**REPONSE A L’ENQUETE PUBLIQUE DE L’ANSM**

**PREPARATIONS OFFICINALES A BASE D’HUILES ESSENTIELLES**

**MONOGRAPHIES N°1281,1282 ,1283**



À envoyer par mail : pharmacopeefrancaise@ansm.sante.fr **avant le 10 avril 2022**

* Entreprise
  + Nom :
  + Adresse :
* Contact
  + Nom :
  + Prénom :
  + Fonction :
  + Email :
  + Téléphone :
* Statut (fabricant et/ou titulaire, autres – préciser) :

Avril 2022,

**ARGUMENTAIRE ENQUÊTE PUBLIQUE ANSM PHARMACOPÉE FRANCAISE**

Le SN2P et les PREF remercient vivement l’ANSM et le groupe de travail pour ces monographies qui présentent une réelle avancée pour la pharmacie d’officine.

S’appuyant sur leur expertise dans le domaine de la préparation magistrale et partageant le cadre des BPP pour la fabrication des préparations, les pharmaciens sous-traitants en préparation magistrale soumettent au groupe de travail de l’ANSM sur la Pharmacopée française le fruit de leurs réflexions.

**ARGUMENTAIRE POUR LA CONSULTATION PUBLIQUE DE LA MONOGRAPHIE N° 1281 : MELANGES D’HUILES ESSENTIELLES DESTINÉS A LA VOIE ORALE POUR PRÉPARATIONS OFFICINALES**

1. **COMMENTAIRES DE FOND**

* Nous proposons de rattacher à cette monographie la voie rectale et la voie vaginale pour que cette dernière s’intitule alors ; *mélanges d’huiles essentielles destinés à la voie interne pour préparations officinales*. Concernant la voie orale, il nous parait également important d’ajouter la forme galénique gélules. Une référence aux monographies de la Pharmacopée européenne pour préparation en capsules (0016), pour les préparations rectales (1145) et pour les préparations vaginales (1164) serait envisagée pour ces formes galéniques supplémentaires.

Cet élargissement permet de s’adapter aux patients et de favoriser la bonne observance des traitements.

**CHAPITRE « DEFINITION »**

* Nous proposons une définition plus large de cette monographie selon les termes suivants : *préparations officinales constituées de plusieurs huiles essentielles pures ou diluées dans un/ plusieurs d’excipients qui sont destinés à la voie interne (huile grasse végétale définie, triglycéride à chaîne moyenne, éthanol, extrait fluide, extrait de plante standardisé, silice, witepsol*®*, etc…).*

**CHAPITRE « PRODUCTION »**

* A propos de la limite à trois huiles essentielles :

Le concept d’effet de synergie, connu dans le domaine de la toxicologie, est de plus en plus étudié et avéré en aromathérapie. Des exemples de synergies de mélanges de composés aromatiques étudiées in vitro et in vivo sont décrits dans l’ouvrage *Essential oil safety*, 2nd édition, Tisserand and Young, dans le chapitre *Toxic substances*.

De plus, associer plusieurs huiles essentielles en mélange est une pratique traditionnelle ancrée chez les prescripteurs et utilisateurs d’aromathérapie, pratique que l’on retrouve par ailleurs dans les prescriptions de préparations magistrales.

Enfin, il existe déjà des médicaments, dispositifs médicaux et compléments alimentaires contenant plus de 3 huiles essentielles (ex : certains produits Pranarom).

Nous proposons donc de porter à **cinq** le nombre maximal d’huiles essentielles, en limitant à un maximum de 3 huiles essentielles cétoniques dans la même préparation. Ainsi, avec cette limitation quantitative, associée aux précautions d’usage recensées dans l’annexe IV, la sécurité d’emploi reste assurée.

* La **taille des lots** ne devrait pas être limitée par cette monographie car l’analyse de risque proposée par le texte des nouvelles BPP en enquête publique permettra de dimensionner la taille du lot. Nous pensons que l’appui sur les BPP sur la taille des lots garantira une meilleure sécurité aux préparations officinales à base d’huiles essentielles.

Nous suggérons donc la suppression des lignes 25 et 26 de la monographie 1281.

* **L’emploi d’excipient** devrait être mentionné afin de sécuriser leur utilisation. L’utilisation de ces excipients devra répondre aux exigences des BPP en vigueur. L’ajout d’excipients semble nécessaire pour des éléments de faisabilité technique, de sécurité et d’observance. A l’instar des formulations en préparation magistrale, il est nécessaire d’ajouter des solubilisants, des diluants répondant aux critères de MPUP. À titre d’exemple, ces excipients peuvent être des huiles végétales, des triglycérides à chaîne moyenne destinée à la voie orale, de l’éthanol ou des extraits végétaux alcooliques.

**CHAPITRE « CONTRÔLE DE LA QUALITÉ »**

Contrôle de la préparation terminée :

* paragraphe B. Identification et paragraphe C. Dosage :

Dans le cas où la préparation officinale contient plusieurs huiles essentielles dont les méthodes de dosage par CPG dans leurs monographies respectives sont différentes en termes de conditions chromatographiques, quelle méthode CPG doit être mise en œuvre pour le contrôle de la préparation ?

**CHAPITRE « CONSERVATION »**

* Nous proposons la modification suivante : la péremption des préparations terminées est de un mois en l’absence de données de stabilité du mélange et doit être déterminée en fonction des critères définis dans les BPP en vigueur.

**CHAPITRE « USAGE ET CONTRE-INDICATIONS »**

* La dilution dans un verre d’eau ne semble pas adaptée en raison de la très faible miscibilité des huiles essentielles dans l’eau. Nous proposons de remplacer la ligne 36 de la page 3 par la phrase suivante : la préparation est délivrée par la pharmacie d’officine avec les conseils de dispensation associés.

**ANNEXE I**

* Nous proposons que la liste soit plutôt une liste d’huiles essentielles qui seraient interdites dans les préparations officinales en raison d’une difficulté de maniabilité et de dangerosité de ces dernières. Les huiles essentielles non mentionnées dans cette liste pourraient être utilisées dans le cadre de cette monographie en lien avec les BPP en vigueur.

**Listes des huiles essentielles interdites dans les *Mélanges d’huiles essentielles destinés à la voie orale pour préparations officinales :***

*Selon le décret 2007-1198 du 3 Août 2007 (neurotoxique, irritante, phototoxique ou cancérigène) :*

Grande absinthe *(Artemisia absinthium L.)*

Petite absinthe *(Artemisia pontica L.)*

Armoise commune *(Artemisia vulgaris L.)*

Armoise blanche *(Artemisia herba alba Asso)*

Armoise arborescente *(Artemisia arborescens L.)*

Thuya du Canada ou cèdre blanc *(Thuya occidentalis L.)* et cèdre de Corée *(Thuya Koraenensis Nakai),* dits "cèdre feuille

Hysope *(Hyssopus officinalis L.)* NB : uniquement *Hyssopus officinalis ssp. officinalis*

Sauge officinale *(Salvia officinalis L.)*

Tanaisie *(Tanacetum vulgare L.)*

Thuya *(Thuya plicata Donn ex D. Don.)*

Sassafras *(Sassafras albidum [Nutt.] Nees)*

Sabine *(Juniperus sabina L.)*

Rue *(Ruta graveolens L.)*

Chénopode vermifuge *(Chenopodium ambrosioides L. et Chenopodium anthelminticum L.)*

Moutarde jonciforme *(Brassica juncea [L.] Czernj. et Cosson)*

**ANNEXE IV**

* Les 3 monographies **limitent l’usage de ces préparations officinales aux adultes**. De nombreuses publications montrent pourtant l’intérêt thérapeutique de certaines huiles essentielles chez l’enfant, que ce soit par voie orale, cutanée ou par inhalation. Des usages chez l’enfant sont admis par l’EMA : voir les monographies individuelles des plantes et leurs huiles essentielles du *Committee on Herbal Medicinal Products*). Nous proposons de limiter à l’âge de **12 ans** l’utilisation du « *mélanges d’huiles essentielles destinés à la voie interne pour préparations officinales* » par voie orale, à l’âge de 30 mois par voie rectale et aux adultes par voie vaginale.

**ARGUMENTAIRE POUR LA CONSULTATION PUBLIQUE DE LA MONOGRAPHIE N° 1282 : MELANGES D’HUILES ESSENTIELLES DESTINÉS À UNE APPLICATION CUTANÉE POUR PRÉPARATIONS OFFICINALES**

**CHAPITRE « DEFINITION »**

* Nous proposons une définition plus large de cette monographie pour pouvoir mieux adapter la galénique de cette préparation officinale. A titre d’exemple, la forme gel est souvent adaptée à l’emploi des huiles essentielles pour application cutanée.
* Nous proposons ainsi d’ajouter une référence à la monographie *Préparations semi-solides pour application cutanée* (0132) de la Pharmacopée Européenne dans le chapitre définition.

**CHAPITRE « PRODUCTION »**

* Nous proposons afin d’élargir la galénique avec la phrase suivante : la préparation des mélanges d’huiles essentielles destinés à une application cutanée pour préparations officinales est réalisées par un mélange de :
  + Cinq huiles essentielles, considérées comme substances actives (Annexe I), dont un maximum de 3 huiles essentielles cétoniques ;
  + Un véhicule adapté à la voie cutanée qui répond aux exigences des BPP, considéré comme excipient.
* A propos de la limite à trois huiles essentielles :

Le concept d’effet de synergie, connu dans le domaine de la toxicologie, est de plus en plus étudié et avéré en aromathérapie. Des exemples de synergies de mélanges de composés aromatiques étudiées in vitro et in vivo sont décrits dans l’ouvrage *Essential oil safety*, 2nd édition, Tisserand and Young, dans le chapitre Toxic substances.

De plus, associer plusieurs huiles essentielles en mélange est une pratique traditionnelle ancrée chez les prescripteurs et utilisateurs d’aromathérapie, pratique que l’on retrouve par ailleurs dans les prescriptions de préparations magistrales.

Enfin, il existe déjà des médicaments, dispositifs médicaux et compléments alimentaires contenant plus de 3 huiles essentielles (ex : certains produits Pranarom).

Nous proposons donc de porter à cinq le nombre maximal d’huiles essentielles, en limitant à un maximum de 3 huiles essentielles cétoniques dans la même préparation. Ainsi, avec ces limitations quantitatives, associées aux précautions d’usage recensées dans l’annexe IV, la sécurité d’emploi reste assurée.

* Nous proposons de supprimer les indications sur le conditionnement en verre de type compte-goutte, pour les remplacer par la mention suivante : les mélanges d’huiles essentielles destinés à une application cutanée pour préparations officinales sont dispensés dans un conditionnement adapté répondant aux spécifications de la Pharmacopée.
* La **taille des lots** ne devrait pas être limitée par cette monographie car l’analyse de risque proposée par le texte des nouvelles BPP en enquête publique permettra de dimensionner la taille du lot. Nous pensons que l’appui sur les BPP sur la taille des lots garantira une meilleure sécurité aux préparations officinales à base d’huiles essentielles. Nous suggérons donc la suppression des lignes 38 à 41 de la monographie 1282.

**CHAPITRE « CONTRÔLE DE LA QUALITÉ »**

Contrôle de la préparation terminée :

* paragraphe B. Identification et paragraphe C. Dosage :

Dans le cas où la préparation officinale contient plusieurs huiles essentielles dont les méthodes de dosage par CPG dans leurs monographies respectives sont différentes en termes de conditions chromatographiques, quelle méthode CPG doit être mise en œuvre pour le contrôle de la préparation ?

Et comment procéder pour l’adaptation du mode de préparation des échantillons à injecter, compte tenu du fait que des excipients, huileux ou autre, ont été ajoutés pour réaliser la préparation ?

**CHAPITRE « CONSERVATION »**

* Nous proposons la modification suivante : la péremption des préparations terminées est de un mois en l’absence de données de stabilité du mélange et doit être déterminée en fonction des critères définis dans les BPP en vigueur.

**ANNEXE I**

* Nous proposons que la liste soit plutôt une liste d’huiles essentielles qui seraient interdites dans les préparations officinales en raison d’une difficulté de maniabilité et de dangerosité de ces dernières. Les huiles essentielles non mentionnées dans cette liste pourraient être utilisées dans le cadre de cette monographie en lien avec les BPP en vigueur.

**Listes des huiles essentielles interdites dans les *Mélanges d’huiles essentielles destinés à une application cutanée pour préparations officinales.***

*Selon le décret 2007-1198 du 3 Août 2007 (neurotoxique, irritante, phototoxique ou cancérigène) :*

*Grande absinthe (Artemisia absinthium L.)*

*Petite absinthe (Artemisia pontica L.)*

*Armoise commune (Artemisia vulgaris L.)*

*Armoise blanche (Artemisia herba alba Asso)*

*Armoise arborescente (Artemisia arborescens L.)*

*Thuya du Canada ou cèdre blanc (Thuya occidentalis L.) et cèdre de Corée (Thuya Koraenensis Nakai), dits "cèdre feuille*

*Hysope (Hyssopus officinalis L.)*

*Sauge officinale (Salvia officinalis L.)*

*Tanaisie (Tanacetum vulgare L.)*

*Thuya (Thuya plicata Donn ex D. Don.)*

*Sassafras (Sassafras albidum [Nutt.] Nees)*

*Sabine (Juniperus sabina L.)*

*Rue (Ruta graveolens L.)*

*Chénopode vermifuge (Chenopodium ambrosioides L. et Chenopodium anthelminticum L.)*

*Moutarde jonciforme (Brassica juncea [L.] Czernj. et Cosson)*

**ANNEXE II**

* Nous proposons la suppression de cette annexe.

**ANNEXE V**

* Les 3 monographies **limitent l’usage de ces préparations officinales aux adultes**. De nombreuses publications montrent pourtant l’intérêt thérapeutique de certaines huiles essentielles chez l’enfant, que ce soit par voie orale, cutanée ou par inhalation. Des usages chez l’enfant sont admis par l’EMA : voir les monographies individuelles des plantes et leurs huiles essentielles du *Committee on Herbal Medicinal Products*). Nous proposons de limiter à **l’âge de 7 ans** l’utilisation du *mélanges d’huiles essentielles destinés à une application cutanée*.

**ARGUMENTAIRE POUR LA CONSULTATION PUBLIQUE DE LA MONOGRAPHIE N° 1283 : MÉLANGES D’HUILES ESSENTIELLES DESTINES À L'INHALATION POUR PRÉPARATIONS OFFICINALES**

1. **COMMENTAIRES DE FOND**

**CHAPITRE « PRODUCTION »**

* A propos de la limite à trois huiles essentielles :

Le concept d’effet de synergie, connu dans le domaine de la toxicologie, est de plus en plus étudié et avéré en aromathérapie. Des exemples de synergies de mélanges de composés aromatiques étudiées in vitro et in vivo sont décrits dans l’ouvrage *Essential oil safety*, 2nd édition, Tisserand and Young, dans le chapitre Toxic substances.

De plus, associer plusieurs huiles essentielles en mélange est une pratique traditionnelle ancrée chez les prescripteurs et utilisateurs d’aromathérapie, pratique que l’on retrouve par ailleurs dans les prescriptions de préparations magistrales.

Enfin, il existe déjà des médicaments, dispositifs médicaux et compléments alimentaires contenant plus de 3 huiles essentielles (ex : Perubore, certains produits Pranarom).

Nous proposons donc de porter à cinq le nombre maximal d’huiles essentielles, en limitant à un maximum de 3 huiles essentielles cétoniques dans la même préparation. Ainsi, avec cette limitation quantitative, associée aux précautions d’usage recensées dans l’annexe IV, la sécurité d’emploi reste assurée.

Nous proposons donc de porter à **cinq** le nombre maximal d’huiles essentielles, en limitant à un maximum de 3 huiles essentielles cétoniques dans la même préparation. Ainsi, avec cette limitation quantitative, associée aux précautions d’usage recensées dans l’annexe IV, la sécurité d’emploi reste assurée.

* La **taille des lots** ne devrait pas être limitée par cette monographie car l’analyse de risque proposée par le texte des nouvelles BPP en enquête publique permettra de dimensionner la taille du lot. Nous pensons que l’appui sur les BPP sur la taille des lots garantira une meilleure sécurité aux préparations officinales à base d’huiles essentielles. Nous suggérons donc la suppression des lignes 26 et 27 de la monographie 1283.

**CHAPITRE « CONTRÔLE DE LA QUALITÉ »**

Contrôle de la préparation terminée :

* paragraphe B. Identification et paragraphe C. Dosage :

Dans le cas où la préparation officinale contient plusieurs huiles essentielles dont les méthodes de dosage par CPG dans leurs monographies respectives sont différentes en termes de conditions chromatographiques, quelle méthode CPG doit être mise en œuvre pour le contrôle de la préparation ?

**CHAPITRE « CONSERVATION »**

* Nous proposons la modification suivante : la péremption des préparations terminées est de un mois en l’absence de données de stabilité du mélange et doit être déterminée en fonction des critères définis dans les BPP en vigueur.

**CHAPITRE « ÉTIQUETAGE »**

* Ligne 27 : prise en compte de l’inhalation sèche dans l’étiquetage le cas échéant.
* Ligne 33 : ajout de la mention par vapeur dans les conseils d’usage.

**ANNEXE I**

* Nous proposons que la liste soit plutôt une liste d’huiles essentielles qui seraient interdites dans les préparations officinales en raison d’une difficulté de maniabilité et de dangerosité de ces dernières. Les huiles essentielles non mentionnées dans cette liste pourraient être utilisées dans le cadre de cette monographie dans le cadre des BPP en vigueur.

**Listes des huiles essentielles interdites dans les *Mélanges d’huiles essentielles destinés à l’inhalation pour préparations officinales.***

*Selon le décret 2007-1198 du 3 Août 2007 (neurotoxique, irritante, phototoxique ou cancérigène) :*

*Grande absinthe (Artemisia absinthium L.)*

*Petite absinthe (Artemisia pontica L.)*

*Armoise commune (Artemisia vulgaris L.)*

*Armoise blanche (Artemisia herba alba Asso)*

*Armoise arborescente (Artemisia arborescens L.)*

*Thuya du Canada ou cèdre blanc (Thuya occidentalis L.) et cèdre de Corée (Thuya Koraenensis Nakai), dits "cèdre feuille*

*Hysope (Hyssopus officinalis L.)*

*Sauge officinale (Salvia officinalis L.)*

*Tanaisie (Tanacetum vulgare L.)*

*Thuya (Thuya plicata Donn ex D. Don.)*

*Sassafras (Sassafras albidum [Nutt.] Nees)*

*Sabine (Juniperus sabina L.)*

*Rue (Ruta graveolens L.)*

*Chénopode vermifuge (Chenopodium ambrosioides L. et Chenopodium anthelminticum L.)*

*Moutarde jonciforme (Brassica juncea [L.] Czernj. et Cosson)*

1. **COMMENTAIRES DE FORME**

**Commentaires communs pour les 3 Monographies :**

* Nous proposons qu’un rappel soit fait dans chacune des 3 monographies (au niveau du chapitre Définition par exemple) quant à l’obligation que les préparations officinales soient réalisées selon les BPP en vigueur.
* 1281, Page 1, Ligne 13 + 1283, Page 1, Ligne 13, nous proposons la modification suivante :

“[...] *qu’aux monographies spécifiques des Pharmacopées européenne ou française ou d’un autre État membre correspondantes. Dans le cas contraire, les HE utilisées devront être conformes aux monographies internes du fournisseur sélectionné conformément aux BPP en vigueur.*

* 1281, Page 1, Ligne 18, nous proposons la modification suivante :

“[...] *des Pharmacopées européenne ou française ou d’un autre État membre correspondantes. Dans le cas contraire, les HE utilisées devront être conformes aux monographies internes du fournisseur sélectionné conformément aux BPP en vigueur.*

* Nous proposons de modifier :

Lavande officinale *(Lavandula angustifolia* Mill*. = L. officinalis* Chaix)*, sommités fleuries*

par :

Lavande officinale *(Lavandula angustifolia* Mill*. = L. officinalis* Chaix *= L. vera*)*, sommités fleuries*

**Commentaires de forme spécifiques à la Monographie 1281 :**

* Page 1, Lignes 13 et 14 : Nous proposons que le n° de la monographie Huiles grasses végétales soit précisé : 1579
* Page 3, Lignes 27 et 28, nous proposons la modification suivante :

*La quantité de chaque huile essentielle exprimée en milligrammes et en pourcentage m/v dans le volume total de solution en millilitres*

* Page 3, Lignes 29 et 30, nous proposons la modification suivante :
* la forme pharmaceutique *(“solution buvable" ou “suspension buvable" ou “gélules” ou « suppositoires » ou « ovules »)*
* la voie d’administration « voie orale » ou « voie rectale » ou « voie vaginale »
* Page 3, Ligne 31, nous proposons l’ajout de la contre-étiquette suivante pour les suspensions :
* *agiter avant emploi*

**Commentaires de forme spécifiques à la Monographie 1282 :**

* Annexe 4 :

À l’instar des 2 autres monographies, nous proposons l'ajout d’une précaution d’emploi par rapport au risque de photosensibilisation, étant donné que des composés de type furocoumarines, le limonène, etc., ainsi que le macérât huileux de millepertuis (hypéricine) peuvent être présents dans la préparation.

**Commentaires de forme spécifiques à la Monographie 1283 :**

* Annexe 4 :

Photosensibilisation : une durée indicative plus précise pourrait être proposée afin d’harmoniser les conseils donnés aux patients. Ayant proposé un élargissement du nombre d’huiles essentielles utilisables dans cette préparation officinale (modification de l’annexe I), nous proposons que la mention de la bergamote soit ôtée, afin de ne pas exclure les autres huiles essentielles photo-sensibilisantes.