthelminticum* L.) et la moutarde jonciforme (*Brassica juncea* [L.] Czernj. et Cosson).

LA COSMETIQUE

La France est le premier exportateur mondial de produits cosmétiques avec 15,4 M€ de solde en 2022, ce qui en fait aussi le troisième secteur d'exportation français (155). De plus en plus de marques cosmétiques utilisent des ingrédients d'origine végétale à la fois comme argument marketing, mais aussi pour leur richesse en actifs (156,157). La France est le troisième marché mondial pour les cosmétiques bio et naturels et le chiffre d'affaire de ce secteur est en constante augmentation (156,158).

De nombreuses plantes, qu'elles soient médicinales et libérées du monopole ou non médicinales, contiennent des molécules intéressantes en cosmétique. Un des principaux objectifs est le maintien d'une peau en bonne santé avec notamment des actifs émoullissants (huiles et beurres végétaux par exemple) afin de maintenir l'hydratation de la peau et des actifs antioxydants (polyphénols et vitamine E par exemple) capables de lutter contre les effets du soleil, du vieillissement et de la pollution (159).

⁴⁵ Néphrotoxique : Toxique pour le rein.

Cependant, de plus en plus de produits sont vendus préférentiellement en pharmacie et parapharmacie et conseillés en complément des traitements médicamenteux de certaines pathologies dermatologiques, mais sans indication thérapeutique. C'est notamment le cas de gammes relipidantes et nourrissantes pour les dermatites atopiques⁴⁶ ou de gammes contenant des actifs anti-séborrhéiques⁴⁷, antibactériens et antiinflammatoires pour l'acné (159). Les pharmacies et parapharmacies sont d'ailleurs le deuxième lieu d'achat de produits cosmétiques et réunissent environ 30% de ces achats (160). Il est aussi possible d'acheter directement les actifs afin de réaliser ses propres produits cosmétiques. Cette pratique demande une fois de plus de la prudence notamment dans le dosage des différents ingrédients.

⁴⁶ Dermatite atopique : Maladie allergique, inflammatoire chronique de la peau aussi appelée eczéma, se caractérisant par des plaques rouges squameuses et des démangeaisons sur le visage et le corps.

⁴⁷ Anti-séborrhéique : Qui diminue la production de sébum.

PAVOT ET SAUGE : DEUX PLANTES REPRESENTATIVES DE LA PRODUCTION METROPOLITAINE

La plupart des plantes médicinales décrites dans les pharmacopées antiques sont toujours reconnues aujourd'hui comme présentant des vertus thérapeutiques. En 2013, l'historien John Riddle a comparé les drogues naturelles décrites dans le corpus d'Hippocrate à celles encore utilisées aujourd'hui. Pour cela, il a listé les drogues végétales citées dans l'ouvrage « *Die Arzneimittel des Hippokrates* » de Johann Heinrich Dierbach en 1824 et dans des guides de pharmacognosie modernes. Sa comparaison a montré 89,5% de correspondance entre les plantes. Parmi les 257 présentes dans les textes d'Hippocrate, seules 27 drogues n'étaient pas décrites dans la pharmacognosie actuelle dont 5 qui n'étaient pas d'origine végétale (15). Ces recherches montrent la pertinence des connaissances des Anciens sur les plantes qui soignent et l'intérêt de continuer à s'en inspirer aujourd'hui.

Une autre étude publiée par l'ethnopharmacologue Marco Leonti en 2017 a montré un lien statistique entre les usages traditionnels et les indications des médicaments obtenus à partir des plantes (161). Il montre aussi qu'il existe un lien statistique entre la possibilité de trouver un traitement anticancéreux (non cité dans les médecines traditionnelles) à partir d'une plante et certaines propriétés précises de cette plante (abortive ou anti-infectieuse par exemple). Il propose ainsi le concept d'ethnopharmacologie inverse comme outil pour faciliter la conception de médicaments, en référence à la pharmacognosie inverse citée précédemment (161).

Deux études de cas ont été choisies afin de comparer les utilisations traditionnelles aux connaissances phytochimiques et à l'usage actuel de ces plantes. Le choix des plantes étudiées s'est appuyé sur les panoramas 2020 et 2021 des Plantes à Parfum, Aromatiques et Médicinales publiés en 2022 et 2023 par FranceAgrimer (75,162). Le pavot œillette a été choisi car il représente la plus grande surface de culture en France avec 10 000 ha cultivés en 2020 (75). C'est aussi la seule plante avec le ginkgo biloba dont la culture est totalement intégrée à l'industrie pharmaceutique (75). La sauge officinale a été choisie car elle représente le plus grand volume commercialisé parmi les plantes médicinales avec 93 tonnes vendues en 2021 contre 23 pour la mélisse qui arrive seconde du classement. Elle représente ainsi un quart du marché des plantes médicinales en France (75). Ces deux plantes sont destinées à des usages différents. Le pavot œillette est cultivé pour son contenu en morphine, utilisée en allopathie

(97). La sauge officinale est cultivée pour un usage en phytothérapie, sous la forme de simple principalement et en aromathérapie pour son huile essentielle, usage pour lequel elle est peu à peu remplacée par d'autres espèces du genre *Salvia* (163).

Le pavot œillette (*Papaver somniferum* var. *nigrum* D.C.)

TAXONOMIE

Le pavot œillette (*Papaver somniferum* var. *nigrum* D.C.) est la variété du pavot somnifère (*Papaver somniferum* L.) la plus cultivée en France (97,164). Il est classé dans les Angiospermes, l'ordre des *Ranunculales* et la famille des *Papaveraceae* (Tableau 1), comme par exemple le coquelicot et le pavot de Californie (165,166).

Tableau 1 : Classification phylogénétique du pavot somnifère

Règne	Plantae
Division	Angiospermes
Ordre	<i>Ranunculales</i> Juss. ex Bercht. & J. Presl
Famille	<i>Papaveraceae</i> Juss.
Genre	<i>Papaver</i> L.
Espèce	<i>Papaver somniferum</i> L.

BOTANIQUE

Le pavot somnifère est une plante herbacée annuelle originaire du pourtour méditerranéen ou du Moyen-Orient présente à l'état sauvage sur tout le territoire de France métropolitaine (fig. 16) (167–169). Sa tige glabre⁴⁸ peut atteindre 40 à 150 cm. Elle porte des feuilles embrassantes, glabres, glauques⁴⁹ et profondément dentées. Les feuilles à la base de la tige sont pétiolées, tandis que les feuilles supérieures sont généralement sessiles⁵⁰. Le pédoncule floral est muni de soies raides et supporte une fleur hermaphrodite entomogame⁵¹ de 5 à 10 cm de diamètre à 2 sépales caduques et 4 pétales blancs, rouges, roses ou violets avec généralement une tache plus foncée ou plus claire à la base (fig. 17). Un disque stigmatique à 8-15 stigmates surmonte le receptacle de la fleur. La capsule de 2 à 6 cm (fig. 17) contient 1000 à 2000 graines réniformes⁵² bleues foncées pour la variété *nigrum* (169–172).

⁴⁸ Glabre : Dépourvu de poils.

⁴⁹ Glauque : Vert clair tirant vers le bleu ou le gris.

⁵⁰ Sessile : dépourvu de pétiole ou de pédoncule.

⁵¹ Entomogame : Pollinisé par l'intermédiaire des insectes.

⁵² Réniforme : Qui a la forme d'un rein.

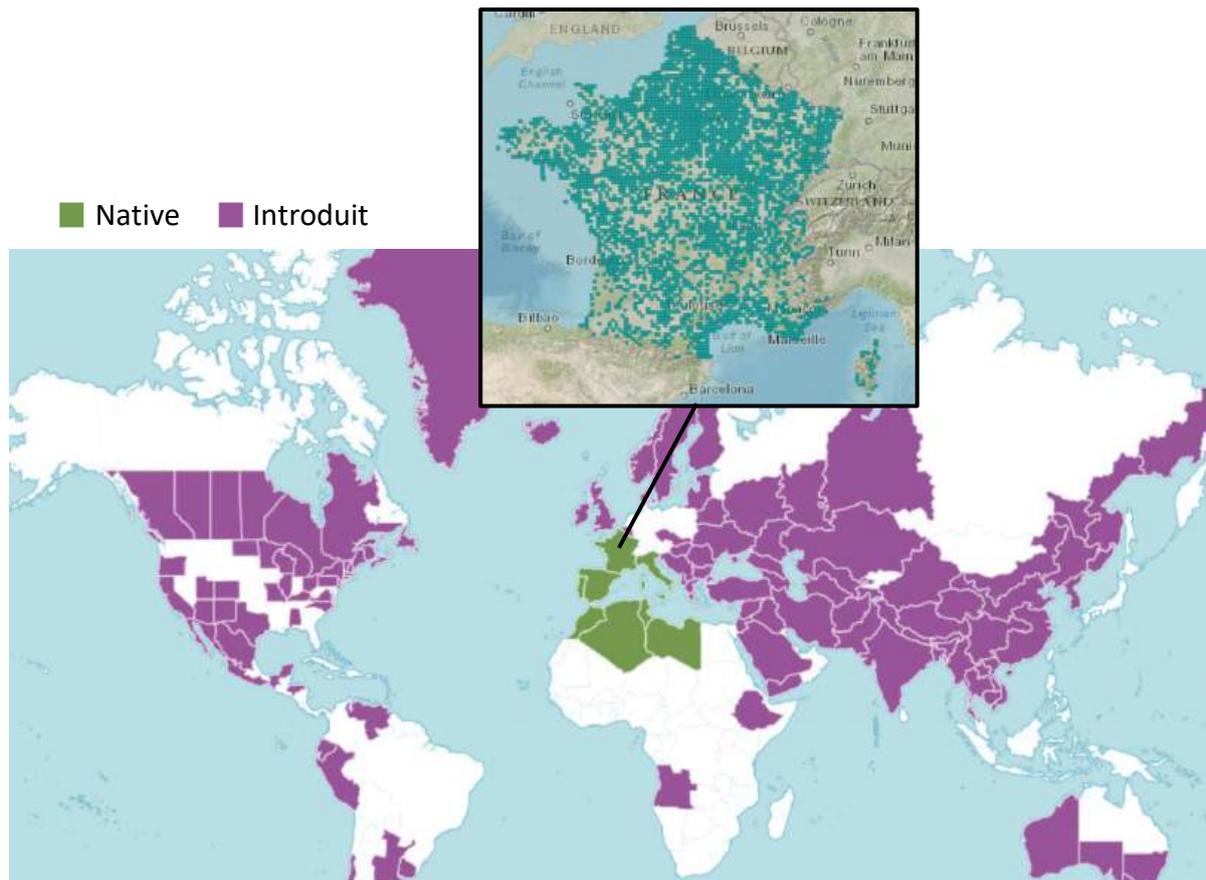


Figure 16 : Répartition de *Papaver somniferum* L. dans le monde d'après Kew backbone distributions (173) et en France métropolitaine d'après le système d'information de l'inventaire du patrimoine naturel (SINP) (167).

Les plantes du genre *Papaver* possèdent des laticifères, des cellules hautement spécialisées formant le système laticifère capable de produire, acheminer et stocker un latex. Les cellules laticifères possèdent tous les organelles d'une cellule végétale. Elles peuvent être distinguées des autres cellules par la présence de larges vésicules de forme irrégulières présentes dans leur cytosol (174). Le latex du pavot somnifère est communément appelé opium. Il est synthétisé et sécrété dans tous les organes de la plante excepté les pétales et les graines et majoritairement stocké dans la capsule après la floraison (169).

Le pavot connaît six stages de développement. Le premier est la dormance, durant laquelle les graines sont en prégermination et qui peut durer plusieurs années. Ensuite vient la phase de germination, qui dure 15-20 jours jusqu'à l'apparition des premières feuilles. La germination est déclenchée par une température du sol optimale, qui diffère en fonction des variétés. Elle demande aussi une humidité du sol élevée. La phase suivante est la rosette de feuille, dont la durée varie également en fonction des variétés, mais aussi des conditions climatiques. Si cette étape est trop courte, le rendement en alcaloïdes sera plus faible. Elle se

termine à l'apparition de la tige et la formation des organes de reproduction qui marquent le début de la phase suivante, qui durera environ un mois. Cette étape est la floraison et le développement des capsules. Chaque fleur reste ouverte une journée et les pétales tombent dans les jours qui suivent la floraison. Il faut encore 10 à 15 jours pour que les graines et les capsules n'atteignent leur taille finale. Elles mûriront lors du dernier stade, qui dure 15 à 25 jours, pendant lesquels les feuilles tombent, les capsules changent de couleur et les graines se détachent du septum (175).

Les laticifères apparaissent dès l'ouverture du cotylédon et la production d'alcaloïdes débute à l'apparition des premières feuilles. Elle ne cessera alors d'augmenter jusqu'à la fin du développement de la plante (175).

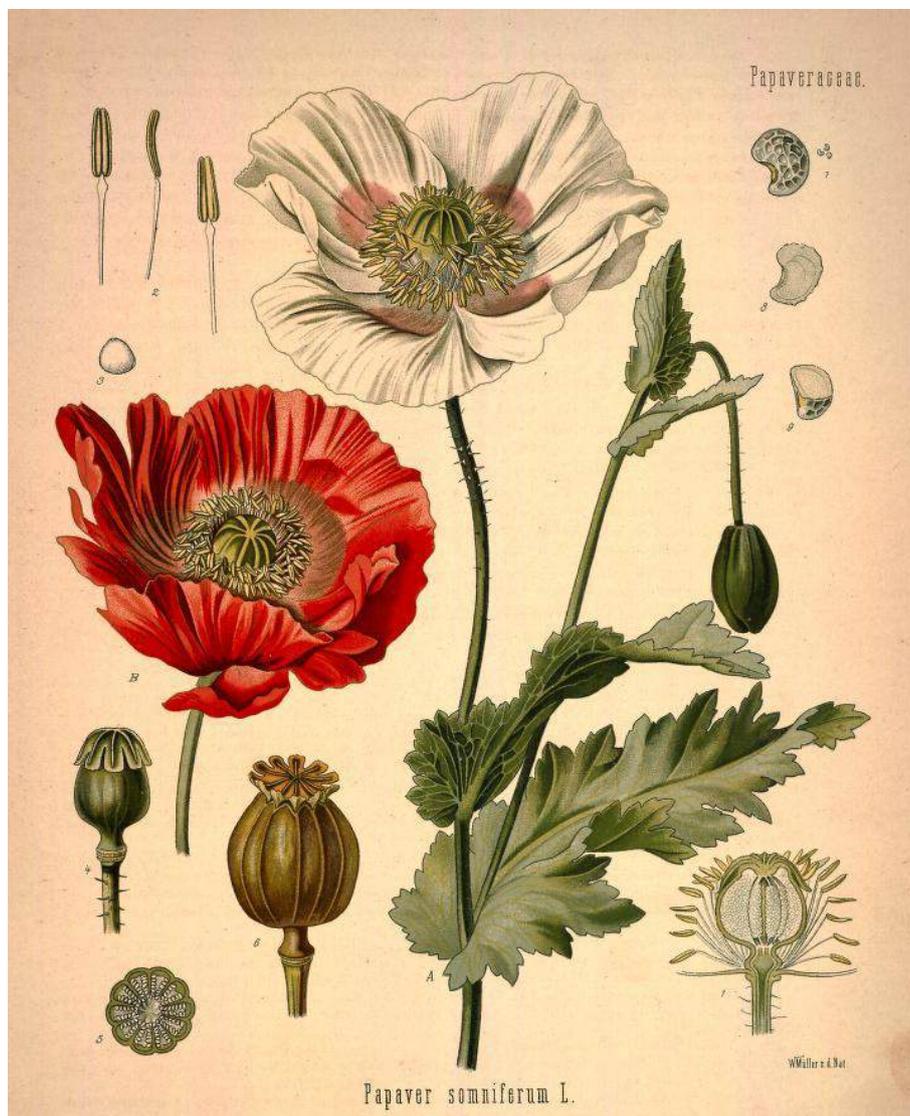


Figure 17 : Planche issue du guide « Plantes médicinales » de Hermann Adolph Köhler représentant le pavot somnifère (176).

HISTOIRE

Des traces archéologiques suggèrent que le pavot était déjà utilisé en France et dans une grande partie de l'Europe durant le néolithique, aux environs des 4^e et 5^e millénaires avant JC (168). On retrouve des traces de sa culture par les babyloniens, les assyriens et les sumériens entre le 3^e et le 6^e millénaire avant JC et durant l'empire romain aux alentours du VI^e siècle (169,177,178). Le pavot est ainsi décrit sous le nom *Hul Gil*, qui signifie « plante du bonheur », dans les plaques sumériennes (4000 av. JC) comme une plante médicinale et alimentaire, ainsi que dans le papyrus d'Ebers (1500 av. JC) (169,177,178).

Des statuettes de la civilisation minoenne, datant de l'âge de bronze (-1500) retrouvées en Crète représentent une déesse portant une couronne de pavot (fig. 18) (179,180). D'autres artefacts ont été retrouvés autour de la Méditerranée. Notamment une pipe à opium datant du XII^e siècle avant JC retrouvée à Chypre, ainsi que des bijoux datant de la civilisation mycénienne (fin de l'âge de bronze) représentant des états de transe induits par le pavot associé à la présence d'une déesse. Durant l'Age de bronze et plus tard dans la Grèce antique, le pavot était utilisé à des fins profanes, notamment médicales, mais aussi dans le cadre de la religion, notamment lors de rituels (177).



Figure 18 : Représentations de divinités associées au pavot.

A gauche : Déesse du pavot (Crète, 1500 av. JC) (180). A droite : Déméter (Corinthe, I^{er} siècle) (177).

Le pavot est par ailleurs le symbole de plusieurs divinités gréco-romaine, ce qui illustre l'importance de la plante à cette époque ainsi que la symbolique qui lui est associée. Parmi

ces divinités, les principales en Grèce antique sont Nyx (déesse de la nuit) et ses deux fils Hypnos (dieux du sommeil) et Thanatos (dieu de la mort) ainsi que Demeter (déesse de l'agriculture) (Fig. 18) et sa fille Perséphone (déesse du monde souterrain) (177,178). Le pavot apparaît ensuite dans la Bible et le Talmud, ainsi que dans l'Illiade et l'Odyssée d'Homère (169,178). Au Moyen-Age, on retrouve le pavot dans les jardins de simples et dans l'arsenal de l'apothicaire. Cette récurrence au cours du temps suggère que son usage a perduré durant des siècles autour de la Méditerranée et ce jusqu'à nos jours.

La morphine (Fig. 19) est le premier produit naturel à avoir été isolé. Elle a été obtenue à partir du pavot somnifère en 1803 par Wilhelm Adam Sertürner (1783-1841) (181–183). Par la suite, d'autres composés issus du pavot seront isolés : la narcotine ou noscapine (Fig. 19) en 1817 (Robiquet), la codéine (Fig. 19) en 1832 (Robiquet), la thébaine (Fig. 19) en 1833 (Pelletier et Dumas) et la papavérine (Fig. 19) en 1848 (Merck) (178,183). C'est l'apothicaire Carl Friedrich Wilhelm Meissner (1792-1853) qui détermine qu'elles font partie d'une nouvelle famille moléculaire qu'il nomme les alcaloïdes (178,182). Concernant l'élucidation de leurs structure, August Lauren (1809-1853) parvient le premier à déterminer la formule chimique de la morphine en 1847. Ensuite, les travaux de Sir Robert Robinson sur la chimie des alcaloïdes, notamment leur structure et leur synthèse le mènent à recevoir le prix Nobel de chimie en 1947 (182,184). La première synthèse totale de la morphine, ainsi que la confirmation de sa structure seront proposées par Gates et Tschudi en 1952 (182).

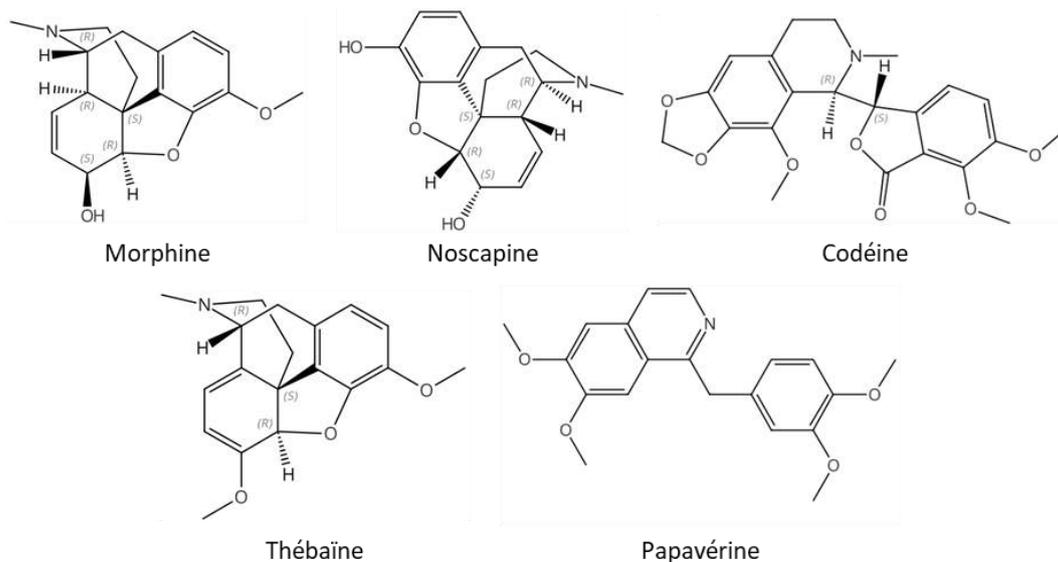


Figure 19 : Structure des principaux alcaloïdes du pavot somnifère

Le fonctionnement des opioïdes sera élucidé en 1973 avec la découverte de récepteurs spécifiques de la morphine et de ses dérivés par trois équipes (Pert et Snyder et Simon *et al.*

Aux Etats-Unis et Terenius en Suède). Deux ans plus tard, la découverte des ligands endogènes de ces récepteurs opioïdes est publiée dans *Nature* par Hugues, Smith et Kosterlitz (181,185).

L'usage récréatif des substances issues du pavot existe depuis probablement aussi longtemps que son usage médical. Cependant, le pouvoir toxicomanogène⁵³ de la morphine et de ses dérivés n'est reconnu que tardivement, vers la fin du XIX^e siècle et les premières mesures visant à limiter ce problème n'apparaissent pas avant le XX^e siècle en France. Les premières législations sur la vente du pavot datent de 1845 avec la « loi relative à la vente, l'achat et l'emploi des substances vénéneuses » du 19 juillet 1845 promulguée par Louis-Philippe I^{er} complétée par une ordonnance royale en trois parties le 29 octobre 1846. Ces textes mentionnent 72 substances vénéneuses, parmi lesquelles figurent les substances issues du pavot et leurs préparations. Ils n'interdisent pas la vente ou la consommation de ces produits, mais visent à limiter le détournement de leur usage en tant que poison (186).

La convention de l'opium de La Haye en 1912 incite les pays à se doter d'une législation visant à restreindre l'usage des narcotiques et de contrôler chaque étape de la préparation à la distribution de ces substances. La France adopte en 1916 la loi qui interdit « l'importation, le commerce et l'usage des substances vénéneuses » et le décret d'application du 14 septembre 1916 qui introduit le délit de détention. Les substances vénéneuses sont alors classées en trois catégories, A : les « toxiques ordinaires », B : les « stupéfiants » (dont l'opium, la morphine et autres produits issus du pavot et C : les « produits dangereux ». La loi du 13 juillet 1922 et le décret-loi du 29 juillet 1939 renforcent cette législation et font de la France l'un des pays européens les plus stricts en matière de stupéfiants. Le délit de l'usage illicite de stupéfiant est quant à lui introduit en 1970 par la loi du 10 décembre relative aux « mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et la répression du trafic et de l'usage illicite de substances vénéneuses » (186).

6000 ANS D'USAGE

Le pavot somnifère est l'une des plus anciennes plantes médicinales utilisées par l'homme (169). Les propriétés narcotiques⁵⁴ du pavot sont décrites dans les plaques sumériennes dès

⁵³ Toxicomanogène : Qui peut engendrer une dépendance et donc une toxicomanie.

⁵⁴ Narcotique : Substance qui possède des effets inhibiteurs sur le système nerveux central.

4 000 avant JC (169). Dans le papyrus d'Ebers (1500 av. JC), le pavot est conseillé pour calmer les pleurs excessifs des enfants (169,177).

Le *nepenthe* (littéralement « Pas de douleur » en grec), une boisson à base d'opium et de vin, est cité par Homère (VIII^e siècle av. JC) dans l'Odyssée comme « une substance qui dissipait la tristesse, atténuait la colère et faisait oublier tous les maux. » (177,182,187). Hippocrate (459-370 av. JC) décrit l'utilisation de la capsule du pavot sous différentes formes : mûre ou non, fraîche ou cuite. Il rapporte les propriétés hypnotique⁵⁵, narcotique, styptique⁵⁶ et cathartique⁵⁷ du latex et les propriétés nutritives⁵⁸ de la graine (168,178). Dans ses ouvrages *Peri Gynaikion*, sur les maladies des femmes, il recommande l'usage du pavot somnifère pour la leucorrhée⁵⁸ et d'hydropisie⁵⁹ utérine (177). Theophraste (371-287 av. JC) décrit plusieurs variétés de pavot, leur culture et leurs usages alimentaires et médicaux dans son *Historia plantarum* (177,178). Dans un ouvrage d'Héraclide (340 av. JC) on apprend que le pavot était utilisé sur certaines îles grecques pour l'euthanasie, notamment par les femmes (168).

Dioscoride (40-90) décrit l'usage du latex et de l'extrait total de la plante par voie orale et par inhalation pour induire un état d'euphorie et de sédation (181). Autour de 100-200 après JC, le pavot est utilisé sous trois formes différentes. Les feuilles et capsules sont bouillies pour donner un jus ou pressées pour former des tablettes et l'opium est obtenu en faisant sécher la sève. Ces traitements sont utilisés pour induire le sommeil, aider la digestion et soulager l'estomac et réduire la toux. Leur surdosage cause un sommeil léthargique profond qui peut conduire au décès (168). Galien (130-200 av. JC) propose l'infusion de l'opium dans de l'eau bouillante et l'administration par étalement sur le front ou dans les narines ou dans un suppositoire de laine de mouton trempé dans la solution (168). L'opium est aussi fumé dans des pipes à des fins récréatives, rituelles ou thérapeutiques (168,177).

⁵⁵ Hypnotique : Substance qui induit un sommeil proche du sommeil naturel.

⁵⁶ Styptique : Astringent puissant.

⁵⁷ Cathartique : Purgatifs.

⁵⁸ Leucorrhée : Sécrétion du vagin et/ou du col utérin, pouvant être physiologique ou pathologique, généralement à la suite d'une infection sexuellement transmissible.

⁵⁹ Hydropisie : Epanchement de sérosité.

En Inde, les premières mentions du pavot somnifère datent du VII^e siècle, mais il pourrait avoir été amené dès le IV^e siècle par Alexandre le Grand (168). Dans le *Sarangdhar Samhita* (14^e siècle), un des textes de l'Ayurveda, le pavot est décrit comme un aphrodisiaque (169).

Durant le moyen-âge, elle est cultivée dans les jardins de simples et les apothicaires perpétuent l'utilisation de l'opium. Avicenne (980-1037) lui réserve un chapitre dans son Canon de médecine où il décrit ses effets analgésique, hypnotique, cognitifs, antitussif, gastro-intestinaux et de dépression respiratoire ainsi que sa toxicologie et son dosage (178). Hildegarde de Bingen (1098-1178) décrit ses propriétés sédatives utiles en cas d'insomnie, mais aussi de fortes démangeaisons (22). Paracelse (1493-1541) développe une teinture-mère d'opium qu'il nomme *laudanum* qui sera développée à nouveau par le médecin anglais Thomas Sydenham (1624-1689) (182).

La consommation d'opium et de *laudanum* est courante durant le XVIII^e et le XIX^e siècle, où le pavot est considéré comme un remède capable de guérir tous les maux (182). En France, il est par exemple prescrit comme sédatif aux jeunes enfants, mais aussi pour des indications aussi variées que les épisodes dépressifs post-partum, les névralgies ⁶⁰, l'alcoolisme, la nymphomanie, la syphilis ou les angines de poitrine. Le développement de la voie sous-cutanée à partir de 1855 suite à l'invention de la seringue hypodermique par Alexander Wood et Charles Gabriel Pravaz déclenche une vague de toxicomanie. Les effets de la morphine sont plus rapides et plus intenses par cette voie et de nombreux patients deviennent dépendants à la suite de prescriptions légales. En parallèle l'usage récréatif de la morphine augmente aussi, notamment dans les classes les plus aisées (186).

DE LA CULTURE DU PAVOT A LA RECOLTE DE L'OPIUM

La culture du pavot est connue de l'homme depuis très longtemps (plantée à proximité des villages pendant le Néolithique), en tant que plante alimentaire, médicinale et ornementale. Le pavot est cultivé pour son contenu en alcaloïdes morphiniques, mais aussi pour ses graines. Celles-ci ne contiennent pas d'alcaloïdes et sont consommées telles qu'elles ou utilisées pour produire de l'huile. Le nom œillette provient d'ailleurs de cet usage alimentaire. Il est dérivé du mot *olie*, qui signifie huile en ancien français (188).

⁶⁰ Névralgie : Douleur intense, aiguë ou chronique, localisée au niveau d'un nerf.

En France, le pavot œillette est la seule plante, avec le ginkgo biloba, dont la culture est intégrée à l'industrie pharmaceutique, plus spécifiquement sous le monopole de la société Francopia (75,189). La culture de pavot est principalement présente en Champagne-Ardenne et en Aquitaine et correspond à environ un millier d'agriculteurs et 10 000 ha, soit près de la moitié des surfaces de culture des plantes médicinales(75) (75,189). La moitié de la production est exportée et la France représente 20% du marché mondial d'opiacées licites (189).

La méthode de récolte traditionnelle de l'opium reste inchangée depuis le néolithique (177). Elle se pratique après la floraison, mais avant que les feuilles ne tombent, lorsque la capsule n'est pas encore parfaitement mûre (169,177). En effet, c'est à cette période que le latex contient le plus de morphine, après quoi elle est dégradée en codéine (177).

Pour récolter le latex, plusieurs incisions longitudinales sont pratiquées sur la capsule après la floraison (Fig. 19). Le latex s'écoule puis sèche, formant une pellicule solide qui peut être grattée et récupérée le lendemain matin (Fig. 19). Ces étapes peuvent être répétées 4 à 6 fois, pendant environ un mois. Après cela, la capsule sèche naturellement et les graines sont récoltées (169).



Figure 19 : Capsules de pavot incisées : à gauche l'incision est fraîche et le latex encore liquide, à droite le latex a séché et est prêt à être récolté (178).

Cette méthode est toujours pratiquée de nos jours, mais elle est de plus en plus remplacée par une technique moins contraignante qui consiste à récolter la plante entière et à en extraire le latex après avoir écarté les graines (178,182).

COMPOSITION PHYTOCHIMIQUE

Le pavot somnifère a été principalement étudié pour sa richesse en alcaloïdes isoquinoléiques. Cette famille d'alcaloïdes contient plus de 2500 composés connus répartis en 13 sous-groupes

(fig. 20) (190). Le pavot somnifère est représenté dans 9 de ces familles (191). Ils sont tous obtenus à partir de deux précurseurs : la dopamine et le 4-hydroxyphénylacétaldéhyde, eux-mêmes dérivés de la tyrosine, issue de la voie de biosynthèse des shikimates (fig. 21) (190–192).

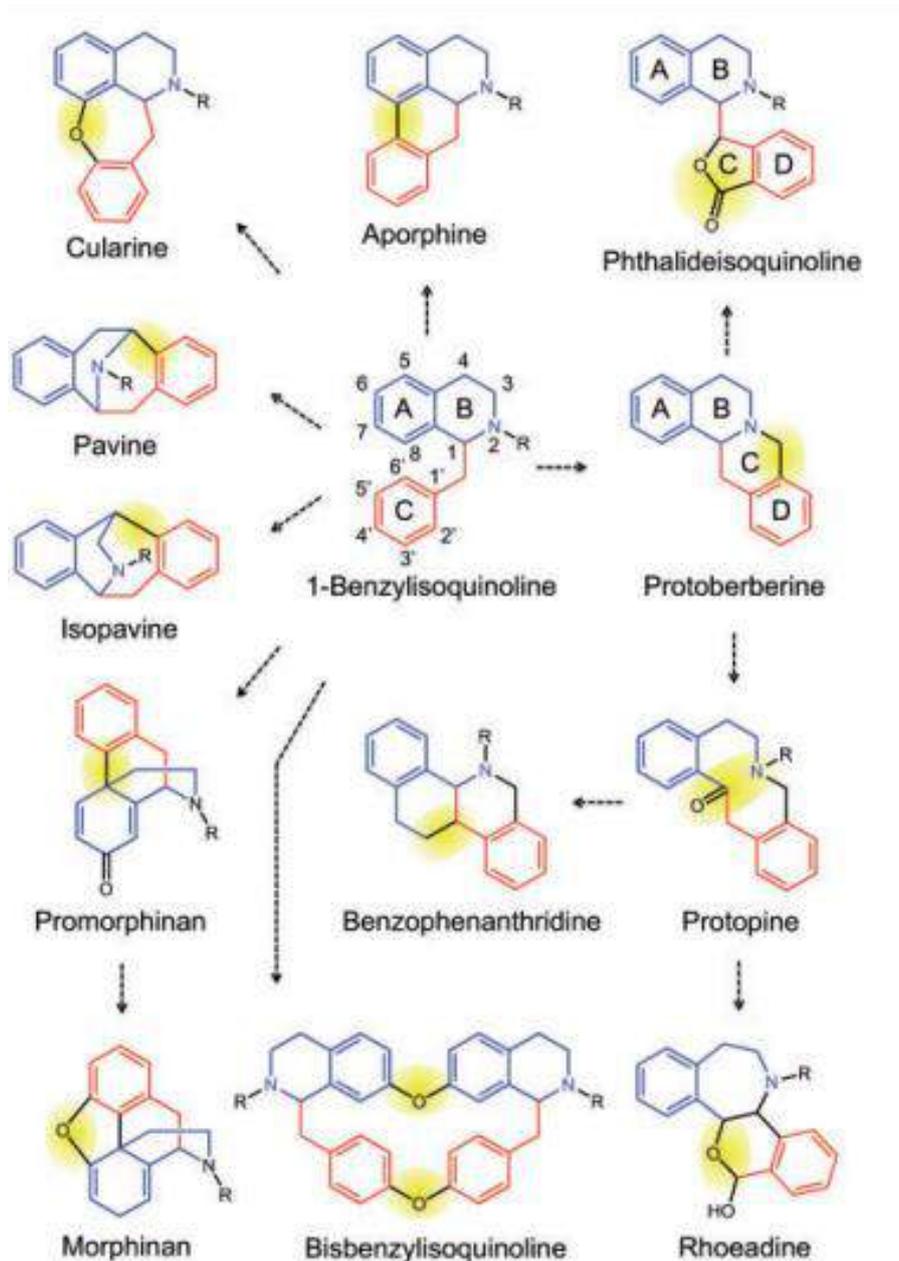


Figure 20 : Groupes d'alcaloïdes isoquinoléiques issus du squelette benzylisoquinoléine. En bleu les parties issues du groupement tétrahydroisoquinoléique dérivé de la dopamine. En rouge les parties issues du groupement benzyle dérivé du 4-hydroxyphénylacétaldéhyde. Surlignés en jaunes, les liaisons C-C ou C-O nouvellement formées qui définissent chaque sous-groupe. Figure de Hagel et Facchini (190).

Le latex du pavot somnifère pourrait contenir au total 80 alcaloïdes dont les principaux sont la morphine (minimum 10% d'après la pharmacopée européenne), la codéine (minimum 2%

d'après la pharmacopée européenne), la noscapine, la narcéine, la thébaine et la papavérine (193). La codéine et la morphine ne sont produits que par deux espèces du genre *Papaver* : le pavot somnifère (*Papaver somniferum* L.) et le pavot sauvage (*Papaver setigerum* DC.) (168,194).

Le pavot somnifère contient aussi des polyphénols. Kirkan et al ont identifié 23 polyphénols dans le pédoncule de *Papaver somniferum*, principalement de l'épicatéchine, de l'acide syringique et de la quercétine (195). De plus, plusieurs études ont montré que la couleur des pétales du coquelicot (*Papaver rhoeas* L.) provient d'anthocyanes, qui sont aussi probablement présentes dans le pavot somnifère (196).

Les composés volatils du pavot somnifère ont été assez peu étudiés. La fleur contiendrait majoritairement de l'heneicosane, du n-nonadecane, du n-pentacosane et du 1-nonadecanol, tandis que la graine serait plutôt riche en 1-hexanal, 1-hexanol, 2-pentyl-furane et 1-pentanol (196). Les triglycérides présents dans la graine ont aussi été analysés et les principaux seraient l'acide palmitique, l'acide oléique et l'acide linoléique (196).

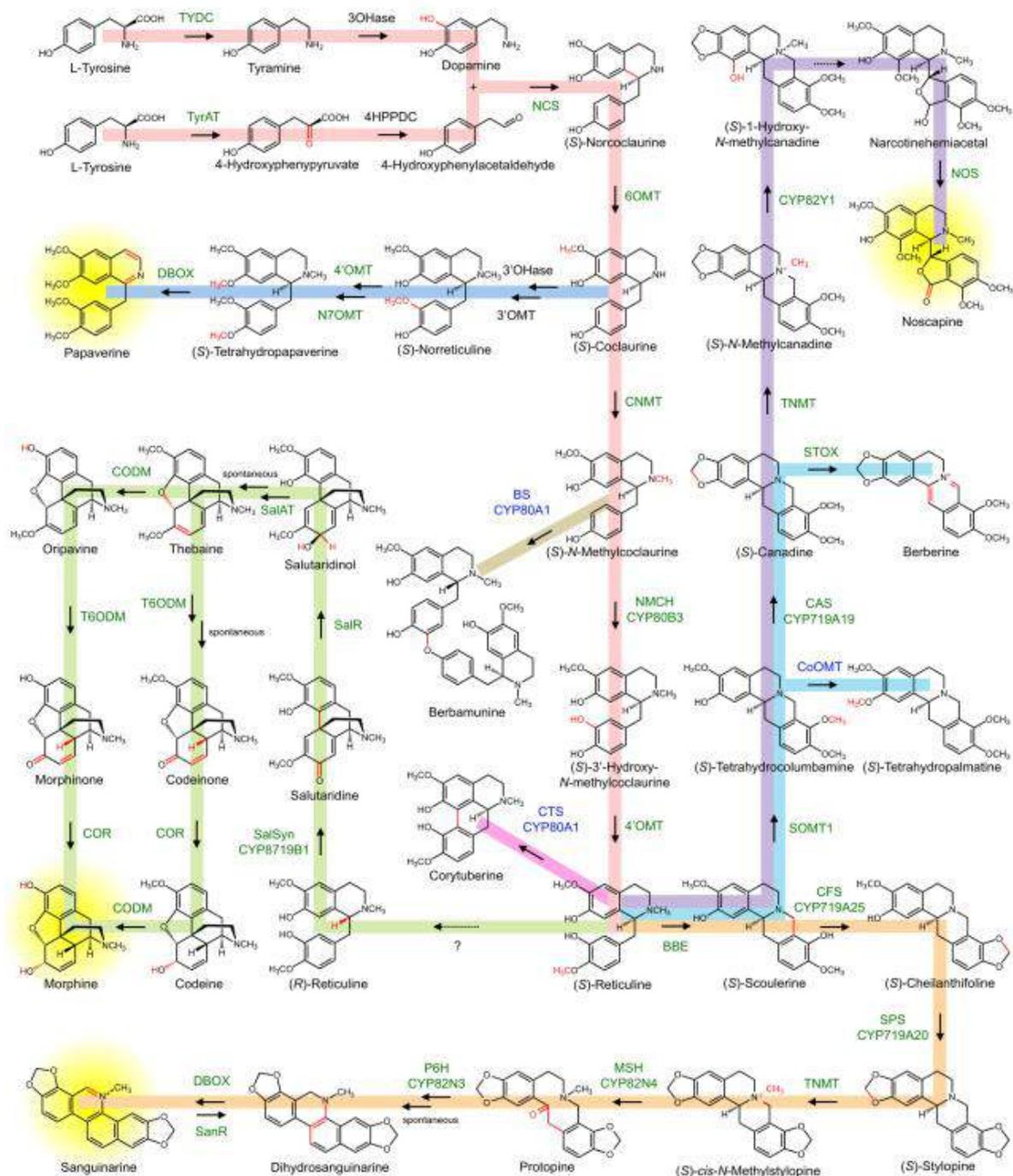


Figure 21 : Voie de biosynthèse des alcaloïdes du pavot somnifère. Les auteurs ont désigné les voies spécifiques de chaque sous-groupe par des couleurs différentes. En rose les 1-benzylisoquinolines, avec en bleu foncé spécifiquement la voie de la papavérine, en vert les morphinanes (incluant les promorphinanes), en violet les pthalideisoquinolines, en orange les benzophenanthridines (incluant les protopines), en bleu clair les protoberberines, en marron les bis-benzylisoquinolines, en rose foncé les aporphines. Les enzymes responsables de chaque étape de la biosynthèse sont représentées en noir lorsque le gène correspondant n'a pas été isolé, en bleu lorsqu'il a été isolé à partir d'une autre plante et en vert lorsqu'il a été isolé à partir de *Papaver somniferum*. Figure par Beaudoin et Facchini (192).

PHARMACOLOGIE

Les alcaloïdes du pavot sont agonistes des récepteurs des opioïdes endogènes. Il existe trois types de récepteurs opioïdes classiques qui sont μ (mu), κ (kappa) et δ (delta) qui jouent un rôle dans la modulation de la douleur. Leurs ligands endogènes exercent une action antinociceptive. On retrouve les β -endorphines et les encéphalines, agonistes des récepteurs μ et δ , les dynorphines, agonistes des récepteurs κ et les endomorphines, agonistes des récepteurs μ (193,197).

Les récepteurs opioïdes sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) de type Ia présents dans le système nerveux central et les tissus périphériques (193,198). Les RCPG sont des protéines à 7 domaines transmembranaires en hélice reliés par trois boucles externes et trois boucles internes (Fig. 22). Dans les RCPG de type Ia, le site de liaison des agonistes se situe entre les domaines transmembranaires (198). Les protéines G sont des protéines sous-membranaires hétérotrimériques composées d'une sous-unité monomérique α , et d'un dimère indissociable $\beta\gamma$ reliées à la membrane par des lipides (Fig. 22). Au repos, la protéine G est couplée à une molécule de GDP au niveau de sa sous-unité α (198).

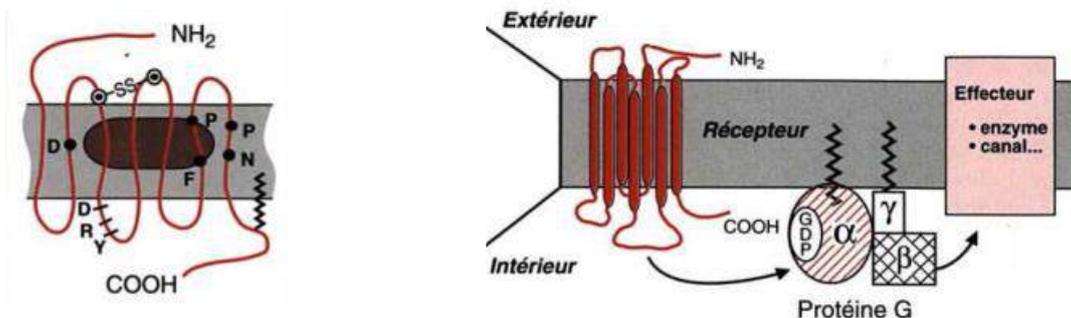


Figure 22 : Schéma représentant un récepteur couplé à une protéine G de type Ia (à gauche) et d'une membrane contenant le récepteur, la protéine G et un effecteur (à droite). Figure de Bockeaert (198).

La liaison d'un agoniste va déclencher un changement de conformation et le couplage entre le récepteur et la protéine G. Cette liaison déclenche l'échange du GDP avec le GTP, ce qui va causer la dissociation du récepteur et des sous-unités de la protéine G : le complexe GTP- α et le dimère $\beta\gamma$ qui vont interagir avec leurs cibles (Fig. 23a) (198,199). Les récepteurs opioïdes sont couplés à une protéine G inhibitrice (G_i). La sous-unité GTP- α va inhiber l'adénylyl cyclase et ainsi de réduire la concentration en adénosine monophosphate cyclique (cAMP) (197–199). La sous-unité $\beta\gamma$ va interagir directement avec les canaux ioniques membranaires et ainsi augmenter l'efflux de K^+ et diminuer l'influx de Ca^{2+} (199). Il va aussi activer la voie phospholipase C/phosphokinase C pour moduler l'activité des canaux calciques. Ces

mécanismes vont causer une diminution de l'hyperpolarisation de la cellule et ainsi atténuer l'excitabilité du neurone et diminuer le relargage de neuropeptides pro-nociceptifs (197).

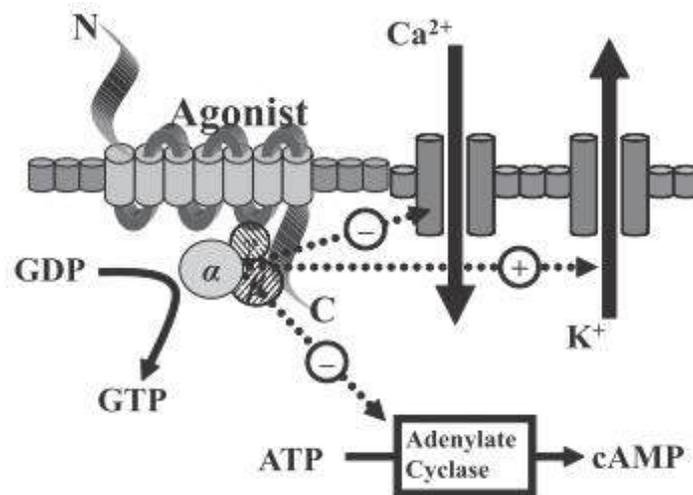


Figure 23 : Schéma du mécanisme d'action des récepteurs opioïdes. Figure de Pathan et Williams (199).

La stimulation des récepteurs opioïdes au niveau du système nerveux central cause analgésie, somnolence, euphorie, détachement, dépression respiratoire, nausées et vomissements. Leur stimulation au niveau périphérique a un effet anti-inflammatoire et déclenche myosis, hypotension orthostatique, constipation et rétention urinaire (193,197). De plus, certains opioïdes sont antitussifs.

La consommation chronique d'opiacés cause une dépendance à la fois physique et psychique associée à un phénomène de tolérance. Ces deux mécanismes se traduisent respectivement par l'addiction aux opiacées et la nécessité d'augmenter la dose consommée pour obtenir un effet similaire (197,199). L'arrêt brutal de la consommation cause un syndrome de sevrage caractérisé par des signes physiques tels que douleurs, larmoiement, rhinorrhée⁶¹, transpiration, diarrhée et vomissements, tachycardie⁶², hypotension⁶³ et mydriase et des symptômes psychiques tels que anxiété, irritabilité, recherche compulsive de produits, troubles du sommeil et dépression (199,200).

Certains opiacés ne sont pas agonistes des récepteurs opioïdes classiques. C'est le cas de la noscapine qui agit sur le récepteur opioïde σ , un récepteur qui n'est pas lié à une protéine G. La noscapine a une activité antitussive et n'a aucun effet morphinomimétique. La papavérine

⁶¹ Rhinorrhée : Ecoulement par le nez.

⁶² Tachycardie : Accélération du rythme cardiaque au-delà de 90 ou 100 bpm.

⁶³ Hypotension : Diminution de la tension artérielle systolique en dessous de 90 mmHG.

n'a pas d'effet sur les récepteurs opioïdes. Elle a une activité de relaxation des muscles lisses par inhibition de la phosphodiesterase (193).

LES OPIOIDES ET OPIACES EN PHARMACIE AUJOURD'HUI

Le pavot somnifère est référencé dans la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement et il fait partie du monopole pharmaceutique. Tous les organes sauf la graine sont considérés comme toxiques en raison de leur contenu alcaloïdiques (102). Les graines peuvent donc être consommées, leur richesse en gras insaturés, fait d'ailleurs d'elles un aliment protecteur de la santé cardiovasculaire (196).

Le reste de la plante et particulièrement le latex (ou opium) ne sont utilisés qu'en allopathie. La poudre d'opium est utilisée comme anti-diarrhéique dans la spécialité Dropizal pour le traitement de la diarrhée sévère chez l'adulte en cas d'échec des autres traitements (201). Cependant, la HAS a émis un avis défavorable à son remboursement en raison d'un rapport efficacité/effets indésirables non établi et en présence de risques réels de dépendance et de dépression respiratoire (202). L'opium est aussi associé à la colchicine dans la spécialité Colchimax pour diminuer les effets indésirables de la colchicine (diarrhées) (203). L'opium est utilisé comme antalgique dans les douleurs modérées à intense dans les spécialités Lamaline et Izalgi (204).

Les principaux opioïdes et opiacés utilisés dans le domaine pharmaceutique sont décrits dans le tableau 2. Ils sont utilisés comme antalgiques de palier 2 et 3, anesthésiques, antitussifs et anti-diarrhéiques, ainsi que dans le traitement de la dépendance aux opioïdes.

La morphine, la codéine, l'hydromorphone la nalbuphine, la dihydrocodéine, le tramadol, le fentanyl et l'oxycodone sont utilisées dans le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, notamment cancéreuses (205–212).

Plusieurs opioïdes de synthèse sont utilisés comme anesthésiques généraux : sufentanil, rémifentanil, alfentanil et fentanyl (213).

La codéine et l'éthylmorphine sont utilisées dans le traitement des toux sèches seules ou en association (206,214). La noscapine est utilisée en association avec la prométhazine dans le traitement des toux sèches gênantes, en particulier à prédominance nocturne en raison de la somnolence pouvant être induite par les deux molécules. Cette association est

commercialisée sur prescription dans la spécialité Tussisedal sous forme de sirop et n'est pas remboursée par la sécurité sociale (215).

La papavérine est utilisée comme spasmolytique musculotrope⁶⁴ notamment dans le traitement de l'intestin irritable (216).

La buprénorphine et la méthadone sont utilisées comme traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes (217,218). La naloxone est un anti-morphiniques utilisé pour traiter la dépendance aux opioïdes en association avec la buprénorphine, réduire les symptômes liés à leur consommation (dépression respiratoire, constipation) et diagnostiquer et traiter les intoxications aux morphinomimétiques (217,218). Le méthylnaltréxone et le naloxegol sont des antagonistes opioïdes périphériques utilisés comme traitements de la constipation liée aux opioïdes (219,220).

Les médicaments contenant de l'opium, des opiacés ou des opioïdes sont tous réservés à l'adulte. Parmi les autres contre-indications, on retrouve l'hypersensibilité, mais aussi des pathologies pulmonaires (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive sévère, insuffisance respiratoire) et digestives (abdomen aigu, ralentissement de la vidange gastrique, iléus paralytique) qui pourraient être aggravées par la prise de ces médicaments (131). Les interactions médicamenteuses principales sont avec d'autres morphiniques, notamment les associations entre agonistes et agoniste-antagonistes⁶⁵ qui risquent de causer une baisse d'efficacité des traitements et un syndrome de sevrage (131). Les effets indésirables des opiacées sont liés à leurs effets sur le système nerveux central (sommolence, euphorie, dépression respiratoire, dépendance) et périphériques (nausées, vomissements, myosis, constipation). Dans certains cas, une hyperalgésie peut apparaître et nécessite l'arrêt du traitement (131). Plusieurs d'entre eux peuvent causer une pharmaco-dépendance et sont donc classés parmi les stupéfiants. La codéine et l'éthylmorphine présentent des effets indésirables plus rares et modérés (206,214).

La papavérine, qui n'a pas le même mécanisme d'action que les autres opiacées, ne donne pas lieu à des contre-indications ni à des interactions médicamenteuses. Ses effets secondaires

⁶⁴ Spasmolytique musculotrope : Spasmolytique qui agit spécifiquement sur les fibres musculaires lisses.

⁶⁵ Agoniste-antagoniste : Molécule antagoniste des récepteurs opioïdes μ , mais agoniste des récepteurs κ et δ (exemple : nalbuphine).

sont légers : rougeurs de la face, transpiration, tachycardie, somnolence (216). Les opioïdes présentent des effets indésirables similaires aux opiacés, mais généralement plus rares (131).

Tableau 2 : Mécanisme d'action et indication des opioïdes et opiacées actuellement utilisés comme principes actifs. Inspiré de Marillier et Gaulier(221) et complété grâce au eVIDAL (131).

Groupe	Principe actif	Activité sur les récepteurs opioïdes	Autres activités	Indication
Opiacées	Morphine	Agoniste (μ >>, κ et δ)		Antalgique (palier 3)
	Codéine	Agoniste (μ , κ et δ)		Antalgique (palier 2), antitussif
	Ethylmorphine	?		Antitussif
	Noscapine	-	Agoniste récepteur opioïde σ	Antitussif
	Papavérine	-	Inhibiteur de la phosphodiesterase	Spasmolytique
Opioides	Hydromorphone	Agoniste (μ)		Antalgique (palier 3)
	Nalbuphine	Agoniste (κ), antagoniste (μ)		Antalgique (palier 3)
	Dihydrocodéine	Agoniste (μ , κ et δ)		Antalgique (palier 2), antitussif
	Tramadol	Agoniste partiel (μ)	Inhibiteur de la recapture 5HT et NA	Antalgique (palier 2)
	Oxycodone	Agoniste (μ , κ et δ)		Antalgique (palier 3)
	Sufentanil	Agoniste (μ)		Anesthésique
	Rémifentanil	Agoniste (μ)		Anesthésique
	Alfentanil	Agoniste (μ)		Anesthésique
	Fentanyl	Agoniste (μ >>, κ et δ)		Antalgique (palier 3), anesthésique
	Buprénorphine	Agoniste partiel (μ), antagoniste (κ)		TSO
	Méthadone	Agoniste (μ)	Antagoniste NMDA, inhibiteur de la recapture de 5HT et NA	TSO
	Naloxone	Antagoniste (μ , κ et δ)		Antidote
	Méthylaltréxone	Antagoniste (μ)		Constipation liée aux opioïdes
	Naloxéol	Antagoniste (μ)		Constipation liée aux opioïdes

TSO : traitement de substitution aux opioïdes, 5HT : sérotonine, NA : noradrénaline, NMDA : N-méthyl-D-aspartate

CONCLUSION

L'opium a été utilisé pour de nombreuses indications au cours de l'histoire. Ceux qui reviennent le plus et depuis longtemps sont ceux liés au sommeil et à l'engourdissement : hypnotique, narcotique, sédatif, analgésique. Il est d'ailleurs associé en Grèce antique aux divinités du sommeil et de la nuit. La morphine, principal alcaloïde de l'opium, est un puissant agoniste des récepteurs opioïdes. Par ce mécanisme, elle possède une activité antalgique et sédative qui explique ces effets observés dès l'antiquité. Plusieurs opiacés et opioïdes sont d'ailleurs toujours utilisés pour ces indications aujourd'hui. Le lien à Thanatos et l'usage en euthanasie peuvent être expliqués par les opiacés dont le surdosage mène à un coma et une détresse respiratoire pouvant mener au décès. La morphine peut aussi provoquer euphorie et détachement, qui pourraient expliquer l'utilisation du pavot somnifère pour atténuer le chagrin, notamment décrit dans l'Odyssée d'Homère, mais aussi comme cathartique et comme aphrodisiaque. Cet effet est aussi la cause de l'usage récréatif passé et présent des opiacés et de leurs dérivés et pourrait expliquer l'usage rituel de l'opium à l'époque antique.

Dès l'antiquité, l'opium est aussi utilisé pour favoriser la digestion et soulager l'estomac. Les opiacés ont un effet antidiarrhéique qui pourrait contribuer à cet usage. De plus, la papavérine, un autre alcaloïde majeur du pavot somnifère qui n'agit pas sur les mêmes cibles, est un spasmolytique notamment utilisé pour soulager les symptômes de l'intestin irritable. Cependant, parmi les effets secondaires de l'opium on retrouve la nausée et les vomissements. Il existe encore une spécialité à base d'opium pour traiter la diarrhée, bien qu'elle ne soit pas la plus conseillée en raison de ses effets indésirables dangereux.

Un autre usage historique de l'opium qui peut être expliqué et qui est toujours d'actualité est l'utilisation comme antitussif. Cet effet vient encore une fois de l'effet agoniste sur les récepteurs opioïdes, non seulement sur les récepteurs classiques, mais aussi sur le récepteur σ par la noscapine.

D'autres usages ne peuvent pas être expliqués directement par l'activité des composés de l'opium, mais sont peut-être liés à son activité antalgique. C'est le cas du traitement des névralgies et de l'angine de poitrine. Enfin, certains anciens usages ne sont pas justifiés et dans certains cas peuvent même aggraver les pathologies traitées. Dans cette catégorie on retrouve toutes les utilisations sur les enfants et les femmes enceintes, ainsi que les infections génitales (leucorrhée, syphilis), l'alcoolisme ou l'utilisation comme styptique.

La sauge officinale (*Salvia officinalis* L.)

TAXONOMIE

La sauge officinale (*Salvia officinalis* L.) appartient à la famille des *Lamiaceae*, comme d'autres plantes aromatiques telles que la menthe ou le basilic. Le genre *Salvia* contient environ 900 espèces, dont seulement quelques-unes ont un intérêt médical (222).

Tableau 3 : Classification phylogénétique de la sauge officinale

Règne	Plantae
Division	Angiospermes
Ordre	<i>Lamiales</i> Bromhead
Famille	Lamiaceae Martinov
Genre	<i>Salvia</i> L.
Espèce	<i>Salvia officinalis</i> L.

BOTANIQUE

La sauge officinale est un buisson vivace natif du pourtour méditerranéen (fig. 24).

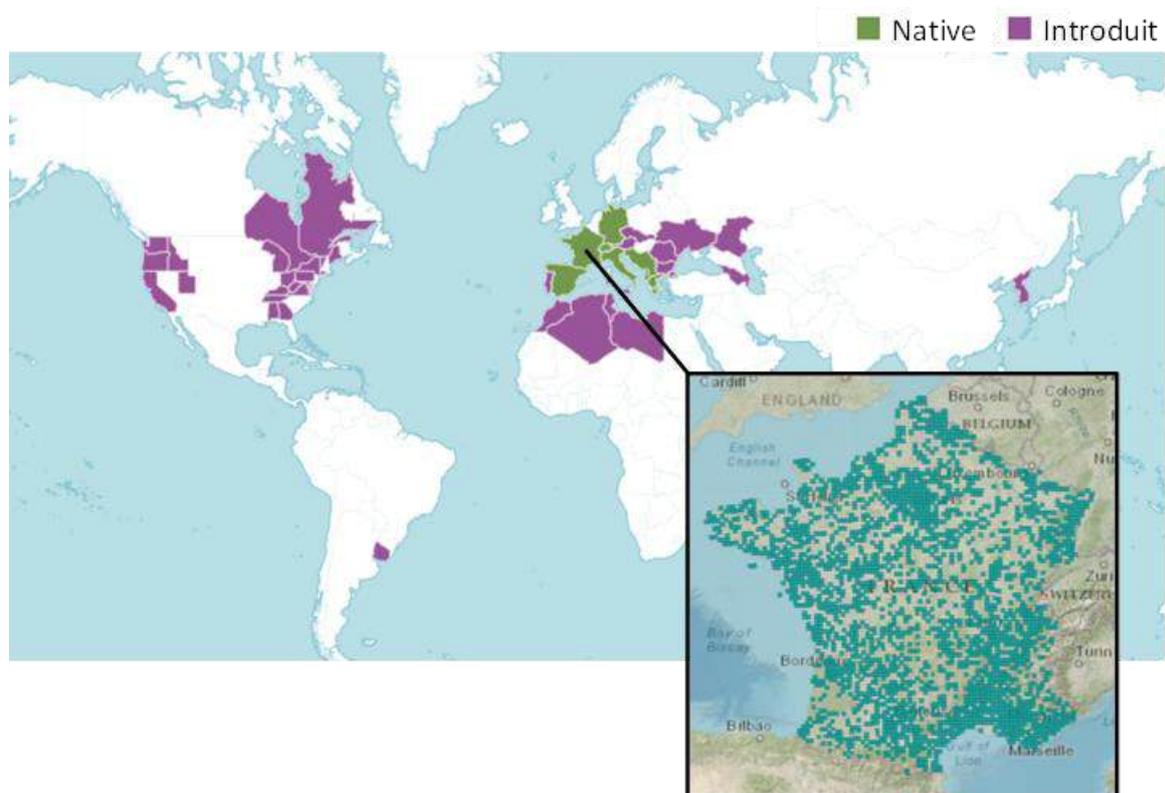


Figure 24 : Répartition de *Salvia officinalis* L. dans le monde d'après Kew backbone distributions (223) et en France métropolitaine d'après le système d'information de l'inventaire du patrimoine naturel (SINP) (224).

Sa tige quadrangulaire très ramifiée peut attendre 40 à 100 cm de haut (222,225). Les feuilles pétiolées sont opposées-décussées, oblongues ou lancéolées, pubescentes et de couleur gris-vert (fig. 25) (222,225). Elles mesurent 4 à 10 cm de long pour 1 à 4 cm de large et ont les bords érigés et finement crénelés. Leur goût est amer et leur parfum aromatique. La plante porte des grappes de 2 à 10 fleurs bleues, blanches ou violettes et son ruit est un tétrakène (fig. 25) (222,225,226). Le calice est nervuré et bilabié avec la lèvre supérieure tridentée et la lèvre inférieure bidentée à dents toutes lancéolées. La corolle, 2-3 fois plus grande que le calice, est bilabiée avec une lèvre supérieure presque droite (226). La sauge est hermaphrodite et entomogame. Elle utilise le parfum fortement aromatique de ses fleurs pour attirer les insectes pollinisateurs (222,226).

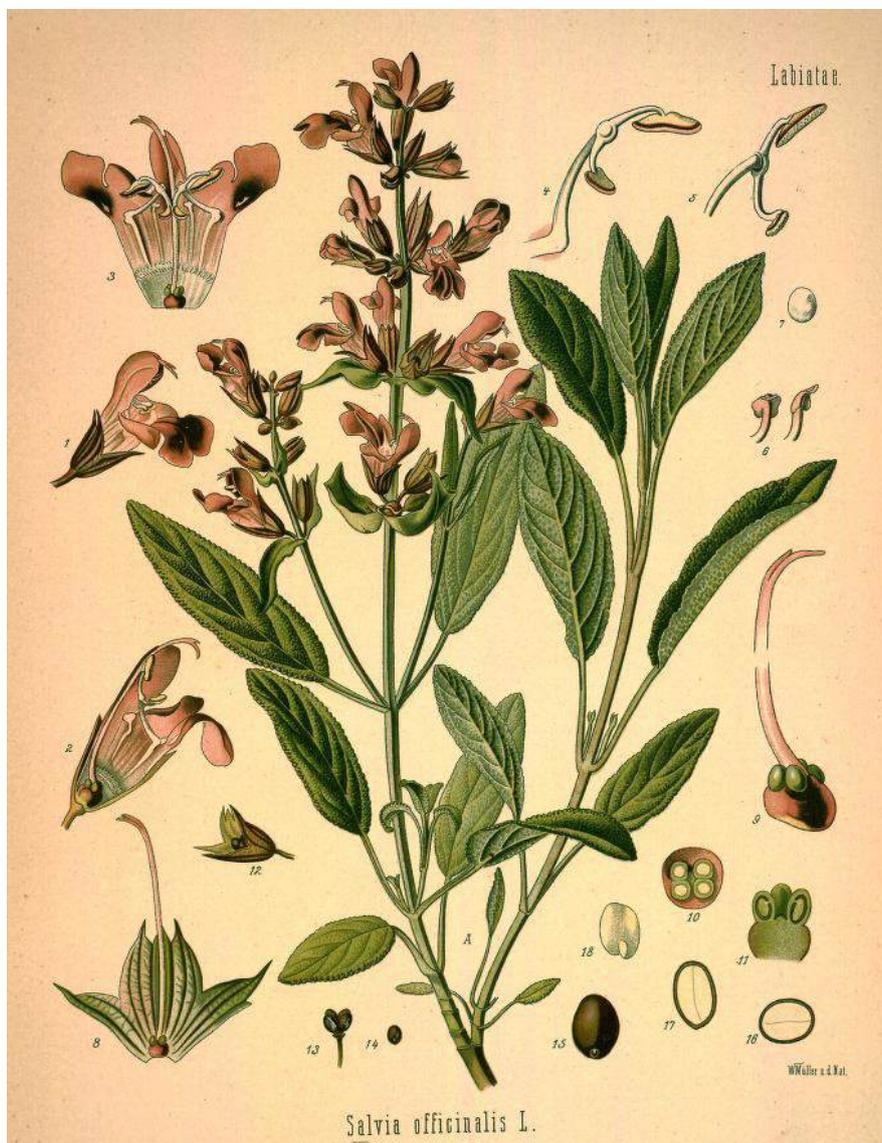


Figure 24 : Planche issue du guide « Plantes médicinales » de Hermann Adolph Köhler représentant la sauge officinale (176).

La sauge peut pousser dans des climats très variés et résiste bien à la sécheresse et aux sols pauvres en nutriments. Elle préfère cependant un climat froid tempéré avec une forte exposition au soleil, un sol fertile légèrement acide et un apport en eau constant. Le rendement en huiles essentielles est le plus élevé en été juste avant la floraison (225).

HISTOIRE

Le nom *Salvia* vient du mot latin *salvere*, qui signifie soigner, en référence à ses propriétés curatives (227). Elle est utilisée depuis plus de 3000 ans autour de la Méditerranée. On la retrouve notamment dans le papyrus d'Ebers (1500 av. JC) (222).

Les auteurs antiques citent la sauge dans leurs ouvrages. Théophraste (371-287 av. JC) notamment décrit deux espèces de sauge d'aspect similaire, l'une sauvage et l'autre cultivée. Cette dernière, appelée *elispakos* par les Grecs et *salvia* par les Romains (227).

La sauge est citée dans le capitulaire de Villis et fait partie des simples cultivés dans les jardins carolingiens au Moyen-Age. Elle est décrite dans le « livre des plantes » de Hildegarde Von Bingen (1098 – 1178) (22,227). Dans un traité de l'école de Salerne (XI^e-XII^e siècles), où elle est appelée *Salvia salvatrix* (sauge salvatrice) on lit « Pourquoi un homme devrait mourir, si la sauge pousse dans son jardin ? ». Cette citation est reprise dans plusieurs dictons autour de l'Europe, notamment en France « qui a de la sauge dans son jardin n'a pas besoin de médecin » (227–229).

USAGES

Dans le papyrus d'Ebers (1500 av. JC), la sauge est conseillée contre les démangeaisons (222). En Egypte ancienne, elle est aussi utilisée pour améliorer la fertilité des femmes et pour soulager les contractions et les douleurs de l'accouchement (222,227). Elle est aussi utilisée contre les ulcères, la toux, la gorge enrouée, et la transpiration (222).

Dès la Grèce antique, la sauge est considérée comme une panacée (225). Hippocrate (459-370 av. JC) la prescrit en cataplasme pour les plaies infectées et les ulcères torpides⁶⁶ (225). Dioscoride, Pline l'Ancien et Galien la disent diurétique, tonique et emménagogue⁶⁷. Pline l'Ancien (23 av. JC -79) la décrit aussi styptique, anesthésique locale et cite ses propriétés de promotion des menstruations et de traitement des morsures de serpent. Il ajoute qu'associée

⁶⁶ Torpide : Lésion n'ayant aucune tendance spontanée à s'aggraver ou à s'améliorer.

⁶⁷ Emménagogue : Qui stimule l'apparition des règles.

à l'absinthe, elle permet de traiter la dysenterie⁶⁸ (227). Elle est utilisée pour conserver la viande, stimuler l'appétit et faciliter la digestion. Le thé de sauge est consommé contre les ulcères, les maux de gorge et la laryngite et pour améliorer la mémoire et les capacités cérébrales (225).

La sauge est aussi décrite dans les médecines traditionnelles européenne comme antiseptique, anti-inflammatoire, antifongique et antispasmodique. Par voie orale elle est utilisée dans les affections de la gorge, pour diminuer la sudation et pour faciliter la digestion. Par voie cutanée, elle apaise la douleur et diminue les gonflements notamment en cas de piqûres d'insectes ou d'allergies et traite différents troubles dermatologiques. Elle est aussi utilisée dans les troubles cognitifs et l'Alzheimer (225).

La sauge est utilisée de façon traditionnelle dans le monde entier. On la retrouve notamment dans la médecine Siddha en Inde où elle est utilisée pour traiter les maladies respiratoires, comme antispasmodique et comme hypotenseur. Au Brésil, elle est utilisée pour traiter les plaies et infections de la bouche et de la peau ainsi que des infections urinaires, la leucorrhée et les crampes menstruelles. Elle réduit aussi le stress, l'inflammation et les saignements. Au Moyen Orient elle est utilisée comme antibactérien, anti-inflammatoire, antiseptique, analgésique et sédatif. Elle est aussi utilisée contre les dysménorrhées⁶⁹ et comme stimulant (225).

La sauge est l'un des ingrédients du vinaigre des 4 voleurs, un mélange de plantes macérées dans du vinaigre blanc qui aurait été utilisé par quatre voleurs toulousains au XVII^e siècle pour dépouiller des victimes de la peste sans être touchés par la maladie. La légende raconte qu'après avoir été appréhendés et condamnés à mort, ils auraient finalement été graciés en échange de la recette (227,230).

Le botaniste anglais John Gerald (1545 – 1612) décrit la sauge dans son *Herball*. D'après lui elle évite l'avortement et facilite la conception, elle améliore les sens et la mémoire, soigne la paralysie cérébrale et élimine les tremblements des membres d'origine neurologique. Il la recommande aussi pour la toux, les morsures de serpent, les œdèmes et pour ceux qui

⁶⁸ Dysenterie : Maladie inflammatoire du colon causée par des entérobactéries (*Escherichia Coli*, *Shigella sp.* etc.) ou une parasitose à *Entamoeba histolytica*.

⁶⁹ Dysménorrhée : Cycle menstruel irrégulier avec règles douloureuses.

crachent ou vomissent du sang. Toujours dans l'*Herball* de Gerald, elle apaise les chancres⁷⁰ et autres douleurs dans la bouche et en cataplasme, elle soulage la douleur de la pleurésie⁷¹ et la douleur au flanc (231).

Jusqu'à la découverte des antibiotiques, la sauge est aussi utilisée en tisanes pour prévenir la sudation chez les patients atteints de tuberculose (229).

PRODUCTION ET MARCHÉ ACTUELS DE LA SAUGE OFFICINALE

Deux espèces de sauge sont principalement cultivées en France dans la filière PPAM. La sauge sclarée, qui entre dans la catégorie des plantes aromatiques et est cultivée pour son huile essentielle et la sauge officinale, appartenant aux plantes médicinales. Cette dernière est la 7^e plante la plus présente sur le marché des PPAM en volume, avec 93 t commercialisées en 2021. Devant elle on retrouve dans l'ordre le basilic, le lavandin, le persil, la menthe douce, le thym vulgaire et la coriandre, toutes des plantes à parfum ou aromatiques. La sauge officinale est donc la plante médicinale qui représente la plus grande part du marché en France (75). Elle est principalement utilisée sous forme de divers extraits dans des produits transformés, puisqu'elle correspond seulement à 2% des simples vendus en pharmacie (75). Elle est beaucoup cultivée en agriculture biologique, avec plus de 200 ha situés dans le grand quart sud-est de la France (Occitanie, Provence-Alpes-Côte-d'Azur et Auvergne-Rhône-Alpes) (162).

COMPOSITION PHYTOCHIMIQUE

La sauge officinale est l'espèce de sauge qui produit le plus d'huile essentielle. Celle-ci a été beaucoup étudiée et environ 120 composés ont été identifiés. Les trois majeurs sont l' α -thuyone (jusqu'à 60%), la β -thuyone, le camphre, et le 1,8-cinéole (fig. 25) (222,225,229,232). Les différents organes de la plante n'ont pas la même composition. La tige est riche en linalool, la fleur en α -pinène et en cinéole, tandis que la feuille contient principalement en plus des trois composés majeurs décrit plus haut, de l'acétate de bornyle, du camphène, de l'humulène et du limonène. La concentration de ces molécules varie en fonction des conditions de culture

⁷⁰ Chancre : Ulcération cutanéomuqueuse qui marque une pathologie infectieuse (tuberculose ou syphilis par exemple).

⁷¹ Pleurésie : Inflammation de la plèvre marquée par des douleurs à l'inspiration, de la toux et des étternements.

et de la date de récolte. La concentration en thuyone et en camphre augmentent tout au long de la vie de la plante, jusqu'à son flétrissement (225).

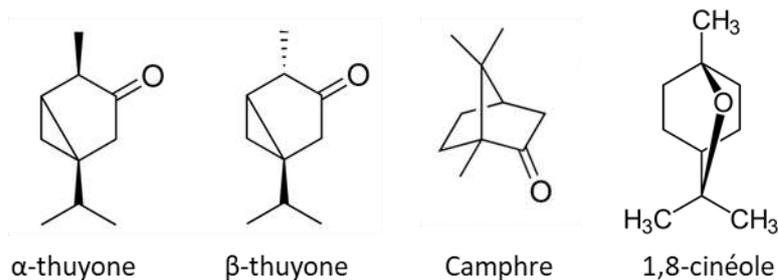


Figure 25 : Structures des principaux composés volatils de la sauge officinale.

La composition phytochimique de la sauge officinale est bien décrite. Environ 160 composés phénoliques ont été identifiés dans les feuilles de la sauge officinale. Il s'agit d'acides phénoliques (acide rosmarinique, acide ellagique, acides salvianoliques et autres dérivés d'acide caféique et acide coumarique principalement), de tannins et de flavonoïdes sous forme libre (hispiduline, apigénine, cirsimaritin, kaempferol, genkwanine et quercétine principalement) et glycosylée (rutine et lutéoline-7-O-glucoside principalement) (fig. 26) (222,225,229,232). Elle contient aussi des terpénoïdes (monoterpènes, diterpènes, triterpènes, sesquiterpènes et saponines), des alcaloïdes, des stéroïdes dont des glycosides cardiaques et des cires (232).

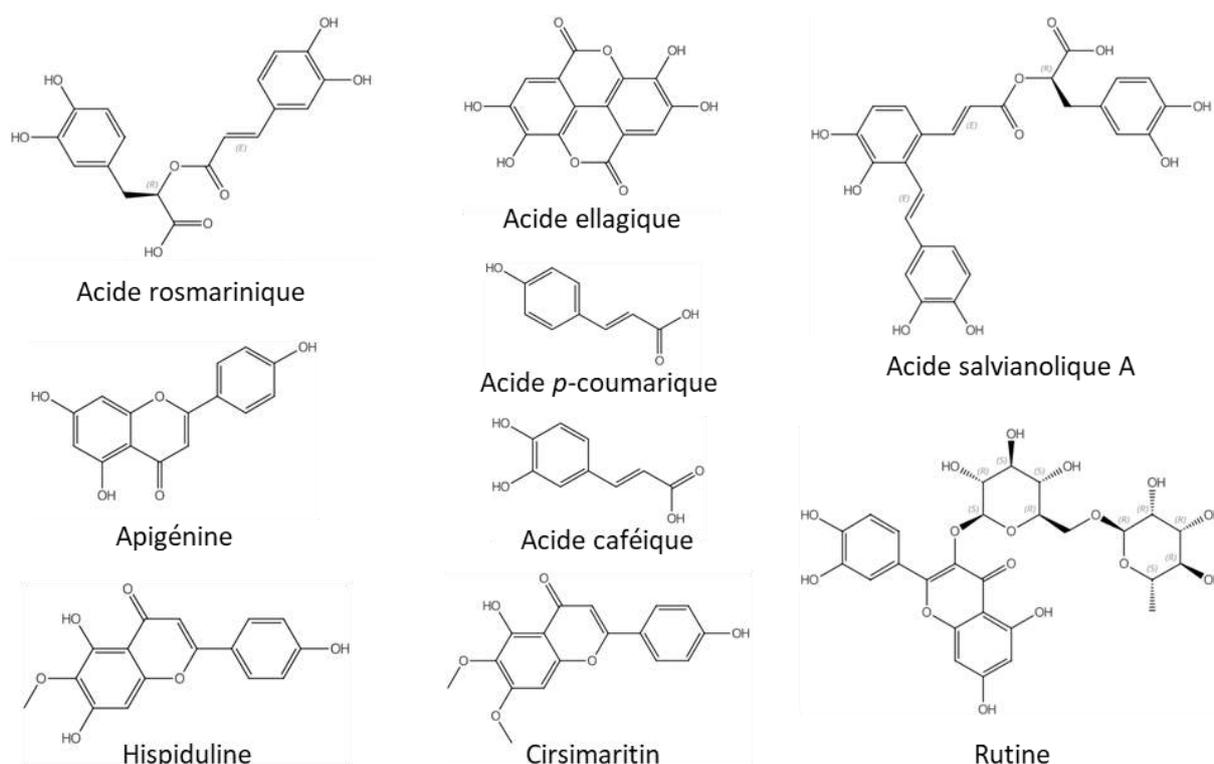


Figure 26 : Structures de quelques principaux composés phénoliques de la sauge officinale.

PHARMACOLOGIE

Le stress oxydatif joue un rôle dans de nombreuses maladies, notamment les cancers, les maladies cardio-vasculaires, le diabète et les maladies neurologiques (232). Les polyphénols sont généralement connus pour être des composés antioxydants. Plusieurs études ont montré l'activité antioxydante *in vitro* (par des tests chimiques et cellulaires) et *in vivo* (sur modèles animaux) la capacité antioxydante de différents extraits de feuilles de sauge et de ses principaux composés (225,229). L'acide caféique, l'acide rosmarinique, l'acide salvianolique et d'autres composés présents dans la sauge sont des antioxydants avec une forte capacité de piégeage des radicaux libres. Certains ont montré une activité aussi élevée que celle de l' α -tocophérol, qui est régulièrement utilisé comme molécule de référence (225,232). Dans l'huile essentielle, c'est le 1,8-cineole qui porte principalement l'activité antioxydante (225).

Plusieurs études ont montré l'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de sauge *in vitro* et *in vivo* sur modèle murin. Le carnosol, l'acide caféique, l'acide rosmarinique et l'acide ursolique présents dans la sauge, ont une forte activité anti-inflammatoire et pourrait être porteurs de cette activité (225,229). Une étude clinique a montré une réduction de la douleur chez des patients atteints de pharyngite, mais une autre a donné de moins bons résultats que la benzydamine sur le traitement local de la douleur après une opération au niveau de la gorge (tonsillectomie⁷² ou adénoïdectomie⁷³) (232).

L'huile essentielle de sauge est antibactérienne, particulièrement sur les bactéries à Gram positif. Son efficacité sur les bactéries orales a notamment été démontrée (225,229). Elle a aussi une activité antifongique, notamment sur les espèces d'*Aspergillus* et antipaludique (229,232). Les extraits de sauge officinale riches en diterpènes ont aussi montré une activité sur les bactérie à Gram positif et sur le virus HSV (virus Herpès simplex 1) (229). Ce sont les terpènes et principalement le camphre, la thuyone et le 1,8-cinéole qui sont principalement responsables de cette activité (225,229). L'huile essentielle de sauge est aussi un répulsif a insectes et un insecticide des lépidoptères et coléoptères (225,229).

Plusieurs études sur l'animal suggèrent que la sauge contient des actifs capables d'améliorer les capacités cognitives et de protéger contre les maladies neurodégénératives. L'huile

⁷² Tonsillectomie : Ablation chirurgicale des amygdales palatines.

⁷³ Adénoïdectomie : Ablation chirurgicale des végétations adénoïdes.

essentielle de sauge est capable d'inhiber l'activité anticholinestérase, ce qui est une des stratégies de traitement de la maladie d'Alzheimer (225,233). Ce sont les diterpènes qui semblent porter cette activité. De plus, plusieurs phénols de la sauge sont aussi inhibiteurs de l'acétyl cholinestérase comme l'acide rosmarinique, l'acide carnosique et la quercétine (225). Des études cliniques ont aussi montré que la sauge pouvait améliorer la vigilance, le calme et l'humeur de participants sains et aider à la gestion de la maladie d'Alzheimer sans effets indésirables (225,232). L'acide rosmarinique a montré des effets neuroprotecteurs, notamment d'inhibition de l'apoptose causée par les peptides β -amyloïdes, qui pourraient en partie expliquer cette activité (225).

L'huile essentielle de sauge est hypoglycémique chez le rat sain et diabétique et l'extrait de feuille a montré chez l'homme un effet hypoglycémiant (229). Une étude a montré que l'extrait méthanolique de sauge est capable d'augmenter la sensibilité à l'insuline par l'activation des récepteurs PPAR γ , de diminuer la lipogénèse dans les adipocytes et de réduire l'inflammation (225). Les extraits aqueux et hydroalcooliques de sauge présenteraient le même type d'activité intéressantes dans le traitement du diabète (225,229,232). L'équipe de Kianbakht et al. a montré les effets hypocholestémiants avec augmentation des HDL et diminution des LDL de l'extrait hydroalcoolique de sauge par plusieurs essais cliniques randomisés en simple ou double aveugle sur 70 à 152 participants présentant une hyperlipidémie associée à un diabète ou non selon l'essai clinique (234–236). Des essais sur le rat ont montré que l'effet hypolipémiant était dû à l'acide rosmarinique, l'acide ellagique et les flavonoïdes (225).

Des études ont montré le potentiel de l'extrait de sauge sur différentes lignées cancéreuses, *in vitro* et sur des modèles animaux sans cytotoxicité sur les cellules saines. La sauge a montré des propriétés antiprolifératives, anti-migratoires et anti-angiogéniques. Le trans-caryophyllène, sesquiterpène principal de l'huile essentielle, ainsi qu'une synergie entre les thuyones, le camphre et d'autres composés de l'huile essentielle pourraient en être responsables (225). L'acide rosmarinique possède aussi des propriétés anti-prolifératives étudiés sur plusieurs lignées cellulaires dont l'adénocarcinome, le cancer du sein, le cancer colorectal, la leucémie myéloïde chronique et le carcinome pulmonaire à petites cellules. Il inhibe la croissance des cellules cancéreuses et a montré son efficacité *in vivo* sur des souris (232).

L'huile essentielle de sauge officinale est un antispasmodique par relaxation des muscles lisses démontré *in vitro* et *in vivo* (229). De plus, l'acide salvianolique est un inhibiteur de l'enzyme H⁺/K⁺ ATPase (la pompe à protons) gastrique et permet de réduire les sécrétions gastriques et les lésions gastriques liées au stress. L'acide salvianolique est environ 10x plus inhibiteur de l'ATPase que l'oméprazole, mais moins efficace comme antisécrétoire et antiulcéreux (229).

L'activité pharmacologique et donc la toxicité de l'huile essentielle dépendent du ratio de ses principaux composants : thuyone, camphre et 1,8-cinéole. De manière générale, l'huile essentielle de sauge peut causer des convulsions et abaisser le seuil épiléptogène par inhalation notamment à cause de sa richesse en thuyone et en camphre (229). Elle peut aussi interférer avec les traitements hypoglycémiques, anticonvulsivants et sédatifs. La thuyone est aussi un abortif et pourrait induire des effets toxiques chez le fœtus et le nouveau-né. La consommation de sauge est donc déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement (229,232).

LA SAUGE OFFICINALE EN PHARMACIE AUJOURD'HUI

La sauge officinale fait partie des plantes médicinales libérées du monopole pharmaceutique par l'article D. 4211-11 du code de la santé publique (95). Son huile essentielle est considérée comme ayant un rapport bénéfice/risque défavorable en raison de sa neurotoxicité. Elle fait donc partie de la liste d'huiles essentielles incluses dans le monopole pharmaceutique et non disponibles au public (96–99).

La sauge officinale n'est actuellement pas utilisée pour obtenir des principes actifs utilisés en thérapeutique et ne fait pas partie de la composition de médicaments de phytothérapie. Cependant, l'Agence Européenne du Médicament considère son usage traditionnel chez l'adulte pour les troubles dyspeptiques légers tels que brûlures d'estomac ou ballonnements, pour la transpiration excessive et pour le traitement des inflammations oro-pharyngées et cutanées (237). Les formes acceptées sont les extraits hydroalcooliques secs ou liquides, les infusions et les teintures (237).

En France, on retrouve la sauge officinale en tisane, dans des compléments alimentaires et dans des produits cosmétiques. En 2021 elle se hissait à la 15^e place des simples les plus vendus en pharmacie en France avec 2% des ventes (75). Elle est généralement consommée pour favoriser la digestion et soulager les inconforts liés à la ménopause, notamment les bouffées de chaleur et améliorer les défenses naturelles de l'organisme. Dans les cosmétiques,

elle a des fonctions anti-séborrhéiques, antimicrobiennes, antioxydantes, astringentes⁷⁴, nettoyantes, apaisantes, toniques et de protection de la peau. Elle peut aussi être utilisée pour parfumer les formulations (238). On la retrouve notamment dans des dentifrices, des lotions pour le visage, des déodorants et des crèmes pour les pieds.

CONCLUSION

La sauge a longtemps été considérée comme une panacée, mais aujourd'hui elle ne fait plus partie de l'arsenal pharmaceutique en France. Pourtant, un grand nombre de ses usages traditionnels ont pu être justifiés par des tests d'activités *in vitro* et *in vivo* et même par des études cliniques. Son usage traditionnel pour diverses inflammations et pour les troubles digestifs mineurs ont d'ailleurs été validés par l'EMA.

La plupart des usages traditionnels sont en réalité basés sur une activité réelle. Dès l'époque antique, les propriétés antiseptiques, anti-inflammatoires, antisudatives, apaisantes et de promotion de la santé digestive et cérébrale ont été comprises et rapportées. Ces usages ont permis de guider la recherche qui a pu en retour les valider, déterminer les molécules responsables et en expliquer le mécanisme. Bien qu'elle ne soit pas utilisée en thérapeutique, la sauge est un exemple de ce que l'ethnobotanique et la pharmacognosie peuvent apporter à la pharmacologie et à la recherche de nouveaux médicaments.

Cependant, on sait aujourd'hui que certains des usages traditionnels de la sauge sont en réalité délétères. C'est le cas notamment des usages sur les femmes enceintes, qui mettent en jeu la vie du fœtus. De plus, l'huile essentielle fortement utilisée traditionnellement, est aujourd'hui à éviter à cause des risques neurotoxiques et notamment le risque de convulsions. Il est possible que selon les conditions de cultures, l'huile essentielle utilisée il y a plusieurs centaines d'années ait été moins concentrée en thuyone et camphre au profit du cinéole ou d'autres composés volatils, ce qui l'aurait rendu moins toxique.

⁷⁴ Astringent : Qui provoque un resserrement des tissus.

CONCLUSIONS GENERALES

L'histoire de l'usage des plantes médicinales est inextricablement liée à celle de la pharmacie. Depuis la préhistoire, l'Homme n'a jamais cessé d'utiliser des plantes pour se soigner. La chimie et la pharmacologie ont permis de développer des médicaments plus efficaces et plus sûrs, à la composition strictement contrôlée. Pourtant, de nombreuses personnes continuent d'utiliser la phytothérapie pour se soigner, prévenir les maladies ou compléter leurs traitements médicamenteux.

Les pharmaciens ont joué un grand rôle dans la découverte et l'étude des plantes, de leurs extraits et de leurs molécules actives. Aujourd'hui encore, la composition et les effets thérapeutiques des plantes sont étudiés dans plusieurs domaines scientifiques, parfois regroupés dans la pharmacognosie, une science pluridisciplinaire dédiée à l'étude des produits naturels aux propriétés thérapeutiques. Le potentiel des végétaux reste encore largement inexploré puisqu'il reste des plantes à découvrir, mais surtout de nombreuses études phytochimiques et pharmacologiques à mener.

Suite à des progrès scientifiques et techniques considérables ces 50 dernières années, l'analyse de la composition des végétaux et la recherche de molécules actives est plus rapide et plus efficace. Le développement d'outils informatiques et l'amélioration voire la création de nouvelles techniques d'extraction et d'analyses ont largement contribué à ces avancées.

Si les produits naturels issus du végétal sont si étudiés, c'est grâce à leurs structures chimiques variées et complexes. Les métabolites des plantes sont issus d'une biosynthèse hautement spécialisée aujourd'hui inégalée par l'Homme. Même en allopathie, de nombreux principes actifs sont d'ailleurs directement issus de plantes ou inspirés de produits naturels.

En parallèle, les plantes ou leurs extraits sont utilisés directement par de nombreuses personnes, d'une manière qui se rapproche de l'usage traditionnel. Ces pratiques sont strictement encadrées par la législation afin de protéger les consommateurs. Cependant, même les produits présents sur le marché et pouvant apparaître anodins peuvent amener un risque pour la santé de certaines personnes. En effet, contrairement aux médicaments, les extraits de plantes peuvent contenir plusieurs centaines de molécules qui interagissent entre elles. Cette richesse confère aux plantes leurs propriétés médicinales, mais aussi une certaine toxicité, des risques d'interactions médicamenteuses et des propriétés allergisantes. C'est

alors le rôle des médecins, mais surtout des pharmaciens de conseiller et d'informer les patients.

En France, même en métropole, il existe une grande diversité végétale qui est parfois sous-estimée par le grand public. Les plantes de nos régions ont pour la plupart déjà été étudiées du fait de leur disponibilité, surtout lorsqu'elles ont été décrites dans les grandes pharmacopées antiques, mais leur potentiel n'est pas toujours exploité. C'est le cas de la sauge officinale dont les propriétés thérapeutiques sont bien connues, mais qui n'est pas représentée sur le marché du médicament. En plus de cette diversité de matière première, la France possède aussi de nombreux professionnels spécialisés dans la culture, la recherche et le développement de produits à base de plantes dans les domaines thérapeutiques, cosmétiques et agro-alimentaires. Le mélange de ces savoirs ancestraux et modernes et de ces compétences permet d'exploiter la richesse des plantes métropolitaines. Ainsi, il est possible de répondre à la demande des patients et consommateurs de manière plus locale et plus écoresponsable.

RÉFÉRENCES

1. Alamgir ANM. Origin, definition, scope and area, subject matter, importance, and history of development of pharmacognosy. In: Therapeutic use of medicinal plants and their extracts: Volume 1 [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 19-60. (Progress in Drug Research; vol. 73). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-63862-1_2
2. World Health Organization. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. 226 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312342>
3. Organisation Mondiale de la Santé [Internet]. [cité 28 mai 2023]. Premier Sommet mondial de l'OMS sur la médecine traditionnelle. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/events/detail/2023/08/17/default-calendar/the-first-who-traditional-medicine-global-summit>
4. Lietava J. Medicinal plants in a Middle Paleolithic grave Shanidar IV? *J Ethnopharmacol.* janv 1992;35(3):263-6.
5. Solecki RS. Shanidar IV, a Neanderthal Flower Burial in Northern Iraq. *Science.* 28 nov 1975;190(4217):880-1.
6. Pomeroy E, Bennett P, Hunt CO, Reynolds T, Farr L, Frouin M, et al. New Neanderthal remains associated with the 'flower burial' at Shanidar Cave. *Antiquity.* févr 2020;94(373):11-26.
7. Bonam SR, Sekar M, Guntuku GS, Nerella SG, Pawar A KM, Challa SR, et al. Role of pharmaceutical sciences in future drug discovery. *Future Drug Discov.* sept 2021;3(3):FDD64.
8. Scurlock JA. Sourcebook for ancient Mesopotamian medicine. Atlanta, Georgia: Society of Biblical Literature; 2014. 764 p. (Writings from the ancient world).
9. Petrucelli II J. Monastic incorporation of classical botanic medicines into the Renaissance pharmacopeia. *Am J Nephrol.* 1994;14(4-6):259-63.
10. Bauer Petrovska B, Romel V. The use of medical plants from past till now. *Maced Vet Rev.* 2010;33(1).
11. Bauer Petrovska B. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev.* 2012;6(11):1.
12. Hassan HMA. A short history of the use of plants as medicines from ancient times. *CHIMIA.* 28 oct 2015;69(10):622.
13. Drogue. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2016 [cité 9 août 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Drogue>

14. Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. The influence of natural products upon drug discovery (Antiquity to late 1999). *Nat Prod Rep.* 2000;17(3):215-34.
15. Riddle J. Folk tradition and folk medicine: recognition of drugs in classical antiquity. *Pharm Hist.* 2013;55(2/3):64-87.
16. Halberstein RA. Medicinal plants: historical and cross-cultural usage patterns. *Ann Epidemiol.* oct 2005;15(9):686-99.
17. De Pasquale A. Pharmacognosy: The oldest modern science. *J Ethnopharmacol.* juin 1984;11(1):1-16.
18. Kinghorn AD. Pharmacognosy in the 21st century. *J Pharm Pharmacol.* 18 févr 2010;53(2):135-48.
19. Pharmacognosie. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2015 [cité 19 mai 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Pharmacognosie>
20. Cahlíková L, Šafratová M, Hošťálková A, Chlebek J, Hulcová D, Breiterová K, et al. Pharmacognosy and its role in the system of profile disciplines in pharmacy. *Nat Prod Commun.* 1 sept 2020;15(9):1934578X2094545.
21. Comiti VP. Histoire des universités de médecine : quelques jalons. *Trib Santé.* 2007;n° 16(3):19.
22. Moulinier L. Hildegarde de Bingen, les plantes médicinales et le jugement de la postérité: pour une mise en perspective. *Sci Hist.* 1994;(20).
23. Beck B. Jardin monastique, jardin mystique. Ordonnance et signification des jardins monastiques médiévaux. *Rev Hist Pharm.* 2000;88(327):377-94.
24. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, the International Natural Product Sciences Taskforce, Supuran CT. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* mars 2021;20(3):200-16.
25. Michaleas SN, Laios K, Tsoucalas G, Androutsos G. Theophrastus Bombastus Von Hohenheim (Paracelsus) (1493–1541): The eminent physician and pioneer of toxicology. *Toxicol Rep.* 2021;8:411-4.
26. Bycroft M. Iatrochemistry and the evaluation of mineral waters in France, 1600-1750. *Bull Hist Med.* 2017;91(2):303-30.
27. Lafont O. Nicolas Lémery, un savant pluridisciplinaire. *Rev Hist Pharm.* 2016;103(391):329-42.
28. Flahaut J. La vie difficile du premier Codex national français. *Rev Hist Pharm.* 2000;88(327):337-44.

29. Bost I. Des herboristes et des pharmaciens : autopsie d'une relation complexe (Paris, xixe-début xxe siècle). *Hist Médecine Santé*. 15 mars 2019;(14):47-61.
30. Article L659 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006694018/1999-06-10
31. Ramberg PJ. The death of vitalism and the birth of organic chemistry: Wohler's urea synthesis and the disciplinary identity of organic chemistry. *Ambix*. nov 2000;47(3):170-95.
32. Chromatographie. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2016 [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Chromatographie>
33. Williams KR. Colored bands: history of chromatography. *J Chem Educ*. août 2002;79(8):922.
34. Arnaud CH. 50 years of HPLC. *Chemical & Engineering News* [Internet]. American Chemical Society. 13 juin 2016 [cité 28 mai 2023]; Disponible sur: <https://cen.acs.org/articles/94/i24/50-years-HPLC.html>
35. Vitha MF. *Chromatography: principles and instrumentation*. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2017. 268 p.
36. Siouffi A. From paper to planar: 60 years of thin layer chromatography. *Sep Purif Rev*. juill 2005;34(2):155-80.
37. Bartle KD, Myers P. History of gas chromatography. *TrAC Trends Anal Chem*. sept 2002;21(9-10):547-57.
38. Griffiths J. A brief history of mass spectrometry. *Anal Chem*. 1 août 2008;80(15):5678-83.
39. Becker ED. A brief history of nuclear magnetic resonance. *Anal Chem*. 1 mars 1993;65(6):295A-302A.
40. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod*. 27 mars 2020;83(3):770-803.
41. Do QT, Bernard P. Reverse pharmacognosy: a new concept for accelerating natural drug discovery. In: *Advances in Phytomedicine* [Internet]. Elsevier; 2006 [cité 21 mai 2023]. p. 1-20. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1572557X05020015>
42. Lipinski CA. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov Today Technol*. déc 2004;1(4):337-41.
43. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings 1PII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally

- published in *Advanced Drug Delivery Reviews* 23 (1997) 3–25. 1. *Adv Drug Deliv Rev.* mars 2001;46(1-3):3-26.
44. Chassagne F, Cabanac G, Hubert G, David B, Marti G. The landscape of natural product diversity and their pharmacological relevance from a focus on the Dictionary of Natural Products®. *Phytochem Rev.* juin 2019;18(3):601-22.
 45. Ayon NJ. High-throughput screening of natural product and synthetic molecule libraries for antibacterial drug discovery. *Metabolites.* 2 mai 2023;13(5):625.
 46. Antonelli A, Fry C, Smith RJ, Simmonds MSJ, Kersey PJ, Pritchard HW, et al. State of the world's plants and fungi 2020 [Internet]. Royal Botanic Gardens, Kew; 2020 sept [cité 1 juill 2023]. Disponible sur: <https://kew.iro.bl.uk/work/23394899-864d-4ef0-b864-857efea500c5>
 47. Howes MJR, Quave CL, Collemare J, Tatsis EC, Twilley D, Lulekal E, et al. Molecules from nature: Reconciling biodiversity conservation and global healthcare imperatives for sustainable use of medicinal plants and fungi. *PLANTS PEOPLE PLANET.* 2020;2(5):463-81.
 48. Biotechnologie. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2018 [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Biotechnologie>
 49. Consortium TWFO, Elliott, Alan, Hyam, Roger, Ulate, William. World Flora Online plant list June 2023 [Internet]. Zenodo; 2023 [cité 25 juin 2023]. Disponible sur: <https://zenodo.org/record/7460141>
 50. INPN - Les chiffres clés de la diversité des espèces référencées dans l'INPN [Internet]. [cité 25 juin 2023]. Disponible sur: <https://inpn.mnhn.fr/espece/indicateur>
 51. Cheek M, Nic Lughadha E, Kirk P, Lindon H, Carretero J, Looney B, et al. New scientific discoveries: Plants and fungi. *PLANTS PEOPLE PLANET.* 2020;2(5):371-88.
 52. Fang C, Fernie AR, Luo J. Exploring the diversity of plant metabolism. *Trends Plant Sci.* janv 2019;24(1):83-98.
 53. Borrelli G, Trono D. Molecular approaches to genetically improve the accumulation of health-promoting secondary metabolites in staple crops—a case study: the lipoxygenase-B1 genes and regulation of the carotenoid content in pasta products. *Int J Mol Sci.* 21 juill 2016;17(7):1177.
 54. Ethnobotanique. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2017 [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ethnobotanique>
 55. Ethnopharmacologie. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2017 [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ethnopharmacologie>

56. David B. L'Accès et le Partage des Avantages (APA) : point sur les récentes réglementations d'accès aux ressources génétiques. La phytothérapie européenne. 2019;
57. Espinosa-Leal CA, Puente-Garza CA, García-Lara S. *In vitro* plant tissue culture: means for production of biological active compounds. *Planta*. juill 2018;248(1):1-18.
58. Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction. Union Internationale pour la Conservation de la Nature; 1973.
59. Convention sur la Diversité Biologique [Internet]. ONU; 1992 [cité 1 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.cbd.int/doc/legal/cbd-fr.pdf>
60. Protocole de Nagoya sur l'accès aux ressources génétiques et le partage juste et équitable des avantages découlant de leur utilisation relatif à la convention sur la diversité biologique [Internet]. ONU; 2010 [cité 1 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.cbd.int/abs/doc/protocol/nagoya-protocol-fr.pdf>
61. Stratégie Nationale pour la Biodiversité 2011-2020 [Internet]. Ministère de l'Écologie, du Développement durable, des Transports et du Logement; 2011 [cité 1 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.cbd.int/doc/world/fr/fr-nbsap-v2-fr.pdf>
62. Stratégie Nationale Biodiversité 2030 [Internet]. Ministère de la Transition écologique; 2022 [cité 1 juill 2023]. Disponible sur: https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/strategie%20Biodiversit%C3%A9%202030_1er%20volet.pdf
63. Vigilance. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2018 [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Vigilance>
64. De Boer HJ, Ichim MC, Newmaster SG. DNA barcoding and pharmacovigilance of herbal medicines. *Drug Saf*. juill 2015;38(7):611-20.
65. Monographie. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2016 [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Monographie>
66. Alamgir ANM. Herbal drugs: their collection, preservation, and preparation; evaluation, quality control, and standardization of herbal drugs. In: *Therapeutic use of medicinal plants and their extracts: Volume 1* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 453-95. (Progress in Drug Research; vol. 73). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-63862-1_10
67. Alamgir ANM. Cultivation of herbal drugs, biotechnology, and *in vitro* production of secondary metabolites, high-value medicinal plants, herbal wealth, and herbal trade. In: *Therapeutic use of medicinal plants and their extracts: Volume 1* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 379-452. (Progress in Drug Research; vol. 73). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-63862-1_9

68. Obata T, Fernie AR. The use of metabolomics to dissect plant responses to abiotic stresses. *Cell Mol Life Sci.* oct 2012;69(19):3225-43.
69. OMS, éditeur. Directives OMS sur les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte (BPAR) relatives aux plantes médicinales. Genève; 2003. 76 p.
70. Principes de l'agriculture de conservation | L'agriculture de conservation | Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.fao.org/conservation-agriculture/overview/conservation-agriculture-principles/fr/>
71. Pourquoi nous le faisons? | L'agriculture de conservation | Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture [Internet]. [cité 4 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.fao.org/conservation-agriculture/overview/why-we-do-it/fr/>
72. Thakur M, Bhattacharya S, Khosla PK, Puri S. Improving production of plant secondary metabolites through biotic and abiotic elicitation. *J Appl Res Med Aromat Plants.* mars 2019;12:1-12.
73. Chen SL, Yu H, Luo HM, Wu Q, Li CF, Steinmetz A. Conservation and sustainable use of medicinal plants: problems, progress, and prospects. *Chin Med.* déc 2016;11(1):37.
74. Canter PH, Thomas H, Ernst E. Bringing medicinal plants into cultivation: opportunities and challenges for biotechnology. *Trends Biotechnol.* avr 2005;23(4):180-5.
75. Marché des plantes à parfum, aromatiques et médicinales Panorama 2021. FranceAgrimer; 2023.
76. Zhang QW, Lin LG, Ye WC. Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. *Chin Med.* déc 2018;13(1):20.
77. Boukhatem MN, Ferhat A, Kameli A. Méthodes d'extraction et de distillation des huiles essentielles: revue de littérature. *Rev Agrobiol.* 2019;9(2):1653-9.
78. Do TKT. Évaluation des performances de la chromatographie sur couche mince haute performance (HPTLC) dans l'analyse (qualitative et quantitative) des métabolites secondaires dans les extraits naturels. Nice-Sophia Antipolis; 2016.
79. Destandau E, Michel T. Microwave-assisted extraction. In: Rostagno M, Prado JM, éditeurs. *Natural product extraction: principles and applications.* 2nd edition. Royal Society of Chemistry; 2022. (Green chemistry series).
80. Chemat F, Vian MA, Cravotto G. Green extraction of natural products: concept and principles. *Int J Mol Sci.* 11 juill 2012;13(7):8615-27.
81. Chemat F, Abert Vian MA, Ravi HK, Khadhraoui B, Hilali S, Perino S, et al. Review of alternative solvents for green extraction of food and natural products: panorama, principles, applications and prospects. *Molecules.* 19 août 2019;24(16):3007.

82. Wolfender JL, Litaudon M, Touboul D, Queiroz EF. Innovative omics-based approaches for prioritisation and targeted isolation of natural products – new strategies for drug discovery. *Nat Prod Rep*. 2019;36(6):855-68.
83. Berk Z. Extraction. In: *Food Process Engineering and Technology* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 14 juill 2023]. p. 289-310. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128120187000117>
84. Wilson ID, Adlard ER, Cooke M, Poole CF, éditeurs. *Encyclopedia of separation science*. San Diego: Academic Press; 2000. 10 p.
85. Wilson BAP, Thornburg CC, Henrich CJ, Grkovic T, O'Keefe BR. Creating and screening natural product libraries. *Nat Prod Rep*. 2020;37(7):893-918.
86. Michel T, Halabalaki M, Skaltsounis AL. New concepts, experimental approaches, and dereplication strategies for the discovery of novel phytoestrogens from natural sources. *Planta Med*. 11 mars 2013;79(07):514-32.
87. Sumner LW, Amberg A, Barrett D, Beale MH, Beger R, Daykin CA, et al. Proposed minimum reporting standards for chemical analysis: Chemical Analysis Working Group (CAWG) Metabolomics Standards Initiative (MSI). *Metabolomics*. 19 sept 2007;3(3):211-21.
88. Dias D, Jones O, Beale D, Boughton B, Benheim D, Kouremenos K, et al. Current and future perspectives on the structural identification of small molecules in biological systems. *Metabolites*. 15 déc 2016;6(4):46.
89. Fiehn O. Combining genomics, metabolome analysis, and biochemical modelling to understand metabolic networks. *Comp Funct Genomics*. 2001;2(3):155-68.
90. National Institute of Helath : Developmental Therapeutics Program [Internet]. 2021 [cité 8 juill 2023]. The NCI Natural Products Repository. Disponible sur: <https://dtp.cancer.gov/organization/npb/introduction.htm>
91. National Institute of Helath : Developmental Therapeutics Program [Internet]. 2023 [cité 8 juill 2023]. The NCI Program for Natural Product Discovery (NPNPD) Prefractionated Library. Disponible sur: https://dtp.cancer.gov/organization/npb/npnpd_prefractionated_library.htm
92. Kerns EH, Di L. Pharmaceutical profiling in drug discovery. *Drug Discov Today*. 1 avr 2003;8(7):316-23.
93. Barba-Ostria C, Carrera-Pacheco SE, Gonzalez-Pastor R, Heredia-Moya J, Mayorga-Ramos A, Rodríguez-Pólit C, et al. Evaluation of biological activity of natural compounds: current trends and methods. *Molecules*. 13 juill 2022;27(14):4490.
94. Batool M, Ahmad B, Choi S. A structure-based drug discovery paradigm. *Int J Mol Sci*. 6 juin 2019;20(11):2783.

95. Article D4211-11 du Code de la santé publique modifié par Décret n°2008-841 du 22 août 2008 - art. 1 [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019377852
96. Article L4211-1 du Code de la santé publique modifié par Loi n°2023-171 du 9 mars 2023 - art. 24 (V) [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000047293602
97. Sénat [Internet]. 2023 [cité 8 juill 2023]. Les plantes médicinales et l'herboristerie : à la croisée de savoirs ancestraux et d'enjeux d'avenir. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r17-727/r17-727.html>
98. ANSM [Internet]. [cité 24 juill 2023]. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
99. Article D4211-13 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913469#LEGIARTI000006913469
100. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485
101. Plantes médicinales. ANSM, Pharmacopée Française 11e édition; 2000.
102. Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement. ANSM, Pharmacopée Française 11e édition; 2023.
103. Liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. ANSM, Pharmacopée Française 11e édition; 2023.
104. Section 5 : Autorisation de mise sur le marché (Articles R5121-21 à R5121-62) - Légifrance [Internet]. [cité 24 juill 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA00006190665/#LEGISCTA000006190665
105. Article L5121-14-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104483
106. Directive Européenne n°2004-24 du 31 mars 2004 modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000337143>
107. Article R5121-107-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018776590/

108. ANSM [Internet]. 2021 [cité 24 juill 2023]. Réglementation relative aux AMM et Enregistrements. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/reglementation-relative-aux-amm>
109. Mélanges pour tisanes pour préparations officinales. ANSM, Pharmacopée Française 11e édition; 2013.
110. Préparations homéopathiques [Internet]. European Pharmacopeia 11.2; 2021 [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/11-2/1038F.htm?highlight=on&terms=hom%C3%A9opathiques&terms=hom%C3%A9opatique>
111. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2022 [cité 31 juill 2023]. Les médicaments homéopathiques. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
112. Article L5121-13 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104784?isSuggest=true
113. Article R5121-28 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000023529857
114. ANSM [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Nos missions - Homéopathie. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/homeopathie>
115. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. [Internet]. 2006-352 mars 20, 2006. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000638341>
116. 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 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000029254516>
117. 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 [Internet]. 2008-841 août 22, 2008. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019375944/>
118. Règlement (CE) n o 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires [Internet]. déc 13, 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1924/2014-12-13/fra>
119. Sénat [Internet]. 2023 [cité 11 juin 2023]. Allégations nutritionnelles et de santé : pour une application effective de la réglementation. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r20-346/r20-346.html>

120. Règlement (UE) no 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles [Internet]. mai 17, 2021. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/432/2021-05-17/fra>
121. Article L5131-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028655292
122. Règlement (CE) N° 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques [Internet]. déc 22, 2019. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32009R1223>
123. Loi n° 2014-201 du 24 février 2014 portant diverses dispositions d'adaptation au droit de l'Union européenne dans le domaine de la santé (1) [Internet]. 2014-201 févr 24, 2014. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000028652182>
124. Economie.gouv DGCCRF [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Les cosmétiques sous surveillance. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/cosmetiques-sous-surveillance>
125. 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), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission [Internet]. mai 29, 2007. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:136:0003:0280:fr:PDF>
126. Décision de la Commission du 9 février 2006 modifiant la décision 96/335/CE portant établissement d'un inventaire et d'une nomenclature commune des ingrédients employés dans les produits cosmétiques [Internet]. 2006 [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32006D0257>
127. Règlement (UE) no 655/2013 de la Commission du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées [Internet]. 2013, 70apr. J.-C. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:fr:PDF>
128. Economie.gouv DGCCRF [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Cosmétiques bio et naturel. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/cosmetiques-bio-et-naturel>
129. Phytothérapie. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2015 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Phytoth%C3%A9rapie>

130. Bonillo G. Baromètre 2023 de la consommation des compléments alimentaires en France. Assemblée Générale Synadiet; 2023.
131. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 31 juill 2023]. eVIDAL. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/>
132. Vinca alcaloïde. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2018 [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Vinca_alcalo%C3%AFde
133. Podophyllotoxine. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2018 [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Podophyllotoxine>
134. Taxane. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2017 [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Taxane>
135. Atropine. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2020 [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Atropine>
136. Morphine. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2017 [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Morphine>
137. Quinine. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2019 [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Quinine>
138. Jones E, Nissen L, McCarthy A, Steadman K, Windsor C. Exploring the use of complementary and alternative medicine in cancer patients. *Integr Cancer Ther.*
139. Kempainen LM, Kempainen TT, Reippainen JA, Salmenniemi ST, Vuolanto PH. Use of complementary and alternative medicine in Europe: Health-related and sociodemographic determinants. *Scand J Public Health.* juin 2018;46(4):448-55.
140. Mahady GB. Global harmonization of herbal health claims. *J Nutr.* mars 2001;131(3):1120S-1123S.
141. Teintures mères pour préparations homéopathiques [Internet]. *European Pharmacopoeia* 11.2; 2017 [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-2/content/11-2/2029F.htm>
142. Bariéty M, Poulet J. Les débuts de l'homéopathie en France. *Hist Sci Médicales.* 1970;4(2):77-86.
143. Torović L, Vojvodić S, Lukić D, Srđenović Čonić B, Bijelović S. Safety assessment of herbal food supplements: elemental profiling and associated risk. *Foods.* 19 juill 2023;12(14):2746.
144. Wierzejska RE. Dietary Supplements—For Whom? The Current State of Knowledge about the Health Effects of Selected Supplement Use. *Int J Environ Res Public Health.* janv 2021;18(17):8897.

145. Domínguez Díaz L, Fernández-Ruiz V, Cámara M. The frontier between nutrition and pharma: The international regulatory framework of functional foods, food supplements and nutraceuticals. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 30 mai 2020;60(10):1738-46.
146. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Qu'est-ce qu'un complément alimentaire ? Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/quest-ce-quun-complement-alimentaire>
147. Les huiles essentielles [Internet]. [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Huiles-essentielles>
148. Aromathérapie. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2017 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Aromath%C3%A9rapie>
149. *Melaleuca*. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2021 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Melaleuca>
150. Lavande. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2018 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Lavande>
151. Ravintsara. In 2020 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ravintsara>
152. Menthe. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2020 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: https://dictionnaire.acadpharm.org/w/index.php?title=Menthe&mobileaction=toggle_view_desktop
153. Gaulthérie. In: Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie [Internet]. 2017 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Gaulth%C3%A9rie>
154. Poirot T. Bon usage des huiles essentielles, effets indésirables et toxicologie [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2016 [cité 1 août 2023]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732166>
155. Le secteur cosmétique français signe une nouvelle année record à l'export et dépasse les 19 milliards d'euros [Internet]. Fédération des Entreprises de la Beauté; 2023 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: https://www.febea.fr/sites/default/files/media/cp_febea_export_fev_2023.pdf
156. Dossier de presse COSMEBIO : moteur du marché français de la cosmétique bio en pleine croissance un engagement renforcé pour prolonger la dynamique. Association professionnelle de cosmétique écologique et biologique; 2019.
157. Goyal N, Jerold F. Biocosmetics: technological advances and future outlook. *Environ Sci Pollut Res.* 25 nov 2021;30(10):25148-69.

158. Gautier M. Statista. 2023 [cité 1 août 2023]. Thème : Les cosmétiques bio et naturels. Disponible sur: <https://fr.statista.com/themes/4171/les-cosmetiques-bio-et-naturels/>
159. Dini I, Laneri S. The new challenge of green cosmetics: natural food ingredients for cosmetic formulations. *Molecules*. 26 juin 2021;26(13):3921.
160. Rapport COSMED-SVP 2e trimestre 2023 [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cosmed.fr/download/?url=2023/07/rapport-cosmed-et-indicateurs-cles-2-trimestre-2023-1.pdf>
161. Leonti M, Stafford GI, Cero MD, Cabras S, Castellanos ME, Casu L, et al. Reverse ethnopharmacology and drug discovery. *J Ethnopharmacol*. févr 2017;198:417-31.
162. Marché des plantes à parfum, aromatiques et médicinales Panorama 2019. FranceAgrimer; 2021.
163. VIDAL [Internet]. [cité 8 juill 2023]. Saugue officinale - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/saugue-officinale-salvia-officinalis.html>
164. World flora online [Internet]. [cité 8 juill 2023]. *Papaver somniferum var. nigrum* DC. Disponible sur: <http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0001381482>
165. World flora online [Internet]. [cité 8 juill 2023]. *Papaveraceae* Juss. Disponible sur: <http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-7000000440#children>
166. Labanca F, Ovesnà J, Milella L. *Papaver somniferum* L. taxonomy, uses and new insight in poppy alkaloid pathways. *Phytochem Rev*. août 2018;17(4):853-71.
167. Museum National d'Histoire Naturelle. Inventaire national du patrimoine naturel, museum national d'histoire naturelle. [cité 9 juill 2023]. Pavot somnifère, Pavot officinal, Œillette, *Papaver somniferum* L., 1753 : Cartes. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/112364
168. Bernáth J, éditeur. *Poppy: the genus Papaver*. Amsterdam, the Netherlands: Harwood Academic Publishers; 1998. 352 p. (Medicinal and aromatic plants--industrial profiles).
169. Lal RK. The opium poppy (*Papaver somniferum* L.): Historical perspectives recapitulate and induced mutation towards latex less, low alkaloids in capsule husk mutant: A review RK Lal. *J Med Plants Stud*. 19 févr 2022;10:19-29.
170. Mihalik E. Taxonomy. In: Bernáth J, éditeur. *Poppy: the genus Papaver*. Amsterdam, the Netherlands: Harwood Academic Publishers; 1998. p. 7-46. (Medicinal and aromatic plants--industrial profiles).
171. World flora online [Internet]. [cité 15 juill 2023]. *Papaver somniferum* L. Disponible sur: <http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000480963>
172. Tela Botanica [Internet]. 2021 [cité 15 juill 2023]. *Papaver somniferum* L. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>

173. Plants of the World Online [Internet]. [cité 25 juill 2023]. *Papaver somniferum* L. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:673724-1>
174. Petri G, Mihalik E. Morphological - Anatomical Aspects. In: Bernáth J, éditeur. Poppy: the genus *Papaver*. Amsterdam, the Netherlands: Harwood Academic Publishers; 1998. p. 47-64. (Medicinal and aromatic plants--industrial profiles).
175. Bernáth J, Németh E. Physiological - Ecological aspects. In: Bernáth J, éditeur. Poppy: the genus *Papaver*. Amsterdam, the Netherlands: Harwood Academic Publishers; 1998. p. 65-92. (Medicinal and aromatic plants--industrial profiles).
176. Brandt W, Gürke M, Köhler FE, Pabst G, Schellenberg G, Vogtherr M. Köhler's medizinalpflanzen in naturgetreuen abbildungen mit kurz erläuterndem texte: atlas zur pharmacopoea germanica, austriaca, belgica, danica, helvetica, hungarica, rossica, suecica, neerlandica, british pharmacopoeia, zum codex medicamentarius, sowie zur pharmacopoeia of the united states of america [Internet]. Vol. 1. Gera-Untermhaus: Fr. Eugen Köhler; 1887. 410 p. Disponible sur: <https://www.biodiversitylibrary.org/item/10836>
177. Carod-Artal FJ. Psychoactive plants in ancient Greece. *Neurosci Hist*. 2013;1(1):28-38.
178. Presley CC, Lindsley CW. Dark classics in chemical neuroscience: opium, a historical perspective. *ACS Chem Neurosci*. 17 oct 2018;9(10):2503-18.
179. Askitopoulou H, Ramoutsaki I, Konsolaki E. Analgesia and anesthesia: etymology and literary history of related greek words. *Anesth Analg*. 1 sept 2000;91:486-91.
180. Tsoucalas G, Markatos K, Korres D, Karamanou M. Diagoras of Cyprus (3rd century BC) – An eminent oculist and opposer to the use of opium. *Arch Balk Med Union*. 6 sept 2018;53:179-83.
181. Fürst S, Hosztafi S. Pharmacology of poppy alkaloids. In: Bernáth J, éditeur. Poppy: the genus *Papaver*. Amsterdam, the Netherlands: Harwood Academic Publishers; 1998. p. 291-318. (Medicinal and aromatic plants--industrial profiles).
182. Brook K, Bennett J, Desai SP. The chemical history of morphine: an 8000-year journey, from resin to de-novo synthesis. *J Anesth Hist*. avr 2017;3(2):50-5.
183. Huxtable R, Schwarz S. The isolation of morphine—first principles in science and ethics. *Mol Interv*. 1 nov 2001;1:189-91.
184. NobelPrize.org [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Sir Robert Robinson – Biographical. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1947/robinson/biographical/>
185. Queneau P. Stupéfiante morphine ! Deuxième partie : morphine et endorphines. *Médecine*. 1 sept 2008;4(7):332-3.
186. Chast F. Les substances vénéneuses en France, 1518-2018. *Rev Hist Pharm*. 2018;105(400):607-30.

187. Dorie M. Les plantes magiques de l'Odyssée (suite). Le népenthès. Rev Hist Pharm. 1968;56(196):31-5.
188. Oeillette. In: Trésor de la Langue Française informatisé [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/oeillette>
189. Maguet O. L'interdit des drogues. Histoire d'un mythe. Rhizome. 2016;62(4):5-6.
190. Hagel JM, Facchini PJ. Benzylisoquinoline alkaloid metabolism: a century of discovery and a brave new world. Plant Cell Physiol. mai 2013;54(5):647-72.
191. Hosztafi S. Chemical structures of alkaloids. In: Bernáth J, éditeur. Poppy: the genus *Papaver*. Amsterdam, the Netherlands: Harwood Academic Publishers; 1998. p. 105-58. (Medicinal and aromatic plants--industrial profiles).
192. Beaudoin GAW, Facchini PJ. Benzylisoquinoline alkaloid biosynthesis in opium poppy. Planta. juill 2014;240(1):19-32.
193. Demirkapu MJ, Yananli HR. Opium alkaloids. In 2020.
194. Choe S, Kim S, Lee C, Yang W, Park Y, Choi H, et al. Species identification of *Papaver* by metabolite profiling. Forensic Sci Int. sept 2011;211(1-3):51-60.
195. Kirkan B, Ozer MS, Sarikurkcu C, Copuroglu M, Cengiz M, Tepe B. Can the stalks of *Papaver somniferum* L. be an alternative source of bioactive components? Ind Crops Prod. 1 mai 2018;115:1-5.
196. Butnariu M, Quispe C, Herrera-Bravo J, Pentea M, Sarac I, Küşümler AS, et al. *Papaver* plants: current insights on phytochemical and nutritional composition along with biotechnological applications. Hussain T, éditeur. Oxid Med Cell Longev. 3 févr 2022;2022:1-23.
197. Stein C. Opioid receptors. Annu Rev Med. 14 janv 2016;67(1):433-51.
198. Bockaert J. Les récepteurs à sept domaines transmembranaires: physiologie et pathologie de la transduction. médecine/sciences. 1995;11(3):382.
199. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. Br J Pain. févr 2012;6(1):11-6.
200. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2006 [cité 2 août 2023]. Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272062/fr/modalites-de-sevrage-chez-les-toxicomanes-dependant-des-opiacés
201. DROPIZAL 10 mg/ml sol buv en gouttes - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/medicament/dropizal_10_mg_ml_sol_buv_en_gouttes-210715.html

202. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. Diarrhée aiguë de l'adulte - Traitements. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/recos/details/1622/diarrhee_aigue_de_l_adulte/traitements#d1431e1119
203. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. COLCHIMAX cp pellic séc. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/medicament/colchimax_cp_pellic_sec-116314.html
204. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. IZALGI 500 mg/25 mg gél. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/medicament/izalgi_500_mg_25_mg_gel-103090.html
205. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. Morphine. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/substance/details/5636/morphine.html>
206. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. Codéine. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/substance/details/1039/codeine.html>
207. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. Hydromorphe. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/substance/details/6297/hydromorphe.html>
208. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. NALBUPHINE RENAUDIN 20 mg/2 ml sol inj. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/medicament/nalbuphine_renaudin_20_mg_2_ml_sol_inj-19149.html
209. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. Dihydrocodéine. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/substance/details/5898/dihydrocodeine.html>
210. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. Tramadol. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/substance/details/15308/tramadol.html>
211. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. Fentanyl. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/substance/details/1476/fentanyl.html>
212. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. Oxycodone. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/substance/details/6329/oxycodone.html>
213. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. Anesthésie - Traitements. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/recos/details/4048/anesthesie/traitements>
214. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. Ethylmorphine. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/substance/details/1048/ethylmorphine.html>
215. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. TUSSISEDAL sirop. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/medicament/tussisedal_sirop-16944.html

216. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. Papavérine. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/substance/details/6665/papaverine.html>
217. eVIDAL [Internet]. [cité 2 août 2023]. Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) - Prise en charge. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/recos/details/1696/dependance_aux_opiaces_traitement_de_substitution/prise_en_charge
218. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) - Traitements. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/recos/details/1696/dependance_aux_opiaces_traitement_de_substitution/traitements
219. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. Méthylaltréxone. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/substance/details/23088/methylnaltrexone.html>
220. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. MOVENTIG 12,5 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/medicament/moventig_12_5_mg_cp_pellic-150249.html
221. Marillier M, Gaulier JM. Morphiniques : points essentiels de pharmacologie. *Alcoologie Addictologie*. 30 juin 2019;41(2):99-111.
222. Altindal D, Altindal N. Sage (*Salvia officinalis*) Oils. In: *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety* [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 3 août 2023]. p. 715-21. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012416641700081X>
223. Plants of the World Online [Internet]. [cité 25 juill 2023]. *Salvia officinalis* L. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:456833-1>
224. Museum National d'Histoire Naturelle. Inventaire National du Patrimoine Naturel. [cité 4 août 2023]. *Salvia officinalis* L., 1753 - Sauge officinale : cartes. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/120678
225. Sharma Y, Fagan J, Schaefer J. Ethnobotany, phytochemistry, cultivation and medicinal properties of Garden sage (*Salvia officinalis* L.). *J Pharmacogn Phytochem*. 2019;8(3):3139-48.
226. Tela Botanica [Internet]. [cité 4 août 2023]. *Salvia officinalis* L. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
227. Dweck AC. The folklore and cosmetic use of various *salvia* species. In: Kintzios SE, éditeur. *Sage: the genus Salvia*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000. p. 1-26. (Medicinal and aromatic plants--industrial profiles).
228. Sauge. In: *Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie* [Internet]. 2020 [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Sauge>

229. Baricevic D, Bartol. The biological/pharmacological activity of the *salvia* genus. In: Kintzios SE, éditeur. Sage: the genus Salvia. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000. p. 143-84. (Medicinal and aromatic plants--industrial profiles).
230. Harant H, Bodènes L, Bouvet M, Guitard EH. Question CXXXIV, (posée par M. Gipoulou). Origine du « Vinaigre des Quatre Voleurs ». Rev Hist Pharm. 1963;51(178):176-8.
231. Gerard J. The herball or Generall historie of plantes. Gathered by Iohn Gerarde of London Master in Chirurgie very much enlarged and amended by Thomas Iohnson citizen and apothecarye of London [Internet]. 2005. Disponible sur: <http://name.umdl.umich.edu/A01622.0001.001>
232. Ghorbani A, Esmaeilzadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. J Tradit Complement Med. oct 2017;7(4):433-40.
233. eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 3 août 2023]. Trouble neurocognitif majeur - Traitements. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezpum.scdi-montpellier.fr/recos/details/4062/trouble_neurocognitif_majeur/traitements#d5160e657
234. Kianbakht S, Abasi B, Perham M, Hashem Dabaghian F. Antihyperlipidemic effects of *salvia officinalis* L. leaf extract in patients with hyperlipidemia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial: antihyperlipidemic effects of sage leaves in hyperlipidemic patients. Phytother Res. déc 2011;25(12):1849-53.
235. Kianbakht S, Nabati F, Abasi B. *salvia officinalis* (sage) leaf extract as add-on to statin therapy in hypercholesterolemic type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. Int J Mol Cell Med. 2016;5(3):141-8.
236. Kianbakht S, Dabaghian FH. Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming *Salvia officinalis* L. leaf extract: A randomized placebo. Controlled clinical trial. Complement Ther Med. oct 2013;21(5):441-6.
237. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Salvia officinalis* L., *folium*. European Medicines Agency; 2016.
238. Commission Européenne [Internet]. [cité 4 août 2023]. Cosing. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/>

L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses.

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le

P/ le Président de l'Université de Montpellier et par délégation

Le Directeur d'U.F.R.

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS

Chaque cadre doit contenir un résumé de 1700 caractères maximum, espaces compris. En cas de dépassement, la coupure sera automatique.

Pour les modalités pratiques, contactez votre bibliothèque.

Les plantes médicinales sont utilisées depuis des milliers d'années. Aujourd'hui, elles sont présentes à chaque étape du soin, à la fois denrées alimentaires utilisées pour maintenir la bonne santé, médicaments de phytothérapie et sources de principes actifs.

L'objectif de cette thèse est de montrer les valorisations existantes et potentielles de la flore médicinale de France métropolitaine. S'intéresser aux pratiques passées et présentes avec un regard critique et sous l'angle de la chimie des substances naturelles permet de les faire perdurer et de les adapter au monde actuel.

L'histoire de l'usage des plantes médicinales est d'abord abordée, de la préhistoire jusqu'à nos jours. Les méthodes d'études actuelles des plantes sont ensuite détaillées, de la sélection du végétal à étudier jusqu'à son étude phytochimique. Dans le contexte de crise climatique et de la biodiversité, les solutions permettant de limiter l'impact de chaque étape sont aussi discutées.

La seconde partie concerne la production des plantes médicinales en France, via la filière agricole des Plantes à Parfum, Aromatiques et Médicinales (PPAM). Elle précise aussi leurs usages dans le cadre de la santé au sens large, en incluant les produits bien-être (cosmétiques et compléments alimentaires) et la législation qui les encadre.

Enfin, une étude de cas est menée sur deux plantes aux compositions et aux usages bien différents : la pavot œillette ou pavot somnifère et la sauge officinale. Ces deux plantes font partie des plus représentatives de la production de plantes médicinales en France et permettent d'aborder aussi bien l'allopathie, la phytothérapie et les produits non pharmaceutiques.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : (obligatoire) Transcrire en toutes lettres les symboles spéciaux

Medicinal plants from metropolitan France : evolution of use and knowledge

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS (facultatif)

Medicinal plants have been used for millennia. Nowadays, they are used as functional foods and cosmetics, complementary medicines and sources of active substances for drugs.

The aim of this thesis is to show existing and potential valorisations of the medicinal flora of metropolitan France. To show interest to past and present practices with a critical eye from the perspective of natural product chemistry is a way to perpetuate and adapt them to today's world.

The history of medicinal plants use from prehistory to today is first described. The methods used nowadays to study plants, from the selection of the plant to its phytochemical analysis are then addressed. In the current context of climatic and biodiversity crisis, solutions that lower the impact of each step of the study are also discussed.

The second part of the thesis refers to the production of medicinal plants in metropolitan France, through the agricultural sector of perfume, aromatic and medicinal plants (PPAM). It also develops their current use both in medicines and well-being products as well as the legislative framework of all these products.

Finally, a case study is lead on two plants that differ both in terms of use and composition : opium poppy and officinal sage. These plants are representative of the French production of medicinal plants and allow to touch on allopathy, phytotherapy and non pharmaceutical products.

PROPOSITION DE MOTS-CLES :

(ces termes décrivant le contenu de la thèse seront saisis dans le Sudoc).

Plantes médicinales, phytochimie, pharmacognosie, pavot, sauge