



AGENCE DES NORMES ET DE LA QUALITE®
STANDARDS AND QUALITY AGENCY®

www.anor.cm

PROJET DE NORME CAMEROUNAISE PNC 3071 : 2026 - CT 44

2026

MEDECINE TRADITIONNELLE AFRICAINE - DIRECTIVES TECHNIQUES EN MATIERE DE SECURITE, D'EFFICACITE ET QUALITE DES MATIERES PREMIERES ET DES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent document, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

PROJET DE NORME CAMEROUNAISE

ENQUETE PUBLIQUE N° : 19

Durée de l'enquête Du 21/09/2026 Au 19/10/2026

Edition et diffusion par l'Agence des Normes et de la Qualité
B.P.: 14966 Yaoundé – CAMEROUN – Tél: 6992 257 777 /Fax.: (237) 222 22 64 96
E-mail : enquetepublique@anor.cm – www.anor.cm/enquetes-publiques

ANOR®

DN-R2/PR-01/ENR-02
16/12/2015

Médecine traditionnelle africaine — Directives techniques sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité des matières premières et médicaments à base plantes



Table des matières

1	Domaine d'application	1
2	Références normatives	1
3	Définitions et abréviations	1
3.1	Définitions	1
3.2	Abréviations	6
4	Questions relatives à la qualité, l'innocuité et l'efficacité	6
5	Contaminants et adultérants	10
5.1	Généralités.....	10
5.2	Les contaminants biologiques	10
5.3	Bactéries	12
5.4	Limites admissibles pour les aflatoxines	12
5.5	Parasites	12
6	Les contaminants métalliques	12
6.1	Métaux toxiques.....	12
6.2	Analyse des risques physiques dus aux métaux.....	13
6.3	Mesures de réduction des dangers	13
7	Tests de génotoxicité	13
8	Dangers chimiques.....	14
8.1	Polluants organiques persistants (POP).....	14
8.2	Les contaminants radioactifs	14
9	Résidus agrochimiques	14
9.1	Généralités.....	14
9.2	Utilisation des pesticides	15
9.3	Résidus de pesticides.....	15
9.4	Limite maximale de résidus de pesticides pour les matières végétales.....	16
9.5	Niveau acceptable de résidus (NAR)	16
9.6	Dose journalière admissible (DJA) d'un produit chimique	16
9.7	Dose aiguë de référence (DARf)	16
10	Pharmacovigilance	16
10.1	Généralités.....	16
11	Preuves d'efficacité et preuves de tradition	17
11.1	Preuves d'efficacité.....	17
11.2	Preuves de tradition	19
11.3	Niveaux et pertinence des preuves	19
11.4	Indications thérapeutiques	21
11.5	Essais cliniques	21
12	Classification d'innocuité et d'interaction	22
12.1	Nécessité de classification.....	22
12.2	Catégories d'innocuité	22
12.3	Catégories d'interactions	24
	Annexe A (normative) Tests de pureté pour les médicaments à base de plantes	25
	Annexe B (informative) Liste de pesticides interdits	27
	Annexe C (informative) Différentes limites de résidus de pesticides	29
	Bibliographie	32

Avant-propos

L'Organisation africaine de normalisation (ARSO) est une organisation intergouvernementale africaine mise en place par la Commission économique des Nations Unies pour l'Afrique (CEA) et l'ancienne Organisation de l'unité africaine (OUA), actuellement l'Union africaine (UA). Un des mandats fondamentaux de l'ARSO est d'élaborer et harmoniser les normes africaines (ARS) dans le but de renforcer la capacité commerciale intra-africaine, augmenter la compétitivité des produits et des services de l'Afrique au niveau mondial et améliorer le bien-être des communautés africaines. Les travaux de préparation des normes africaines sont normalement faits par les comités techniques de l'ARSO. Chaque Etat membre intéressé par un sujet pour lequel un comité technique a été établi a le droit d'être représenté dans ce comité. Les organisations internationales, les communautés économiques régionales (CER), les organisations gouvernementales et non-gouvernementales, en liaison avec l'ARSO, participent aussi à ces travaux.

Les normes de l'ARSO sont préparées conformément aux règles établies dans les Directives ISO/CEI, Partie 2.

La tâche principale des comités techniques est d'élaborer les normes ARSO. Les projets de normes ARSO adoptés par les comités techniques sont soumis aux organismes membres pour vote. Leur publication comme normes ARSO requiert l'approbation d'au moins 75% des organismes membres qui votent.

L'Organisation africaine de normalisation attire l'attention particulière sur le fait que quelques éléments de ce document peuvent faire l'objet de droits de propriété industrielle. L'ARSO n'est tenue d'identifier aucun de ces droits.

La présente norme a été élaborée par le Comité technique d'harmonisation de l'ARSO chargé de la Médecine traditionnelle africaine (CTH 13 de l'ARSO)

© L'Organisation africaine de normalisation 2016 — Tous droits réservés*

Secrétariat central de l'ARSO
International House 3rd Floor
P. O. Box 57363 — 00200 City Square
NAIROBI, KENYA

Tel. +254-20-2224561, +254-20-3311641, +254-20-3311608

E-mail : arso@arso-oran.org

Web: www.arso-oran.org

* © 2016 ARSO — Tous droits d'usage réservés aux ONN des États membres africains dans le monde entier.

Notice de droit d'auteur

Le présent document publié par l'ARSO est protégé par les droits d'auteur de l'ARSO. Bien que la reproduction de ce document par ceux qui participent au processus d'élaboration des normes ARSO soit permise sans permission préalable de la part de l'ARSO, ni ce document ni un extrait de ce document ne peut être reproduit, enregistré ou transmis sous toute forme pour une raison ou une autre sans la permission préalable à l'écrit de la part de l'ARSO.

Les demandes d'autorisation de reproduction de ce document à des fins commerciales doivent être envoyées à l'adresse ci-dessous ou à l'organisme membre de l'ARSO dans le pays du demandeur.

© L'Organisation africaine de normalisation 2016 — Tous droits réservés

Secrétariat central de l'ARSO
International House 3rd Floor
P.O. Box 57363 — 00200 City Square
NAIROBI, KENYA

Tel : +254-20-2224561, +254-20-3311641, +254-20-3311608

E-mail : arso@arso-oran.org
Web: www.arso-oran.org

Toute reproduction à des fins commerciales peut être soumise au paiement de droits ou à un contrat de licence. Les contrevenants pourront être poursuivis.

Introduction

L'augmentation constante de l'utilisation de médicaments à base de plantes au niveau mondial et l'expansion rapide du marché mondial ont mis la salubrité et la qualité des matières végétales et des produits finis à base de plantes au centre des préoccupations des autorités chargées de la santé, des industries pharmaceutiques et du public. La salubrité et l'efficacité des médicaments à base de plantes dépendent largement de leur qualité. Les exigences et les méthodes de contrôle des produits finis à base de plantes, en particulier celles des produits à base de plantes combinées/mélangées, sont de loin plus complexes que celles des médicaments chimiques. La qualité des produits finis à base de plantes est aussi influencée par la qualité des matières premières utilisées.

Contrairement aux produits pharmaceutiques conventionnels, qui sont généralement fabriqués à partir de matériaux synthétiques au moyen de techniques et procédés de fabrication reproductibles, les médicaments à base de plantes sont préparés à partir de matières végétales, souvent obtenues de différentes sources géographiques et / ou commerciales variées. Par conséquent, il n'est pas toujours possible d'établir les conditions dans lesquelles ils ont produits. En plus, ils peuvent varier en ce qui concerne leur composition et leurs propriétés. De plus, les procédés et techniques utilisés dans la fabrication et le contrôle de qualité des médicaments à base de plantes sont souvent différents de ceux utilisés dans la fabrication de produits pharmaceutiques conventionnels.

Compte tenu de la complexité inhérente aux plantes médicinales cultivées naturellement et de la nature souvent variable des plantes cultivées, des exemples de contamination par des plantes médicinales toxiques et / ou des parties de plantes et le nombre et la faible quantité de principes actifs définis, la production et le traitement primaire a une influence directe sur la qualité des médicaments à base de plantes. Le processus de fabrication est l'une des étapes clés où un contrôle de qualité est nécessaire pour garantir la qualité de médicaments, y compris les médicaments à base de plantes. Pour cette raison, l'application des BPF dans la fabrication de médicaments à base de plantes est un outil essentiel pour assurer leur qualité.

On reconnaît que beaucoup de fabricants de médicaments traditionnels se classent dans la catégorie de petites et moyennes entreprises (PME) ayant des installations de fabrications relativement non sophistiquées. Les présentes directives s'appliquent aux PME à un degré proportionnel qui doit tenir compte des capacités budgétaires et du besoin d'éviter un fardeau économique et administratif non nécessaire tout en voulant assurer la salubrité, l'efficacité et la qualité des produits médicinaux à base de plantes médicinales.

Il est bien connu que de nombreux contaminants et résidus peuvent nuire aux consommateurs de médicaments à base de plantes. Beaucoup d'eux sont naturels, tels que les radionucléides qui ont lieu naturellement, les métaux toxiques ou les bactéries. Certaines proviennent de l'utilisation passée ou présente d'agents ou de matériaux qui polluent l'environnement et, par la suite, de plantes médicinales, telles que les émissions des usines ou les résidus de certains pesticides. (Des recherches récentes ont également montré que les plantes médicinales peuvent absorber les métaux lourds pendant leur croissance).

Pour éviter les risques de maladies causées par de tels contaminants, une série de procédures de dépistage et d'essai sont recommandées pour s'assurer que les médicaments à base de plantes contenant des contaminants nocifs n'atteignent pas le public. D'où la nécessité d'évaluer la qualité des plantes médicinales, des matières végétales et des produits finis avant qu'ils n'atteignent le marché.

La conformité aux BPAR et aux BPF est d'une importance capitale pour produire des médicaments à base de plantes de bonne qualité. L'ensemble du processus de production, à partir de la culture et se terminant avec la vente des produits, doit adhérer rigoureusement à ces deux ensembles de pratiques. Le contenu de ces directives doit donc être lu conjointement avec les normes de BPAR et BPF également élaborées par l'ARSO dans le but de produire des produits de qualité destinés aux marchés locaux et internationaux. Les pharmacopées nationales et régionales définissent des spécifications et des normes de qualité pour les matières végétales et certaines préparations à base de plantes, telles que les huiles essentielles et les plantes médicinales en poudre. L'utilisation et l'inclusion de substances

végétales dans ces pharmacopées sont basées sur la disponibilité locale de ces produits. La pharmacopée intitulée *The African Herbal Pharmacopeia* publiée par l'Association of African Medicinal Plant Standards en 2010 fournit des informations de base concernant l'innocuité et l'efficacité d'environ 52 plantes médicinales africaines bien connues. Des pharmacopées nationales ont été publiées dans plusieurs pays africains dont le Ghana, le Nigeria et le Madagascar.

Médecine traditionnelle africaine — Directives techniques sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité des matières premières et médicaments à base plantes

1 Domaine d'application

La présente norme africaine fournit des directives techniques visant à assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité de matières premières végétales et de médicaments à base de plantes.

2 Références normatives

Les documents de référence suivants sont indispensables pour l'application du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence (y compris tout amendement) s'applique.

ARS 950, *Médecine traditionnelle africaine — Glossaire*

ARS 951, *Médecine traditionnelle africaine — BPF relatives aux médicaments à base de plantes*

ARS 952, *Médecine traditionnelle africaine — Directives sur les BPF relatives aux médicaments à base de plantes*

ARS 953, *Médecine traditionnelle africaine — Programme de certification des produits à base de plantes médicinales*

ARS 954, *Médecine traditionnelle africaine — Exigences minimales pour l'enregistrement des médicaments traditionnels*

RS 955, *Directives techniques pour l'innocuité, l'efficacité et la qualité des matières premières et médicaments à base de plantes*

ARS 968, *Médecine traditionnelle africaine — Lignes directrices pour la pharmacovigilance*

3 Définitions et abréviations

Aux fins de la présente norme, les définitions et les abréviations suivantes s'appliquent.

3.1 Définitions

3.1.1

dose journalière admissible (DJA) d'un produit chimique

une dose journalière qui, pendant toute une vie, semble être sans risque appréciable pour la santé du consommateur, sur la base de tous les faits connus au moment de l'évaluation du produit chimique. Elle est exprimée en milligrammes de produit chimique par kilogramme de poids

3.1.2

niveau acceptable de résidus (NAR)

exprimé en mg/kg de matières végétales médicinales et calculé à partir de la *dose journalière admissible (DJA)* maximale du pesticide pour l'homme, tel que recommandé par la FAO et l'OMS, et de la dose journalière moyenne (DJM) de matières végétales médicinales.

3.1.3

Principe actif (PA)

un constituant d'un produit pharmaceutique qui biologiquement actif. Des termes similaires, à savoir **ingrédient pharmaceutique actif (IPA)** et **ingrédient pharmaceutique actif en vrac** sont aussi utilisés

en médecine. Contrairement aux principes actifs, les principes non actifs sont normalement appelés excipients dans le contexte pharmaceutiques. L'excipient principal qui sert de support du principe actif est normalement appelé le véhicule. La vaseline et l'huile minérale sont les véhicules courants.

3.1.4

événement indésirable (EI)/Incident thérapeutique (IT)

toute manifestation d'ordre médical chez un patient ou chez un sujet d'étude clinique à qui on a administré un produit pharmaceutique, et qui n'a pas nécessairement de lien de causalité avec le traitement. Un événement indésirable peut donc être un signe défavorable et imprévu (y compris un résultat de laboratoire anormal), un symptôme ou une maladie associée dans le temps à l'utilisation d'un produit médical (de recherche) et qui peuvent être liés ou non à l'utilisation de ce produit

3.1.5

réaction indésirable

toute réaction imprévue ou dangereuse à un produit pharmaceutique qui a lieu lorsqu'on a pris une dose normale chez l'homme aux fins de prévention, de diagnostic ou de traitement d'une maladie, ou aux fins de modification d'une fonction physiologique

3.1.6

Dose aiguë de référence (DARf)

la quantité de pesticide à laquelle une personne est exposée, généralement, à un jour de régime de médicaments à base de plantes et qui entraîne des effets aigus sur le corps humain. Les estimations d'une DARf incluent un facteur de sécurité pour s'assurer que les personnes âgées, les nourrissons, les enfants et ceux dont les systèmes sont fragiles en raison de la maladie, sont protégés

3.1.7

évaluation de l'efficacité

les exigences relatives aux preuves d'efficacité doivent être dépendantes du type d'indication. Pour le traitement de troubles mineurs et pour des indications non spécifiques, un certain assouplissement des exigences de preuve d'efficacité peut être justifié, en tenant compte du degré d'utilisation traditionnelle. Les mêmes considérations peuvent s'appliquer à l'utilisation à des fins prophylactiques. Les événements individuels enregistrés dans les rapports des médecins, des praticiens traditionnels de la santé ou des patients traités doivent être considérés.

3.1.8

espèces botaniques

principes basés sur ou issus des plantes Tout produit qui est fabriqué à partir des plantes. Les espèces botaniques sont obtenues des matières végétales et peuvent comprendre les feuilles, les racines, les écorces et/ou les graines. La matière végétale est typiquement traitée au moyen du broyage et/ou de l'extraction pour produire un ingrédient alimentaire à base de plantes, un produit aromatique, un médicament à base de plantes ou un médicament traditionnel à base de plantes

3.1.9

essai/étude clinique

toute recherche chez des sujets humains destinée à découvrir ou à vérifier les effets pharmacologiques et / ou pharmacodynamiques cliniques d'un produit ou plusieurs produits étudié(s), et / ou à identifier tout effet indésirable d'un ou plusieurs produit (s) étudié(s), et / ou à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs produit(s) expérimentaux dans le but de déterminer leur innocuité et / ou leur efficacité. Les termes « essai clinique » et « étude clinique » sont synonymes.

3.1.10

contamination des produits à base de plantes

introduction involontaire d'impuretés chimiques ou microbiologiques ou de matières étrangères, dans ou sur une matière végétale ou un produit intermédiaire ou un produit fini à base de plantes au cours de la production, de l'échantillonnage, du conditionnement ou du reconditionnement, du stockage ou du transport

3.1.11**contamination croisée des produits à base de plantes**

contamination d'une matière première brut, d'un produit intermédiaire ou un d'un produit fini par une autre matière première ou produit au cours de la production

3.1.12**médecine complémentaire et médecine alternative**

un ensemble de divers systèmes, pratiques et produits médicaux et de soins de santé qui ne sont pas actuellement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle ou qui n'ont pas été incorporés dans le système national de soins de santé.

3.1.13**limites maximales de résidus d'origine étrangère**

un résidu de pesticide ou un contaminant provenant des sources environnementales (y compris les utilisations agricoles antérieures) autres que l'utilisation du pesticide ou de la substance contaminante directement ou indirectement sur un médicament à base de plante. La concentration est exprimée en milligrammes de résidus de pesticides ou de contaminants par kilogramme du médicament à base de plantes

3.1.14**produits finis à base de plantes**

préparations à base de plantes faites à partir d'une plante ou de plusieurs plantes Si plus d'une plante est utilisée, on peut parler de *mélange à base de plantes*. Les produits finis et les mélanges à base de plantes peuvent contenir des excipients en plus des principes actifs. Dans certains pays, les médicaments à base de plantes peuvent contenir, selon la tradition, des principes actifs naturels, organiques ou inorganiques, qui ne sont pas d'origine végétale (par exemple, des substances d'origine animale ou minérale). En général, toutefois, les produits finis ou mélanges auxquels on a ajouté des principes actifs chimiquement définis, y compris des composés synthétiques.

3.1.15**Matières étrangères**

matière qui consiste en un ou tous les éléments suivants :

- (i) parties de matières végétales médicinales ou matières autres que celles énumérées dans les limites spécifiées pour la matière végétale concernée ;
- (ii) tout organisme, toute partie ou tout produit d'un organisme, autre que celui énuméré dans la description de la matière végétale concernée ;
- (iii) les adjuvants minéraux tels que le sol, les pierres, le sable et la poussière ; et les verres, les métaux et les plastiques ou tout autre matière étrangère. Ceux-ci peuvent être meubles ou adhérents à cette matière végétale médicinale.

3.1.16**bonnes pratiques cliniques (BPC)**

une norme visant la conception, la conduite, la performance, le contrôle, l'enregistrement, les analyses et la rédaction des rapports sur les essais cliniques, qui fournit une garantie que les données et les résultats rapportés sont crédibles et précis, et que les droits, l'intégrité et la confidentialité des sujets d'essai sont respectés et protégés

3.1.17**matières/substances végétales**

l'ensemble de plantes, parties de plantes, algues, champignons, lichens, principalement entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, le plus souvent desséchés, mais parfois frais ; les jus frais, sèves, huiles fixes, huiles essentielles, résines et poudres secs à base de plantes. Dans certains pays, ces matières peuvent être traitées suivant différentes méthodes, comme l'étuvage à la vapeur, la torréfaction ou mélangées avec du miel, les boissons alcooliques ou autres matières. Les substances végétales sont précisément définies par la partie de la plante utilisée et la dénomination botanique selon le système à deux mots (genre, espèce, variété et auteur).

3.1.18

médicament à base de plantes (MBP)

tout médicament exclusivement contenant comme principe actif une substance ou plusieurs substances ou une préparation ou plusieurs préparations à base de plantes, ou une telle substance ou plusieurs telles substances en combinaison avec une préparation ou plusieurs préparations à base de plantes.

3.1.19

médicaments à base de plantes

les plantes, les matières végétales, les préparations à base de plantes, les produits finis à base de plantes et les médicaments

3.1.20

plantes

les matières végétales brutes telles que les feuilles, les fleurs, les fruits, les graines, les tiges, le bois, les écorces, les racines, les rhizomes ou d'autres parties de la plante, qui peuvent être entières, fragmentées ou en poudre.

NOTE Les parties d'une plante identifiées comme « plante » sont des feuilles et des tiges de la plante identifiée, et ce terme est généralement utilisé seulement pour les plantes non ligneuses. Une partie de la plante identifiée comme « partie aérienne » signifie toute la plante au-dessus du sol, de sorte qu'elle comprend généralement non seulement les feuilles et les tiges, mais aussi les fleurs, les fruits et les graines, selon l'état de maturité de la plante au moment de la récolte. Toutes les autres parties de la plante (par exemple, l'écorce, la feuille, la racine) sont chacune identifiées au moyen du terme botanique généralement utilisé.

3.1.21

préparations à base de plantes

les préparations obtenues par traitement de substances végétales, tel que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation. Elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus obtenus par pression et les exsudats traités. Elles comprennent également des préparations obtenues par macération ou chauffage de matières végétales dans des boissons alcoolisées.

3.1.22

Limite maximale de résidus (LMR)

la concentration maximale d'un résidu de pesticide (mg/kg) recommandée officiellement (dans un ou sur des produits alimentaires et des aliments pour animaux). Les LMR sont fondées sur des données concernant les Bonnes pratiques agricoles (BPA) établies pour aliments et les aliments obtenus à partir des produits qui répondent aux LMR applicables sont réputés acceptables sur le plan toxicologique.

3.1.23

médicament

'[toute substance] . . . présentée pour traiter ou prévenir une maladie . . . [et qui peut être] administrée . . . dans le but de . . . rétablir, corriger ou modifier les fonctions physiologiques'

3.1.24

exposition journalière admissible

un apport admissible de solvants résiduels sur le plan pharmaceutique, dans le but d'éviter la confusion avec des valeurs différentes de DJA pour la même substance

3.1.25

Polluants organiques persistants (POP)

substances chimiques qui persistent dans l'environnement, se bioaccumulent dans le réseau trophique et présentent un risque de causer des effets nocifs sur la santé humaine et l'environnement

3.1.26

pesticide

toute substance destinée à prévenir, détruire, attirer, repousser tout élément nuisible y compris toute espèce indésirable de plantes ou d'insectes pendant la production, le stockage, le transport, la distribution et la préparation. Ce terme englobe les substances utilisées comme régulateurs de la croissance végétale, défoliants, siccatives, agents d'ébourgeonnement ou inhibiteurs de germination,

ainsi que les substances appliquées aux cultures avant ou après la récolte pour protéger le produit contre toute détérioration pendant l'entreposage et le transport. Le terme exclut normalement les engrais et les plantes.

3.1.27

résidu de pesticide

toute substance déterminée présente dans les aliments, les denrées agricoles ou les produits pour l'alimentation animale à la suite de l'utilisation d'un pesticide. Ce terme englobe tous les dérivés d'un pesticide, tels que les produits de conversion, les métabolites, les produits de réaction et les impuretés que l'on considère comme ayant une importance sur le plan toxicologique.

3.1.28

pharmacovigilance

la science et les activités se rapportant à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables des médicaments ou de tout autre problème lié aux médicaments après que les médicaments ont été autorisés à être utilisés

3.1.29

phytomédecine

application d'un principe actif à des fins thérapeutiques

3.1.30

solvant résiduel

résidus de solvants organiques qui sont utilisés ou produits dans la fabrication ou le traitement des préparations/produits à base de plantes. Les solvants sont classés en catégories ci-après en fonction de leur risque éventuel :

- (i) classe 1 (solvants à éviter comme le benzène) ;
- (ii) classe 2 (solvants à potentiel toxique limité comme le méthanol ou le hexane) ; et
- (iii) classe 3 (solvants peu toxiques comme l'éthanol).

3.1.31

événement indésirable grave (EIG) /incident thérapeutique grave (ITG) réaction indésirable grave à un médicament (RIGM)

toute manifestation fâcheuse d'ordre médical à une dose quelconque qui: (a) entraîne le décès du sujet; (b) met sa vie en danger; (c) nécessite son hospitalisation ou la prolongation de son hospitalisation; (d) entraîne une invalidité/une incapacité permanente ou importante; ou (e) se traduit par une anomalie/malformation congénitale

3.1.32

effet secondaire

tout effet involontaire d'un produit à base de plantes se produisant à des doses normalement utilisées chez l'homme qui est liée aux propriétés pharmacologiques du médicament. De tels effets peuvent être bénéfiques ou pas. Les effets secondaires sont liés aux propriétés connues du médicament et sont prévisibles. Cependant, lorsqu'un effet secondaire dépasse le niveau normal/attendu, il devient une réaction indésirable au médicament.

3.1.33

dose tolérable

une estimation de la dose d'une substance au cours d'une vie qui est considéré comme ne présentant pas de risque appréciable pour la santé

3.1.34

médicaments traditionnels à base de plantes

médicaments à base de plantes remplissant certains critères : a) utilisés exclusivement pour les indications traditionnelles ; (b) utilisés sans la supervision d'un médecin; (c) non soumis à un contrôle en matière de prescription; d) pris par voie orale ou pour usage externe ou par inhalation ; e) une période de référence s'est écoulée - l'exigence de 30 ans ; (f) les données sur l'utilisation traditionnelle

montrent que leur innocuité et efficacité sont plausibles dans les conditions d'utilisation proposées ; ou (g) combinaisons avec des vitamines et des minéraux lorsque ces derniers ajoutent une valeur thérapeutique à la plante.

3.1.35

bien-être (des sujets participants à l'essai)

l'intégrité physique et mentale des sujets participants à un essai clinique

3.2 Abréviations

ESCO La Coopérative scientifique européenne de phytothérapie

BPAR Bonnes pratiques agricoles et Bonnes pratiques de récolte

BPA Bonnes pratiques agricoles

BPF Bonnes pratiques de fabrication

OMS Organisation mondiale de la santé

4 Questions relatives à la qualité, l'innocuité et l'efficacité

4.1 Il faut définir la matière et ses caractéristiques avant l'évaluation de la pertinence des données sur l'efficacité et la sécurité (Mukherjee *et al.*, 2009). Il est aussi important que la matière utilisée et disponible sur le marché doit être en conformité avec la matière utilisée, car tout changement important en ce qui concerne la qualité pourrait entraîner la nécessité de réévaluer la pertinence des données sur l'innocuité et l'efficacité. Il existe un consensus général au niveau mondial sur la façon de contrôler la qualité des médicaments à base de plantes, même s'il faut fournir des efforts considérables pour assurer une qualité constante et adéquate. Les spécifications et l'analyse des préparations de médicaments multicomposants impliquent des facteurs compliqués et l'utilisation de matières végétales de bonne qualité, et un contrôle approprié des procédés de fabrication, constituent des prérequis pour le contrôle de qualité. Plusieurs paramètres de contrôle de la qualité des médicaments à base de plantes sont fournis dans la Figure 1. La norme ARS 954 demande aux fabricants d'obtenir l'approbation de la part des autorités réglementaires en soumettant un formulaire sur lequel figurent le nom, les composants et leurs spécifications, le procédé de préparation, la posologie et les applications, l'efficacité, la méthode et la période de stockage, les méthodes d'essai pour la préparation.

4.2 Les preuves pour montrer l'innocuité d'un produit botanique peut provenir d'une large gamme de données, dont l'utilisation traditionnelle documentée, les études expérimentales, les essais cliniques et les autres données fournies par l'homme comme les rapports et les données épidémiologiques. La documentation sur l'utilisation traditionnelle peut comprendre :

- (i) une identification appropriée des espèces botaniques utilisées
- (ii) la détermination des parties utilisées
- (iii) le procédé de préparation des substances botaniques
- (iv) la formulation du produit traditionnel
- (v) le mode (voie, moment de prise et posologie) d'administration de la préparation
- (vi) les indications pour l'emploi des espèces botaniques/ de la préparation
- (vii) les zones géographiques traditionnelles où le médicament est utilisé et les populations qui l'utilisent

- (viii) le moment et la fréquence d'utilisation du produit botanique
- (ix) les contre-indications et les effets indésirables qui ont été associées avec l'emploi chez les humains et les animaux.

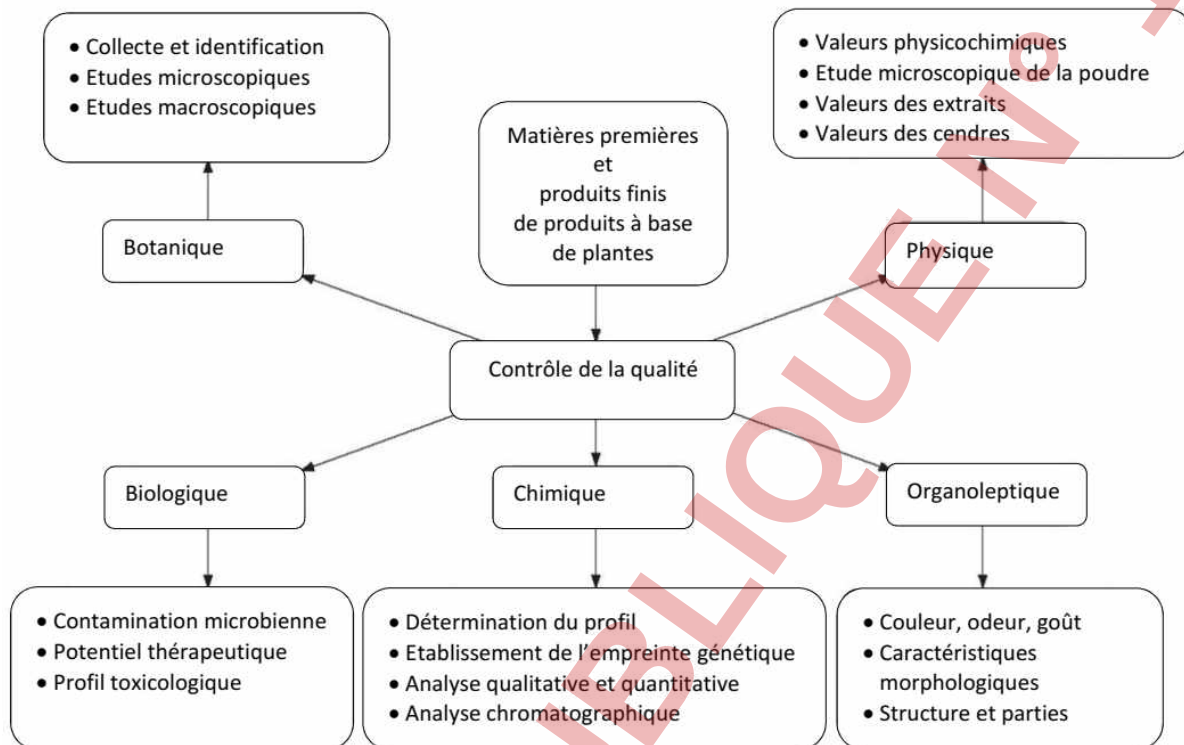


Figure 1: Méthodes de contrôle de la qualité dans l'évaluation des médicaments à base de plantes (Mukherjee et al., 2009)

4.3 Le contrôle de la qualité des médicaments à base de plantes est une question importante et essentielle à tenir en considération pour garantir l'efficacité thérapeutique, l'innocuité et pour justifier l'usage des médicaments à base de plantes dans les soins de santé. Les défis auxquels on fait face dans le contrôle de la qualité ; des préparations à base de plantes sont décrits en détail dans la Figure 2. Les concepts modernes exigent que pour le contrôle de la qualité des médicaments traditionnels à base de plantes, les méthodes traditionnelles de préparation soient étudiées et documentées et que les données disponibles soient interprétées correctement en termes d'évaluation moderne. Les adultérants, et plus souvent, l'identification incorrecte de plantes, sont les causes de la mauvaise qualité des médicaments à base de plantes. L'erreur d'identification botanique peut être problématique non seulement avec les plantes collectées, mais aussi avec les matières disponibles sur le marché.

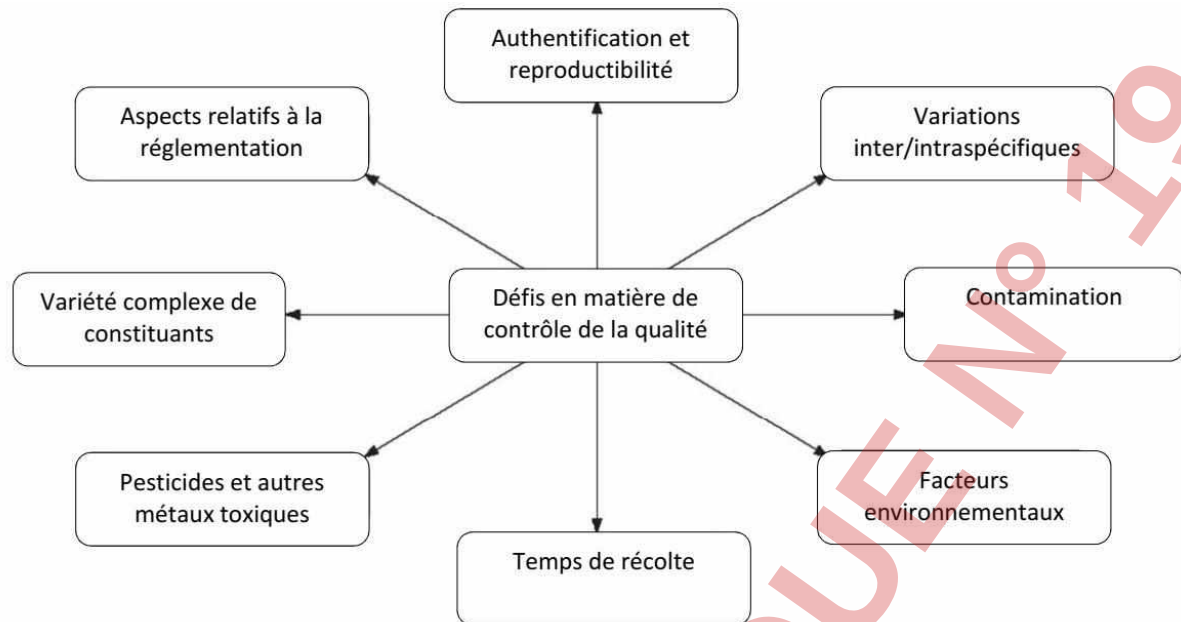


Figure 2: Défis auxquels on fait face en matière de contrôle de la qualité des médicaments à base de plantes

4.4 Les médicaments à base de plantes doivent être exempts non seulement de contaminants botaniques, mais aussi de résidus de pesticides ou d'agents de fumigation, de microorganismes pathogènes ou de toxines microbiennes et exempts de métaux toxiques (comme le plomb et l'arsenic) ou de médicaments conventionnels (par exemple corticostéroïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens)

4.5 Les règles générales pour un travail en toute sécurité conformément aux réglementations nationales et aux procédures d'utilisation normalisées comprennent normalement les exigences suivantes:

- (a) les fiches de données de sécurité doivent être mises à la disposition du personnel avant la réalisation des tests;
- (b) fumer, manger et boire au laboratoire doivent être interdits;
- (c) le personnel doit bien connaître la façon d'utiliser les équipements de lutte contre l'incendie, y compris les extincteurs, les couvertures anti-feu et les masques à gaz;
- (d) le personnel doit porter des blouses de laboratoires ou autres vêtements de protection, y compris ceux destinés à protéger les yeux;
- (e) une attention particulière doit être faite, le cas échéant, lors de la manutention, par exemple, des substances très puissantes, des matières infectieuses ou substances volatiles;
- (f) des échantillons très toxiques et/ou génotoxiques doivent être manipulés dans une installation spécialement conçue afin d'éviter le risque de contamination;
- (g) tous les contenants de produits chimiques doivent être entièrement étiquetés et comporter des mises en garde importantes (p. exemple « poison », « inflammable », « radioactif »), le cas échéant;
- (h) une isolation et des équipements anti-étincelles adéquats doivent être fournis pour le câblage et l'équipement électriques, y compris les réfrigérateurs; les règles relatives à la manipulation sans

danger des bouteilles de gaz comprimés doivent être respectées et le personnel doit connaître les codes d'identification des couleurs pertinents;

- (j) le personnel doit être conscient de la nécessité d'éviter de travailler seul dans un laboratoire; et
- (k) le matériel de premiers soins doit être sur place et le personnel doit savoir les techniques de premiers soins, les soins d'urgence et l'utilisation des antidotes.

4.6 Identité et pureté

L'identité et la pureté concernent une question importante, à savoir « La plante est-elle celle qui doit être utilisée ? ». En répondant à cette question, beaucoup de facteurs déterminants de qualité sont sérieusement considérés. De tels facteurs tels que la pureté et les composants chimiques sont très importants. Pour prouver l'identité et la pureté, des critères comme le type de préparation, les propriétés sensorielles, les constantes physiques, l'adultération, les contaminants, l'humidité, la teneur en cendres et les solvants résiduels doivent être vérifiés. L'identité peut être vérifiée par des examens macroscopiques et microscopiques.

Pour déterminer la qualité des médicaments à base de plantes sous licence, il est nécessaire non seulement d'établir l'identité botanique des plantes mais aussi de garantir la reproductibilité d'un lot à l'autre. Les examens suivants doivent être menés (Kunle *et al.*, 2012):

- (i) **Examen macro et microscopique:** Pour l'identification de la variété appropriée et la recherche des adultérants.
- (ii) **Matières organiques étrangères:** Il s'agit d'enlever les matières autres que la plante source pour rendre le médicament pur.
- (iii) **Taux de cendres:** Il s'agit des critères pour juger l'identité et la pureté des médicaments bruts - cendres totales, cendres sulfatées, cendres solubles dans l'eau et cendres insolubles dans l'acide, etc.
- (iv) **Teneur en humidité:** La vérification de la teneur en humidité permet de minimiser les erreurs dans l'estimation du poids réel de la matière médicinale. Une faible teneur en humidité suggère une meilleure stabilité qui agit contre la dégradation du produit.
- (v) **Valeurs d'extraction:** Ce sont des poids indicatifs des constituants chimiques extractibles du médicament brut dans des environnements différents de solvants.
- (vi) **Fibre brute:** Elle permet de déterminer les matières ligneuses, et c'est un critère pour évaluer la pureté.
- (vii) **Evaluation chimique qualitative :** Elle vise l'identification et la définition des caractéristiques de médicaments bruts en ce qui concerne les composants phytochimiques. Elle utilise de différentes techniques d'analyse pour détecter et isoler les composants actifs. Les techniques de criblage phytochimique impliquent l'identification botanique, l'extraction avec des solvants appropriés, la purification et la caractérisation des constituants actifs d'importance pharmaceutique.
- (viii) **Analyse chromatographique:** Elle comprend l'identification de médicaments bruts sur la base de l'utilisation de composants chimiques en tant que marqueurs.
- (ix) **Evaluation chimique quantitative:** Pour déterminer la quantité de principales classes de composants.

5 Contaminants et adultérants

5.1 Généralités

Une vaste gamme de contaminants et adultérants chimiques (mycotoxines, éléments toxiques comme les métaux lourds et les résidus de pesticides) et biologiques (microbes et autres organismes) peuvent être présents dans les plantes médicinales et les formulations utilisées dans la production de médicaments à base de plantes — voir Figure 3 (Kosalec *et al.*, 2009). Les contaminants sont généralement définis comme des substances naturelles tandis que les adultérants ont été ajoutés ou substitués délibérément par les cueilleurs, les transformateurs ou les vendeurs de matières végétales et de matières premières.

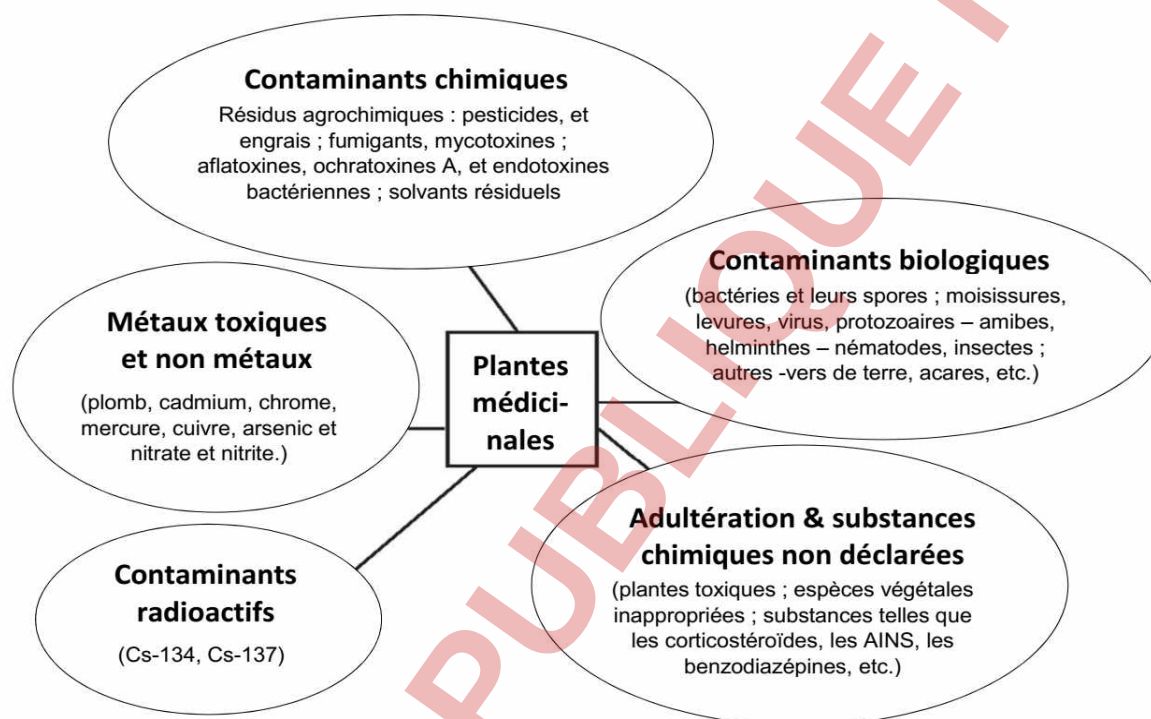


Figure 3: Les contaminants les plus courants des plantes médicinales (Kosalec *et al.*, 2009)

5.2 Les contaminants biologiques

La contamination biologique concerne les impuretés présentes dans les plantes médicinales et leurs préparations et produits, et peut impliquer des microbes vivants tels que les bactéries et leurs spores, les levures et les moisissures, les virus, les protozoaires, les insectes (leurs œufs et larves) et d'autres organismes (Kosalec *et al.*, 2009). La contamination microbienne des plantes et /ou des produits peut être causée par une manutention inappropriée pendant la production et le conditionnement. Les sources les plus probables de contamination sont les microbes en provenance du sol et des installations de traitement (air contaminé, les microbes d'origine humaine). Une contamination croisée est aussi possible et elle provient des matières étrangères comme les objets en plastique, en verre et les autres matières qui entrent en contact avec les plantes médicinales, les préparations ou les produits à base de plantes. Les sources de contamination biologique pourraient être les excréments humains, le fumier animal et les excréments utilisés comme engrais. L'OMS (2007) propose que la contamination biologique et ses formes doivent être évitées et contrôlées par le biais de mesures d'assurance comme les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte (BPAR) relatives aux plantes médicinales fournies dans la norme ARS 952, et les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) relatives aux médicaments à base de plantes établies dans la norme ARS 951.

5.2.1 Bactéries et moisissures

Les espèces de *Salmonella* et *Shigella* ne doivent pas être présentes dans les médicaments à base de plantes destinés à l'usage interne, à n'importe quel stade. D'autres micro-organismes doivent être soumis aux tests et il faut respecter les limites fixées dans les pharmacopées régionales, nationales ou internationales.

5.2.2 La présence d'*Escherichia coli*, *Salmonella* spp. et des moisissures peut indiquer une mauvaise qualité de production et un manque d'application de bonnes pratiques de récolte. La contamination microbienne peut également se produire lors de la manipulation effectuée par le personnel infecté par des bactéries pathogènes pendant la récolte / la récolte, le traitement après récolte et le processus de fabrication.

Le dénombrement de bactéries aérobies et le dénombrement de levures et de moisissures totales, l'absence de salmonelles, d'E. Coli (ou nombre limité) et d'espèces de bactéries à Gram négatif tolérant la bile ont été utilisés comme indicateurs de la qualité microbiologique (CE, 2005; BPCO, 2012).

5.2.3 Mycotoxines

L'évaluation microbiologique et mycotoxicologique de la qualité des plantes médicinales doit comprendre la contamination par les mycotoxines, surtout des parties à haut risque de contamination ou des plantes en provenance des zones à climat chaud et humide. La production de mycotoxines par les moisissures dépend de plusieurs facteurs dont : la prédisposition génétique des moisissures à produire les mycotoxines, les substrats, l'humidité, le rapport $CO_2 : O_2$, et la présence des fongicides ou autres espèces microbiennes compétitives. Quelques plantes médicinales contiennent des huiles essentielles qui agissent comme les antimicrobiens naturels et peuvent inhiber le développement des moisissures et la production des mycotoxines. Bien que l'espèce de moisissure *Aspergillus flavus* produisant les aflatoxines croisse bien sur les épices, elle produit moins d'aflatoxines B1 sur les épices que sur les céréales alors qu'on a remarqué que les médicaments à base de plantes mélangés avec la poudre avait un effet inhibiteur sur la croissance des champignons (Kosalec et al., 2009:490).

La présence de mycotoxines dans les matières végétales peut présenter des risques aigus et chroniques pour la santé. Les mycotoxines sont habituellement des produits métaboliques secondaires qui sont non volatils, ont un poids moléculaire relativement faible et peuvent être sécrétés sur ou dans les matières végétales médicinales. On pense qu'elles jouent un double rôle, d'abord en éliminant les autres microorganismes qui rivalisent avec eux dans le même environnement et, en deuxième lieu, en aidant les champignons parasites à envahir les tissus de l'hôte. Les mycotoxines produites par les espèces de champignons dont l'*Aspergillus*, le *Fusarium* et le *Penicillium* sont les plus souvent rapportées. Les mycotoxines comprennent quatre principaux groupes, à savoir les aflatoxines, les ochratoxines, les fumonisines et les tricothécènes, et toutes ont des effets toxiques. Les aflatoxines ont fait l'objet d'études approfondies et sont classées comme cancérogènes humains du groupe 1 par le Centre international de recherche sur le cancer. A l'heure actuelle, 400 différentes mycotoxines ont été identifiées. Les mycotoxines les plus importantes du point de vue de la santé humaine et animale sont les aflatoxines, les ochratoxines A (OTA), les fumonisines, la zéaralénone et le déoxynivalénol. Celles-ci sont souvent présentes sous forme de contaminants dans différents produits comme les céréales, les noix, les tisanes et les épices. La contamination peut avoir lieu au stade pré-récolte ou post-récolte. Le climat tropical et le mauvais stockage constituent des conditions environnementales qui favorisent la croissance des moisissures et à la production de mycotoxines. La production des mycotoxines peut être renforcée par les conditions écologiques comme la sécheresse ou les dommages causés par les insectes ou la récolte pendant la culture ou le stockage.

5.2.4 Matières étrangères

Les matières étrangères présentes dans un échantillon de plantes médicinales et de matières végétales ne doivent pas dépasser les limites fixées dans les pharmacopées nationales, régionales ou internationales. Les matières étrangères comprennent les insectes et autres contaminants d'origine animale, y compris les excréments animaux, ainsi que d'autres espèces de plantes. En général, toute substance autre que l'échantillon acceptable de matière végétale médicinale de bonne qualité est considérée comme une matière étrangère.

Cependant, aucune matière étrangère toxique, dangereuse ou nuisible d'une façon ou d'une autre, ne doit être autorisée. Les Bonnes pratiques agricoles et les Bonnes pratiques de récolte (ARS 952) doivent aider à maintenir le niveau de contamination au niveau le plus bas. L'élimination de plus gros morceaux de matière étrangère de plantes entières et coupées est souvent effectuée manuellement après un examen macroscopique. Les produits finis doivent aussi être contrôlés pour voir s'ils ne contiennent pas de matières étrangères.

5.3 Bactéries

Les plantes et les matières végétales ont normalement un grand nombre de bactéries et de moisissures, souvent provenant du sol et du fumier. Au moment où une grande variété de bactéries et de champignons constitue des microflore naturelles de plantes médicinales, les bactéries génératrices de spores prédominent. Les pratiques actuelles de récolte, de production, de transport et de stockage peuvent causer une contamination supplémentaire et une croissance microbienne. La prolifération des microorganismes peut résulter de l'incapacité de contrôler les niveaux d'humidité des médicaments à base de plantes pendant le transport et le stockage, ainsi que de l'impossibilité de contrôler la température des formes liquides et des produits finis à base de plantes. Les limites de bactéries présentes sur les matières premières et les matières végétales médicinales, telles que définies dans le Tableau A.1.

5.4 Limites admissibles pour les aflatoxines

Les aflatoxines sont des mycotoxines naturelles produites par *Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus*, qui sont des espèces de champignons. Elles sont probablement les mycotoxines les plus connues et qui font l'objet de beaucoup d'études dans le monde. La présence d'aflatoxines est influencée par certains facteurs environnementaux ; par conséquent, l'étendue de la contamination variera en fonction de la situation géographique, des pratiques agricoles et agronomiques et de la sensibilité des produits à l'invasion fongique pendant les périodes de pré-récolte, de stockage et / ou de traitement. La limite admissible pour la contamination par les aflatoxines des plantes médicinales et épices doit être conforme aux limites établies par l'OMS dans le Tableau A.2.

5.5 Parasites

Les parasites tels que les protozoaires et les nématodes, ainsi que leurs ovules, peuvent être introduits pendant la culture et provoquer des zoonoses, en particulier si des excréments animaux non compostés sont utilisés. Des contaminations par des parasites peuvent également survenir lors du traitement et de la fabrication si le personnel effectuant ces procédés n'a pas pris les mesures d'hygiène personnelle appropriées conformément aux exigences des BPF prévues dans la norme ARS 951.

6 Les contaminants métalliques

6.1 Métaux toxiques

Les métaux sont généralement distribués dans la nature et on les trouve facilement dans le sol et dans l'eau (Ernst, 2002; Kosalec *et al.*, 2009; Chidi, 2014; Shaban *et al.*, 2016). Les métaux lourds, qui causent des préoccupations toxicologiques, sont des éléments ayant des propriétés métalliques et un numéro atomique supérieur à 20, sont des composants naturels de la croûte terrestre et omniprésents à l'état de traces. La présence de métaux lourds dans les produits à base de plantes médicinales est attribuée à plusieurs facteurs, notamment les facteurs environnementaux dus à la contamination des sols agricoles et l'eau d'irrigation résultant de l'élimination des déchets industriels, des activités minières et de l'utilisation de certains types d'engrais. Les métaux lourds peuvent également être introduits lors de la préparation des matières premières pour les produits à base de plantes qui se font à plusieurs étapes telles que la culture, la récolte, la collecte, le nettoyage et le séchage des plantes médicinales. L'autre possibilité est la contamination accidentelle au cours du procédé de fabrication, telle que le broyage, le mélange et l'exposition aux métaux lourds provenant des équipements libérant des métaux qui pourraient être utilisés dans différentes étapes de traitement. L'ajout délibéré de métaux lourds pendant la préparation en tant que faisant partie des ingrédients aux fins curatives constitue une autre source de contaminations des médicaments traditionnelles avec les métaux lourds.

Les métaux lourds doivent être dans les limites conformément à la norme CODEX STAN 193.

6.2 Analyse des risques physiques dus aux métaux

6.2.1 Le niveau d'un risque possible dépend de la taille et de la forme des morceaux métalliques. Les petits morceaux pointus d'une taille de plusieurs millimètres peuvent être significativement nocifs. Les poussières métalliques d'une taille inférieure à un millimètre peuvent être considérées comme inoffensives pour la consommation humaine. La probabilité d'une contamination par des pièces métalliques dépend du produit lui-même (hauteur, structure), de la région dans laquelle la culture est cultivée, des conditions de croissance (sol) et de ses étapes de récolte et de traitement après récolte.

6.2.2 Récolte avec des machines ou des outils métalliques : Les pièces métalliques et l'abrasion provenant des machines ou de l'équipement de récolte peuvent contaminer les matières végétales, mais comme ce matériau est habituellement fabriqué à partir d'acier doux, il peut normalement être éliminé au moyen d'aimants.

6.2.3 Etapes de traitement : Les pièces métalliques et l'abrasion des machines de traitement ou des équipements tels que les machines de découpe, les broyeurs, le transport pneumatique, etc. peuvent contaminer les matières végétales. Pour s'assurer que les fines particules métalliques sont maintenues au minimum, on installe d'habitude des aimants avant et après tout équipement de réduction de la taille des particules.

6.3 Mesures de réduction des dangers

Afin de réduire le risque de contamination métallique, des étapes de nettoyage mécanique et électronique telles que des tamis, des aimants, des détecteurs de métaux, des rayons X, etc. sont mises en œuvre le long des processus de la chaîne d'approvisionnement de l'industrie alimentaire. Les tamis d'objets étrangers lâches, y compris les pièces métalliques, peuvent être enlevés au moyen d'un tamis si leur taille diffère de celle du produit en cours de traitement. L'utilisation des tamis constituent souvent une étape importante dans une opération de traitement d'épices et donc leur contrôle est important. Les aimants peuvent aider à réduire les morceaux métalliques. Leur utilisation est limitée uniquement aux matériaux ferreux tels que le fer. Les métaux non-ferreux ou en acier inoxydable ne peuvent pas être enlevés par des aimants d'usage courant. Les particules magnétiques incorporées dans les matières végétales ne peuvent être éliminées qu'en partie en fonction de la force de l'aimant et du poids des matières végétales. Par exemple, des épices avec un saupoudrage de contamination magnétique faible pourraient ne pas coller à l'aimant. Comme les tamis, les aimants constituent souvent une étape importante dans une opération de traitement d'épices et donc leur contrôle est important. Un détecteur de métaux peut contrôler les morceaux métalliques ferreux et non ferreux selon le réglage de la sensibilité du détecteur de métaux. Les morceaux métalliques dont la sensibilité est inférieure à la sensibilité spécifiée ne peuvent pas être enlevés. Les détecteurs de métaux peuvent non seulement rejeter tous les objets métalliques au-dessus de la sensibilité spécifiée, mais ils peuvent également fournir des informations utiles qui peuvent conduire à des actions préventives et correctives. (Voir Annexe A)

7 Tests de génotoxicité

7.1 L'évaluation de la génotoxicité peut être définie comme un ensemble d'épreuves in vitro et in vivo par lesquels il est possible de détecter les composés qui induisent des lésions génétiques par l'intermédiaire de différents mécanismes. Ces épreuves permettent de déterminer des dangers qui posent des lésions causées à l'ADN et dans quelle mesure elles sont fixées. En général, il est indispensable que la lésion ait la permanence d'une mutation génique, d'une lésion chromosomique étendue ou d'une recombinaison pour que ses effets soient héréditaires ou que survienne la cancérisation, processus complexe aux étapes multiples dans lesquelles les changements génétiques ne jouent peut-être qu'un rôle partiel. Les changements dans le nombre de chromosomes ont aussi été associés à la tumorigénèse et peuvent indiquer une possibilité d'aneuploïdie dans les cellules germinales.

7.2 Les composés qui déterminent des réactions positives dans les épreuves permettant de détecter ce genre de lésions peuvent avoir des effets cancérogènes et/ou mutagènes chez l'humain. On a établi l'existence d'un lien entre l'exposition à certains produits chimiques et la cancérogenèse chez l'humain et, bien que l'existence d'une telle relation soit moins facile à prouver dans le cas des maladies héréditaires, les épreuves de génotoxicité sont utilisées principalement pour prévoir la cancérogénicité. Quoi qu'il en soit, les mutations touchant la lignée germinale sont clairement associées à des maladies chez l'humain, de sorte que si l'on soupçonne un produit d'avoir un effet héréditaire, la question est aussi sérieuse que si l'on soupçonne des propriétés cancérogènes.

8 Dangers chimiques

8.1 Polluants organiques persistants (POP)

Les POP comprennent des produits chimiques organiques, tels que les hydrocarbures chlorés aromatiques synthétiques, qui ne sont que légèrement solubles dans l'eau et sont persistants ou stables en contact avec la lumière du soleil, l'humidité, l'air et la chaleur. Dans le passé, ils ont largement été utilisés dans l'agriculture comme pesticides. Ils sont toujours produits par mégarde comme produits dérivés de combustion ou de procédés industriels.

L'utilisation de pesticides persistants, tels que le DDT et l'hexachlorure de benzène (HCB), dans l'agriculture a été interdite depuis plusieurs années dans beaucoup de pays. Cependant, on les trouve encore dans les domaines où ils étaient utilisés et ils contaminent souvent les plantes médicinales qui poussent aux alentours. Beaucoup de ces substances sont aussi encore utilisées à des fins de santé publique, par exemple la lutte contre les vecteurs de maladies tels que les moustiques porteurs du paludisme, et sont souvent appliquées à proximité des champs agricoles. Les résidus de pesticides peuvent donc être transmis à travers l'air sur les cultures de plantes médicinales dans les zones environnantes et ainsi causer leur contamination. Il faut donc veiller à vérifier la qualité des plantes médicinales cultivées dans les zones où ces pesticides persistants sont encore utilisés.

La Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants inclut actuellement le DDT et autres 11 POP dont la dioxine (potentiellement cancérogène), l'aldrine, le chlordane, la dieldrine, l'endrine, l'heptachlore, le mirex, le toxaphène et l'hexachlorobenzène (PNUE, 2001).

8.2 Les contaminants radioactifs

Une certaine exposition aux rayonnements ionisants est inévitable car de nombreuses sources, y compris des radionucléides, se trouvent naturellement dans le sol et dans l'atmosphère. Une contamination dangereuse peut être la conséquence d'un accident nucléaire ou provenir d'autres sources. Des exemples de radionucléides comprennent les produits de fission à longue et courte durée de vie, les actinides et les produits d'activation.

Les risques pour la santé que présentent les médicaments à base de plantes contaminés accidentellement par les radionucléides dépendent non seulement du radionucléide spécifique et du niveau de contamination, mais également de la dose et de la durée d'utilisation du produit consommé. Les matières végétales doivent être testées cas par cas selon les normes nationales, régionales et internationales s'il y a des inquiétudes. Les Etats membres tireraient avantage probablement de la collaboration avec les pays qui disposent de ces normes et des installations appropriées.

La contamination croisée des matières végétales exemptes de radionucléides devrait être totalement évitée pendant toutes les étapes de la production, du transport et du stockage.

9 Résidus agrochimiques

9.1 Généralités

Les principaux résidus agrochimiques qu'on trouve dans les médicaments à base de plantes proviennent des pesticides et des produits fumigants. Les pesticides peuvent être classés en fonction de l'usage auquel ils sont destinés, tels que : les insecticides ; les fongicides et les nématocides ; les herbicides ; et d'autres pesticides (par exemple les ascaricides, les molluscicides et les rodenticides). Les exemples de produits fumigants comprennent l'oxyde d'éthylène, la chlorhydrine d'éthylène, le bromure de méthyle et le dioxyde de soufre.

9.2 Utilisation des pesticides

Les pesticides sont des produits chimiques ou des substances biologiques utilisés pour tuer ou lutter contre les parasites (Waxman, 1998; Ohkawa *et al.*, 2007; OMS, 2007; Rathore *et al.*, 2012). Les pesticides ont non seulement joué un rôle essentiel dans la production de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux, mais aussi pour lutter contre les maladies infectieuses transmises par les insectes vecteurs et les micro-organismes.

Une classification basée sur la composition chimique ou la structure du pesticide est la plus utile pour les chimistes analytiques, par exemple (OMS, 2007):

- (i) **Les hydrocarbures chlorés et pesticides apparentés** : l'hexachlorocyclohexane (HCH) ou hexachlorure de benzène (HCB), le lindane, le méthoxychlore ;
- (ii) **Les herbicides chlorés à acide phénoxy-alcanoïque** : 2,4-D, 2,4,5-T ;
- (iii) **Pesticides organophosphorés** : carbophénothion (carbofénation), chlorpyrifos et méthylchlorpyrifos, coumaphos (coumafos), déméton, dichlorvos, diméthoate, éthion, fenchlorphos (fenclofos), malathion, méthylparathion, parathion ;
- (iv) **Insecticides du groupe des carbamates** : carbaryl (carbarile) ;
- (v) **Carbamoyl benzimidazoles** : le bénomyl, le carbendazime ;
- (vi) **Fongicides à base de dithiocarbamates** : ferbam, maneb, nabam, thiram, zineb, ziram ;
- (vii) **Herbicides à base d'acides aminés** : le glyphosate ; les pesticides inorganiques : le phosphore d'aluminium, l'arséniate de calcium ;
- (viii) **Autres** : le bromopropylate, la chloropicrine, le dibromure d'éthylène, l'oxyde d'éthylène, le bromure de méthyle, le dioxyde de soufre ;
- (ix) **Pesticides d'origine végétale** : l'extrait de feuilles de tabac, la fleur de pyrèthre et l'extrait de pyrèthre ; les racines de derris et de Lonchocarpus et les roténoïdes.)

Les pesticides non autorisés tels que figurant à l'Annexe B ne doivent pas être utilisés dans la culture de plantes médicinales.

9.3 Résidus de pesticides

Les matières végétales médicinales peuvent contenir des résidus de pesticides qui s'accumulent à la suite de pratiques agricoles telles que la pulvérisation, le traitement des sols pendant la culture et l'administration de fumigants pendant le stockage. Il est donc recommandé que chaque pays producteur de matière végétale médicinale dispose d'au moins un laboratoire de contrôle capable d'effectuer la détermination des pesticides en utilisant une méthode appropriée.

A présent, il n'existe pas de procédures normalisées pour les limites maximales de résidus (LMR) dans le domaine des plantes médicinales et les méthodes utilisées pour les aliments sont recommandées pour la préparation de médicaments à base de plantes. Cette approche s'appliquerait dans le cas où une plante médicinale botaniquement identique est utilisée comme aliment. Historiquement, la FAO et l'OMS ont établi des LMR, basées sur des essais et la mise en place de BPA pour l'utilisation de

pesticides pour une variété de produits alimentaires et des combinaisons de pesticides et de produits alimentaires. Si le produit alimentaire répertorié (nom de la plante d'origine et de la partie utilisée comme aliment) est botaniquement identique à la partie de plante médicinale concernée et a une LMR établie pour un pesticide spécifique, la LMR pertinente pourrait être considérée comme la LMR pour cette matière végétale médicinale brute particulière. Dans ce cas, la LMR pour la matière végétale médicinale en question pourrait être précisée en établissant une formule appropriée pour tenir compte du séchage de cette matière végétale. La Commission du Codex Alimentarius a adopté une liste de pesticides approuvés pour les épices et leurs LMR comme indiquées à l'annexe. Quelques pays ont établi des exigences nationales relatives aux limites de résidus pour les matières végétales médicinales. Si de telles exigences n'existent pas, d'autres références peuvent être consultées, telles que d'autres pharmacopées ou des documents publiés.

9.4 Limite maximale de résidus de pesticides pour les matières végétales

L'évaluation toxicologique des résidus de pesticides dans les matières végétales doit être basée sur la dose probable de la matière par les patients. En l'absence d'une évaluation complète des risques et pour des raisons pratiques, il est recommandé qu'en général, la quantité de résidus de matières végétales ne représente pas plus de 1% de la dose totale de toutes les sources, y compris les aliments et l'eau potable. Puisque le niveau de résidus de pesticides peut changer au cours du processus de production, il est essentiel de déterminer la quantité réelle de résidus consommée dans la forme posologique finale. Étant donné que les médicaments à base de plantes peuvent être utilisés pour le traitement de maladies chroniques ou pour des raisons prophylactiques, il est suggéré de suivre l'approche de la FAO pour déterminer les LMR.

9.5 Niveau acceptable de résidus (NAR)

Un NAR (en mg de pesticide par kg de matière végétale médicinale) peut être calculé sur la base de la DJA maximale du pesticide pour l'homme, recommandée par la FAO et l'OMS, et de la dose journalière moyenne (DJM) de la matière végétale médicinale. Quelques pays et/ou régions ont établi des exigences nationales relatives aux limites de résidus pour les matières végétales médicinales. Si de telles exigences n'existent pas, d'autres références peuvent être consultées, telles que d'autres pharmacopées ou des documents publiés. Le caractère approprié de l'évaluation des risques en utilisant les NAR a besoin d'études et de recherches plus approfondies.

9.6 Dose journalière admissible (DJA) d'un produit chimique

La quantité maximale estimée d'un agent, exprimée en fonction de la masse corporelle, à laquelle un individu d'une (sous-) population peut être exposé quotidiennement au cours de sa vie sans présenter de risque appréciable pour la santé. Les DJA sont normalement déterminées pour les substances qui sont délibérément ajoutées (aux aliments) ou qui sont des résidus présents à la suite d'utilisations approuvées de l'agent. Une dose journalière qui, pendant toute une vie, semble être sans risque appréciable pour la santé du consommateur, sur la base de tous les faits connus au moment de l'évaluation du produit chimique par la réunion conjointe FAO / OMS sur les résidus de pesticides. Elle est exprimée en milligrammes de produit chimique par kilogramme de poids corporel.

9.7 Dose aiguë de référence (DARf)

Une dose aiguë de référence d'un produit chimique est une estimation de la quantité d'une substance, normalement exprimée en poids corporel, qui peut être ingérée dans un délai de 24 heures ou moins sans risque appréciable pour la santé du consommateur sur la base de tous les faits connus au moment de l'évaluation. Une DARf est la quantité de pesticide à laquelle une personne est exposée, généralement, à un jour de régime de médicaments à base de plantes et qui entraîne des effets aigus sur le corps humain. Les estimations d'une DARf incluent un facteur de sécurité pour s'assurer que les personnes âgées, les nourrissons, les enfants et ceux dont les systèmes sont fragiles en raison de la maladie, sont protégés.

10 Pharmacovigilance

10.1 Généralités

L'inclusion des médicaments à base de plantes dans les systèmes de pharmacovigilance devient de plus en plus importante compte tenu de l'utilisation croissante de produits à base de plantes et de plantes médicinales dans le monde. Les médicaments à base de plantes sont fréquemment utilisés en association avec d'autres médicaments, et il est essentiel de comprendre les conséquences d'une telle utilisation combinée et de surveiller si des effets indésirables se produisent.

Bien qu'il y ait très peu de pays en Afrique qui disposent d'un programme de pharmacovigilance à part entière où un système national de surveillance de la sécurité des médicaments est en place, il est clairement nécessaire d'étendre son champ d'application aux médicaments à base de plantes médicinales surtout que l'utilisation de médicaments à base de plantes est très fréquente en Afrique.

Les principaux objectifs de la pharmacovigilance sont :

- (1) la détection précoce des effets et interactions indésirables nouveaux ;
- (2) la détection des augmentations de fréquence des effets indésirables (connus) ;
- (3) l'identification des facteurs de risque et des mécanismes pouvant expliquer les effets indésirables ;
- (4) l'évaluation du rapport bénéfice/risque et la diffusion de l'information nécessaire à l'amélioration de la prescription et de la réglementation du médicament.

Le but final de la pharmacovigilance est :

- (1) l'utilisation rationnelle et toute sécurité des médicaments ;
- (2) l'évaluation et la communication du rapport bénéfice/risque des médicaments mis sur le marché ;
- (3) l'éducation et l'information des patients.

11 Preuves d'efficacité et preuves de tradition

11.1 Preuves d'efficacité

L'efficacité des médicaments traditionnels peut être déterminée au moyen de la série suivante des procédures :

- (1) évaluation de l'efficacité :
- (2) principes actifs
- (3) évaluation de l'efficacité
- (4) niveau de preuve : La documentation clinique doit comprendre/traiter les éléments suivants :
 - (i) un examen systématique de toutes les données cliniques pertinentes disponibles pour le produit / médicament à base de plantes doit être effectué et reflété dans le rapport d'évaluation et la liste des références ;
 - (ii) une évaluation scientifique des données cliniques doit être effectuée et reflétée dans le rapport d'évaluation ;
 - (iii) les résultats de toutes les données cliniques incluses dans l'examen systématique doivent être pris en compte.
 - (iv) des recommandations cliniques cohérentes et concluantes ne peuvent pas être obtenues si des faiblesses méthodologiques majeures sont identifiées dans les données cliniques pivots.

- (v) une démonstration que les données cliniques couvrent un nombre suffisant de patients et qu'elles sont concluantes et cohérentes en ce qui concerne l'indication, l'innocuité et l'efficacité.
 - (vi) en général, au moins une étude clinique contrôlée (essai clinique, étude post-commercialisation, étude épidémiologique) de bonne qualité est requise pour justifier l'efficacité. En l'absence d'essai clinique contrôlé, une évaluation au cas par cas tenant compte des avantages possibles, des risques et des types de maladies peut être acceptable si l'expérience clinique avec le médicament à base de plantes est bien documentée et fournit des données pharmacologiques concluantes (humaines) de bonne qualité sont disponibles. Les preuves de grade C / niveau IV appuyées uniquement par des données pré-cliniques ne sont pas suffisantes pour faire reconnaître l'efficacité clinique d'un produit.
- (5) Documentation utilisée dans la préparation de monographies peut être sous forme :
- (i) de preuve d'autorisation/enregistrement par les autorités compétentes nationales ;
 - (ii) d'informations tirées des livres (médecine, pharmacie, pharmacologie, pharmacognosie, phytothérapie, médicaments à base de plantes, etc.) ;
 - (iii) de monographies scientifiques ; et
 - (iv) d'informations liées aux produits particuliers, telles que les SPC approuvés, les statistiques de ventes, les estimations de nombre d'utilisateurs, etc.
- (6) Objectifs primaires d'études non cliniques sont :
- (i) déterminer si de telles études appuie l'utilisation clinique d'un médicament à base de plantes ;
 - (ii) établir la gamme des actions pharmacologiques des plantes médicinales ; et
 - (iii) définir les caractéristiques chimiques des produits naturels pharmacologiquement actifs et en élucider les mécanismes ou les actions. Ces études comprennent :
 - des enquêtes pharmacologiques générales sont menées pour élucider diverses activités pharmacologiques autres que l'action pharmacodynamique principale. Ces enquêtes couvrent généralement les tests sur les systèmes nerveux, cardiovasculaires et respiratoires, et si nécessaire d'autres, et doivent être effectuées sur des animaux conscients ou anesthésiés en utilisant des doses adéquates et les voies d'administration appropriées.
 - les études toxicologiques pour compléter l'expérience humaine en définissant la toxicité possible d'une utilisation à court terme, mais sont particulièrement importantes pour détecter la toxicité qui peut survenir après une exposition prolongée ou des années après l'arrêt de l'exposition. En règle générale, plus l'utilisation humaine prévue est longue, plus la substance d'essai est administrée plus longtemps aux animaux d'expérience.

Les présentes lignes directrices pour l'évaluation clinique des médicaments à base de plantes tentent de reconnaître la longue et diverse tradition de la médecine traditionnelle dans la région et les différences entre les systèmes de diagnostic de la médecine moderne et les divers médicaments

traditionnels des États membres. Bien que des considérations particulières puissent être requises, les principes généraux des essais cliniques sur les médicaments à base de plantes sont similaires à ceux appliqués aux médicaments synthétiques si l'on juge qu'un essai clinique est nécessaire.

11.2 Preuves de tradition

11.2.1 Les médicaments traditionnels à base de plantes considérés comme «acceptables sans danger, bien que n'ayant pas un niveau d'efficacité reconnu» appartiennent à la catégorie spéciale de médicaments («médicaments traditionnels à base de plantes» - MTBP) pour lesquels les exigences des études cliniques et non cliniques sont moins rigoureuses (Moreira *et al.*, 2014). Au sein de l'Union européenne, pour qu'un médicament, ou un produit correspondant (c'est-à-dire un produit ayant les mêmes principes actifs, un usage identique ou similaire, un dosage et une posologie équivalents et une voie d'administration identique ou similaire) soit classé en tant que MTBP, il doit avoir été utilisé à des fins médicinales pendant une période d'au moins 30 ans, dont plus de 15 ans au sein de l'Union européenne (EC, 2004). En outre, une revue bibliographique des données de sécurité accompagnée d'un rapport d'expert, et sur demande de l'autorité compétente, sur demande supplémentaire, les données nécessaires pour l'évaluation de l'innocuité du médicament.

11.2.2 Dans AuG-DoH (2014), le ministère de la Santé du gouvernement australien explique que les facteurs qui doivent être pris en compte pour établir qu'un médicament ou un ingrédient actif a une tradition d'utilisation bien établie aux fins prévues sont les suivants :

- (i) le temps pendant lequel le médicament ou le principe actif a été utilisé
- (ii) l'usage thérapeutique(s) pendant cette période
- (iii) la continuité de son utilisation
- (iv) l'étendue géographique de son utilisation ; et
- (v) l'utilisation du médicament est enregistré dans les sources de preuves des médicaments traditionnels reconnues

11.2.3 Les sources primaires de preuves appuyant les indications traditionnelles d'un médicament peuvent provenir des sources comme :

- (i) le *Materia Medica*
- (ii) les pharmacopées officielles
- (iii) les monographies
- (iv) les publications de différentes autorités de réglementation internationales
- (v) les textes qui sont pertinents au paradigme traditionnel ; et
- (vi) les textes de référence basés sur les preuves bien reconnues.

11.3 Niveaux et pertinence des preuves

11.3.1 L'utilisation des avis des comités d'experts scientifiques, tels que les conférences de consensus, les monographies, etc. nécessite des informations supplémentaires : La composition du comité et la procédure d'obtention des résultats, y compris la base scientifique de la décision, doivent être transparentes. Toute tendance à la partialité doit être discutée. Les données relatives uniquement à la pharmacologie in vitro ou à la pharmacologie générale chez les animaux ne fourniront pas de preuves suffisantes pour permettre une autorisation de mise sur le marché. De telles données peuvent, toutefois, contribuer à la plausibilité d'un "usage traditionnel". La description de l'utilisation traditionnelle sans données cliniques ou expérimentales complémentaires ne suffit pas pour établir un niveau d'efficacité acceptable pour l'autorisation de mise sur le marché. De telles informations pourraient être

acceptées pour l'enregistrement de l'usage traditionnel. Des informations concernant la durée d'utilisation de la substance, les aspects quantitatifs de l'utilisation de la substance et le degré d'intérêt scientifique (nombre, qualité et cohérence des informations scientifiques publiées) dans l'utilisation de la substance doivent être fournies.

11.3.2 Il est nécessaire de s'assurer que les preuves d'utilisation traditionnelle pour indication soit comparable au médicament en termes :

- (i) d'ingrédients
- (ii) de méthode de préparation
- (iii) de dosage ; et
- (iv) de conditions d'utilisation (voie d'administration, fréquence et durée d'utilisation, population visée et les risques).

11.3.3 En général, les principes actifs peuvent être considérés comme suffisamment identiques s'il n'y pas de différences importantes dans la méthode de préparation et si les médicaments sont conçus pour avoir le même objectif, le même dosage et la même voie d'administration. Il s'agit des médicaments traditionnels dans lesquels les indications thérapeutiques, le dosage et l'administration sont basés sur les connaissances traditionnelles mais dont les formes posologiques ont été modifiées selon les formes posologiques modernes, par exemple : les capsules ou comprimés.

11.3.4 Lorsque les preuves concernent une plante ou une substance végétale, les espèces (et les sous-espèces, le cas échéant), les parties de la plante et la voie d'administration doivent être identiques à celles décrites dans les preuves. La méthode de préparation et de traitement, le poids sec équivalent et la posologie de composants actifs décrits dans les preuves doivent être conformes à ceux dans le médicament. Les méthodes traditionnelles de préparation comprennent :

- (i) l'utilisation de l'organisme entier ou de certaines parties (feuilles, racines, organe de fructification, etc.)
- (ii) qu'il soit frais, séché ou conservé dans l'alcool, le miel ou le sucre
- (iii) les extraits produits par l'application d'une pression sur la matière première
- (iv) les extraits aqueux comme les infusions, les décoctions et les sirops
- (v) les extraits à base d'éthanol comme les teintures
- (vi) les extraits à base de glycérine
- (vii) les extraits à base de vinaigres
- (viii) les infusions dans l'huile, la graisse ou autre matière grasse ; et
- (ix) les baumes et les onguents à base de cire d'abeille

11.3.5 D'autres méthodes de préparation peuvent être réputées traditionnelles si appuyées par une référence appropriée décrivant l'utilisation de la méthode dans le cadre du paradigme de la médecine traditionnelle. Cependant, des méthodes non traditionnelles de préparation de matières autrement traditionnelles, y compris l'utilisation de solvants non traditionnels, peuvent modifier le profil chimique de la préparation. De telles modifications pourraient affecter l'efficacité (et l'innocuité) du produit. Les médicaments qui ont été modifiés de manière significative dans leur profil constitutif à partir de la médecine traditionnelle sur laquelle l'indication est basée, nécessiteront des preuves scientifiques pour justifier leur action revendiquée.

11.3.6 Les préparations médicinales décrites dans les pharmacopées précoces, le *Materia medica* et d'autres références traditionnelles peuvent être antérieures aux techniques analytiques modernes. Il est peu probable qu'ils fournissent une spécification complète et satisfaisante (pour la caractérisation et l'établissement de la qualité du principe ou du médicament). Dans de telles situations, vos substances actives et votre méthode de préparation doivent être identiques à celles décrites dans la littérature classique.

11.4 Indications thérapeutiques

Voici quelques sources de preuves sélectionnées qui peuvent être utilisées pour prouver l'utilisation traditionnelle :

- (a) toute information publiée concernant un produit spécifique, par ex. matériel publicitaire, caractéristiques des produits publiés, listes de produits dans des recueils de médicaments (historiques) ainsi que des documents d'archives spécifiques aux produits, par exemple des brochures, des listes de ventes, des factures etc. ;
- (b) toute information publiée sur l'utilisation de médicaments à base de plantes autorisés au Royaume-Uni ou dans les autres Etats membres l'UE (pour les Etats membres et territoires de l'UE), par exemple Martindale, Rote Liste, etc.,
- (c) toute autre preuve bibliographique, par exemple les manuels, pharmacopées (pour preuve d'usage dans les populations ethniques résidant dans l'UE, des pharmacopées non communautaires telles que la pharmacopée ayurvédique peuvent également être utilisées), etc. ;
- (d) listes de plantes utilisées traditionnellement au Royaume-Uni ou dans les autres Etats membres de l'UE, par exemple les listes de la Commission européenne, de l'ESCOP, de l'OMS, GSL, de la MHRA, etc
- (e) les preuves de médecins, de phytothérapeutes ou d'autres experts dans le domaine.
- (f) listes de plantes utilisées traditionnellement dans les pays africains.

11.5 Essais cliniques

Les essais cliniques des médicaments à base de plantes peuvent avoir deux types d'objectifs. Le premier est de valider l'innocuité et l'efficacité attribuées à une plante médicinale traditionnelle. Le deuxième est de faire de nouveaux médicaments à base de plantes ou d'examiner une nouvelle indication pour une formulation existante à base de plantes, de médicaments ou de changement de dose, ou la voie d'administration. Dans certains cas, des essais peuvent être conçus pour tester l'activité clinique d'un composé purifié ou semi-purifié dérivé de plantes médicinales.

11.5.1 Phases d'un essai clinique

Une approche systématique est habituellement suivie dans le développement de nouveaux médicaments à base de plantes, mais elle peut généralement ne pas être aussi nécessaire pour une étude visant à valider l'innocuité et l'efficacité d'un médicament traditionnel à base de plantes. Le point d'entrée dans les phases d'essai sera déterminé par la nature et l'histoire des médicaments à base de plantes étudiés.

Les essais cliniques sont généralement désignés en termes de « phase », bien que les modèles d'étude appropriés pour l'évaluation clinique d'une phytothérapie puissent, à proprement parler, se situer à la limite entre deux des définitions classiques suivantes des phases habituelles.

Phase I: Les premiers essais d'un nouveau composé ou d'une nouvelle formulation qui sont généralement réalisés avec un petit nombre de volontaires sains ou de patients atteints de la maladie

à laquelle s'adresse la phytothérapie. L'objectif principal d'un essai de phase I est d'observer la tolérance au médicament à base de plantes et donc d'obtenir une indication de la dose qui pourrait être utilisée en toute sécurité dans des études ultérieures.

Phase II: Les études sur un nombre limité de patients pour déterminer l'efficacité clinique et confirmer encore l'innocuité. De tels essais sont de préférence conçus comme des études aléatoires, à double insu et contrôlées, en utilisant pour les groupes témoins soit un traitement alternatif existant ou un placebo. Les posologies établies dans de telles études sont ensuite utilisées pour une étude clinique plus approfondie.

Phase III: Un plus grand groupe de patients est habituellement étudié dans plusieurs centres en utilisant un modèle randomisé à double insu pour valider les preuves préliminaires de l'efficacité obtenues dans des études antérieures. Ces essais sont normalement menés dans des conditions aussi proches que possible des conditions prévues d'utilisation normale.

Phase IV: Les études réalisées après la forme posologique sont disponibles pour un usage général. Le but principal de ces études est de détecter les événements toxiques qui peuvent se produire aussi rarement qu'ils ne sont pas détectés plus tôt.

11.5.2 Chaque pays peut concevoir des essais cliniques qui sont conformes aux principes généraux énoncés dans les quatre phases susmentionnées, à savoir d'abord assurer la sécurité générale, ensuite déterminer l'efficacité et finalement utiliser la surveillance après commercialisation pour s'assurer qu'il n'y a pas d'effets indésirables rares mais graves et confirmer l'efficacité à long terme.

12 Classification d'innocuité et d'interaction

12.1 Nécessité de classification

Les classifications sont incluses pour chaque partie de la plante identifiée dans une entrée, et sont pour la matière végétale séchée, sauf indication contraire. Les classifications ne concernent que la partie identifiée de la plante dans sa forme entière, coupée ou en poudre, en tant que matière première ou en tant que principe dans un produit fini (comprimés, gélules, thés, etc.) ; ou comme une décoction, une teinture ou un extrait préparé à partir de cette partie de la plante en utilisant un procédé traditionnel. Les extraits concentrés, les extraits avec des composés ajoutés ou les composés isolés des plantes sont censés avoir des effets physiologiques et des considérations d'innocuité et d'interaction différents de ceux de l'espèce botanique source et les classifications ne devraient pas être extrapolées à d'autres ingrédients (Gardner *et al.*, 2013).

Les classifications sont généralement basées sur des données en relation avec l'utilisation d'une plante spécifique et sur les quantités généralement consommées pour un effet bénéfique ou thérapeutique pour la santé. Toute mise en garde peut donc être quelque peu surestimée pour une plante qui apparaît sur le marché en plus petite quantité dans le cadre d'un produit combiné, ou pour les plantes qui sont utilisées comme arômes en quantités inférieures à la quantité thérapeutique.

Chaque plante est placée dans deux classes sur la base de toutes les informations incluses. La première classe est la « **Catégorie innocuité** », qui évalue l'innocuité d'une plante particulière. La seconde est la « **Catégorie interaction** », qui fournit des informations sur ce qui est actuellement connu sur le potentiel d'une plante pour modifier l'effet des médicaments sur ordonnance ou en vente libre lorsque la plante et le médicament sont utilisés de manière concomitante. Au cœur de l'application de ce document, il est entendu que les classifications reposent sur l'hypothèse d'une utilisation rationnelle et informée des plantes et des produits à base de plantes.

Les classes sont définies ci-dessous et sont suivies par des points qui énumèrent les critères et les considérations à inclure dans chaque catégorie particulière.

12.2 Catégories d'innocuité

Catégorie 1. Les plantes qui peuvent être consommées sans danger lorsqu'elles sont utilisées convenablement.

- (i) Historique d'une utilisation traditionnelle saine.
- (ii) Aucun cas d'événement indésirable significatif avec une probabilité élevée de causalité
- (iii) Aucun événement indésirable significatif dans les essais cliniques
- (iv) Aucune inquiétude identifiée pour l'utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement
- (v) Pas de constituants toxiques innés
- (vi) La toxicité associée à une utilisation excessive ne justifie pas l'exclusion de cette classe
- (vii) Les effets secondaires mineurs ou disparaissant d'eux-mêmes ne sont pas des raisons d'exclusion de cette classe.

Catégorie 2. Les plantes pour lesquelles les restrictions d'utilisation suivantes s'appliquent, sauf indication contraire émanant d'un expert qualifié en utilisation de la substance décrite :

2a : Pour usage externe uniquement

- (i) Toxicité démontrée avec une préparation brute prise par voie orale à la dose traditionnelle
- (ii) Données sur les effets indésirables chez les humains avec probabilité de causalité de la toxicité (par exemple Hépatotoxicité, néphrotoxicité, neurotoxicité) associées à l'utilisation orale.

2b : A ne pas utiliser pendant la grossesse

- (i) Contre-indiqué selon l'utilisation traditionnelle
- (ii) Utilisation traditionnelle comme abortif ou stimulant utérin
- (iii) Il existe des données sur les événements indésirables chez les êtres humains et elles ont une probabilité de causalité.
- (iv) Les données chez les animaux suggérant une tératogénicité ou d'autres effets néfastes sur le fœtus ou la mère, avec une application raisonnable aux êtres humains.
- (v) Pour les plantes ayant des usages alimentaires courants, la dose standard est supérieure aux quantités d'aliments typiques.

2c : A ne pas utiliser en lactation

- (i) Contre-indiqué selon l'utilisation traditionnelle
- (ii) Il existe des données pertinentes sur les événements indésirables chez les êtres humains et elles ont une probabilité de causalité.
- (iii) Hépatotoxicité ou neurotoxicité potentielle
- (iv) La biodisponibilité des constituants non sûrs dans le lait maternel a été démontrée

2d : Autres restrictions d'utilisation particulières comme il a été noté

- (i) Il existe des informations selon lesquelles l'utilisation peut être dangereuse pour des populations spécifiques
- (ii) On sait que le niveau de dosage en dehors d'une gamme standard cause des effets néfastes.

NOTE Les plantes classées dans l'une des sous-classes de la classe 2 peuvent également être classées dans l'une de ces sous-parties.

Catégorie 3. Les plantes à utiliser uniquement sous la supervision d'un expert qualifié. L'étiquetage suivant est recommandé pour les plantes de la catégorie 3 : « A n'utiliser que sous la supervision d'un expert qualifié de manière appropriée pour l'utilisation de cette substance. » L'étiquetage doit comprendre des informations d'utilisation appropriées : la posologie, les contre-indications, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses éventuels, et toute autre information pertinente en relation avec l'utilisation sans danger de la substance.

- (i) Marge thérapeutique étroite
- (ii) Inquiétudes concernant l'innocuité identifiées chez beaucoup de populations.

12.3 Catégories d'interactions

Classe A. Les plantes pour lesquelles aucune interaction cliniquement pertinente sont attendues

- (i) Aucun rapport de cas d'interactions suspectes avec une probabilité de causalité
- (ii) Aucune interaction cliniquement pertinente dans les études pharmacologiques humaines, le cas échéant

Classe B. Les plantes pour lesquelles des interactions cliniquement pertinentes sont biologiquement probables

- (i) Les données d'études pharmacologiques chez les êtres humains ou chez les animaux suggèrent un potentiel d'interaction cliniquement pertinente.
- (ii) Des rapports de cas multiples ont suggéré une préoccupation d'interaction potentielle.
- (iii) La culture cellulaire ou les essais biochimiques établissent une base pour un mécanisme d'interaction biologiquement probable.

Classe C. Les plantes pour lesquelles on sait que des interactions cliniquement pertinentes surviennent.

- (i) L'étude pharmacologique chez les êtres humains a démontré une interaction avec un médicament ou un supplément spécifique.
- (ii) Une étude pharmacologique chez les êtres humains a démontré des effets cliniquement pertinents sur des enzymes qui métabolisent des médicaments ou des protéines de transporteurs de médicaments.
- (iii) Rapports de cas d'interactions suspectes avec une probabilité de causalité.

Annexe A
(normative)

Tests de pureté pour les médicaments à base de plantes

Tableau A.1 — Limites microbiologiques (OMS, 2007)

NS	Paramètre	Limites	Méthode d'analyse
A	Plante médicinale brute et matières végétales destinées à un traitement ultérieur (y compris une décontamination supplémentaire par un procédé physique ou chimique).		
(1)	Levures et moisissures, max. par g	10^5	ISO 21527-2
(2)	<i>E. coli</i> , max. par g	10^4	ISO 7251
(3)	Shigella, par g ou ml	Absents	
B	Matières végétales qui ont été prétraitées (Pour les matières végétales qui ont été prétraitées (par exemple par cuisson à l'eau comme on le fait pour les tisanes et les infusions) ou qui ont été utilisées comme formes topiques)		
(4)	Bactéries aérobies/g	10^7	
(5)	Levures et moisissures, max. par g	10^4	ISO 21527-2
(6)	<i>E. coli</i> , max. par g	10^2	ISO 7251
(7)	Les enterobactéries et certaines bactéries à Gram négatif /g	10^4	
(8)	<i>Salmonella</i> , par g	Absents	ISO 6579
(9)	Shigella, par g ou ml	Absents	
(10)	Clostridia, par g	Absents	
C	Autres matières végétales à usage interne		
(11)	Bactéries aérobies/g	10^5	
(12)	Levures et moisissures, max. par g	10^4	ISO 21527-2
(13)	<i>Escherichia coli</i> , max. par g	Absents	ISO 7251
(14)	<i>Salmonella</i> , par g	Absents	ISO 6579
(15)	Les entérobactéries et certaines bactéries à Gram négatif /g	10^3	
(16)	Clostridia, par g	Absents	
(17)	Shigella, par g ou ml	Absents	
D	Médicaments à base de plantes auxquels on a ajouté de l'eau bouillie avant l'utilisation		
(18)	Bactéries aérobies/g	10^7	

(19)	Levures et moisissures, max. par g	10 ⁴	ISO 21527-2
(20)	<i>Escherichia coli</i> , max. par g	Absents	ISO 7251
(19)	<i>Salmonella</i> , par g	Absents	ISO 6579
(20)	Les entérobactéries et certaines bactéries à Gram négatif /g	10 ³	
(21)	Clostridia, par g	Absents	
(22)	Shigella, par g ou ml	Absents	

Tableau A.2 — Exigences chimiques, physiques et exigences concernant les mycotoxines
(OMS, 2007)

/N/S	Caractéristique	Limite			Méthode d'analyse
		Solide	Jus de feuilles	Jus de feuilles internes	
(1)	Plomb (Pb), max, mg/kg	10	10	10	AOAC 999.11 ou AOAC 999.10
(2)	Cadmium (Cd), max, mg/kg	0,3	0,3	0,3	AOAC 999.11 ou AOAC 999.10
(3)	Arsenic (As), max, mg/kg	5	2	2	
(4)	Chrome (Cr), max, mg/kg	2	2	2	
(5)	Mercure (Hg), max, mg/kg	0,2	0,2	0,2	
(6)	Cuivre (Cu), max, mg/kg	150	150	150	
(7)	Cendres totales, max	2 %			
(8)	Extraits insolubles dans l'alcool, max	10 %			
(9)	Aflatoxines totales (AFB ₁ +AFB ₂ +AFG ₁ +AFG ₂), ppb	20	20	20	ISO 16050
(10)	Aflatoxines B1 seulement, ppb	5	5	5	ISO 16050

Résidus de pesticides : La limite maximale de résidu d'aldrine et de diéldrine (somme de) pour l'Aloe n'est supérieure à 0,05 mg/kg selon les pharmacopées européennes et des États-Unis d'Amérique (OMS, 2007). Pour les autres pesticides, il faut se référer à la liste du CODEX de pesticides approuvés pour les épices et leurs limites maximales de résidus (LMR) (OMS, 2007).

Résidus radioactifs Les directives OMS soulignent que le risque en matière de santé, en général, dû à la contamination radioactive provenant des radionucléides qui ont lieu naturellement ne constitue pas un danger réel, mais ceux provenant des accidents nucléaires peuvent être dangereux et varient selon le radionucléide particulier, le niveau de contamination et la quantité de contaminants consommés. En tenant compte de la quantité de médicaments à base de plantes consommés d'habitude par un individu, ils ne sont pas susceptibles de constituer un danger pour la santé. Par conséquent, il n'y a pas de limites proposées à présent pour la contamination radioactive (OMS, 2011).

Annexe B (informative)

Liste de pesticides interdits (CPC, 2014)

1. 1,2- dibromoéthane (dibromure d'éthylène)
2. 1,2- dichloroéthane (dichlorure d'éthylène)
3. 2,3,4,5-bis (2-butylène) tétrahydro-2--furaldéhyde(répulsif-11)
4. 2,4,5-T(2,45-trichlorophénate)
5. Acéphate
6. Alachlore
7. Aldicarde
8. Aldrine
9. Alpha HCH (alpha-hexachlorocyclohexane)
10. Amitraze
11. Composés de l'arsenic (EPA, anhydride arsénieux ; calcium, cuivre, plomb, et arsénate de sodium ; arsénite de sodium)
12. Atrazine
13. Beta HCH(Beta-hexachlorocyclohexane)
14. Binapacryl
15. Bromoxynil
16. Butylate
17. Cadmium et ses composants
18. Cadusafos (Ebufos)
19. Captafol Carbaryl
20. Carbofuran
21. Tétrachlorure de carbone
22. Carbosulfan
23. Chlornil
24. Chlordane
25. Chlordécone (Kepone)
26. Chlordiméforme
27. Chlorfenapyr
28. Acétato-chlorométhoxypropyl-mercure (CPMA)
29. Chlorozolinate
30. Cyhalothrine
31. Daminozide (Alar) (seulement interdit pour les cultures vivrières)
32. DBCP
33. DDT
34. Dicofol
35. Diéldrine
36. Diméthénamide
37. Acétate de dinosèbe et sels de dinosèbe
38. Dinoterbe
39. Dodécénysuccinate de di(phénylmercure) (PMDS)
40. DNOC(Dinitro-Ortho-Cresol) et ses sels (ammonium, potassium, sodium)
41. Des préparations en poudre contenant une combinaison de bénomyl $\leq 7\%$, de carbofurane $\leq 10\%$, thirame $\leq 5\%$ (PIC :15%)
42. Endosulfan
43. Endrine
44. EPN
45. Oxyde d'éthylène
46. Hexylène-glycol d'éthyle
47. Fenthion
48. Acétate de fentine
49. Hydroxyde de fentine

50. Fenvalérate
51. Ferbame
52. Fluoroacétamide
53. HCH (mélange d'isomères) - Contenant moins de 99.0% d'isomère gamma
54. Heptachlore
55. Hexachlorobenzène (HCB)
56. Leptophos
57. Lindane (gamma -HCH)
58. Hydrazide maléique et ses sels, autres que les sels de choline, de potassium et de sodium, sels de choline, de potassium, de l'hydrazide maléique contenant plus de 1 mg/kg d'hydrazide libre exprimée sur la base de l'équivalent acide.
59. Mercure et ses composés (y compris l'oxyde mercurique, le chlorure mercurieux (calomel), l'acétate de phénylmercure, l'oléate phénylmercurique, et d'autres composés inorganiques du mercure : composé d'alkylmercure, d'alcoxyalkyle et d'arylmercure)
60. Méthamidophos
61. Méthyle parathion (Parathionméthyl)
62. Mevinphos
63. Mirex
64. Monocrotophos
65. Monolinuron
66. Monuron
67. Nitrofène
68. Ethoxylates de nonyphénol
69. OMPA(Octaméthylpyrophosphoramide)
70. Oxydéméton-méthyle
71. Paraquat
72. Parathion
73. Pentachlorobenzène
74. Pentachlorophénol (PCP) et ses sels et ses esters
75. Perméthrine
76. Phosalone
77. Formulation de Phosphamidon $\leq 1000\text{G/L(SL)}$
78. Polychlorobiphényles PCB (à l'exception des monochlorobiphényles dichlorobiphényles)
79. Prophame
80. Pyrazophos
81. Pyriminil (vacor)
82. Quintozène
83. Safrole
84. Silvex
85. Simazine
86. Technazène
87. Terpènes polychlorés (strobane)
88. Sulfate de thallium
89. Thiodicarbe
90. Toxaphène (Camphéchloré)
91. Triazophos
92. Trichlorfon
93. Composés triorganostanniques (composés du tributylétain)
94. Chlorure de vinyle
95. Zinèbe

Annexe C
(informative)

Différentes limites de résidus de pesticides

Tableau C.1 : Exemples de limites nationales établies pour les différents résidus de pesticides

Substances	Limite	
	Ph. Eur (mg/kg)	USP et FA (mg/kg)
acéphate	0,1	
alachlore	0,05	0,02
aldrine et dieldrine (somme de)	0,05	0,05
azinphos-méthyl	1	1,0
brome	50	
bromophos-éthyl	0,05	
bromophos-méthyl	0,05	
bromopropylate	3	3,0
chlordan (somme de <i>cis</i> -, <i>trans</i> - et oxychlordan)	0,05	0,05
chlorfenvinphos	0,5	0,5
chlorpyrifos		0,2
chlorpyrifos (éthyl)	0,2	
chlorpyrifos-méthyl	0,1	0,1
chlorthal-diméthyl	0,01	
cyfluthrine, somme	0,1	
lambda-cyhalothrine	1	
cyperméthrine (et isomères)	1	1,0
DDT (somme de <i>o,p'</i> -DDE, <i>p,p'</i> - DDE, <i>o,p'</i> -DDT, <i>p,p'</i> - DDT, <i>o,p'</i> -TDE et <i>p,p'</i> - TDE)	1,0	
DDT (somme de <i>p,p'</i> - DDT <i>o,p'</i> -DDT <i>p,p'</i> - DDD et <i>p,p'</i> - DDE)		
DDT (somme de <i>p,p'</i> - DDT, <i>o,p'</i> -DDT, <i>p,p'</i> - DDE, et <i>p,p'</i> - TDE)		1,0
deltaméthrine	0,5	
diazinon	0,5	0,5
dichlofluanide	0,1	
dichlorvos	1	1,0
dicofol	0,5	
diméthoate and ométhoate (somme de)	0,1	
dithiocarbamate (comme CS ₂)	2	2,0
endosulfan (somme d' isomères et sulfatéd' endosulfan)	3	3,0
endrine	0,05	0,05
éthion	2	2,0
fenchlorophos (somme de fenchlorophos et fenchlorophos-oxon)	0,1	
fénitrothion	0,5	0,5
fenpropathrine	0,03	
fensulfothion (somme de fensulfothion, fensulfothion-oxon, fensulfothion-oxonsulfone et fensulfothion-sulfone)	0,05	
fenvalérate	1,5	1,5
flucytrinate	0,05	
τ-fluvalinate	0,05	
fonofos	0,05	0,05

Substances	Limite	
	Ph. Eur (mg/kg)	USP et FA (mg/kg)
heptachlore (somme d'heptachlore, <i>cis</i> -heptachloreépoxyde et <i>trans</i> -heptachloreépoxyde)	0,05	
heptachlore (somme d'heptachlore et d'heptachloreépoxyde)		0,05
hexachlorobenzène	0,1	0,1
hexachlorocyclohexane (somme d'isomères, α -, β -, γ -, et ε - d'hexachlorocyclohexane)	0,3	
isomères de l'hexachlorocyclohexane (somme de α , β , γ et δ)		
d'isomères de l'hexachlorocyclohexane (autres que γ)		0,3
lindane (γ -hexachlorocyclohexane)	0,6	0,6
malathion		1,0
malathion et malaoxon (somme de)	1	
mécarbame	0,05	
méthacriphos	0,05	
méthamidophos	0,05	
méthidathion	0,2	0,2
méthoxychlore	0,05	
mirex	0,01	
monocrotophos	0,1	
parathion		0,5
parathion-éthyle et paraoxon-éthyle (somme de)	0,5	
parathion-méthyl		0,2
parathion-méthyle et paraoxon-méthyle (somme de)	0,2	
pendiméthaline	0,1	
pentachloroanisole	0,01	
perméthrine (et isomères) (somme de)	1	
perméthrine		1,0
phosalone	0,1	0,1
phosmet	0,05	
butoxydedepipéronyle	3	3,0
pirimiphos-éthyl	0,05	
pirimiphos-méthyl (somme de pirimiphos-méthyl et <i>N</i> -déséthyl-pirimiphos-méthyl)	4	
pyrimiphos-méthyl		4,0
procymidone	0,1	
profénofos	0,1	
prothiofos	0,05	
pyréthrines (somme de cinerine I, cinerine II, jasmoline I, jasmoline II, pyréthrine I et pyréthrine II)	3	
pyréthrins (somme de)		3,0
quinalphos	0,05	
quintozone (somme de quitozone, pentachloroaniline et méthyl-pentachlorophenyl sulfure)	1	1,0
s-421	0,02	
tecnazène	0,05	
tétradifon	0,3	
vinclozoline	0,4	
EP, European pharmacopoeia; FA, Farmacopea Argentina; USP, United States pharmacopoeia		

Tableau C.2 : Liste de pesticides approuvés pour les épices et les limites maximales de résidus (Codex 2005)

Pesticide (Numéro du CCPR)	Groupe ou sous-groupe d'épices	LMR (mg/kg)
Acéphate (095)	Groupe entier 028	0,2
Azinphos-méthyl (002)	Groupe entier 028	0,5
Chlorpyrifos (017)	Graines :	5
	Fruits ou baies	1
	Racines ou rhizomes	1
Chlorpyrifos-méthyl (090)	Graines :	1
	Fruits	0,3
	Racines ou rhizomes	5
Cyperméthrine (118)	Fruits ou baies	0,1
	Racines ou rhizomes	0,2
Diazinon (22)	Graines :	5
	Fruits	0,1
	Racines ou rhizomes	0,5
Dichlorvos (025)	Groupe entier 028	0,1
Dicofol (026)	Graines :	0,05
	Fruits ou baies	0,1
	Racines ou rhizomes	0,1
Diméthoate (027)	Graines :	5
	Fruits ou baies	0,5
	Racines ou rhizomes	0,1
Disulfoton (074)	Groupe entier 028	0,05
Endosulfan (032) (total)	Graines :	1
	Fruits ou baies	5
	Racines ou rhizomes	0,5
Ethion (034)	Graines :	3
	Fruits ou baies	5
	Racines ou rhizomes	0,3
Fénitrothion (037)	Graines :	7
	Fruits ou baies	1
	Racines ou rhizomes	0,1
Iprodione (111)	Graines :	0,05
	Racines ou rhizomes	0,1
Malathion (049)	Graines :	2
	Fruits ou baies	1
	Racines ou rhizomes	0,5
Métalaxyl (138)	Graines :	5
Méthamidophos (100)	Groupe entier 028	0,1
Parathion (058)	Graines :	0,1
	Fruits ou baies	0,2
	Racines ou rhizomes	0,2
Parathion-méthyl (059)	Graines :	5
	Fruits ou baies	5
	Racines ou rhizomes	3
Perméthrine (120)	Groupe entier 028	0,05
Phenthoate (128)	Graines :	7
Phorate (112)	Sous-groupe de graines	0,5
	Fruits ou baies	0,1
	Racines ou rhizomes	0,1
Phosalone (060)	Graines :	2
	Fruits	2
	Racines ou rhizomes	3
Pirimicarbe (101)	Graines :	5
Pirimiphos-méthyl (086)	Sous-groupe de graines	3
	Sous-groupe de fruits	0,5
Quintozone (064)	Sous-groupe de graines	0,1
	Fruits ou baies	0,02
	Racines ou rhizomes	2
Vinclozoline (159)	Groupe entier d'épices	0,05

Bibliographie

- AuG-DoH (2014), Evidence Guidelines: Guidelines on the Evidence Required to Support Indications for Listed Complementary Medicines. available at <https://www.tga.gov.au/file/6086/download>
- BPCO (2012), *British Pharmacopoeia 2012*. London, UK: The Stationery Office for the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). available at <http://www.mhra.gov.uk/pharmacopoeia> [12 February 2016].
- CE (2005), *European Pharmacopoeia 5.0*. Brussels, Belgium: Council of Europe (CE). available at [12 February 2016].
- Chidi, Nnorom Innocent (2014), Heavy Metal Contamination of Herbal Medicinal Products and Cosmetics: A Cause for Concern. *Der Pharmacia Sinica*, 5(2): 9–22.
- CPC (2014), *Training Manual on Safe and Responsible Use of Pesticides for Farmers and Other Stakeholders*. Abuja, Nigeria: Consumer Protection Council of Nigeria (CPC).
- EC (2004), *Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31st March 2004 Amending, as Regards Traditional Herbal Medicinal Plants, Directive 2001/83/EC on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use*. available at http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2004_24/dir_2004_24_en.pdf
- Ernst, Edzard (2002), Toxic Heavy Metals and Undeclared Drugs in Asian Herbal Medicines. *Trends in Pharmacological Sciences*, 23(3): 136–139.
- Gardner, Zoë and McGuffin, Michael (Eds.) (2013), *American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Kosalec, Ivan, Cvek, Josipa and Tomić, Sinisa (2009), Contaminants of Medicinal Herbs and Herbal Products. *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju*, 60(4): 485–501.
- Kunle, Oluyemisi Folashade, Egharevba, Henry Omoregie and Ahmadu, Peter Ochogu (2012), Standardization of Herbal Medicines: A Review. *International Journal of Biodiversity and Conservation*, 4(3): 101–112.
- Moreira, Davyson de L., Teixeira, Sabrina Schaaf, Monteiro, Maria Helena D., De-Oliveira, Ana Cecilia A.X. and Paumgarten, Francisco J.R. (2014), Traditional Use and Safety of Herbal Medicines. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 24(2): 248–257.
- Mukherjee, Pulok K. and Houghton, Peter James (Eds.) (2009), *Evaluation of Herbal Medicinal Products: Perspectives on Quality, Safety and Efficacy*. London, United Kingdom; Grayslake, IL, USA: Pharmaceutical Press, Royal Pharmaceutical Society Publishing. available at <http://www.pharmpress.com/product/9780853697510/evaluation-of-herbal-medicinal-products> [18 January 2017].
- Ohkawa, Hideo, Miyagawa, Hisashi and Lee, Philip W. (Eds.) (2007), *Pesticide Chemistry: Crop Protection, Public Health, Environmental Safety*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. available at <http://dnb.d-nb.de> [4 February 2016].
- Rathore, Hamir Singh and Nollet, Leo M. L. (Eds.) (2012), *Pesticides: Evaluation of Environmental Pollution*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press/Taylor & Francis Group. available at <http://www.taylorandfrancis.com>; <http://www.crcpress.com> [12 February 2016].
- Shaban, Nema S., Abdou, Khaled A. and Hassan, Nour El-Houda Y. (2016), Impact of Toxic Heavy Metals and Pesticide Residues in Herbal Products. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 5(1): 102–106.

PNUE (2001), *The Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants*. Stockholm, Sweden: United Nations Environmental Programme (UNEP). available at http://www.pops.int/documents/convtext/convtext_en.pdf [12 February 2016].

Waxman, Michael F. (1998), *Agrochemical and Pesticide Safety Handbook*. Boca Raton, FL, USA: Lewis Publishers, CRC Press LLC. available at <https://www.crcpress.com/> [20 January 2017].

OMS (2007), *WHO Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues*. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO). available at <http://apps.who.int/medicinedocs/index/assoc/s14878e/s14878e.pdf> [12 February 2016].

OMS (2011), *Quality Control Methods for Herbal Materials*. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO). available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500739_eng.pdf [16 September 2013].

ENQUÊTE PUBLIQUE N° 19

ENQUÊTE PUBLIQUE N° 19