

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires à base de plantes

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Février 2016

Édition scientifique

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires à base de plantes

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Février 2016

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 3 février 2016

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à la saisine n° 2014-SA-0081 – AMM Phytothérapie vétérinaire

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses-ANMV s'est autosaisie le 5 mai 2014 pour la réalisation de l'expertise suivante : n° 2014-SA-0081 – AMM Phytothérapie vétérinaire.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La possibilité de fournir un dossier allégé pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments vétérinaires à base de plantes d'usage bien établi a été introduite par le décret n°2013-752 du 16 août 2013. Ainsi, le dossier de demande peut faire référence à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine vétérinaire en phytothérapie pratiquée en France ou dans l'Union Européenne. La directive 2001/82/CE établissant un code communautaire pour les médicaments vétérinaires ne prévoit pas de procédure allégée spécifique aux médicaments à base de plantes, seuls les médicaments homéopathiques peuvent bénéficier d'une procédure d'enregistrement sous certaines conditions. Le législateur en France a retenu la possibilité d'appliquer une procédure d'AMM faisant référence à un usage bien établi pour les médicaments à base de plantes assortie d'un dispositif de redevance allégé également pour ces procédures (décret n°2015-1172 du 22 septembre 2015 pris pour l'application de l'article L. 5141-8 du code de la santé publique).

A ce jour, seuls quelques médicaments vétérinaires à base de plantes sont autorisés. Afin de clarifier le contenu du dossier et les attentes en matière d'évaluation, un groupe de travail a été constitué et a détaillé les différentes parties du dossier de demande d'AMM d'un point de vue scientifique pour aboutir à des recommandations sur les allègements envisageables. La possibilité de déposer des dossiers allégés avec une redevance minorée peut inciter les industriels à solliciter des autorisations pour des médicaments à base de plantes afin de répondre à un besoin

d'élargissement des possibilités thérapeutiques et une demande croissante d'alternatives aux antibiotiques.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisés (CES) « Médicament vétérinaire ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail (GT) « Evaluation des demandes d'AMM des médicaments à base de plantes ». Les travaux ont été présentés au CES Médicament vétérinaire tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques lors des réunions suivantes : 23 septembre 2014, 26 novembre 2014, 21 janvier 2015, 1er avril 2015 et 3 juin 2015. Ils ont été adoptés par le CES Médicament vétérinaire réuni le 25 novembre 2015.

Le rapport rappelle, dans un premier temps, les différentes formes de substances végétales utilisables en médecine vétérinaire, les appellations possibles et les réglementations et contraintes correspondantes. Dans un second temps, chaque partie d'un dossier de demande d'AMM pour un médicament vétérinaire chimique est reprise avec les allègements envisageables pour un médicament vétérinaire à base de plantes. De plus, les extrapolations possibles du domaine de la médecine humaine à la médecine vétérinaire sont présentées. Enfin, des recommandations globales accompagnées d'une méthodologie pour la constitution de ce type de dossier synthétisent l'ensemble des travaux de ce GT. Il est noté la présence d'une position divergente en annexe du rapport.

L'Anses analyse les liens d'intérêt déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêt au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêt des experts sont rendues publiques via le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Les référentiels réglementaires et lignes directrices suivies pour réaliser l'expertise sont listés dans le chapitre 6.1.3 du rapport.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT

Les travaux du GT ont permis de mettre en exergue trois points majeurs potentiellement bloquants (l'évaluation des limites maximales de résidus des substances, la stricte identification des substances et la documentation des aspects innocuité et efficacité) pour l'obtention d'une AMM de médicaments à base de plantes. Ces points sont détaillés dans cet avis.

3.1. Substances végétales et limites maximales de résidus

Les limites maximales de résidus (LMR) correspondent à des seuils acceptables, dans les denrées alimentaires issues d'animaux traités, de résidus des substances contenues dans les médicaments vétérinaires.

Les LMR sont définies pour une substance, une espèce et un tissu ou denrée donnés. Elles visent à garantir un niveau d'exposition sans risque pour les consommateurs.

L'évaluation et la classification sont établies substance par substance depuis 1997, les substances végétales ne bénéficiant plus d'un statut général. Les huiles essentielles sont également examinées substance par substance.

Concernant la classification des substances pharmacologiquement actives administrées chez des animaux producteurs de denrées au regard des limites maximales de résidus, le règlement (UE) 37/2010 comporte 2 tableaux :

- le tableau 1 correspondant aux substances autorisées (avec la possibilité de restrictions d'usage et/ou d'espèces),
- le tableau 2 correspondant aux substances interdites (lorsqu'aucune LMR ne peut être fixée).

Certaines substances sont considérées, après évaluation par l'EMA, comme ne relevant pas du champ d'application des LMR telles que définies dans le règlement (UE) 470/2009 et sont alors inscrites sur une liste nommée « Out of scope » du CVMP (EMA/CVMP/519714/2009). Il s'agit notamment de substances naturellement présentes dans l'organisme ou de denrées entrant dans l'alimentation humaine et qui ne présentent pas de danger pour la santé du consommateur.

Si le futur médicament vétérinaire est destiné à des animaux producteurs de denrées, la substance végétale doit avoir un statut au regard de la réglementation européenne sur les LMR. Ainsi, **la question du statut LMR des substances végétales est fondamentale pour le traitement en phytothérapie des animaux de rente tant dans le cadre de l'évaluation des dossiers d'AMM qu'en cas de prescription de préparation extemporanée.**

L'examen de la situation montre que seulement 120 substances végétales listées en annexe 4 du rapport, sur environ 300 plantes d'usage courant chez les animaux de rente, sont inscrites au tableau 1 dont la moitié est réservée à un usage homéopatique ou à un usage topique. De ce fait, il ressort que de nombreuses substances végétales fréquemment utilisées aujourd'hui en phytothérapie ne sont pas inscrites au tableau 1 et ne peuvent pas, en l'état actuel, entrer dans la composition de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs de denrées ou leur être administré dans le cadre de préparation extemporanée.

Certaines de ces substances végétales peuvent néanmoins avoir été autorisées, y compris de façon temporaire, pour entrer dans la composition de produits biocides ou en alimentation animale.

Dans un contexte de lutte contre l'antibiorésistance et de recherche d'alternatives thérapeutiques, les possibilités de traitement en phytothérapie doivent être enrichies pour répondre à ces attentes. Le développement de la phytothérapie applicable aux animaux producteurs de denrées requiert au préalable l'évaluation LMR de ces substances qui est de la compétence de l'EMA, ce qui constitue un blocage majeur au développement de dossier d'AMM.

Le groupe de travail recommande d'établir une liste prioritaire de substances végétales aujourd'hui nécessaires pour la phytothérapie des animaux producteurs de denrées afin d'encourager leur évaluation au regard de la réglementation LMR grâce à :

- La possibilité d'utiliser les données fournies dans le cadre des autres réglementations notamment pour les produits biocides ou l'alimentation animale ;

- La possibilité d'utiliser les données fournies dans le cadre de l'établissement des monographies des médicaments à base de plantes à usage humain ;
- L'identification des substances végétales complémentaires à celles déjà évaluées par l'EMA, ne relevant pas du champ d'application des LMR et ne présentant donc pas de danger pour la santé du consommateur ;
- En cas d'une potentielle toxicité chez l'Homme, la conduite d'études de résidus en partenariat avec la recherche publique afin d'obtenir les données de déplétion tissulaire.

Dans le cadre d'une politique publique de facilitation d'accès à des médicaments à base de plantes, le groupe de travail recommande de saisir l'EMA pour :

- Etudier la possibilité de l'usage de la plante ou partie de plante dès lors que la teinture mère est inscrite au tableau 1 ;
- Evaluer de façon généralisée les LMR pour les substances végétales indépendamment des dépôts de dossiers d'AMM ;
- Etablir des lignes directrices spécifiques pour les médicaments de phytothérapie vétérinaires dans le cadre d'une thématique « Produits à base de plantes » à l'instar de ce qui est fait en médecine humaine au sein de l'EMA.

La constitution d'un dossier de demande d'AMM pour un médicament vétérinaire à base de plante(s) suit une trame identique à celle utilisée pour un médicament vétérinaire chimique dans ses différentes parties, avec les allègements éventuels résumés ci-dessous.

La **partie I, Administrative**, non scientifique, n'a pas été traitée dans ce rapport.

3.2. Données pharmaceutiques (Qualité)

La partie II, Qualité, est à fournir dans sa totalité avec les spécificités décrites ci-dessous car le décret n°2013-752 du 16 août 2013 ne prévoit pas d'allègement des données pharmaceutiques.

L'état des connaissances scientifiques au moment où la demande est introduite est à prendre en compte. Toutes les monographies y compris les monographies générales et les chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne ou, à défaut d'un état membre, sont applicables.

L'activité médicinale de la drogue végétale étant associée au « totum » qui est un ensemble complexe de substances difficile à mesurer, le choix du (ou des) constituant(s) utilisé(s) pour la quantification est essentiel pour apprécier la qualité de la drogue végétale.

La drogue végétale (plante) et/ou préparation à base de drogue végétale étant un ensemble complexe de constituants, elle(s) regroupe(nt) des constituants connus et non connus. Dans certains cas, les constituants présentant une activité thérapeutique ont été identifiés, et donc les constituants connus sont quantifiés dans la drogue végétale et/ou la préparation à base de drogue végétale. En revanche, si les constituants ayant une activité thérapeutique ne sont pas connus, des constituants traceurs (également appelés marqueurs analytiques) représentatifs de la drogue végétale et/ou préparation à base de drogue végétale sont contrôlés au cours de tout le processus et de la durée de conservation de la substance active et du produit fini (si applicable).

Les données scientifiques concernant la drogue végétale et/ou préparation à base de drogue(s) végétale(s) sont soumises soit :

- par le biais d'un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne (CEP) délivrée par la Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (DEQM),
- par une documentation dédiée au dossier de demande d'AMM,
- par un dossier permanent séparé et remis directement aux autorités compétentes par le fabricant de la substance active, et également appelé « Active Substance Master File (ASMF) », (le principe actif étant défini dans ce cas, comme la drogue végétale ou préparation à base de drogue(s) végétale(s)).

La dénomination scientifique précise de la plante est détaillée. Considérant la variabilité de la composition observée pour les plantes, le chimiotype, la partie de la plante, l'état de la plante, le cycle végétatif, l'environnement, l'espèce, l'organe sont importants et sont aussi renseignés. Pour les préparations à base de drogue(s) végétale(s), la définition de la préparation, le solvant d'extraction, le ratio drogue végétale / extrait natif, la composition et, si applicable, les caractères organoleptiques et physicochimiques sont présentés.

Les composants identifiés et connus ayant une activité thérapeutique, les marqueurs (traceurs analytiques dans le cas de constituants non connus) ainsi que les autres constituants connus, y compris ceux toxiques, avec les profils analytiques correspondants sont décrits.

Il est également important de préciser les éléments suivants : origine géographique, état sauvage ou cultivé de la plante, mode et période de récolte, température, ensoleillement, humidité, traitements chimiques et physiques éventuels post-récoltes, conditions de séchage, de stockage et de transport. Dans le cas de la préparation à base de drogue(s) végétale(s), le mode d'obtention de la préparation est détaillé et si un ajustement est réalisé, il est également décrit.

Les spécifications font référence soit à des monographies spécifiques de la Pharmacopée Européenne, soit à une monographie rédigée par le demandeur conforme aux exigences des monographies générales de la Pharmacopée Européenne applicables aux drogues végétales et/ou préparation à base de drogue végétale.

Si approprié, l'absence de résidus de pesticides, de métaux lourds et autres contaminants est démontrée.

La concentration en constituant(s) à activité thérapeutique, s'il(s) est(sont) identifié(s) ou à défaut en traceur(s) devra se situer dans l'intervalle de valeurs accepté dans la pharmacopée (si applicable) de façon à assurer une qualité constante de la drogue végétale.

Considérant la complexité et la variabilité de composition observée pour les plantes et donc potentiellement la variabilité de tolérance, de toxicité et d'efficacité, la diagnose de la plante, la caractérisation complète de la plante, le contrôle des constituants à activité thérapeutique connus ou le contrôle des traceurs ainsi que la comparaison de profils phytochimiques analytiques tels que des profils chromatographiques sont essentiels et rigoureusement décrits afin d'assurer une qualité constante de la drogue végétale de départ (plante) et/ou de la préparation à base de drogue(s) végétale(s).

Concernant les contrôles réalisés sur le médicament à base de plante(s), il est important de combiner plusieurs méthodes pour bien identifier la plante et avoir une corrélation entre le profil

phytochimique du produit fini et celui de la plante et/ou préparation à base de plante à libération et en cours de stabilité.

Pour la stabilité, l'éventuelle période de recontrôle avant la fabrication est précisée pour la drogue végétale et si applicable, pour la préparation à base de drogue végétale. Et dans le cas d'une préparation à base de drogues végétales, la stabilité des autres constituants et le maintien de leurs proportions est aussi étudié.

Si un médicament à base de plantes contient plusieurs drogues végétales ou préparations à base de drogue(s) végétale(s) et s'il est impossible de déterminer la stabilité de chaque substance active, la stabilité du médicament doit être déterminée par des méthodes chromatographiques, par des essais physiques et/ou par des méthodes globales de dosage ou tout autre dosage approprié.

Il est essentiel de faire le lien entre la partie qualité et les études bibliographiques fournies pour l'efficacité et les études toxicologiques réalisées notamment afin de s'assurer que les références bibliographiques et les études portent sur la ou les mêmes plantes ou parties de plantes.

3.3. Essais d'innocuité et études de résidus

La partie III, relative à l'innocuité du produit et aux études de résidus, est à fournir avec les spécificités ci-dessous précisées.

3.3.1. Toxicologie

Les requis en matière de médicaments vétérinaires chimiques et de médicaments humains à base de plantes servent de base dans ce rapport pour établir les recommandations concernant la **toxicologie** pour les médicaments vétérinaires à base de plantes.

En résumé, il est nécessaire de maintenir les points suivants :

- pour l'évaluation de la génotoxicité (capacité à l'induction de modification physique ou fonctionnel d'un génome), les données relatives à la mutagénicité (propension à provoquer des mutations génétiques) doivent être issues d'études conduites selon les BPL¹ et en conformité avec les lignes directrices de l'OCDE² ; toute forme de support bibliographique est éligible à l'analyse des exigences de toxicité (toxicité par administration unique et/ou répétées, toxicité spécifique telles qu'irritation ou sensibilisation, reprotoxicité) et à celle des exigences de cancérogénèse ; les substances végétales pour lesquelles une monographie a déjà été établie en médecine humaine sont susceptibles de satisfaire à ces exigences ;
- pour l'évaluation de la tolérance, il est possible de se dispenser de la réalisation d'une étude au profit de données bibliographiques, uniquement si disponibles dans l'espèce cible ;
- il sera nécessaire d'étudier la possibilité d'interactions avec d'autres médicaments et/ou d'autres substances.

¹ Bonnes Pratiques de Laboratoires

² Organisation de coopération et de développement économique

Il est ainsi convenu qu'en dehors des considérations relatives à la mutagénicité, l'essentiel des informations sur la toxicité puisse éventuellement être obtenu à partir de données liées à un usage ancien (données bibliographiques issues de la littérature scientifique spécifique à la phytothérapie et à la médecine vétérinaire traditionnelles sous réserve de la qualité de ces dernières), ainsi que les informations sur la tolérance, seulement si disponibles dans l'espèce de destination.

Pour l'évaluation de la génotoxicité, la contribution de l'exposition au médicament est à considérer par rapport aux expositions humaines et animales habituelles. Ceci conduit a minima à la réalisation d'un test de mutation réverse sur bactérie, dit test d'Ames, et à sa documentation dans le dossier. Le résultat de ce test est discriminant pour la conduite d'autres tests plus poussés en génotoxicité, voire en cancérogénèse. En l'absence de suspicion de cancérogénicité, les études de cancérogénèse ne sont pas requises, à moins qu'une administration chronique soit envisagée, ou que l'absence de mutagénicité ne soit pas démontrée, ou qu'il y ait une analogie structurale entre un des composants et un cancérogène connu.

Des études de reprotoxicité ne sont pas requises sauf s'il existe des effets connus pendant la gestation ou si le médicament est susceptible d'être administré pendant la gestation ou l'allaitement. En l'absence de données, le médicament sera contre-indiqué pendant la gestation et/ou la lactation.

Une expertise considérera également l'appartenance des données présentées à des espèces végétales du même genre ou de la même famille que la substance végétale d'intérêt. Dans le cas d'une drogue végétale (plante) et/ou d'une préparation à base de plantes, les échantillons testés seront représentatifs de l'ensemble des préparations à bases de plantes correspondant à un même profil phytochimique.

En fonction de la qualité des informations disponibles, de nombreux types d'études ne sont donc pas requis. Il est cependant nécessaire que soit justifiée l'utilisation de données bibliographiques dans une espèce différente de l'espèce cible.

3.3.2.Sécurité de l'utilisateur

S'agissant de l'évaluation de la **sécurité pour l'utilisateur**, le principe de l'évaluation repose sur une démarche en trois étapes : la caractérisation du danger (données de toxicité), l'évaluation de l'exposition (personnes et circonstances, avant, pendant et après l'administration) et la caractérisation du risque qui en découle. Selon le type de toxicité pris en compte, une relation dose-réponse est à rechercher afin de déterminer une dose sans effet, ou, si cela n'est pas possible, la plus faible dose à laquelle des effets sont observés. L'analyse de l'exposition permettra de répondre aux 5 questions « Qui ? Comment ? Quoi ? Quand ? Combien et à quelle fréquence ? » et inclura l'évaluation des notions de toxicité locale et de risques associés. La caractérisation du risque est qualitative et/ou quantitative.

Si nécessaire, il sera proposé des mesures de gestion afin de rendre le risque acceptable. Ces mesures de gestions seront accompagnées de mesures de communication sur ce risque.

3.3.3. Risque pour l'environnement

Une évaluation du **risque pour l'environnement** doit être réalisée selon les lignes directrices VICH GL6 et GL38.

Du fait du type de produit considéré (substance naturelle dont l'usage ne modifiera pas la concentration ou la distribution de cette substance dans l'environnement), l'évaluation du risque pour l'environnement se limitera généralement à une évaluation de phase I (voir arbre décisionnel de la Ligne directrice VICH GL6). En application de cette ligne directrice, la majorité des produits utilisés en phytothérapie ne nécessitera pas d'étude spécifique.

Cependant pour certaines plantes, par exemple celles présentant des propriétés de perturbateurs endocriniens, une analyse au cas par cas doit être réalisée.

3.3.4. Evaluation des résidus

S'agissant des **résidus**, la détermination des temps d'attente par l'étude de la déplétion des résidus pour un médicament vétérinaire à base de plantes reste indispensable lorsque l'espèce cible est un animal de rente. Un temps d'attente est ainsi toujours à définir à partir des LMR des différents composants du médicament. Il est possible dans le dossier de faire référence au rapport public européen sur les LMR (EPMAR) ou de s'appuyer sur les monographies existantes de l'OMS et sur des publications scientifiques. Dans le cas de plusieurs substances actives, le temps d'attente le plus long sera à retenir pour le médicament.

Le groupe de travail recommande que la proposition de règlement relatif aux médicaments vétérinaires puisse déterminer les conditions permettant de définir des délais d'attente forfaitaires nuls pour les substances disposant d'une LMR non requise.

3.4. Efficacité

La **partie IV, relative à l'efficacité du produit**, est à fournir avec les spécificités ci-dessous précisées.

Concernant la partie pré-clinique, les effets pharmacodynamiques, les mécanismes d'action et la pharmacocinétique, les données disponibles dans la littérature sont décrites indépendamment du modèle d'étude. Des travaux chez l'espèce cible ne sont pas indispensables et une synthèse à partir d'extrapolations inter-espèces peut s'envisager, y compris à partir de résultats de travaux chez l'Homme.

La question de potentiels développements de résistance pour des substances à activité antibactérienne ou antiparasitaire est à aborder et à évaluer.

La tolérance chez l'animal de destination est à étudier en termes d'effets potentiels locaux et systémique sans allègement possible.

Une synthèse des données bibliographiques utilisables pour documenter l'usage bien établi et justifier d'une indication permet de documenter la partie clinique. Néanmoins, en l'absence d'une démonstration complète de l'efficacité du médicament, les indications ciblées devront être en adéquation avec les niveaux de preuves apportés. Etant donné que le bénéfice de ces

médicaments pourra ne pas être clairement établi (efficacité non démontrée), il sera exigé que ces médicaments bénéficient d'une bonne tolérance.

Le groupe de travail a mené des recherches bibliographiques sur trois exemples qui ont montré un faible nombre de références dans les revues à comité de lecture et plus de références dans la littérature dite « grise ». Le groupe de travail recommande d'utiliser une méthodologie de qualification du niveau de preuves utilisant une grille de lecture. Chaque article est ainsi évalué par la correspondance de l'étude au cadre de travail et par les 3 points suivants :

- l'adéquation du protocole d'étude à la question posée,
- l'existence ou non de biais importants dans la réalisation (y compris l'analyse statistique effectuée par les auteurs) et la puissance de l'étude.
- L'utilisation de la gradation par exemple via l'échelle ANAES³ proposée par le GT : A pour une (des) preuve(s) scientifique(s) établie(s), B pour une (des) présomption(s) scientifique(s) et C pour un (de) faible(s) niveau(x) de preuve(s). Ces niveaux de preuves seraient décrits dans le RCP du médicament à base de plantes.

³ Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

En conclusion, le GT a travaillé sur chacune des rubriques du dossier de demande d'AMM afin d'y préciser les allègements recevables. Il en a conclu les points suivants :

- la précision d'un temps d'attente reste indispensable pour les médicaments destinés à des animaux de rente et la soumission préalable d'une demande d'évaluation de LMR auprès de l'EMA peut s'avérer nécessaire et limitante ; l'aspect obligatoire du statut LMR et le nombre restreint de substances actives végétales enregistrées dans le tableau 1 et sur la liste « Out of scope » du Règlement CE 37/2010 aboutissent à la nécessité de la mise en place d'un système qui permette rapidement de gérer les 200 ou 300 plantes d'utilisation traditionnelle pour qu'elles obtiennent un statut LMR particulier ;
- l'identification botanique rigoureuse est à préciser en tenant compte des variabilités de compositions possibles ; l'utilisation d'un traceur est envisageable et l'adéquation de sa caractérisation avec les requis de la Pharmacopée Européenne est alors nécessaire ;
- exceptées les considérations relatives à la mutagénicité, l'essentiel des informations sur la toxicité peut être obtenu à partir d'informations liées à un usage ancien ;
- les données pré-cliniques peuvent être issues de la bibliographie avec la possibilité d'extrapolation inter-espèces, des travaux sur l'espèce de destination n'étant requis qu'en matière de tolérance ;
- les données cliniques peuvent être issues de la bibliographie avec une analyse critique et une synthèse de leur recevabilité en termes de niveaux de preuves scientifiques acceptables.

Le groupe de travail recommande d'établir une liste des substances végétales aujourd'hui nécessaires pour la phytothérapie des animaux producteurs de denrées afin d'encourager leur évaluation au regard de la réglementation LMR grâce à :

- la possibilité d'utiliser les données fournies dans le cadre des autres réglementations notamment pour les produits biocides ou l'alimentation animale ;
- la possibilité d'utiliser les données fournies dans le cadre de l'établissement des monographies des médicaments à base de plantes à usage humain ;
- l'identification des substances végétales complémentaires à celles déjà évaluées par l'EMA, ne relevant pas du champ d'application des LMR (liste « Out of scope ») et ne présentant donc pas de danger pour la santé du consommateur ;
- en cas d'une éventuelle toxicité chez l'Homme, la conduite d'études de résidus en partenariat avec la recherche publique afin d'obtenir les données de déplétion tissulaire.

Dans le cadre d'une politique publique de facilitation d'accès à des médicaments à base de plantes, le groupe de travail recommande de saisir l'EMA pour :

- étudier la possibilité de l'usage de la plante ou partie de plante dès lors que la teinture mère est inscrite au tableau 1 ;
- évaluer de façon généralisée les LMR pour les substances végétales indépendamment des dépôts de dossiers d'AMM ;

- établir des lignes directrices spécifiques pour les médicaments de phytothérapie vétérinaires dans le cadre d'une thématique « Produits à base de plantes » à l'instar de ce qui est fait en médecine humaine au sein de l'EMA.

Le groupe de travail recommande que la proposition de règlement relatif aux médicaments vétérinaires puisse déterminer les conditions permettant de définir des délais d'attente forfaitaires nuls pour les substances disposant d'une LMR non requise.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du GT :

- l'évaluation LMR des substances constitue un blocage majeur au développement du dossier d'AMM pour les médicaments à base de plantes,
- une stricte identification des substances reste incontournable,
- le recours aux données bibliographiques peut utiliser une méthodologie de qualification du niveau de preuves via une grille de lecture pour la documentation de l'efficacité et pour la documentation de l'innocuité (en dehors des considérations relatives à la mutagénicité et d'une étude de tolérance sur l'espèce de destination).

Le Directeur Général de l'ANSES

MOTS-CLÉS

Plantes, parties de plantes, sécrétions végétales, produits d'extraction, utilisation en médecine vétérinaire

Evaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à base de plantes

Auto-saisine « 2014-SA-0081 – AMM Phytothérapie vétérinaire »

RAPPORT d'expertise collective

CES Médicament vétérinaire

25 Novembre 2015

Mots clés

Plantes, parties de plantes, sécrétions végétales, produits d'extraction, utilisation en médecine vétérinaire

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

Mme Ginette DAMBRINE - Directeur de recherche INRA à l'Université de Tours - (Aviaire, épidémiologie, virologie, infectiologie, immunologie)

Membres

M. Philippe BERNY - Professeur à VetAgro-Sup, Lyon - (Pharmacie, Toxicologie)

M. Olivier FORTINEAU - Vétérinaire praticien, Châteaugiron - (Animaux de rente, élevages laitiers et animaux de compagnie)

M. Denis FRIC - Vétérinaire praticien, Sous-Parsat - (Ruminants et porcs, connaissances en homéopathie et productions en agriculture biologique)

M. Christophe HUGNET - Vétérinaire praticien, La Bégude de Mazenc - (Animaux de compagnie, bétail, équin)

M. Thierry ORSIERE - Ingénieur de recherche à Aix-Marseille Université, co-responsable équipe Biogénotoxicologie, Santé Humaine et Environnement à l'IMBE, Marseille (Toxicologie génétique)

M. Lionel ZENNER - Professeur à VetAgro-Sup, Lyon - (Parasitologie et Maladies parasitaires)

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES Médicament vétérinaire

Président

Mme Séverine BOULLIER - Maître de conférences à l'ENV, Toulouse - (Microbiologie, immunologie)

Membres

M. Philippe BERNY - Professeur à VetAgro-Sup, Lyon - (Ecotoxicologie)

M. Alain BOUSQUET-MELOU - Professeur à l'ENV, Toulouse - (Pharmacologie)

M. Jean-Luc CADORE - Professeur à VetAgro-Sup, Lyon - (Médecine équine et animaux de compagnie)

Mme Ginette DAMBRINE - Directeur de recherche INRA à l'Université de Tours - (Aviaire, épidémiologie, virologie, infectiologie, immunologie)

M. Guillaume LEQUEUX - Chef de service ISAE, Fougères - (Bactériologie diagnostic, parasitologie, antibiorésistance)

M. Yves MILLEMANN - Professeur à l'ENV, Alfort - (Infectiologie animale, animaux de rente)

M. Thierry ORSIERE - Ingénieur de recherche à Aix-Marseille Université, co-responsable de l'équipe Biogénotoxicologie, Santé Humaine et Environnement à l'IMBE, Marseille - (Toxicologie Génétique)

M. Jean-Louis PELLERIN - Professeur à l'ONIRIS, Nantes - (Microbiologie, bactériologie)

Mme Chantal THORIN - Professeur à l'ONIRIS, Nantes - (Biostatisticienne)

M. Lionel ZENNER - Professeur à VetAgro-Sup, Lyon - (Parasitologie et Maladies parasitaires)

PARTICIPATION ANSES-ANMV

Contribution scientifique

Mme Paule CARNAT-GAUTIER - Chef de la mission des affaires juridiques et du contentieux

Mme Hélène AMAR - Chef du Département AMM

Mme Anne-Marie JACQUES - Evalueur pharmacologue - Unité évaluation des médicaments chimiques, Département AMM

Mme Lise LABORIEUX - Evalueur qualité - Unité évaluation des médicaments chimiques, Département AMM

Mme Sylvie LOUET - Rapporteur - Unité évaluation des médicaments chimiques, Département AMM

M. Jean-Pierre ORAND - Directeur de l'ANMV

Mme Anne SAGNIER - Evalueur toxicologue - Unité évaluation des médicaments chimiques, Département AMM

Coordination scientifique

Mme Maryse GEORGEAIS - Coordinateur scientifique - Unité enregistrement, Département AMM

M. Jean-Pierre VASSAUX - Chef adjoint - Unité enregistrement, Département AMM

Secrétariat administratif

Mme Marie-Annick ROUSSEL - Unité enregistrement, Département AMM

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Sigles et abréviations	8
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	10
1.1 Contexte	10
1.2 Objet de la saisine	10
1.3 Modalités de traitement.....	11
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts	11
2 Réglementation encadrant les autorisations de mise sur le marché de médicaments à base de plantes	12
2.1 Définition	12
2.1.1 Frontière entre aliments pour animaux et médicaments vétérinaires.....	13
2.1.2 Frontière entre produits biocides et médicaments vétérinaires	14
2.2 AMM.....	16
2.2.1 Composition du dossier de demande d'AMM.....	17
2.2.2 Limites maximales de résidus.....	17
3 Constitution des dossiers de demande d'AMM d'un médicament à base de plantes.....	20
3.1 Qualité pharmaceutique	20
3.1.1 Composition qualitative et quantitative des composants.....	21
3.1.1.1 Composition qualitative.....	21
3.1.1.2 Termes usuels	22
3.1.1.3 Composition quantitative	22
3.1.1.4 Développement galénique	24
3.1.2 Description du mode de fabrication	24
3.1.3 Contrôle des matières premières.....	25
3.1.3.1 Substances actives.....	25
3.1.3.1.1 Nomenclature	27
3.1.3.1.2 Structure / Caractéristique	27
3.1.3.1.3 Fabricant et fabrication	28
3.1.3.1.4 Elucidation	29
3.1.3.1.5 Spécifications.....	29
3.1.3.1.6 Données de lots et standard de référence.....	31
3.1.3.2 Excipients	31
3.1.3.3 Système de fermeture du récipient.....	32
3.1.3.3.1 Substance active	32
3.1.3.3.2 Produit fini.....	32
3.1.3.4 Substances d'origine biologique	32
3.1.4 Contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication.....	33
3.1.5 Contrôles du produit fini	33
3.1.5.1 Caractéristiques générales du produit fini.....	33
3.1.5.2 Identification et dosage de la ou des substances actives	34
3.1.5.3 Identification et dosage des composants de l'excipient	35
3.1.5.4 Essais d'innocuité.....	35
3.1.6 Essais de stabilité	35

3.1.6.1	Substance(s) active(s) : drogue végétale et/ou préparation à base de drogue(s) végétale(s).....	35
3.1.6.2	Produit fini.....	36
3.1.7	Autres informations.....	36
3.2	Innocuité et résidus (Données pharmaco-toxicologiques).....	37
3.2.1	Innocuité	37
3.2.1.1	Etudes pharmacologiques	37
3.2.1.2	Etudes toxicologiques.....	37
3.2.1.2.1	Caractéristique toxicologique d'un médicament chimique	38
3.2.1.2.2	Caractérisation toxicologique d'un médicament humain à base de plantes : exigences actuelles au niveau européen.....	39
3.2.1.2.3	Exigences en termes de mutagenèse pour un médicament humain à base de plantes.....	41
3.2.1.2.4	Informations sur le contenu des lignes directrices relatives à la génotoxicité et aux médicaments à base de plantes pour l'Homme.....	42
3.2.1.2.5	Exigences préconisées dans le cadre d'une demande d'AMM d'un médicament vétérinaire à base de plantes	45
3.2.1.3	Sécurité pour l'utilisateur.....	47
3.2.1.3.1	Analyse du danger.....	48
3.2.1.3.2	Analyse de l'exposition.....	48
3.2.1.3.3	Caractérisation du risque.....	50
3.2.1.3.4	Gestion du risque.....	50
3.2.1.3.5	Communication sur le risque	51
3.2.1.4	Evaluation du risque pour l'environnement (Ecotoxicité).....	52
3.2.2	Documentation sur les résidus	52
3.2.2.1	Etude de déplétion des résidus.....	53
3.2.2.2	Temps d'attente.....	53
3.3	Données cliniques (Efficacité).....	54
3.3.1	Etudes pré-cliniques	54
3.3.1.1	Pharmacologie.....	54
3.3.1.1.1	Pharmacodynamie.....	54
3.3.1.1.2	Développement d'une résistance.....	54
3.3.1.1.3	Pharmacocinétique.....	54
3.3.1.2	Tolérance chez l'animal de destination.....	55
3.3.2	Etudes cliniques.....	55
3.3.2.1	Recherche bibliographique sur le traitement des mammites bovines.....	55
3.3.2.1.1	Essais de laboratoire relatifs aux mammites	55
3.3.2.1.2	Essais sur le terrain.....	56
3.3.2.1.3	Bilan de l'analyse des mammites bovines	58
3.3.2.2	Conclusions et recommandations préconisées concernant les données cliniques d'un dossier d'AMM d'un médicament à base de plantes.....	59
4	Proposition de grilles de lecture de la bibliographie.....	61
5	Conclusions du groupe de travail	64
6	Bibliographie.....	67
6.1.1	Publications.....	67
6.1.2	Normes	69
6.1.3	Législation et réglementation.....	69
Annexe 1	: Lettre de saisine	73
73		
Annexe 2	: Présentation des positions divergentes	74

Annexe 3 : Suivi des actualisations du rapport	78
Annexe 4 : Liste des plantes inscrites au tableau 1 du règlement 37/2010.....	79
Annexe 5 : Liste des plantes dont la délivrance est restreinte en médecine vétérinaire	92
Annexe 6 : Glossaire	93

Sigles et abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ASMF : Active substance master file (Dossier permanent du principe actif)

BPL : Bonnes pratiques de laboratoire

CASDAR : Compte d'affectation spéciale pour le développement agricole et rural

CIVAM : Centre d'initiative pour valoriser l'agriculture et le milieu rural

CE : Communauté européenne

CEE : Communauté économique européenne

CEP : Certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia (Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne)

CES : Comité d'experts spécialisés

CSP : Code de la santé publique

CVMP : Committee for veterinary medicinal products (Comité des médicaments vétérinaires de l'EMA)

DEQM : Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, la consommation et la répression des fraudes

DJA : Dose journalière admissible

DTC : Document technique commun (CTD : Common technical document)

EBM : Evidence based medicine (démarche de médecine factuelle)

ECHA : European chemical agency (Agence européenne des produits chimiques)

EFSA : European food safety authority (Autorité européenne de sécurité des aliments)

EMA : European medicines agency (Agence européenne du médicament)

EMEA : Europe, Middle-East and Africa (Europe, Moyen-Orient et Afrique)

ENV : Ecole nationale vétérinaire

EPA : Environmental protection agency (Agence américaine pour la protection de l'environnement)

EPMAR : European public medicine assessment report (Rapport public d'évaluation des limites maximales de résidus)

ERA : Environmental risk assessment (Evaluation des risques environnementaux)

GAB : Groupement des agriculteurs biologiques

GT : Groupe de travail

HAS : Haute autorité de santé

HE : Huile essentielle

HPMC : Herbal medicinal product committee (Comité des médicaments à base de plantes)

INRA : Institut national de la recherche agronomique

IMBE : Institut méditerranéen de biodiversité et d'écologie

ISAE : Institut santé agro-environnement

LMR : Limite maximale de résidus

LOAEL: Lowest observed adverse effect level (Dose minimale avec effet nocif observé)

MES : Matières en suspension

MLA : Mouse lymphoma assay (Test du lymphome de souris)

NOAEL: No observed adverse effect level (Dose sans effet nocif observé)

OCDE : Organisation de coopération et de développement économique

OMS (WHO) : Organisation mondiale de la santé (World health organization)

QSAR : Relation quantitative structure-activité (Quantitative structure-activity relationship)

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RDE_{natif} : Rapport drogue végétale / extrait natif (DER : Drug Extract ratio)

SIMV : Syndicat de l'industrie des médicaments et réactifs vétérinaires

TM : Teinture mère

TTC : Threshold of toxicology concern (Seuil de préoccupation toxicologique)

VICH : Veterinary international conference on harmonization (Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits médicinaux vétérinaires)

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Le décret n°2013-752 du 16 août 2013 portant diverses dispositions relatives aux médicaments vétérinaires et aux établissements pharmaceutiques vétérinaires a introduit la possibilité de bénéficier d'un dossier allégé de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les médicaments d'usage traditionnel, bien établi c'est à dire reconnu depuis au moins 10 ans dans la Communauté européenne dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales, ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes. Ainsi, le dossier peut faire référence à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine vétérinaire en phytothérapie pratiquée en France ou dans l'Union Européenne. La directive 2001/82/CE établissant un code communautaire pour les médicaments vétérinaires ne prévoit pas de procédure allégée spécifique aux médicaments à base de plantes, seuls les médicaments homéopathiques peuvent bénéficier d'une procédure d'enregistrement sous certaines conditions. Le législateur en France a retenu la possibilité d'appliquer une procédure d'AMM faisant référence à un usage bien établi pour les médicaments à base de plantes assortie d'un dispositif de redevance allégé également pour ces procédures (décret n°2015-1172 du 22 septembre 2015 pris pour l'application de l'article L. 5141-8 du code de la santé publique).

La parution de ce décret intervient dans le contexte du plan Ecoantibio 2017 du ministère en charge de l'agriculture portant sur la lutte contre l'émergence des phénomènes d'antibiorésistance. Les médicaments à base de plantes peuvent représenter une alternative à l'usage d'antibiotiques en élevage d'animaux de rente mais également pour la prévention ou le traitement des animaux de compagnie. Les élevages en agriculture biologique ont également recours à la phytothérapie.

L'arsenal thérapeutique en matière de médicaments à base de plantes est très restreint et n'offre pas aux vétérinaires toutes les possibilités de soins. Ce décret a pour objectif d'inciter les entreprises du médicament vétérinaire à déposer des demandes d'AMM pour des médicaments à base de plantes avec un dossier allégé et des redevances également minorées pour ce type de dossier. Le présent rapport détaille pour les différentes parties du dossier d'AMM les informations scientifiques à fournir par les industriels.

1.2 Objet de la saisine

Les questions sur lesquelles portent la saisine et les travaux d'expertise qui en découlent sont les suivantes :

- Sous quelle forme se présentent les substances végétales (*ie* : plantes, parties de plantes, sécrétions végétales, produits d'extraction) utilisables en médecine vétérinaire ?
- Quelle serait la nature des données attendues dans les dossiers de demandes d'AMM allégés prévus à l'article R. 5141-20 du code de la santé publique pour des médicaments vétérinaires à base de plantes ?
- En lien avec les données présentées à l'appui des dossiers, quelle serait la méthodologie d'approche de l'expertise de la balance bénéfice-risque pour ces médicaments ? Pour les substances végétales pour lesquelles il existe déjà une monographie européenne en médecine humaine dans laquelle sont définis les

indications, la posologie, les effets secondaires, concernant les données à fournir quels allègements pourraient être réalisés pour le domaine vétérinaire en termes de toxicité et de tolérance ? Quelles seraient les extrapolations possibles du domaine de la médecine humaine à la médecine vétérinaire ?

1.3 Modalités de traitement

L'Anses a confié au groupe de travail (GT) « Evaluation des demandes d'AMM des médicaments à base de plantes », rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Médicament vétérinaire » l'instruction de cette saisine.

Les travaux d'expertise de ce GT ont été soumis régulièrement à ce CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques).

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

Le rapport produit par ce GT tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres de ce CES et consiste en des recommandations sur le contenu de demande d'AMM pour les médicaments vétérinaires à base de plantes.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

2 Réglementation encadrant les autorisations de mise sur le marché de médicaments à base de plantes

2.1 Définition

Un médicament vétérinaire est défini comme :

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ou comme toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée, en vue soit de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical ¹.»

Les médicaments sont composés de substances qui sont des matières pouvant être d'origine humaine (tel que le sang et ses produits dérivés), animale (micro-organismes, parties d'organe, sécrétions animales), chimique (éléments chimiques naturels ou de synthèse) ou végétale.

Une substance végétale est une plante, une partie de plantes, une sécrétion végétale ou des substances obtenues par extraction de produits végétaux comme les huiles essentielles telles que définies pour les médicaments vétérinaires à l'article R. 5141-1 du CSP.

Un produit présenté comme possédant des propriétés thérapeutiques ou préventives à l'égard de maladies animales y compris à base de substances végétales est considéré comme un médicament vétérinaire.

La définition de médicament précise que lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament². Un produit susceptible d'être encadré par différentes réglementations est dit « produit frontière ». Ces cas sont relativement fréquents eu égard aux réglementations relatives aux médicaments vétérinaires, aux aliments pour animaux et aux produits biocides. Des lignes directrices publiées par la Commission européenne fixent des limites pour chacune des réglementations.

Si un produit portant des allégations de type médicament ne répond pas aux exigences des réglementations relatives aux aliments pour animaux ou aux biocides, il est par défaut régi par la réglementation encadrant les médicaments vétérinaires.

¹ Articles L. 5111-1 et L. 5141-1 du CSP

² Article L. 5111-1 du CSP

2.1.1 Frontière entre aliments pour animaux et médicaments vétérinaires

Un aliment pour animaux est administré aux animaux pour couvrir leurs besoins nutritionnels. Il est composé de matières premières pour aliments pour animaux et peut contenir des additifs. Il est alors dit aliment composé complet s'il couvre l'ensemble de la ration de l'animal ou complémentaire si les besoins alimentaires ne sont pas entièrement couverts.

Les aliments composés complets ou complémentaires (règlement 767/2009³) contiennent des additifs (règlement 1831/2003⁴) qui doivent :

- Avoir un effet positif sur :
 - les caractéristiques des aliments pour animaux
 - les caractéristiques des produits d'origine animale
 - la couleur des poissons ou oiseaux d'ornement
 - les conséquences environnementales de la production animale
 - la production, le rendement ou le bien-être des animaux, notamment en influençant la flore gastro-intestinale ou la digestibilité des aliments pour animaux

ou

- Répondre aux besoins nutritionnels des animaux

ou

- Avoir un effet coccidiostatique ou histomonostatique.

Un grand nombre de substances végétales sont inscrites au registre communautaire des additifs dans les différentes catégories notamment dans les catégories d'additifs sensoriels. Le registre communautaire des additifs⁵ liste l'ensemble des substances autorisées en tant qu'additif pour l'alimentation animale et renvoie pour chacune au règlement d'exécution de la Commission qui fixe les teneurs maximales autorisées et les conditions d'utilisation.

La dernière catégorie relative aux additifs coccidiostatiques et histomonostatiques présente des effets préventifs à l'égard de parasitoses animales. Plusieurs substances chimiques sont autorisées à cet effet. Par contre, aucune substance végétale n'est aujourd'hui autorisée en tant qu'additif coccidiostatique.

Certains aliments peuvent porter des allégations de type préventif à l'égard de certaines maladies animales. Il s'agit des aliments dits à objectif nutritionnel particulier ou aliments diététiques. Chaque objectif nutritionnel particulier est évalué et approuvé par la Commission européenne. La liste de ces objectifs nutritionnels particuliers est fixée par la réglementation européenne⁶ et précise pour chacun les caractéristiques

³ Règlement (CE) 767/2009 du Parlement européen et du Conseil du 13 juillet 2009 concernant la mise sur le marché et l'utilisation des aliments pour animaux.

⁴ Règlement (CE) n° 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux

⁵ http://ec.europa.eu/food/food/FAEF/additives/index_en.htm

⁶ Directive n°2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008 établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers.

nutritionnelles essentielles qui permettent de répondre à l'objectif ainsi que les espèces et la durée d'utilisation recommandée. On peut citer, à titre d'exemple, les aliments à faible teneur en calcium destinés à la prévention du risque de fièvre vitulaire des bovins qui ont une durée d'utilisation d'une à quatre semaines avant vêlage ou les aliments ayant des propriétés d'acidification des urines et de faible teneur en magnésium destinés à réduire la formation des calculs de struvite chez le chat et le chien, à distribuer pendant six mois au maximum.

L'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) est l'autorité d'évaluation en matière d'autorisation d'additifs pour l'alimentation animale. Les autorisations sont assorties de la détermination de limites maximales de résidus (LMR) et de temps de retrait applicables aux aliments. Le temps de retrait est, pour les aliments pour animaux, l'équivalent du temps d'attente pour les médicaments vétérinaires.

Chaque additif est autorisé par catégorie animale : espèce, âge, sexe, type de production et pour une utilisation spécifique avec pour certains des taux maximums autorisés⁷.

Les matières premières et aliments composés peuvent également revendiquer des allégations sous réserve qu'elles soient objectives, vérifiables et compréhensibles (article 13 du règlement CE n°767/2009). Les industriels doivent alors constituer un dossier de preuve justifiant ces allégations.

2.1.2 Frontière entre produits biocides et médicaments vétérinaires

On regroupe, sous l'appellation de produits biocides, un ensemble de produits destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre, par une action chimique ou biologique. Bien que ciblant les organismes nuisibles, les biocides sont par définition des produits actifs susceptibles d'avoir des effets sur l'homme, l'animal ou l'environnement. Ces produits sont classés en quatre grands groupes, comprenant 22 types de produits différents⁸ :

- les désinfectants, types de produits 1 à 5 (ex : désinfectants pour les mains, désinfectants pour l'eau) ;
- les produits de protection, types de produits 6 à 13 (ex : produits de protection du bois contre les insectes ou les champignons, produits de protection du cuir, produits de protection des fluides utilisés dans la transformation des métaux) ;
- les produits de lutte contre les nuisibles, types de produits 14 à 20 (ex : rodenticides, insecticides) ;
- les autres produits, types de produits 21 et 22 (ex : peintures antisalissures appliquées sur les bateaux, fluides utilisés dans la taxidermie et la thanatopraxie).

L'autorisation des produits biocides se déroule en deux étapes :

- une évaluation des substances actives biocides réalisée par l'ECHA⁹ et les Etats membres aboutissant, si la substance active remplit les critères réglementaires, à un règlement d'approbation, la Commission européenne établissant par la suite

⁷ Règlement (CE) n° 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux

⁸ Règlement européen (UE) n°528/2012 du 22/05/12 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides

⁹ Agence européenne des produits chimiques

une liste positive des substances actives approuvées au niveau communautaire. Une substance est évaluée pour un ou plusieurs types d'utilisation,

- une évaluation des produits (contenant les substances biocides approuvées) qui peut déboucher sur une AMM nationale (valable seulement dans le pays qui a délivré la décision d'autorisation) ou couvrant l'Union (valable dans l'ensemble des pays de l'Union Européenne).

Certains biocides sont destinés à être utilisés sur l'animal. On peut y retrouver notamment les biocides de deux types :

- Type 3 Hygiène vétérinaire : produits utilisés pour l'hygiène vétérinaire, tels que désinfectants, savons désinfectants, produits d'hygiène buccale ou corporelle ou ayant une fonction antimicrobienne ;
- Type 19 Répulsifs et appâts utilisés pour lutter contre les organismes nuisibles (qu'il s'agisse d'invertébrés comme les puces ou de vertébrés comme les oiseaux, les poissons ou les rongeurs), en les repoussant ou en les attirant, y compris les produits utilisés, pour l'hygiène humaine ou vétérinaire, directement sur la peau ou indirectement dans l'environnement de l'homme ou des animaux.

Dans les cas où ces biocides sont destinés à être appliqués sur l'animal, des limites maximales de résidus (LMR) doivent être déterminées pour les substances actives de ces biocides. L'évaluation de ces LMR est conduite par l'ECHA qui peut solliciter l'avis de l'EMA. Le risque lié aux résidus de biocides doit être pris en compte si des résidus sont attendus dans l'alimentation ; cela peut être notamment lié à l'administration directe du biocide sur l'animal mais aussi à l'utilisation du biocide sur des surfaces en contact avec les animaux telle que la désinfection des bâtiments d'élevage¹⁰ avec la mise en œuvre de mesures de gestion le cas échéant.

Tant que les substances actives d'un produit donné sont en cours d'évaluation au niveau européen, le produit est soumis à un régime dit « transitoire » avec des obligations de déclaration et d'étiquetage.

Les produits désinfectants appliqués sur les peaux lésées, ou avant un acte chirurgical, ou sur les muqueuses oculaires, nasales ou génitales sont considérés comme des médicaments vétérinaires. Sont acceptés comme biocides les produits destinés à une désinfection dans le cadre d'une hygiène générale sans revendication thérapeutique. Il peut néanmoins être fait mention d'un agent pathogène dès lors que la substance biocide est active sur cet agent (destruction). A titre d'exemple, des produits désinfectants appliqués sur les mamelles des vaches pour prévenir les mammites sont des médicaments vétérinaires ; a contrario, des produits désinfectants pour l'hygiène générale des trayons peuvent être autorisés en tant que biocides.

L'AMM des biocides est encadrée par le règlement (UE) 528/2012. La procédure prend en compte une notion de seuil d'exposition de l'animal pour identifier les substances pour lesquelles une évaluation détaillée des résidus est nécessaire. Si l'exposition des animaux producteurs de denrées ou si les produits de dégradation du biocide sont supérieurs au seuil de 4 µg/kg de poids vif, alors la substance doit faire l'objet d'une évaluation des résidus dans les denrées issues des animaux traités afin de déterminer le cas le plus défavorable d'exposition du consommateur et de le comparer avec la dose journalière admissible. Cette évaluation conduit à la détermination de LMR pour la

¹⁰ Règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides

substance biocide. Quand l'exposition cutanée des animaux est inférieure à la valeur seuil, aucune LMR n'est requise pour cette substance¹¹.

Un produit biocide ne peut comporter aucune revendication thérapeutique. Ainsi, un produit de type 19 répulsif est considéré comme un médicament vétérinaire dès lors qu'un effet létal sur les parasites est revendiqué. Une action répulsive est par contre acceptée pour les produits biocides. La liste des substances autorisées comme biocide est en cours de consolidation au niveau européen. Il est à noter qu'une base nationale des produits biocides déclarés dans le cadre de la phase transitoire ou autorisés sur le territoire national est en ligne sur le site internet du Ministère en charge de l'écologie¹².

2.2 AMM

La mise sur le marché des médicaments vétérinaires est soumise à l'obtention d'une autorisation préalable dite AMM telle que définie par la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 établissant le code communautaire des médicaments vétérinaires ou par le règlement (UE) 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments.

Au niveau communautaire, aucune disposition spécifique n'a été adoptée pour les médicaments à base de plantes en médecine vétérinaire. Les dispositions générales du code communautaire des médicaments vétérinaires s'appliquent de facto ainsi que les dispositions du règlement n°UE/470/2009 relatif à la fixation de LMR pour les substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale.

La directive 2001/82/CE fixe les modalités de dépôt et d'évaluation des demandes d'AMM des médicaments vétérinaires. Dans son annexe, sont décrits le contenu du dossier et les études à présenter pour étayer les demandes.

Cette directive prévoit toutefois la possibilité de déposer des dossiers de demandes d'AMM « allégés »¹³ si les substances actives sont d'un usage bien établi dans la Communauté Européenne depuis au moins dix ans et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

Il n'existe pas pour les médicaments vétérinaires à base de plantes de possibilité d'enregistrement simplifié à l'instar de ce qui existe pour les médicaments à usage humain.

Dans le domaine du médicament à usage humain, une directive¹⁴ traite spécifiquement des médicaments à base de plantes et définit deux régimes pour leur mise sur le marché :

- un enregistrement si la substance végétale ou la préparation à base de plantes justifie d'un usage traditionnel trentenaire dont au moins 15 ans dans la Communauté européenne prouvant son innocuité et rendant plausible son efficacité ;

¹¹ Guideline on risk characterisation and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides- EMA- janvier 2015
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500181638.pdf

¹² Base SIMMBAD : <https://simmbad.fr/public/servlet/accueilGrandPublic.html>

¹³ Article 13 de la directive 2001/82/CE établissant le code communautaire des médicaments vétérinaires.

¹⁴ Directive 2004/24/CE du Parlement et du Conseil du 31 mars 2004, modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

- une AMM si la substance végétale ou la préparation à base de plantes justifie d'un usage bien établi de 10 ans dans la Communauté européenne.

2.2.1 Composition du dossier de demande d'AMM

La directive 2001/82/CE est transposée en droit national dans le CSP. Les dossiers de demande d'AMM sont composés de quatre parties :

- Partie I : administrative
- Partie II : données pharmaceutiques relatives à la qualité du produit notamment la description des substances actives, du procédé de fabrication ainsi que des contrôles mis en œuvre.
- Partie III : relative à l'innocuité du produit et aux études de résidus
- Partie IV : relative à l'efficacité du produit.

Dans les dossiers pour les médicaments dits à usage bien établi, les résultats des essais cliniques et non cliniques relatifs à l'efficacité du médicament peuvent ne pas être fournis et être remplacés par des références à la littérature publiée et reconnue. Les éléments de littérature fournis doivent permettre d'établir l'innocuité du médicament vétérinaire. Le contenu du dossier est détaillé au 10° de l'article R. 5121-20 du CSP ci-après reproduit en intégralité :

« 10° Lorsque la demande porte sur un médicament d'usage traditionnel et dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales, telles que définies au 1° de l'article R. 5141-1, ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes, le dossier fourni à l'appui de la demande comporte, outre les données pharmaceutiques, les résultats des essais non cliniques et cliniques appropriés lorsque le demandeur ne peut pas démontrer par référence détaillée à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine phytothérapeutique vétérinaire pratiquée en France ou dans l'Union européenne que le médicament est d'un usage bien établi depuis au moins dix ans dans un Etat membre de l'Union européenne ou dans un autre Etat partie à l'Espace économique européen et qu'il présente toute garantie d'innocuité. »

2.2.2 Limites maximales de résidus

Toute substance pharmacologiquement active destinée à être administrée à des animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine doit avoir fait l'objet d'une évaluation du risque de résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale pour l'espèce de destination du médicament en question par l'EMA. Les substances contenues dans un médicament vétérinaire doivent soit être inscrites au tableau 1 du règlement n°UE 37/2010¹⁵, soit avoir fait l'objet d'une demande de détermination de LMR avant le dépôt de la demande d'AMM.

Les substances pharmacologiquement actives sont classées par ordre alphabétique dans 2 tableaux :

¹⁵ Règlement n°UE 37/2010 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale.

- Le tableau 1 correspond aux substances autorisées ;
- Le tableau 2 correspond aux substances interdites. Est listée *Aristolochia spp* et l'ensemble de ses préparations car aucune LMR ne peut être fixée. Son utilisation pour des animaux producteurs de denrées est strictement interdite.

Les tableaux contiennent les informations suivantes : nom de la substance pharmacologiquement active, résidu marqueur, espèce animale, LMR, denrées cibles, autres dispositions et classification thérapeutique.

Certaines substances sont considérées après évaluation par l'EMA comme ne relevant pas du champ d'application des LMR. Ces substances sont ainsi inscrites sur une liste nommée « Out of scope ». Il s'agit notamment de substances naturellement présentes dans l'organisme ou de denrées entrant dans l'alimentation humaine et qui ne présentent pas de danger pour la santé du consommateur. Sont exemptées de LMR certaines molécules :

- en fonction de leur dose (excipients d'un médicament) ;
- en tant que composants du corps humain (acides aminés) ;
- en tant qu'aliments.

Depuis 1997, suite à une décision du comité des médicaments vétérinaires de l'EMA, les substances végétales ne bénéficient plus d'un statut général. L'évaluation et la classification sont donc établies substance par substance. Les huiles essentielles sont également examinées substance par substance.

Certaines plantes sont inscrites au tableau 1 avec des restrictions d'usage et/ou d'espèces (Cf. annexe 4 : liste des substances végétales inscrites au tableau 1 du règlement 37/2010).

Parmi les 120 plantes inscrites au tableau 1 :

- pour 50 substances, l'inscription de la plante et/ou des extraits de plantes mentionne la catégorie aucune LMR requise sans restriction d'usage, (l'inscription dans le règlement 37/2010 avec la mention aucune LMR requise n'implique pas l'application d'un temps d'attente de « zéro jour » lors de l'administration d'un médicament vétérinaire contenant la substance inscrite),
- un tiers est réservé à l'usage homéopathique. **Parmi ces plantes, 21 sont utilisables sous forme de teinture mère sans dilution ce qui est en contradiction avec la restriction « Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques ». Sous réserve d'une analyse juridique de la Commission Européenne autorité compétente en matière de limites maximales de résidus, ces substances présentées sous forme de teintures mères devraient pouvoir être utilisées en phytothérapie.**

Au niveau du tableau 1, certaines substances n'ont pas de LMR chiffrée. Pour ces substances, l'EMA a conclu qu'il n'était pas nécessaire de fixer de LMR d'où la conclusion « pas de LMR requise ». Au niveau du dossier d'AMM, cette classification de la substance active se traduit par une documentation allégée au niveau de la partie résidus. Pour cela il est nécessaire, au niveau du dossier LMR, de démontrer que l'exposition du consommateur est très faible voire inexistante (exemples : absorption très limitée, élimination très rapide).

Dans les rapports publics d'évaluation des LMR, nous constatons que lorsque la LMR est non requise, l'un des supports de l'argumentation est l'exposition d'un faible nombre d'animaux. Ceci peut être en contradiction avec l'utilisation large de la phytothérapie en productions animales.

Cependant, la grande majorité des substances végétales utilisées fréquemment en phytothérapie ne sont pas inscrites au tableau 1 du règlement 37/2010 et ne peuvent pas, à l'heure actuelle, entrer dans la composition de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs de denrées, ni être prescrites par un vétérinaire.

Dans le cadre du dépôt d'un dossier d'AMM, le demandeur doit déposer au préalable un dossier d'établissement de LMR auprès de l'EMA (cf. volume 8 notice to applicant) pour les substances végétales non encore inscrites au tableau 1 du règlement 37/2010.

Le groupe de travail recommande d'établir une liste des substances végétales aujourd'hui nécessaires pour la phytothérapie des animaux producteurs de denrées afin d'encourager leur évaluation au regard de la réglementation LMR grâce à :

- **La possibilité d'utiliser les données fournies dans le cadre des autres réglementations notamment pour les produits biocides ou l'alimentation animale ;**
- **La possibilité d'utiliser les données fournies dans le cadre de l'établissement des monographies des médicaments à base de plantes à usage humain ;**
- **L'identification des substances végétales complémentaires à celles déjà évaluées par l'EMA, ne relevant pas du champ d'application des LMR (liste « Out of scope ») et ne présentant donc pas de danger pour la santé du consommateur ;**
- **En cas d'une éventuelle toxicité chez l'Homme, la conduite d'études de résidus en partenariat avec la recherche publique afin d'obtenir les données de déplétion tissulaire.**

Dans le cadre d'une politique publique de facilitation d'accès à des médicaments à base de plantes, le groupe de travail recommande de saisir l'EMA pour :

- **Etudier la possibilité de l'usage de la plante ou partie de plante dès lors que la teinture mère est inscrite au tableau 1 ;**
- **Evaluer de façon généralisée les LMR pour les substances végétales indépendamment des dépôts de dossiers d'AMM ;**
- **Etablir des lignes directrices spécifiques pour les médicaments de phytothérapie vétérinaires dans le cadre d'une thématique « Produits à base de plantes » à l'instar de ce qui est fait en médecine humaine au sein de l'EMA.**
-

3 Constitution des dossiers de demande d'AMM d'un médicament à base de plantes

Le présent rapport traite des aspects scientifiques et n'aborde pas le contenu de la partie administrative du dossier.

3.1 Qualité pharmaceutique

Pour un médicament à base de plantes, une partie qualité complète doit être fournie dans la demande d'AMM comme pour un médicament chimique. Elle doit être composée des chapitres suivants (format « Notice to Applicants, Volume 6B »):

A. COMPOSITION

B. DESCRIPTION DU PROCEDE DE FABRICATION

C. CONTROLE DES MATIERES PREMIERES

C.1. Substance active

Drogue(s) végétale(s)

Préparation à base de drogue(s) végétale(s)

C.2. Excipients

C.3. Conditionnement primaire

C.4. Substances d'origine biologique

D. CONTROLE DES PRODUITS INTERMEDIAIRES INTERVENANT DANS LE PROCEDE DE FABRICATION

E. CONTROLE DU PRODUIT FINI

F. STABILITE

F.1. Substance active

Drogue(s) végétale(s)

Préparation à base de drogue(s) végétale(s)

F.2. Produit fini

G. AUTRE INFORMATION

Les exigences identiques aux médicaments chimiques ont été synthétisées par rapport à la réglementation en vigueur relative au médicament chimique vétérinaire.

Principes et exigences de base applicables comme pour les médicaments chimiques

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'AMM sont présentés conformément aux exigences définies ci-après.

Les données pharmaceutiques (chimiques ou microbiologiques) comportent pour la ou les substances actives et pour le médicament vétérinaire fini des informations concernant le procédé de fabrication, la caractérisation et les propriétés, les procédures et les exigences du contrôle de la qualité, ainsi qu'une description de la composition, du développement et de la présentation du médicament vétérinaire.

Toutes les monographies, y compris les monographies générales et les chapitres généraux de la pharmacopée européenne, ou, à défaut, d'un État membre, sont applicables.

Toutes les procédures d'essai respectent les critères d'analyse et de contrôle de la qualité des matières premières et du produit fini et prennent en considération les lignes directrices et les exigences établies. Les résultats des études de validation sont fournis.

La ou les procédures d'essai doivent être détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande des autorités compétentes ; le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante, avec schéma éventuel à l'appui. Pour des procédures d'essai figurant dans la Pharmacopée Européenne ou dans la pharmacopée d'un État membre, cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

Le cas échéant, il y a lieu d'utiliser les références chimiques de la Pharmacopée Européenne. Si d'autres préparations et normes de référence sont utilisées, elles sont identifiées et décrites en détail.

Lorsque la substance active a été incluse dans un médicament à usage humain autorisé conformément aux exigences de l'annexe I de la directive 2001/83/CE, les données chimiques, pharmaceutiques et microbiologiques prévues par le module 3 de ladite directive peuvent, le cas échéant, remplacer la documentation relative à la substance active ou au produit fini.

Les données chimiques, pharmaceutiques et microbiologiques relatives au produit fini peuvent être incluses dans le dossier en format DTC (Document Technique Commun), uniquement lorsque l'autorité compétente l'a publiquement autorisé.

Dans le cas d'une demande qui concerne une espèce animale ou des indications représentant des créneaux de marché plus limités, il est possible d'utiliser le format DTC sans accord préalable des autorités compétentes.

Dans le cas des médicaments à base de plantes, l'état des connaissances scientifiques au moment où la demande est introduite doit être pris en compte.

3.1.1 Composition qualitative et quantitative des composants

3.1.1.1 Composition qualitative

Par "composition qualitative" de tous les composants du médicament, il faut entendre la désignation ou la description :

- de la ou des substances actives, soit dans le cas des plantes : la désignation de la drogue végétale/partie de drogue végétale/préparation à base de drogue végétale,
- des excipients, quelle qu'en soit la nature ou la quantité mise en œuvre, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, correcteurs du goût, aromatisants,
- des éléments de mise en forme pharmaceutique (composition des capsules, gélules) destinés à être ingérés par des animaux ou, plus généralement, à leur être administrés.

Ces indications sont complétées par la description du conditionnement primaire et, éventuellement, du conditionnement secondaire et, le cas échéant, de son mode de fermeture, ainsi que des dispositifs avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront fournis avec le médicament.

3.1.1.2 Termes usuels

- Pour les composants figurant à la Pharmacopée Européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des États membres, la dénomination principale, retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée devra être mentionnée,
- pour les autres composants, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de la dénomination scientifique exacte ; les composants dépourvus de dénomination commune internationale ou de désignation scientifique exacte seront désignés par l'indication de l'origine et du mode d'obtention, complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,
- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro "E" qui leur est affecté par la Directive 2009/35/CE du Conseil.

3.1.1.3 Composition quantitative

- 1- Pour donner la "composition quantitative" de toutes les substances actives du médicament vétérinaire, il faut selon la forme pharmaceutique préciser, pour chaque substance active, la masse, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.

Ces indications sont complétées :

- pour les préparations destinées à une administration unique, par la masse de chaque substance active contenue dans le récipient unitaire, compte tenu du volume utilisable, le cas échéant après reconstitution,
 - pour les médicaments vétérinaires devant être administrés par gouttes, par la masse de chaque substance active contenue par goutte ou contenue dans le nombre de gouttes correspondant à 1 mL, ou à 1 g de la préparation,
 - pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques devant être administrés selon des mesures, par la masse de chaque substance active par mesure.
- 2- Les substances actives à l'état de composés ou de dérivés sont désignées quantitativement par leur masse globale et, si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.
 - 3- L'écriture à retenir pour la composition quantitative des médicaments à base de drogue(s) végétale(s) est différente en fonction des cas suivants :

Cas d'un médicament à base de drogue(s) végétale(s) ou de poudre(s) végétale(s) :

- **Si les constituants à activité thérapeutique ne sont pas connus**, la quantité de drogue végétale sera indiquée.
Exemple : Substance active Valériane (racine)* 900 mg
*Issue de *Valeriana officinalis* L ; poudre comportant au minimum 3mL/kg (drogue desséchée) d'huile essentielle et 0,10 pour cent *m/m* d'acides sesquiterpéniques exprimés en acide valérénique (drogue desséchée)

- **Si les constituants à activité thérapeutique sont connus**, deux cas sont possibles :
 - Soit standardisation : la quantité de drogue végétale avec une fourchette correspondant à une quantité définie de constituants à activité thérapeutique connus sera à indiquer :
Exemple : Substance active Séné (feuille)* 415–500mg correspondant à 12,5 mg d'hétérosides hydroxyanthracéniques exprimés en sennoside B
*Issue de *Cassia Sena* L. ou de *Cassia Angustifolia Vahl*, ou d'un mélange des deux espèces
 - Soit quantification : la quantité de drogue végétale correspondant à une quantité de constituants quantifiés donnée avec une fourchette sera à indiquer :
Exemple : Substance active Saule (écorce)* 4 g correspondant à 40-48 mg de dérivés salicylés
*Issue de différentes espèces du genre *Salix* dont *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill et *S. fragilis* L.

Cas d'un médicament à base de drogue végétale autre que les poudres végétales :

La quantité de solvant utilisé et l'état de l'extrait sont à préciser. Il doit également être indiqué :

- soit l'équivalent de la quantité de drogue « x-y » ou le rapport drogue / préparation, si les constituants à activité thérapeutique ne sont pas connus,
- soit la quantité de préparation peut être indiquée par une fourchette correspondant à une quantité définie de constituants à activité thérapeutique connus.

Le rapport drogue végétale / extrait natif (RDE_{natif}) est indiqué et est exprimé en masse/masse dans le cas des extraits quantifiés sous forme d'extraits mous, oléorésines et extraits secs et en masse/masse ou masse/volume dans le cas des préparations liquides obtenues par extraction.

Ce rapport correspond au ratio entre la quantité de drogue végétale utilisée dans la préparation à base de drogue végétale et la quantité de préparation à base de drogue végétale obtenue. Le nombre avant les « : » est la quantité relative de drogue végétale, représentée comme un intervalle « x-y » et le nombre après les « : » est la quantité relative de préparation à base de drogue végétale obtenue.

- **Si les constituants à activité thérapeutique ne sont pas connus**, deux expressions sont possibles :
Exemple : Substance active Valériane
(Racine*, Extrait sec éthanolique 70-90% (v/v)) 125 mg
équivalent à 687.5 – 925 mg de racine de Valériane
ou
équivalent au rapport ((5.5-7.4) : 1) qui traduit qu'une unité d'extrait pourra être obtenue à partir de 5.5 à 7.4 unités de racine de Valériane.

*Issue de *Valeriana officinalis* L ; racine comportant au minimum 4mL/kg (drogue desséchée) d'huile essentielle et 0,17 pour cent m/m d'acides sesquiterpéniques exprimés en acide valérénique (drogue desséchée)

Dans ce cas précis, comme les constituants à activité thérapeutique ne sont pas connus, la quantité de drogue végétale utilisée pour préparer l'extrait contenu dans le médicament est indiquée par l'intervalle « 687.5 – 925 » ou par le rapport ((5.5-7.4) : 1) comme défini plus haut.

- **Si les constituants à activité thérapeutique sont connus et en quantité définie**, la quantité de constituants correspondants est précisée :

Exemple d'extraits titrés (standardisés) :

Séné (feuille*, Extrait sec hydro-alcoolique 60% (v/v) 50 – 65 mg, correspondant à 12,5 mg d'hétérosides hydroxyanthracéniques, exprimés en sennoside B

Equivalent à 400-520 mg de feuille de Séné

ou

Equivalent au rapport (8 : 1)

*Issue de *Cassia Sena* L. ou de *Cassia Angustifolia* Vahl, ou d'un mélange des deux espèces

Dans les deux cas, la quantité de diluant sera indiquée.

Le glossaire annexé au rapport liste également des exemples pour les extraits quantifiés et autres extraits.

Pour l'expression de la composition dans le dossier et dans le RCP, des exemples sont également mentionnés dans les lignes directrices suivantes :

- EMEA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/05 Rev.1 : "Declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products in the SPC"
- EMEA/CVMP/814/00 Rev.2 : "Quality of herbal medicinal products/Traditional herbal medicinal products"

3.1.1.4 Développement galénique

Le choix de la composition, des composants, du conditionnement primaire, d'un éventuel conditionnement supplémentaire et de l'emballage extérieur le cas échéant, de même que la fonction prévue des excipients dans le produit fini et le mode de fabrication du produit fini doivent être expliqués et justifiés par des données scientifiques relatives au développement galénique. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués. Il convient de démontrer que les caractéristiques microbiologiques (pureté microbiologique et activité antimicrobienne) et les instructions d'utilisation sont appropriées pour l'utilisation prévue spécifiée dans le dossier de demande d'AMM.

3.1.2 Description du mode de fabrication

Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant ainsi que chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication du produit fini et aux essais devront être indiqués.

La description du mode de fabrication, jointe à la demande d'autorisation, est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre. Cette description comprend au minimum :

- la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées. Les produits disparaissant au cours de la fabrication et tout surdosage devront être indiqués et justifiés,
- la description des diverses étapes de la fabrication,
- la liste des essais réalisés en cours de fabrication et les limites appliquées ainsi que les stades de fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication,
- les données de validation du procédé de fabrication et, le cas échéant, un programme de validation des procédés pour les lots à l'échelle de production,
- pour les médicaments stériles, lorsque des conditions de stérilisation ne correspondant pas à la pharmacopée sont utilisées, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre,
- en cas de fabrication en continu, tous les renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini.

Dans le cas précis des médicaments à base de plantes, si une décontamination est réalisée pour réduire le niveau de contamination microbienne, la méthode devra être décrite. Dans le cas d'utilisation de rayonnements gamma, les doses devront être justifiées. Et si la fumigation est retenue, les résidus à quantifier ainsi que les limites sont également justifiés.

3.1.3 Contrôle des matières premières

Prescriptions générales

Les "matières premières" englobent tous les composants du médicament vétérinaire ainsi que tous les éléments du conditionnement y compris son dispositif de fermeture (décrits en section A, point 1 du dossier).

Le dossier inclut les spécifications et les informations concernant les essais à mener pour le contrôle de la qualité de l'ensemble des lots de matière première.

Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matière première doivent être déclarés dans la demande d'AMM. Si d'autres essais que ceux mentionnés dans une pharmacopée sont utilisés, il convient de le justifier en fournissant la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.

Lorsqu'un certificat de conformité à une monographie de la Pharmacopée Européenne (CEP) a été délivré par la direction européenne de la qualité des médicaments (DEQM) pour une matière première, une substance active ou un excipient, ce certificat constitue la référence à la monographie pertinente de la Pharmacopée Européenne. Lorsqu'il est fait référence à un certificat de conformité, le fabricant fournit, par écrit, au demandeur l'assurance que le procédé de fabrication n'a pas été modifié depuis la délivrance du CEP.

En vue de prouver que les matières premières sont conformes à la spécification définie, il y a lieu de présenter des certificats d'analyse.

3.1.3.1 Substances actives

Pour les médicaments à base de plante(s), la partie « Substance active » correspond à la(les) drogue(s) végétale(s) et/ou la préparation à base de drogue(s) végétale(s). Il est important de rappeler que la composition de cette drogue ou préparation est complexe et qu'elle comporte un ensemble de constituants, difficiles à évaluer quantitativement et dont certains peuvent ne pas avoir été identifiés.

Les termes « substances végétales et préparations » et « plantes et préparations à base de plante(s) » sont considérés équivalents à « drogues végétales et préparations à base de drogue(s) végétale(s) », comme défini dans la Pharmacopée Européenne.

La drogue végétale correspond à la plante ou partie de plantes. La définition complète de ce terme se trouve dans le glossaire annexé à ce rapport.

Les substances végétales sont précisément définies par la partie de la plante utilisée et la dénomination botanique (genre – espèce et variété – auteur) en appliquant le système de nomenclature binominale dans laquelle à chacun des rangs, un nom est composé de deux termes, le nom accompagné d'une épithète.

La préparation à base de drogue(s) végétale(s) peut correspondre à un extrait, une huile essentielle, une substance végétale concassée ou pulvérisée, une teinture, une poudre, un jus obtenu par pression ou un exsudat traité. Le glossaire annexé à ce rapport définit les principaux types de préparations.

Les données scientifiques de la(les) drogue(s) végétale(s) et/ou de la préparation à base de drogue(s) végétale(s) peuvent être soumises de différentes façons :

- 1/ Un certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne (CEP),
- 2/ Un dossier permanent de la substance active, appelé également « Active Substance Master File » (ASMF),
- 3/ Des données scientifiques complètes présentées en partie C.1.

1/ Certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne (CEP)

Lorsque la drogue végétale ou la préparation à base de drogue végétale fait l'objet d'une monographie à la Pharmacopée Européenne, le demandeur peut demander un CEP à la DEQM et le présenter aux autorités compétentes dans le dossier de demande d'AMM.

2/ Dossier permanent de la substance active (ASMF)

Le fabricant de cette « substance active », ou le demandeur, peut faire en sorte que les informations suivantes soient adressées directement aux autorités compétentes par le fabricant de la drogue végétale ou préparation à base de drogue végétale, dans un document séparé appelé dossier permanent de la substance active, également appelé ASMF constitué d'une partie ouverte et d'une partie fermée (c'est-à-dire, une partie publique et une partie confidentielle).

Dans ce cas, le fabricant doit fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assumer sa propre responsabilité relative au médicament vétérinaire (partie ouverte de l'ASMF). Le fabricant doit s'engager par écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à s'abstenir de modifier le procédé de fabrication ou les spécifications sans le tenir informé. Les documents et renseignements à l'appui d'une telle modification sont fournis aux autorités compétentes ; ces documents et renseignements sont également fournis au demandeur lorsqu'ils concernent la partie ouverte du dossier permanent de la substance active.

3/ Données scientifiques complètes

Dans ce cas, les données scientifiques complètes sont présentées en partie C.1.

En l'absence de CEP pour la drogue végétale ou la préparation à base de drogue végétale, la documentation à présenter pour chaque drogue végétale et/ou préparation à base de drogue végétale doit inclure les éléments suivants :

3.1.3.1.1 Nomenclature

Le chapitre nomenclature de la **drogue végétale** doit inclure la dénomination scientifique de la plante (genre, espèce, variété et auteur), et le chimiotype (le cas échéant), la(les) partie(s) de plante(s), l'état de la plante (sèche/fraîche), le cycle végétatif (si connu), la définition de la drogue végétale, les autres noms (synonymes mentionnés dans d'autres pharmacopées) et le code d'identification interne du laboratoire (si applicable).

Une attention particulière sera portée sur cette section considérant d'une part, la nécessité absolue d'une identification rigoureuse de la plante pour éviter toute confusion ou falsification, d'autre part la variabilité de composition observée pour les plantes. En effet, la grande variabilité de composition des drogues végétales peut être liée à l'environnement, au chimiotype (exemple du Thym: Thym à thymol, à carvacrol, à cinéole), à l'espèce (exemples des Digitales et des Lavandes), à l'organe et au stade végétatif.

Pour la nomenclature de la **préparation à base de drogue(s) végétale(s)**, le nom scientifique de la plante utilisée pour la préparation (genre, espèce, variété et auteur), et le chimiotype (le cas échéant), la(les) partie(s) de plantes, la définition de la préparation à base de plante(s) (type d'extrait, huiles essentielles, ...), le rapport de la drogue végétale par rapport à la préparation à base de drogue(s) végétale(s) (RDE_{natif}), le(s) solvant(s) d'extraction(s), les autres noms (synonymes mentionnés dans d'autres pharmacopées) et le code de laboratoire sont à fournir.

La composition et les caractères organoleptiques et physicochimiques de la préparation (solubilité, taille des particules dans le cas d'une poudre, ...), doivent être mentionnés si appropriés.

S'il existe une monographie de la Pharmacopée applicable pour la drogue végétale et/ou pour la préparation à base de drogue(s) végétale(s), son titre doit être indiqué.

3.1.3.1.2 Structure / Caractéristique

Pour documenter les sections relatives à la structure de la **drogue végétale** et/ou de la **préparation à base de drogue(s) végétale(s)**, les informations relatives à la forme physique, la composition de la drogue végétale, la description des composants connus ayant une activité thérapeutique ou celle de traceurs dans le cas de constituants non connus (formule moléculaire, masse moléculaire relative, structure moléculaire, stéréochimie relative et absolue) ainsi que relatives aux autres constituants identifiés et aux constituants toxiques (substances toxiques liées à la radioactivité, pesticides, mycotoxines ...) doivent être fournies.

Le profil analytique phytochimique type (ex : chromatographique) doit également être présenté afin de bien caractériser la composition. Il permet d'identifier, d'évaluer et de doser les constituants à partir desquels la qualité du produit fini est établie.

3.1.3.1.3 Fabricant et fabrication

Fabricant

La section sur le fabricant de la **drogue végétale** devra inclure le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fournisseur/fabricant, y compris des contractants, ainsi que chaque site de production ou chaque installation associée ou intervenant dans la production/collecte et/ou l'analyse de la substance végétale, si approprié.

La section sur le fabricant de la **préparation à base de drogue(s) végétale(s)** devra inclure également le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque fabricant, y compris des contractants, ainsi que chaque site de fabrication proposé ou installation concernée dans la fabrication et les essais de la préparation à base de plantes, si approprié.

Fabrication/production

La description du procédé de production/récolte et les contrôles en cours réalisés durant la production/récolte de la **drogue végétale** doivent être fournis afin de décrire adéquatement la production de la(des) plante(s) et la collecte de plante(s).

Considérant les variations géographiques et biologiques possibles pour une même plante, l'origine géographique de la plante médicinale (continent, pays, région, lieu de récolte) ainsi que l'environnement (sol), l'état naturel de la plante (sauvage/cultivé), le mode de récolte (mécanique/manuel) et la période de récolte (stade de végétation, si connu), la température, l'ensoleillement et l'humidité, les traitements chimiques éventuels pré- et post-récolte (pesticides, agents de fumigation et tout autre traitement qui pourrait avoir un impact sur la qualité de la plante), les traitements physiques post-récolte si appropriés (rayonnements gamma, traitement par la vapeur,), les conditions de séchage, la durée et les conditions de stockage et les conditions de transport (surtout si la plante est fraîche) doivent également être renseignés.

Le procédé de fabrication et les contrôles en cours de fabrication réalisés pour la **préparation à base de drogue(s) végétale(s)** doivent être décrits de façon adéquate, et inclure la description du traitement à partir de la plante (extraction, distillation, expression, purification), y compris les autres traitements appliqués (dessiccation, broyage, inactivation des enzymes, ...), des solvants et des réactifs, les étapes de purification et de standardisation.

Si l'extrait est titré, c'est-à-dire que la quantité en constituants à activité thérapeutique connus est définie, l'ajustement du titre doit être décrit.

Si des précautions particulières relatives au stockage et au transport sont nécessaires, elles doivent également être indiquées (lumière, température, humidité,).

Comme pour les substances chimiques, le contrôle des matières premières qui entrent dans la fabrication de la préparation, les contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires permettant d'obtenir une qualité constante doivent également être décrits.

S'il y a plusieurs producteurs de la(des) drogue(s) végétale(s) ou plusieurs fabricants pour la préparation à base de drogue(s) végétale(s), les informations mentionnées ci-dessus doivent être fournies pour chaque producteur ou fabricant.

3.1.3.1.4 *Elucidation*

Des informations sur la caractérisation botanique (descriptions macroscopique et microscopique), la caractérisation phytochimique (profil de la drogue végétale par une méthode chromatographique), et sur l'activité biologique si nécessaire, de la **drogue végétale** doivent être fournies pour confirmer les caractéristiques de la drogue végétale et afin d'éviter tout risque de falsification et/ou de confusion avec une espèce botaniquement voisine.

De la même manière, des informations sur la caractérisation phytochimique et physicochimique, et sur l'activité biologique si nécessaire, doivent être fournies pour la **préparation à base de drogue(s) végétale(s)**.

3.1.3.1.5 *Spécifications*

Les monographies générales et spécifiques de la Pharmacopée Européenne s'imposent pour toutes les drogues végétales et préparations à base de drogue(s) végétale(s) y figurant.

Dans ce cas, la description des méthodes et des procédures analytiques peut être remplacée dans chaque section concernée par une référence appropriée à la pharmacopée en question.

Dans le cas où une spécification d'une monographie de la Pharmacopée Européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du demandeur des spécifications plus appropriées, y compris les limites, déterminées à l'aide de procédures d'analyse validées, qui s'appliquent à des impuretés spécifiques.

Lorsque, pour une drogue végétale ou préparation à base de drogue(s) végétale(s), il n'existe pas de monographie dans la Pharmacopée Européenne, mais que cette substance est décrite dans la pharmacopée d'un État membre, cette monographie peut être utilisée.

Lorsqu'une drogue végétale ou préparation à base de drogue(s) végétale(s) n'est décrite ni dans la Pharmacopée Européenne, ni dans la pharmacopée d'un État membre, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée, si sa conformité est attestée ; dans ce cas, le demandeur soumet une copie de la monographie, accompagnée, le cas échéant, d'une traduction. Il convient de présenter des données permettant de démontrer l'aptitude de la monographie à contrôler de manière appropriée la qualité de la drogue végétale ou de la préparation à base de drogue(s) végétale(s).

Les spécifications retenues pour le contrôle de la **drogue végétale** et/ou de la **préparation à base de drogue(s) végétale(s)** doivent être fournies.

Les procédures analytiques utilisées pour le contrôle de la drogue végétale et de la préparation à base de drogue végétale, si applicable, doivent également être fournies.

En ce qui concerne la validation des procédures analytiques, des informations sur la validation analytique, y compris les données expérimentales sur les méthodes analytiques utilisées pour l'essai de la drogue végétale et/ou de la préparation à base de plantes(s) le cas échéant doivent être fournies.

Si, en revanche, la **drogue végétale** n'est pas décrite dans une Pharmacopée, les contrôles de routine à retenir doivent être basés sur ceux des monographies générales qui existent (drogues végétales,) et des monographies de méthodes de contrôles (éléments étrangers, résidus de pesticides,).

Dans ce cas, une monographie interne devra être établie et retenir les éléments suivants :

- la dénomination du composant complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques, si applicable;
- la définition de la substance conforme à celle qui est retenue pour la Pharmacopée Européenne accompagnée de toutes les justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire. En ce qui concerne les substances ne pouvant être définies que par leur mode de fabrication, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser une substance constante quant à sa composition et à ses effets;
- la description des tests d'identification;
- la description des essais de pureté en fonction de chacune des impuretés prévisibles;
- les analyses et les limites utilisées afin de contrôler les paramètres importants pour le produit fini, tels que la taille des particules et la stérilité, et la validation des méthodes le cas échéant.

Pour le dosage de la drogue végétale, 2 options sont possibles :

- Si les constituants ayant une activité thérapeutique sont connus (constituants chimiquement bien définis), le dosage de ces constituants connus doit être réalisé par une méthode chromatographique traditionnelle,
- Si les constituants ou groupes de constituants ayant une activité thérapeutique ne sont pas connus, un traceur (ou marqueur analytique) doit être choisi comme substance de référence pour le contrôle. Le choix du traceur est fondamental puisqu'il servira à l'analyse des différents lots.

De la même façon, si la **préparation à base de drogue végétale** n'est pas décrite dans une Pharmacopée, les contrôles de routine doivent également être basés sur les monographies générales de la Pharmacopée Européenne qui existent (extraits, huiles essentielles,) et sur les méthodes de contrôle également décrites dans la Pharmacopée Européenne (éléments étrangers, résidus de pesticides).

La monographie interne doit inclure la définition de la préparation (extrait titrés, quantifiés, autres extraits,), le type de préparation [extrait (liquide, mou, sec), teinture,] et le solvant utilisé (si approprié), un test d'identification, les essais pouvant être nécessaires en fonction du traitement de la drogue végétale ainsi que du procédé de fabrication des extraits (qualité microbiologique, métaux lourds, aflatoxines, résidus de pesticides, agents de fumigation), le contrôle de résidus des solvants, le contrôle des produits de dégradation pouvant apparaître au cours de la fabrication et le dosage.

Comme pour la drogue végétale, un composé spécifique ou une famille chimique doivent être contrôlés si la préparation contient des constituants à effet thérapeutique qui sont connus. En revanche, si la préparation contient des constituants à activité thérapeutique qui ne sont pas connus, des traceurs (marqueurs analytiques) doivent être contrôlés pour assurer la qualité de la préparation.

Si approprié, les caractéristiques physico-chimiques susceptibles d'affecter la biodisponibilité (comme la forme cristalline, la solubilité, la taille des particules, le coefficient de partage huile/eau, ...) devront être discutées.

3.1.3.1.6 Données de lots et standard de référence

La description des lots et les résultats d'analyse de lots de **drogue végétale** et de **préparation à base de drogue(s) végétale(s)** si applicable, doivent être fournis, y compris pour les drogues végétales et les préparations à base de drogue(s) végétale(s) décrites dans la Pharmacopée.

La justification des spécifications retenues pour le contrôle de la drogue végétale et de la préparation à base de de drogue(s) végétale(s), si applicable, doit être fournie.

Les résultats comparant la composition phytochimique de la drogue végétale et de la préparation à base de drogue(s) végétale(s), quand applicable, utilisés dans les données bibliographiques et celle de la drogue végétale et de la préparation(s) à base de plantes, le cas échéant, correspondant à la (aux) substance(s) active(s) du médicament à base de plantes faisant l'objet de la demande doivent être discutés, si approprié.

Des informations sur le(s) standard(s) de référence ou matériau(x) de référence utilisés pour le contrôle de la (des) drogue(s) végétale(s) et/ou de la préparation à base de drogue(s) végétale(s), si approprié, doivent être fournies.

Les drogues végétales (plantes) présentent une composition complexe et variable en fonction de nombreux facteurs dont l'espèce, l'origine et d'autres facteurs extrinsèques. Une telle variabilité peut donc potentiellement conduire à une variabilité de la tolérance, de la toxicité et de l'efficacité du médicament.

L'activité médicinale de la drogue végétale étant associée au totum qui est un ensemble complexe de substances difficile à mesurer, le choix du (ou des) constituant(s) utilisé(s) pour la quantification est essentiel pour apprécier la qualité de cette drogue.

Il sera donc important et essentiel que le dossier décrive rigoureusement les critères d'identification, de caractérisation complète de la plante incluant l'origine géographique, le choix et les contrôles des constituants à activité thérapeutique connus ou des traceurs ainsi que la comparaison des profils phytochimiques (ex : chromatographiques) avec ceux de référence afin d'assurer une qualité constante de la drogue végétale (plante) et/ou de la préparation à base de drogue(s) végétale(s).

Le dossier peut présenter un certificat délivré par la Pharmacopée européenne qui permet de répondre à tous ces critères.

3.1.3.2 Excipients

Les monographies générales et spécifiques de la Pharmacopée Européenne s'imposent pour toutes les substances y figurant.

Les excipients sont conformes aux exigences de la monographie appropriée de la Pharmacopée Européenne. Lorsqu'une telle monographie n'existe pas, il est possible de faire référence à la pharmacopée d'un État membre ou le cas échéant, à la pharmacopée d'un pays tiers. Dans ce cas, la conformité de cette monographie doit être attestée. Des analyses additionnelles visant à contrôler les paramètres tels que la taille des particules, la stérilité et les solvants résiduels complètent les exigences de la monographie. En l'absence de toute monographie figurant dans une pharmacopée, une spécification est

proposée et justifiée. Les méthodes proposées et les données de validation qui les étayent sont présentées.

Les matières colorantes destinées à être incorporées dans des médicaments vétérinaires doivent satisfaire aux exigences de la directive européenne 2009/35/CE.

Les matières colorantes respectent les critères de pureté définis dans la directive 95/45/CE de la Commission.

Pour les excipients nouveaux, à savoir l'excipient ou les excipients utilisés pour la première fois dans un médicament vétérinaire ou suivant une nouvelle voie d'administration, il y a lieu de fournir les détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles, en les accompagnant de références aux données d'innocuité cliniques et non cliniques.

3.1.3.3 Système de fermeture du récipient

3.1.3.3.1 *Substance active*

Il convient de fournir des informations sur le système de fermeture du conditionnement de la substance active. Le niveau d'information requis est déterminé par l'état physique (liquide, solide) de la substance active.

3.1.3.3.2 *Produit fini*

Il convient de fournir des informations sur le système de fermeture du conditionnement du produit fini. Le niveau d'information requis est déterminé par la voie d'administration du médicament vétérinaire et par l'état physique (liquide, solide) de la forme de dosage.

Les matériaux d'emballage sont conformes aux exigences de la monographie appropriée de la Pharmacopée Européenne.

Lorsqu'une telle monographie n'existe pas, il est possible de faire référence à la pharmacopée d'un État membre ou le cas échéant, à la pharmacopée d'un pays tiers. Dans ce cas, la conformité de cette monographie doit être attestée.

En l'absence de toute monographie figurant dans une pharmacopée, une spécification est proposée et justifiée pour les matériaux d'emballage. Il y a lieu de fournir des données scientifiques sur le choix et la conformité des matériaux d'emballage.

Pour les nouveaux matériaux d'emballage en contact avec le produit, il convient de présenter des informations sur leur composition, leur fabrication et leur innocuité.

Des spécifications sont présentées pour tout dispositif de dosage ou d'administration fourni avec le médicament vétérinaire.

3.1.3.4 Substances d'origine biologique

Lorsque des matières de départ telles que des micro-organismes, des tissus d'origine végétale ou animale, des cellules ou des liquides biologiques (y compris le sang) d'origine humaine ou animale, ou des constructions cellulaires biotechnologiques, sont utilisées dans la fabrication du médicament vétérinaire en tant qu'excipients, l'origine et l'historique des matières premières sont décrits et documentés.

La description des matières premières couvre la stratégie de production, les procédés de purification/d'inactivation, avec leur validation, et toutes les procédures de contrôle en cours de fabrication destinées à assurer la qualité, la sécurité et la conformité des lots du produit fini.

3.1.4 Contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication

Les contrôles du produit qui peuvent être réalisés à un stade intermédiaire du procédé de fabrication, en vue de garantir la cohérence des caractéristiques techniques et du processus de production doivent être décrits.

Ces contrôles sont indispensables pour vérifier la conformité du médicament vétérinaire à la formule, lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une procédure analytique du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des substances actives (ou des composants de l'excipient soumis aux mêmes exigences que les substances actives).

Lorsqu'un produit intermédiaire peut être stocké avant transformation ultérieure ou assemblage primaire, une durée de conservation doit être définie sur la base des données résultant des études de stabilité.

3.1.5 Contrôles du produit fini

Pour le contrôle du produit fini, le lot d'un médicament est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale et ayant été soumis à la même série d'opérations de fabrication et/ou de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

La demande d'AMM énumère les essais qui sont pratiqués en routine sur chaque lot de produit fini. La fréquence des essais qui ne sont pas pratiqués en routine est indiquée. Les limites à la libération doivent être indiquées.

Le dossier comprend des renseignements relatifs aux contrôles effectués sur le produit fini à la libération. Les dispositions des monographies pertinentes et des chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne ou, à défaut, d'un État membre, s'appliquent à tous les produits qui y sont définis.

Si les procédures et les limites utilisées pour les essais ne sont pas celles qui figurent dans les monographies pertinentes et les chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne ni, à défaut, dans la pharmacopée d'un État membre, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique concernée répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies.

3.1.5.1 Caractéristiques générales du produit fini

Certains contrôles des caractéristiques générales d'un produit figurent obligatoirement parmi les essais pratiqués sur le produit fini. Ces contrôles portent, chaque fois que cela est possible, sur la détermination des masses moyennes et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques, physiques, chimiques ou microbiologiques, sur les caractéristiques organoleptiques et sur les caractéristiques physiques telles que la densité, le pH, et l'indice de réfraction. Pour chaque caractéristique (si approprié), des normes et limites doivent être définies par le demandeur.

Les méthodes analytiques sont également décrites avec précision, lorsque les tests ne figurent pas dans la Pharmacopée Européenne ou dans la pharmacopée nationale de l'un des États membres.

3.1.5.2 Identification et dosage de la ou des substances actives

L'identification et le dosage de la ou des substances actives seront réalisés, soit sur un échantillon moyen du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément. Plusieurs méthodes pourront être combinées pour bien identifier la(les) drogue(s) végétale(s).

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux acceptables pour la teneur en substance active ne peuvent dépasser ± 5 % dans le produit fini, au moment de la fabrication.

Compte-tenu de la composition complexe des médicaments à base de drogue(s) végétale(s), et devant la difficulté d'évaluation de chacune des substances constituant ces drogues, la teneur en substance active de la drogue végétale ou la préparation à base de drogue végétale dans le produit fini sera déterminée par le dosage des constituants à activité thérapeutique connus ou des traceurs choisis et utilisés pour caractériser cette drogue végétale ou préparation à base de drogue végétale au cours de tout le processus.

1/ Dans le cas de drogue végétale ou de préparation à base de drogue(s) végétale(s) dont les constituants à activité thérapeutique sont connus, ces constituants doivent être spécifiés et quantifiés. Les contrôles sur le produit fini doivent permettre la détermination qualitative et quantitative de la(les) substance(s) active(s). Le choix d'une méthode spécifique sera important pour déterminer la teneur en substance active dans le produit fini. Si une méthode non spécifique est justifiée pour la détermination de la teneur, l'identification devra utiliser une méthode spécifique (Exemple des hétérosides anthracéniques pour lesquels un dosage UV/Visible peut être utilisé pour déterminer la teneur et donc pour lesquels une identification spécifique (profil chromatographique) devra être retenue).

Si le médicament à base de plantes contient une combinaison de plusieurs drogues végétales ou préparations à partir de plusieurs drogues végétales, et s'il n'est pas possible de réaliser une détermination quantitative de chaque substance active, la détermination pourra être menée conjointement pour plusieurs substances actives sur justification.

Dans certains cas de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de substances actives, nombreuses ou en faible proportion, nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'une ou plusieurs substances actives ne soient pas dosées dans le produit fini à la condition expresse que les dosages soient effectués sur des produits intermédiaires de la fabrication. Cette technique simplifiée ne peut pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Elle est complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant aux autorités compétentes de faire vérifier la conformité aux spécifications du médicament commercialisé.

2/ Dans les cas où les constituants responsables de l'activité thérapeutique n'ont pas été identifiés au sein de la drogue végétale ou la préparation à base de drogue végétale, une spécification incluant l'utilisation de traceurs ou marqueurs analytiques doit être fournie. Dans ce cas, les traceurs/marqueurs analytiques doivent être bien identifiés et doivent être suivis de préférence sur la drogue végétale et/ou préparation à base de drogue végétale et sur le produit fini.

Dans le cas d'une dégradation au cours de la fabrication du produit fini, il convient d'indiquer les taux maximaux acceptables en produits de dégradation, pour chaque produit et pour la totalité, immédiatement après la fabrication.

Lorsque les indications fournies en section B font apparaître un surdosage important en substance active pour la fabrication du médicament, ou lorsque les données de stabilité montrent que le dosage de la substance active diminue au stockage, la description des méthodes de contrôle du produit fini comporte, le cas échéant, l'étude chimique, voire toxico-pharmacologique de l'altération subie par cette substance avec, éventuellement, caractérisation et/ou dosage des produits de dégradation.

3.1.5.3 Identification et dosage des composants de l'excipient

Font obligatoirement l'objet d'un essai d'identification et d'un essai « limite supérieure et inférieure » chaque conservateur antimicrobien individuel et tout excipient susceptible d'affecter la biodisponibilité de la substance active, à moins que la biodisponibilité ne soit garantie par d'autres essais appropriés.

Font obligatoirement l'objet d'un essai d'identification et d'un essai « limite supérieure » tout anti oxygène et tout excipient susceptible d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques ; les anti-oxygènes sont également soumis à un essai « limite inférieure » à la libération.

3.1.5.4 Essais d'innocuité

Chaque fois qu'ils doivent être pratiqués en routine pour vérifier la qualité du produit, les essais de stérilité et de contrôle des endotoxines bactériennes sont décrits et les méthodes sont validées.

3.1.6 Essais de stabilité

3.1.6.1 Substance(s) active(s) : drogue végétale et/ou préparation à base de drogue(s) végétale(s)

Une date de recontrôle et les conditions de conservation de la substance active (lumière, température, degré d'humidité, type de conditionnement) doivent être définies, sauf lorsque cette substance fait l'objet d'une monographie dans la Pharmacopée Européenne et que le fabricant du produit fini soumet la substance active à une nouvelle série complète de contrôles, immédiatement avant son utilisation dans la fabrication du produit fini.

La date de recontrôle et les conditions de conservation définies doivent être justifiées par des données de stabilité. Il convient de présenter le type d'études de stabilité réalisées, les protocoles utilisés, les procédures analytiques employées et leur validation, en les accompagnant de résultats détaillés. L'engagement en matière de stabilité et un résumé du protocole doivent être fournis.

Toutefois, lorsqu'il existe, pour la substance active provenant de la source proposée, un CEP et que ce dernier prévoit une date de recontrôle et des conditions de conservation, les données sur la stabilité de la substance active provenant de cette source ne sont pas nécessaires.

Plus particulièrement, pour la drogue végétale, il doit également être mentionné si un recontrôle est réalisé avant la fabrication de la préparation à base de drogue végétale ou si un recontrôle à réception est réalisé et une périodicité de recontrôle établie pour la drogue végétale.

Pour les préparations à base de drogue(s) végétale(s), il convient également de s'assurer que les autres constituants présents dans la préparation sont également stables et que leurs proportions restent constantes et de comparer les profils analytiques entre la drogue végétale et la préparation à base de drogue(s) végétale(s).

3.1.6.2 Produit fini

Le demandeur est tenu de décrire les études ayant permis de déterminer la durée de conservation proposée, les conditions de conservation recommandées et les spécifications à la fin de la durée de conservation.

Les limites maximales d'écart proposées pour la teneur en substance active dans le produit fini en fin de péremption doivent être justifiées par les résultats des études de stabilité.

Il convient de présenter le type d'études de stabilité réalisées, les protocoles utilisés, les procédures analytiques employées et leur validation, en les accompagnant de résultats détaillés.

Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué ou dilué avant administration, il convient de préciser la durée de conservation proposée et la spécification du produit reconstitué/dilué, en fournissant à l'appui les données de stabilité appropriées.

Pour les récipients contenant plusieurs doses, la durée de conservation du produit après une première ouverture doit être justifiée, le cas échéant, par des données de stabilité et des spécifications d'utilisation doivent être définies.

Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes d'identification et les procédures d'analyse. Le taux maximal acceptable en produits de dégradation, pour chaque produit et pour la totalité, à l'issue de la durée de conservation doit également être indiqué.

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de conservation proposée et, s'il y a lieu, la durée d'utilisation, dans les conditions de conservation recommandées, ainsi que les spécifications du produit fini à l'issue de cette durée.

Si un médicament à base de plantes contient plusieurs drogues végétales ou préparations à base de drogue(s) végétale(s) et s'il est impossible de déterminer la stabilité de chaque substance active, la stabilité du médicament doit être déterminée par des méthodes chromatographiques, par des essais physiques et/ou par des méthodes globales de dosage ou tout autre dosage approprié.

En règle générale, quand les constituants à activité thérapeutique sont connus, ils sont contrôlés. A défaut, les traceurs significatifs sont suivis.

Les résultats comparant la composition phytochimique des produits utilisés dans les données bibliographiques et le médicament à base de plante(s) sont également à discuter.

3.1.7 **Autres informations**

Les informations relatives à la qualité du médicament vétérinaire non couvertes dans les sections précédentes peuvent être incluses dans le dossier.

Dans le cas des prémélanges médicamenteux (produits destinés à être incorporés dans des aliments médicamenteux pour animaux), il convient de présenter des informations concernant les taux d'inclusion, les modalités d'incorporation, l'homogénéité, la compatibilité et la stabilité des aliments, ainsi que la durée de conservation proposée. Il

est également nécessaire de fournir des spécifications en ce qui concerne les aliments médicamenteux pour animaux, fabriqués à partir de prémélanges conformément au mode d'emploi préconisé.

3.2 Innocuité et résidus (Données pharmaco-toxicologiques)

3.2.1 Innocuité

3.2.1.1 Etudes pharmacologiques

Pour cette partie du dossier d'AMM, la documentation est identique à celle de la partie pré-clinique (Cf. partie 3.3.1 Etudes pré-cliniques).

3.2.1.2 Etudes toxicologiques

Les études de toxicologie ont pour but de déterminer les propriétés toxiques des agents chimiques, physiques, biologiques sur les organismes vivants et les écosystèmes, dans un but de prévention des effets indésirables. De telles études visent à déterminer les effets potentiels induits par des agents lorsqu'ils entrent en contact avec un organisme vivant. Cette étape correspond à la caractérisation d'un danger et à l'établissement de valeurs toxiques de référence qui peuvent alors être déterminées. Dès lors que le profil toxicologique est connu, il convient de procéder à la détermination des niveaux d'exposition. En effet, l'analyse de risque résultera de la maîtrise des expositions compte tenu du danger lié à l'agent considéré.

Classiquement, pour un médicament « chimique », les propriétés toxicologiques d'une substance sont déterminées sur des systèmes *in vitro* et *in vivo* sur l'animal selon des méthodes et des protocoles expérimentaux standard. Les recommandations auxquelles on se réfère sont essentiellement basées sur les lignes directrices (guidelines) OCDE et VICH. L'exécution de ces études doit se faire dans des centres certifiés « Bonnes Pratiques de Laboratoire » (BPL) par les autorités compétentes sur les territoires considérés.

Pour la plupart des préparations à base de plantes contenues dans les médicaments humains à usage bien établi ou à usage traditionnel, l'innocuité est confirmée par leur utilisation ancienne en médecine ou dans l'alimentation. Dans le cas d'un médicament vétérinaire à base de plantes, les connaissances acquises au cours de l'usage de la plante, sa présence dans la consommation alimentaire et d'autres notions peuvent être prises en considération.

Afin d'émettre un avis éclairé sur les requis en termes de caractérisation de la toxicité d'un médicament vétérinaire à base de plantes, il nous est apparu nécessaire de faire un état des lieux, d'une part, de ce qui est requis lors de la caractérisation toxicologique d'un médicament vétérinaire produit par synthèse chimique, et, d'autre part, de ce qui est recommandé pour caractériser la toxicité d'un médicament humain à base de plantes.

Nous décrirons donc dans un premier temps, de manière aussi succincte que possible, les principaux éléments de caractérisation de la toxicité d'un médicament chimique.

Nous traiterons ensuite des éléments de caractérisation de la toxicité d'un médicament humain à base de plantes. Nous mentionnerons alors que la mutagénicité potentielle d'un médicament humain à base de plantes fait l'objet d'une attention particulière et

aborderons dans le détail cet aspect qui nous apparaît essentiel pour définir des recommandations pour les médicaments vétérinaires à base de plantes. Enfin, une synthèse de l'ensemble de ces informations nous permettra de préconiser des exigences adaptées à une demande d'AMM d'un médicament vétérinaire à base de plantes.

3.2.1.2.1 Caractéristique toxicologique d'un médicament chimique

Des études de toxicologie doivent être réalisées pour chaque substance pharmacologiquement active. La voie d'administration de la substance étudiée est préférentiellement la voie d'administration du médicament pour les animaux de compagnie et la voie orale pour l'établissement d'une limite maximale de résidus (LMR).

Les études de toxicologie incluent :

- des études de toxicité par administration unique, afin de déterminer l'espèce animale de laboratoire la plus sensible vis-à-vis de la substance testée, les signes cliniques les plus fréquents, les organes cibles, les doses létales 50% (DL₅₀). Elles sont réalisées selon les recommandations des lignes directrices OCDE 420, 423 et 425. Elles permettent de prévoir les effets d'un surdosage aigu sur les espèces de destination et la réversibilité des lésions et de définir les doses à tester dans les études de toxicité à administrations répétées.
- des études de toxicité à administrations répétées, afin (i) d'observer les effets toxiques, dus au produit parent ou à des métabolites, consécutifs à des expositions répétées, (ii) de déterminer l'incidence et la sévérité de l'effet en relation avec la dose et/ou la durée de l'exposition, (iii) de définir les doses associées à des effets toxiques ou biologiques et une dose sans effet. Elles sont réalisées selon les recommandations des lignes directrices VICH GL 31 et OCDE 408 (rongeurs) ou 409 (espèces non rongeurs). Elles permettent d'identifier les organes cibles et les « endpoints » toxicologiques, les espèces les plus pertinentes pour les études menées sur de plus longues durées, notamment l'étude de cancérogenèse. L'étude 90 jours chez le rongeur doit permettre de définir, si possible, une dose sans effet. Pour un médicament classique exclusivement utilisé chez une espèce non productrice d'aliment, une seule étude chez une espèce d'animal de laboratoire ou chez l'espèce de destination peut suffire, à condition que le choix de la durée d'exposition tienne compte des conditions d'utilisation en pratique clinique.
- des études de toxicité sur la reproduction, afin d'évaluer la toxicité potentielle de l'agent sur la totalité du cycle de vie, de la conception à la maturité sexuelle. Ces études comportent :
 - les études des effets sur les performances de reproduction (lignes directrices VICH GL 22 et OCDE 416) qui détectent d'éventuels effets sur la fertilité chez les mâles et les femelles et sur les autres fonctions de reproduction (taux de gestation, comportement maternel, aptitude à allaiter, croissance et développement de la génération F1 jusqu'au développement de la génération F2). Les recherches de malformations et de dysfonctionnements organiques sont réalisées sur la génération F1 ainsi que des effets sur la croissance et sur la maturation sexuelle, et les altérations des performances de reproduction sont investiguées. Une dose sans effet vis-à-vis de la maternotoxicité et des performances de reproduction est déterminée si possible.
 - les études d'embryotoxicité/ foetotoxicité et tératogénicité (lignes directrices VICH GL 32 et OCDE 414) qui déterminent les effets d'une exposition pendant toute la période de gestation, jusqu'au jour de la césarienne sur la femelle gestante sur le développement de l'embryon et du fœtus (mortalité embryo-foetale, effet sur la croissance foetale, altérations structurales du fœtus).

La finalité des études de reprotoxicité est de déterminer si la substance est maternotoxique et/ou embryotoxique, s'il y a possibilité d'établir une dose sans effet et une dose tératogène (avec ou non établissement d'une dose seuil).

- des études de mutagenèse, afin de déterminer la capacité des substances à induire des modifications géniques ou chromosomiques. Ces études de mutagenèse font couramment appel à une batterie de tests *in vitro* et *in vivo* décrits dans les lignes directrices VICH GL 23 et OCDE 471, 473, 474, 476, 487 et 490, principalement. L'évaluation de la génotoxicité diffère considérablement pour un médicament chimique ou pour un médicament à base de plantes destiné à la pharmacie humaine. De ce fait, l'évaluation de la mutagenicité sera décrite en détail puisqu'il s'agit d'un point critique vis-à-vis du médicament vétérinaire à base de plantes.
- des études de cancérogenèse, exécutées selon les recommandations des lignes directrices VICH GL 28 et OCDE 451 et selon la directive européenne 2001/82/CE, peuvent être requises si l'agent chimique présente une analogie structurale avec un cancérigène connu, dans le cas de positivité dans les études de mutagenèse, ou s'il y a apparition de manifestations suspectes dans les études de toxicologie à administrations répétées. En cas de mise en évidence d'un potentiel carcinogène, une explication du ou des mécanismes d'apparition des tumeurs devra être fournie. S'il apparaît qu'il n'y a pas de propriétés mutagènes et que la substance agit en tant que promoteur, une dose seuil pourra être définie.
- des études complémentaires spécifiques peuvent être demandées au cas par cas si la substance présente des propriétés particulières (exemples : action sur la flore intestinale, propriétés anti-inflammatoires, immunotoxiques, neurotoxiques) ou afin d'élucider un mécanisme d'action.

Il existe des cas particuliers pour lesquels l'ensemble de ces études n'est pas requis. C'est le cas des médicaments destinés à un usage topique et pour lesquels l'absorption systémique chez l'animal de destination est négligeable. Dès lors, le médicament n'est pas susceptible de demeurer à l'état de résidus dans les denrées alimentaires issues de l'animal traité, et selon la directive 2001/82/CE amendée par la directive 2004/28/CE, les études par administrations répétées, les études de reprotoxicité et de cancérogénicité ne sont pas exigées. Il convient de s'assurer que l'ingestion orale du médicament par l'animal n'est pas possible, qu'une exposition de l'utilisateur du médicament par une voie autre que cutanée n'est pas envisageable, et que ni la substance active, ni ses métabolites ne se retrouvent dans les denrées alimentaires provenant de l'animal traité.

Enfin, des études de tolérance chez les animaux de destination sont requises. Elles doivent être menées chez toutes les catégories d'animaux susceptibles de recevoir le médicament et elles permettent d'exclure des individus à risque en fonction de l'âge, du stade physiologique, ou de toute autre particularité physiologique ou pathologique.

3.2.1.2.2 *Caractérisation toxicologique d'un médicament humain à base de plantes : exigences actuelles au niveau européen*

La base légale de ces exigences repose sur la directive 2004/24/CE amendant la directive 2001/83/CE. Une ligne directrice EMEA/HMPC/32116/2005 décrit les recommandations pour préparer et pour évaluer des demandes d'AMM de produits à base de plantes médicinales à usage bien établi et à base de plantes médicinales à usage traditionnel.

Pour la plupart des préparations à base de plantes contenues dans les médicaments humains à usage bien établi ou traditionnel, l'innocuité est établie du fait de leur utilisation ancienne en médecine ou dans l'alimentation. La documentation de la toxicologie des médicaments humains à base de plantes fait donc appel à une recherche bibliographique dans la littérature scientifique, incluant les handbooks et les monographies (OMS/WHO) spécifiques à la phytothérapie et à la médecine traditionnelle à base de plantes ainsi que les bases de données électroniques disponibles. Si la documentation et l'expérience relatives à l'utilisation du produit sont suffisantes pour définir le profil toxicologique de la préparation, certaines études de toxicologie ne sont pas requises. Le principe général consiste à considérer que l'expérience couplée à la longue utilisation sont la base de l'évaluation « non clinique » des produits à base de plantes à usage bien établi ou traditionnel. Des études peuvent cependant être requises lorsqu'un problème d'innocuité est suspecté.

Ainsi, pour un médicament à base de plantes classé d'usage traditionnel, c'est-à-dire dont l'utilisation est établie depuis au moins 15 ans dans un état européen, des données d'innocuité uniquement bibliographiques peuvent être suffisantes en remplacement des études de toxicité par administrations unique et répétées. L'efficacité doit alors être plausible (produit réservé à des indications mineures ou à des symptômes à caractère bénin).

Des données bibliographiques établissant que les substances actives contenues dans un médicament à base de plantes sont utilisées dans l'Union Européenne depuis au moins 10 ans doivent être fournies pour qu'un médicament soit identifié comme étant d' « usage bien établi ». Dans ce cas, l'efficacité doit être reconnue ou démontrée avec, *a minima*, une étude clinique de qualité dans la bibliographie (contrôlée, randomisée, en aveugle, comparaison avec un placebo ou un médicament chimique contrôle positif). De plus, le niveau d'innocuité doit être acceptable.

Il n'est généralement pas demandé d'études de reprotoxicité pour les médicaments à base de plantes, sauf lorsque l'on connaît des effets pendant la grossesse (effet hormone-like, usage traditionnel pour son action sur la fertilité) ou si le médicament est susceptible d'être utilisé pendant la grossesse et/ou l'allaitement. Une prise en compte des données d'exposition doit permettre de définir s'il convient d'étudier le potentiel toxique sur l'embryon, le fœtus et le développement péri/post-natal. Lorsqu'une toxicité sur la reproduction est suspectée ou identifiée dans la littérature (données cliniques ou épidémiologiques, données post-marketing), des études supplémentaires sont demandées. En l'absence de données et de justification d'absence d'études supplémentaires, le médicament est contre-indiqué pendant la grossesse.

En ce qui concerne l'évaluation du potentiel génotoxique, les exigences en termes d'évaluation de la mutagenèse des médicaments humains à base de plantes ne se limitent pas à la prise en compte de données de la littérature. Plusieurs lignes directrices précisent un certain nombre d'exigences spécifiques à la caractérisation du potentiel génotoxique du médicament. Ces exigences font l'objet d'une description détaillée dans le chapitre suivant.

Les études de cancérogenèse ne sont pas nécessaires lorsqu'il n'est pas prévu une utilisation « chronique » (plus de 6 mois) et qu'il n'y a pas de suspicion de cancérogénicité. Cela sous-entend, entre autres, que les tests de mutagenèse sont négatifs et qu'il n'y a pas d'analogie structurale avec des cancérogènes connus. En présence d'une mutagenèse équivoque, des études de mutagenèse supplémentaires peuvent être demandées. Une suspicion d'effet cancérogène n'entraîne pas automatiquement la nécessité d'une étude de cancérogenèse, mais le(s) mécanisme(s) d'action doit(vent) alors être documenté(s) et l'identification d'un mécanisme épigénétique précisée s'il y a lieu. Les informations scientifiques disponibles issues des études non cliniques, cliniques, de données épidémiologiques et post-marketing seront prises en compte pour l'établissement d'un avis sur le risque de cancérogenèse dans les

conditions d'utilisation. A ce titre, il est également tenu compte de la durée envisagée de traitement.

3.2.1.2.3 Exigences en termes de mutagenèse pour un médicament humain à base de plantes

Principaux tests de génotoxicité

Les tests de génotoxicité couramment utilisés dans la qualification du potentiel génotoxique de molécules ayant vocation à être mises sur le marché ont tous fait l'objet de lignes directrices OCDE. Il s'agit notamment :

- du test de mutation réverse sur bactérie, également connu sous le nom de « test d'Ames », qui fait l'objet de la ligne directrice OCDE 471¹⁶ ;
- du test *in vivo* de mutation génique sur cellules eucaryotes. Le test le mieux validé est aujourd'hui le test du lymphome de souris ou « Mouse Lymphoma Assay (MLA) », qui est décrit par la ligne directrice OCDE 490¹⁷.
- du test *in vitro* du micronoyau, qui fait l'objet de la ligne directrice OCDE 487¹⁸,
- du test d'aberrations chromosomiques *in vitro*, qui fait l'objet de la ligne directrice OCDE 473¹⁹,
- du test des micronoyaux sur les érythrocytes de mammifères, qui fait l'objet de la ligne directrice OCDE 474²⁰.

Outre les principes et matériels et méthodes propres à chacun de ces tests, ces lignes directrices OCDE précisent également un certain nombre d'exigences protocolaires, telles que la batterie de souches bactériennes nécessaires dans la réalisation d'un test d'Ames, la présence et l'absence d'activation métabolique dans les tests *in vitro*, le choix des solvants ou véhicules, les concentrations maximales à atteindre en absence ou présence de toxicité, le nombre de doses analysables, la répétition des essais, les critères d'acceptation et d'interprétation définis *a priori* en conformité avec les BPL, le cas échéant les données historiques permettant de valider et d'interpréter les données.

Il est assez rare de retrouver ces exigences protocolaires OCDE dans les publications scientifiques, et de ce fait, des études dédiées sont requises.

¹⁶ OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS Test N° 471; 21 July 1997; Bacterial Reverse Mutation Test

¹⁷ OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS Test N° 490; 28 July 2015; In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene

¹⁸ OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS Test N° 487; 26 sept. 2014; In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test.

¹⁹ OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS Test N° 473; 26 September 2014; In vitro mammalian chromosomal aberration test.

²⁰ OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS Test N° 474; 26 September 2014; Mammalian erythrocyte micronucleus test.

Les lignes directrices relatives aux stratégies à mettre en place pour évaluer la génotoxicité des médicaments à base de plantes pour l'Homme sont au nombre de trois. Nous les présentons dans le détail car notre recommandation s'inspire des éléments contenus dans ces trois lignes directrices.

3.2.1.2.4 Informations sur le contenu des lignes directrices relatives à la génotoxicité et aux médicaments à base de plantes pour l'Homme

La ligne directrice EMEA/HMPC/32116/2005²¹ « Guideline of non clinical documentation for herbal medicinal products in applications for marketing authorisation (bibliographical and mixed applications) and in applications for simplified registration » mentionne:

- l'obligation d'évaluer le potentiel génotoxique des préparations à base de plantes car l'absence d'études de génotoxicité peut poser des problèmes de sécurité ;
- que des données de génotoxicité sont disponibles pour de très nombreuses substances actives mais que leur qualité est souvent sujette à discussion ;
- que la répétition des études n'est requise que lorsque la pertinence des résultats n'est pas claire ou lorsque les résultats conduisent à une suspicion de génotoxicité (ex : résultats indiquant une génotoxicité pour des constituants d'une plante ou pour une classe de constituants présents dans l'espèce végétale) ;
- que des résultats indiquant l'absence de génotoxicité peuvent être extrapolés d'une préparation à une autre sans qu'il ne soit nécessaire de réaliser des tests supplémentaires à condition que les différences entre les préparations soient documentées et qu'il soit explicitement justifié en quoi ces différences sont considérées comme n'ayant pas d'impact sur le potentiel génotoxique.

En cas d'insuffisance de données de génotoxicité de qualité ou en raison de suspicion (une préparation génotoxique ou un constituant d'une plante appartenant à une classe chimique spécifique) ou encore de résultats non pertinents, cette ligne directrice préconise de commencer par le test d'Ames (5 souches avec et sans activation métabolique), puis par d'autres tests *in vitro*, enfin de poursuivre par des investigations *in vivo* en cas de réponse positive dans les tests *in vitro*. Dans certains cas, la génotoxicité peut être attribuée à un composé (exemple : quercétine) avec un profil de sécurité bien établi. Si la génotoxicité ne peut pas être attribuée à un composé chimique clairement identifié, des tests additionnels *in vitro* (e.g. test MLA) et si nécessaire, des études *in vivo* sont requises.

La ligne directrice EMEA/HMPC/67644/2009²² (« Guideline on selection of test materials for genotoxicity testing for traditional herbal medicinal products / herbal medicinal products ») indique:

²¹ EMEA/HMPC/32116/2005, European Medicine Agency Committee in Herbal Medicinal Products (HMPC); Guideline of non clinical documentation for herbal medicinal products in applications for marketing authorisation (bibliographical and mixed applications) and in applications for simplified registration. London, 7 september 2006

²² EMEA/HMPC/67644/2009, European Medicine Agency Committee in Herbal Medicinal Products (HMPC); Guideline on selection of test of the test materials for genotoxicity testing for traditional herbal medicinal products / herbal medicinal products. London, 12 november 2009.

- que lorsque les données de génotoxicité sont inadéquates ou absentes, il n'est pas possible d'accepter l'inclusion de la préparation/substances à base de plantes dans la liste communautaire ;
- une stratégie pour réduire le nombre de « test materials » et pour établir une gamme représentative des préparations à tester plutôt que d'exiger que chaque fabricant réalise ses propres tests sur ses préparations spécifiques ;
- une « bracketing / matrixing approach » permettant l'établissement d'une gamme standard de « test materials » représentative des préparations communes. Les résultats de génotoxicité sur les préparations/substances individuelles peuvent être utilisés pour des combinaisons de substances/préparations.

Le but est d'inciter les groupes industriels à considérer les travaux collaboratifs. La même approche peut être appliquée aux ingrédients qui appartiennent aux produits médicaux à base de plantes d'usage bien établi. Le « Bracketing concept » permet de ne tester que les échantillons extrêmes (sur certains facteurs) en génotoxicité. Des preuves (données chromatographiques) doivent être produites pour démontrer que les échantillons évalués présentent le profil phytochimique de toutes les préparations s'y référant. Il est donc conseillé de tester les échantillons issus des conditions extrêmes d'extraction/préparation, et de tester, dans certains cas, une situation intermédiaire dans le processus de préparation.

La ligne directrice EMEA/HMPC/107079/2007²³ intitulée “Guideline on the assessment of genotoxicity of herbal substances / preparations” décrit un cadre général et des approches pratiques pour estimer ou tester le potentiel génotoxique d'une substance/préparation à base de plantes et les modalités d'interprétation des résultats. Elle précise que les « Herbal Medicinal Products (HMPs)» présentent un certain nombre de spécificités comparativement à d'autres classes de médicaments. Les HMPs peuvent provenir de plantes auxquelles l'exposition est habituelle (régime alimentaire) : la contribution de l'exposition « médicaments » doit alors être considérée. Les HMPs sont des mixtures complexes de substances actives avec des constituants en quantité parfois très variable : la composition peut varier pour de multiples raisons (temps de récolte, origine géographique, mode de préparation). La composition complète est difficile à établir (nombreux constituants inconnus = dangers cachés).

Cependant, les HMPs présentent également quelques similitudes avec les produits de synthèse :

- même législation : Directive 2001/83/EC du parlement européen ;
- de nombreux HMPs sont utilisés depuis longtemps par une proportion calculable de la population ;
- l'expérience clinique peut souligner leur relative innocuité, au moins pour les effets toxiques les plus apparents, mais les déclarations demeurent occasionnelles.

Les HMPs génotoxiques étant des substances naturelles, la question de l'importance de l'exposition par utilisation de médicaments à base de plantes au regard de l'exposition naturelle doit toujours se poser. De même, il convient de poser les questions suivantes : Y a-t-il un niveau d'exposition acceptable ? Existe-t-il des procédures scientifiquement valides pour estimer une exposition acceptable ? Existe-t-il des circonstances pour lesquelles les méthodes classiques d'évaluation de la génotoxicité ne sont pas adaptées aux préparations /substances à base de plantes ?

²³ EMEA/HMPC/107079/2007, European Medicine Agency Committee in Herbal Medicinal Products (HMPC) ; Guideline on the assessment of genotoxicity of herbal substances / preparations. London, 21 May 2008.

Cette ligne directrice précise qu'il convient d'adapter la procédure de tests de génotoxicité des médicaments de synthèse car les HMPs sont souvent d'usage bien établi ou en utilisation traditionnelle. La part de l'exposition en tant que médicament n'est pas toujours importante. Les HMPs sont souvent indiqués dans des pathologies mineures pour de courtes durées.

La ligne directrice précise aussi qu'il est important de noter que la pharmacovigilance est incapable de détecter de la génotoxicité. Ces données (et celles issues de l'utilisation de longue date) ne peuvent pas servir de preuve d'absence de génotoxicité.

La ligne directrice définit une stratégie de tests pour qualifier le potentiel génotoxique des HMPs. Cette stratégie préconise de procéder initialement à un test d'Ames. En cas de réponse négative, aucun test complémentaire n'est requis. En cas de réponse équivoque, il est recommandé de recourir à une réflexion sur le « poids de la preuve » (« weight of evidence»). Lorsque ces éléments viennent en appui d'une absence de préoccupation génotoxique, aucun test complémentaire n'est requis. En revanche, s'il n'y a pas d'élément supportant un résultat négatif au test d'Ames, il est alors recommandé de s'interroger sur l'existence de composés génotoxiques connus dans la préparation à base de plantes. S'il s'avère qu'il existe des produits connus pour leur positivité dans le test d'Ames, les connaissances sur leur cancérogénicité, et/ou sur les scénarii d'exposition de l'Homme permettent de définir le risque pour la santé humaine. S'il s'avère que la positivité dans le test d'Ames ne peut pas être attribuée à un composé connu, il est alors recommandé de réaliser un test du lymphome de souris MLA. Si les résultats sur ce test sont négatifs, aucun test complémentaire n'est requis. Si les résultats ne sont pas négatifs, il est recommandé de procéder à un test de génotoxicité *in vivo*. En présence de résultats négatifs, il n'est pas nécessaire de faire appel à d'autres tests. Si les résultats ne sont pas négatifs, il convient alors de procéder à l'évaluation des risques.

Dans les préconisations importantes, il est noté que :

- le rapport d'évaluation devra présenter l'intégralité des résultats du test d'Ames en cas de positivité ;
- la positivité du test du lymphome de souris MLA devra être considérée avec attention si elle n'est observée qu'aux concentrations fortement cytotoxiques ;
- la suspicion d'un effet clastogène peut conduire à proposer un test du micronoyau *in vitro* ;
- lorsqu'un constituant génotoxique bien identifié et quantifié est responsable de l'activité génotoxique, s'il y a une estimation du risque internationalement bien acceptée pour ce génotoxique bien connu (ex : quercétine), cette estimation du risque peut être utilisée ; Il n'existe cependant pas de conduites prédéfinies pour estimer le risque consécutif à une génotoxicité provenant d'une substance non identifiée dans une préparation à base de plantes.
- pour les substances génotoxiques à seuil, des niveaux d'exposition sans risque appréciable de génotoxicité peuvent être établis selon la procédure employée pour les No Observed Effect Level (NOEL - cas des aneugènes, des inhibiteurs protéiques (Topoisomérase II), des mécanismes d'action induisant des dépassements des systèmes de défense cellulaire) ;
- si les plantes sont également consommées en tant qu'aliment, les quantités consommées varient avec les habitudes alimentaires. Une exposition comparée des produits consommés en tant qu'aliment et en tant que médicament doit être considérée.

- Il faut garder à l'esprit les variations inter-lots des préparations à base de plantes, mais il n'est pas requis de test additionnel sauf s'il existe une source de préoccupation vis-à-vis de la génotoxicité.

3.2.1.2.5 Exigences préconisées dans le cadre d'une demande d'AMM d'un médicament vétérinaire à base de plantes

La présentation détaillée des exigences pour le médicament humain à base de plantes a été retenue comme cadre par le groupe de travail pour définir des exigences d'information sur la toxicité des médicaments vétérinaires à base de plantes.

En dehors des considérations relatives à la mutagénicité, il apparaît que l'essentiel des informations sur la toxicité peut être obtenu à partir des informations qui sont liées à son usage ancien. Ainsi, de manière symétrique, la documentation de la toxicologie de médicaments vétérinaires à base de plantes peut faire appel à des données bibliographiques issues de la littérature scientifique (sous réserve de la qualité de ces dernières) incluant les handbooks, les monographies spécifiques à la phytothérapie et à la médecine vétérinaire traditionnelle à base de plantes, ainsi que les bases de données électroniques. Compte tenu de la quantité et de la qualité des informations disponibles, de nombreuses études telles que les études de toxicité à administrations unique et répétées, les études de reprotoxicité, et les études de cancérogenèse peuvent ne pas être requises.

Une évaluation/expertise doit tenir compte des données bibliographiques de toxicité relatives aux préparations, aux différentes parties de la plante ainsi que des données portant sur des espèces végétales du même genre ou de la même famille.

Seules les analyses des données de la littérature qui démontrent une innocuité acceptable peuvent satisfaire aux exigences d'information en matière de toxicité. Des études de reprotoxicité ne sont pas requises sauf s'il existe des effets pendant la gestation ou si le médicament est susceptible d'être administré pendant la gestation ou l'allaitement. En l'absence de données, une phrase de précaution concernant gestation et allaitement doit figurer dans le RCP.

En l'absence de suspicion de cancérogénicité, les études de cancérogenèse ne sont pas requises, à moins:

- qu'une administration chronique soit envisagée ou
- que l'absence de mutagénicité ne soit pas démontrée ou
- qu'une analogie structurale entre un des composants et un cancérogène soit connue.

Une suspicion d'effet cancérogène doit entraîner une analyse rigoureuse du ou des mécanismes d'action et l'identification des mécanismes d'action épigénétiques s'il y a lieu. Une prise en compte des informations disponibles issues des études non cliniques et cliniques ainsi que des données post-marketing doit permettre d'établir un avis sur le risque de cancérogenèse pour les animaux traités et pour les utilisateurs dans les conditions de traitement envisagées.

En ce qui concerne la définition de la génotoxicité de médicaments vétérinaires à base de plantes, il apparaît indispensable de disposer des moyens nécessaires à l'évaluation du potentiel génotoxique des médicaments vétérinaires à base de plantes. En effet, l'absence d'études de génotoxicité peut poser des problèmes de sécurité, notamment pour les utilisateurs, car ni la pharmacovigilance, ni l'expérience issue de l'utilisation de longue date ne peuvent servir de preuve d'absence de génotoxicité. Par ailleurs, les mutations de l'ADN sont susceptibles d'entraîner des effets sur la santé extrêmement sévères, notamment des cancers, selon un mode stochastique et non pas déterministe.

Ainsi, ce n'est pas l'effet qui diminue avec la dose, mais seulement la probabilité qu'un effet survienne.

Les tests de génotoxicité auxquels il est fait appel pour documenter le potentiel mutagène d'une préparation font tous l'objet de lignes directrices OCDE dédiées, et il est rare de retrouver dans la bibliographie des études répondant à l'ensemble des critères de ces lignes directrices. Dès lors, tout en tenant compte des données de la littérature, et dans l'esprit des préconisations de la ligne directrice EMEA/HMPC/32116/2005 (décrite ci-dessus), nous recommandons que des études réglementaires spécifiques de génotoxicité soient réalisées, sous environnement « Bonnes Pratiques de Laboratoire » et conformément aux lignes directrices de toxicologie génétique correspondantes pour les médicaments vétérinaires à base de plantes.

S'agissant de la définition des échantillons à tester pour l'évaluation de la mutagénicité de préparations à base de plantes, nous considérons également que les recommandations de la ligne directrice EMEA/HMPC/67644/2009 peuvent être suivies pour réduire le nombre d'échantillons à tester représentatifs de l'ensemble des préparations à base de plantes correspondant à un même profil phytochimique.

En ce qui concerne les stratégies d'évaluation de la génotoxicité des médicaments vétérinaires à base de plantes, le groupe de travail considère, en accord avec la ligne directrice EMEA/HMPC/107079/2007, que :

- la contribution de l'exposition « médicament » doit être considérée par rapport aux expositions humaine (manipulateur) et animale habituelles ;
- le premier test à effectuer est le test de mutation reverse sur bactéries (test d'Ames) selon les recommandations de la ligne directrice OECD 471. Aucun test supplémentaire ne semble requis en cas de réponse négative. Ce test pourra être réalisé sur différents extraits de la même plante avec des véhicules de polarité variable s'il est démontré que les profils phytochimiques diffèrent.

En cas de réponse positive au test d'Ames, le groupe de travail considère qu'il convient de s'interroger sur la présence de molécules connues pour être positives dans le test d'Ames et dépourvues de mutagénicité et de cancérogénicité (ex : quercitine, divers flavonoïdes, kaempférol). Si des essais complémentaires de tests d'Ames permettent de démontrer que la positivité est imputable à ces molécules, aucun autre test n'est requis.

Si la positivité n'est pas attribuable à une molécule connue pour son innocuité en matière de cancérogenèse, un deuxième test *in vitro* doit être mis en œuvre. A la différence de la ligne directrice EMEA/HMPC/107079/2007, le groupe de travail préconise en complément du test d'Ames le test du micronoyau *in vitro* selon la ligne directrice OCDE 487 en appliquant, si possible, pour une plante donnée, les conditions expérimentales (choix du véhicule, type d'extrait) ayant entraîné des résultats positifs dans le test d'Ames.

Si le test du micronoyau est négatif, d'autres tests ne sont pas requis. Une évaluation/expertise des données de ces deux tests, des données de la littérature, des données *in silico* (type QSAR) s'il y a lieu, doit permettre de définir un risque (acceptable ou non). La prise en compte du seuil de préoccupation toxicologique pour les impuretés génotoxiques (TTC : Threshold of Toxicology Concern for genotoxic impurities)²⁴ en cas de présence d'une ou de plusieurs substances potentiellement génotoxiques *in vivo* peut permettre de définir l'acceptabilité du risque.

²⁴ EMEA/CHMP/QWP/251344/2006, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, GUIDELINE ON THE LIMITS OF GENOTOXIC IMPURITIES, London, 28 June 2006

En cas de réponse positive au test du micronoyau *in vitro*, une identification/explication des mécanismes d'action à l'origine de ces mutations géniques et/ou chromosomiques doit être fournie. S'il s'agit de mécanismes d'action génotoxique à seuil, cela doit être pris en compte dans l'acceptabilité du risque. Une étude *in vivo* doit néanmoins être envisagée pour infirmer ou confirmer la génotoxicité observée *in vitro*. S'il est formellement démontré que le produit n'est pas génotoxique *in vivo* par une conjonction de tests sur au moins deux organes, aucun test supplémentaire n'est requis. Si une positivité est observée *in vivo*, une acceptabilité ou non acceptabilité du risque lié à une exposition doit être établie au regard des niveaux d'exposition (supérieurs ou inférieurs à la TTC) et des mécanismes d'action génotoxique.

Toute forme de support bibliographique est éligible à l'analyse des exigences de toxicité par administration unique et/ou répétées, de reprotoxicité et de cancérogénèse. Les données relatives à la mutagénicité doivent être issues d'études sous Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et en conformité avec les lignes directrices OCDE relatives à la toxicologie génétique. En l'absence de donnée, ces études devront être conduites.

Les substances végétales pour lesquelles une monographie a déjà été établie en médecine humaine sont susceptibles de satisfaire ces exigences.

En dehors de la documentation de la mutagénicité, il apparaît également nécessaire :

- d'envisager les possibilités d'interactions si le médicament à base de plantes doit être utilisé en même temps que d'autres médicaments et/ou d'autres substances ;
- d'expliquer pourquoi il est possible d'utiliser telles ou telles données bibliographiques notamment lorsque ces données font appel à une préparation végétale autre que celle destinée à être commercialisée ;
- qu'une étude de tolérance sur l'espèce de destination soit réalisée en l'absence de données bibliographiques dans cette espèce.

3.2.1.3 Sécurité pour l'utilisateur

Base réglementaire : EMA/CVMP/543/03-rev.1 et EMA/CVMP/SWP/92311/2014

Le principe de l'évaluation repose sur une démarche en plusieurs étapes :

- analyse du danger (propriétés toxiques du produit)
- analyse de l'exposition qui doit définir les personnes exposées ainsi que les circonstances d'exposition
- caractérisation du risque pour les personnes et situations identifiées à l'étape 2
- proposition de mesures de gestion et de communication de ce risque.

3.2.1.3.1 Analyse du danger

Les données de toxicité de la substance active présentes dans le dossier peuvent être issues d'études toxicologiques conduites selon les normes en vigueur (telles que les normes OCDE, EPA) ou issues de la littérature scientifique. Ces données doivent permettre d'évaluer la toxicité aiguë et la toxicité après administrations répétées, mais aussi permettre d'évaluer les effets sur la reproduction (y compris la fertilité), les potentiels effets génotoxique/mutagène et cancérigènes. Le cas échéant, selon les usages revendiqués et selon le profil toxicologique des composants du produit, des études spécifiques sur la toxicité par inhalation, sur la sensibilisation, l'irritation oculaire et cutanée, l'immunotoxicité ou la neurotoxicité peuvent être requises.

Dans la mesure du possible et selon le type de toxicité pris en compte, une relation dose-réponse doit être disponible afin de déterminer une dose sans effet (NOAEL), ou, si cela n'est pas possible, la plus faible dose à laquelle on observe des effets (LOAEL).

Les effets locaux et systémiques doivent également être pris en compte.

Les effets systémiques sont généralement évalués uniquement pour la (les) substance(s) active(s). Cependant, lorsqu'il existe des possibilités d'effets systémiques dus à des excipients, il peut être nécessaire d'évaluer la toxicité de ces excipients ou de la formulation finale.

Le produit dans sa forme commerciale (formulation finale du médicament vétérinaire) doit, dans la mesure du possible, être utilisé pour les études destinées à déterminer les effets locaux. Des données bibliographiques utilisant le médicament vétérinaire peuvent être acceptables. Leur avantage est de réduire le recours à l'expérimentation animale. De la même façon, dans le cadre de la démarche 3R²⁵, si un produit est classé irritant pour la peau, il sera également considéré comme irritant pour les yeux, sans étude supplémentaire.

3.2.1.3.2 Analyse de l'exposition

L'exposition correspond à l'entrée en contact de l'utilisateur avec le produit.

L'exposition des utilisateurs peut se produire lors de contact cutané, oculaire, par inhalation ou par ingestion. Cette étape doit définir les situations, voies et personnes à risque.

Classiquement, l'exposition peut survenir à trois périodes différentes de l'utilisation du produit vétérinaire :

- avant l'application/administration (stockage, mélange, préparation)
- lors de l'application/administration (application, contention de l'animal)

²⁵ Démarche 3R : un des grands principes dans le cadre d'utilisation d'animaux à des fins scientifiques : Reduce (Réduire) le nombre d'animaux à des fins scientifiques / Refine (Raffiner) la méthodologie utilisée, ce qui implique la notion de points limites (critères d'interruption, ou "end-points") / Replace (Remplacer) les modèles animaux).

- après l'application/administration (nettoyage du matériel, élimination des déchets, manipulation des animaux, caresses)

L'analyse de l'exposition doit tenir compte de la forme pharmaceutique du produit, de la présentation du produit (par exemple nombre de comprimés dans un blister ou un flacon), de la méthode d'utilisation (incluant la voie et le dispositif d'administration tels que des seringues ou pipettes pour l'administration d'une solution orale par exemple).

L'analyse de l'exposition doit permettre de répondre aux questions suivantes :

Qui ? (type d'utilisateur)

Par exemple, le vétérinaire, l'auxiliaire vétérinaire, l'éleveur, le propriétaire d'un animal de compagnie

Comment ? (voie d'exposition)

La voie d'exposition dépend essentiellement de la forme pharmaceutique envisagée. Les voies majoritaires d'exposition sont cutanée, respiratoire, oculaire et parentérale (lors d'auto-injections accidentelles).

La voie orale n'est généralement pas prise en compte pour une utilisation normale avec des mesures d'hygiène appropriées. Toutefois, quand cela est pertinent, le cas d'une ingestion accidentelle par un enfant est évalué pour les formes pharmaceutiques orales (comprimé/solution buvable/sirop pour animaux de compagnie au sein d'un foyer, par exemple) mais aussi dans le cas des enfants qui caressent un animal de compagnie après application cutanée d'un produit (contact main-bouche).

Quoi ? (type de produit/emballage auquel l'utilisateur est exposé)

Il convient d'analyser les différents éléments du médicament vétérinaire auxquels les utilisateurs sont potentiellement exposés : produit dans son ensemble, produit après dilution (reconstitution extemporanée) etc.

Quand ? si (probabilité de l'exposition)

Selon le type d'application et d'expositions envisagées, la probabilité peut varier considérablement. Un accident d'auto-injection reste rare, alors que le contact cutané pour un utilisateur avec une solution employée localement est répété et probable. Une attention doit être portée à l'estimation de la fréquence d'exposition. Toute donnée disponible et pertinente sur ce point pourra être proposée en appui de l'analyse de risque.

Combien ? A quelle fréquence ? Durée et intensité de l'exposition ?

La dose, durée et fréquence d'exposition dépendent de l'utilisation revendiquée, des données disponibles sur d'éventuels produits comparables, de la zone géographique et de la saison (par exemple pour un produit antiparasitaire externe). Le relargage des substances pertinentes est évalué à partir des données sur la formulation (y compris le format, la taille des particules de spray). Pour définir une dose systémique, il faudra prendre en compte des données de pharmacocinétique (absorption et biodisponibilité orale et/ou cutanée notamment). A défaut de données mesurées *in vivo*, des données historiques ou publiées peuvent être proposées. Des modèles sont également pertinents. L'ensemble de ces éléments doit permettre de définir une situation « pire-cas » réaliste.

En cas d'applications multiples (plusieurs voies d'administration ou plusieurs animaux traités en même temps et dans un même lieu) ou en cas d'application étendue à l'environnement immédiat des animaux (litière, locaux), l'analyse devra prendre en compte ces sources multiples.

3.2.1.3.3 Caractérisation du risque

La caractérisation du risque peut être quantitative ou qualitative.

- Caractérisation qualitative du risque : c'est le cas notamment lorsqu'aucune valeur seuil de toxicité ne peut être proposée (irritation, sensibilisation, hypersensibilité). Il convient d'estimer, autant que possible, la probabilité de survenue de l'effet dans le contexte de l'exposition prévisible, ainsi que la sévérité de l'effet observé.
- Caractérisation quantitative du risque : il s'agit de comparer les valeurs d'exposition prévisibles de l'utilisateur avec les valeurs toxicologiques de référence comme la dose sans effet adverse observé. Le rapport entre les deux permet de définir une marge de sécurité qui doit également prendre en compte la variabilité prévisible intra et inter spécifiques, la nature et la sévérité de l'effet, le type d'utilisateur concerné, la relation dose-réponse, les différences d'exposition, la validité des données utilisées. Si la marge de sécurité est considérée comme acceptable au regard des paramètres étudiés, le risque est jugé acceptable ; dans le cas contraire il faudra proposer des mesures de gestion du risque et de communication autour de ce risque.
- Dans certains cas, si aucune mesure de gestion ne peut rendre le risque acceptable, l'octroi de la mise sur le marché du produit vétérinaire peut être refusé.

3.2.1.3.4 Gestion du risque

A l'issue de l'évaluation du risque pour l'utilisateur, lorsque des mesures de gestion sont nécessaires, elles peuvent reposer sur les propositions suivantes :

- restriction de distribution (classement au titre des substances vénéneuses – médicament disponible uniquement sur prescription)
- mesures d'exclusion de groupes à risque (femmes enceintes, personnes allergiques)
- modification de la forme galénique
- adaptation du contenant (par exemple utilisation de bouchon de sécurité enfant)
- restriction d'emploi (usage extérieur uniquement)

- modification de la formulation (forme diluée vs concentrée)
- diminution de la quantité disponible pour l'utilisateur (conditionnement)
- modification de l'étiquetage
- mesures *ad hoc* pour la protection des utilisateurs, y compris le port de vêtements de protection appropriés (gants, masque) à chaque produit, chaque utilisateur, chaque situation. Renforcement de la sécurisation des emballages.

Les différentes mesures de gestion doivent être applicables et raisonnables pour chaque type d'utilisateur considéré.

3.2.1.3.5 Communication sur le risque

Les avertissements, précautions et mesures proposées pour la sécurisation de l'utilisation du médicament doivent être communiquées par l'intermédiaire du RCP et des notices. Les utilisateurs doivent disposer des informations suivantes :

- nature du risque
- type d'exposition à éviter pour amener le risque à un niveau acceptable
- nature de l'exposition à risque
- mesures proposées pour réduire/éviter l'exposition
- mesures proposées en cas d'exposition (si nécessaire)

Les informations doivent être claires, compréhensibles et applicables. Lorsque les avertissements sont importants, ils doivent être portés sur l'emballage extérieur avec renvoi à la notice. Les mesures de gestion du risque pour les enfants doivent clairement apparaître.

En résumé, s'agissant de l'évaluation de la sécurité pour l'utilisateur, le principe de l'évaluation du risque pour l'utilisateur repose sur une démarche en trois étapes : la caractérisation du danger (données de toxicité), l'évaluation de l'exposition (personnes et circonstances, avant, pendant et après l'administration) et la caractérisation du risque qui en découle. Selon le type de toxicité pris en compte, une relation dose-réponse est à rechercher afin de déterminer une dose sans effet, ou, si cela n'est pas possible, la plus faible dose à laquelle des effets sont observés. L'analyse de l'exposition permettra de répondre aux 5 questions « Qui ? Comment ? Quoi ? Quand ? Combien et à quelle fréquence ? » et inclura l'évaluation des notions de toxicité locale et de risques associés. La caractérisation du risque est qualitative et/ou quantitative. Si nécessaire, il sera proposé des mesures de gestion afin de rendre le risque acceptable. Ces mesures de gestion seront accompagnées de mesures de communication sur ce risque.

3.2.1.4 Evaluation du risque pour l'environnement (Ecotoxicité)

Le demandeur doit se référer aux lignes directrices VICH 6 (phase I) et 38 ainsi qu'au guide technique en support de ces lignes directrices (VICH guidelines 6 et 38 EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-corr).

Du fait du type de produit considéré (substance naturelle dont l'usage ne modifiera pas la concentration ou la distribution de cette substance dans l'environnement), l'évaluation du risque pour l'environnement se limitera généralement à une évaluation de phase I (voir arbre décisionnel de la LD VICH GL6).

Cependant, pour certaines plantes, par exemple des plantes avec des propriétés de perturbateurs endocriniens, une analyse au cas par cas devra être réalisée.

En application de cette ligne directrice, la majorité des produits utilisés en phytothérapie ne nécessitera pas d'étude spécifique.

3.2.2 Documentation sur les résidus

L'étude de la déplétion des résidus a pour objet de déterminer dans quelles conditions et dans quelle mesure les résidus présents dans les tissus comestibles ou bien dans les œufs, le lait et le miel provenant d'animaux traités peuvent persister dans les denrées alimentaires produites à partir de ces animaux. En outre, les études devront permettre de déterminer un temps d'attente.

Le statut LMR des différents composants inclus dans la (les) drogue(s) végétale(s) et/ou la préparation à base de drogue(s) végétale(s) destiné aux animaux producteurs de denrées doit être conforme au règlement 470/2009. C'est-à-dire que les différentes substances doivent être inscrites soit sur la liste « out of scope », soit dans le tableau 1 pour l'usage revendiqué du médicament (espèce, voie d'administration,).

Il y a lieu de fournir un résumé des données renvoyant aux études pharmacocinétiques en précisant l'espèce étudiée, soumises dans la partie IV du dossier relative aux données cliniques. La documentation de l'Absorption, la Distribution, le Métabolisme et l'Excrétion de la substance active est possible en s'appuyant sur le rapport public LMR (EPMAR), les monographies existantes et les publications scientifiques. Ceci est possible dans le cas des substances végétales à condition que ces monographies ou publications scientifiques mentionnent l'identification précise de la (les) drogue(s) végétale(s) et/ou la préparation à base de drogue(s) végétale(s) à laquelle elles ont trait. A cet effet, la monographie ou la publication comportent le nom scientifique de la plante utilisée pour l'étude (genre, espèce, variété et auteur), et le chimiotype (le cas échéant), la(les) partie(s) de plantes étudiées, le type de préparation à base de plante(s) (type d'extrait, huiles essentielles,), le rapport de la drogue végétale par rapport à la préparation à base de drogue végétale, le (s) solvant (s) d'extraction, la composition de la drogue ou de la préparation étudiées. Lorsque ces informations ne sont pas strictement identiques à

celles indiquées dans la deuxième partie du dossier relative à la qualité, l'utilisation des données peut être possible à condition d'être justifiée.

S'il a été démontré que l'absorption systémique de la substance active suite à l'administration/application de la (les) drogue(s) végétale(s) et/ou la préparation à base de drogue(s) végétale(s) est négligeable, des études complémentaires de résidus ne sont pas exigées.

3.2.2.1 Etude de déplétion des résidus

Cette étude qui consiste à mesurer la vitesse de déplétion des résidus chez l'animal de destination après la dernière administration du médicament, a pour objet de déterminer le temps d'attente.

La teneur en résidus doit être déterminée à un nombre suffisant de points dans le temps après la dernière administration de la (les) drogue(s) végétale(s) et/ou la préparation à base de drogue(s) végétale(s) à l'animal soumis à l'essai, en appliquant des méthodes analytiques validées.

Il est possible de faire référence au rapport public LMR (EPMAR) pour la documentation de la déplétion des résidus ou de s'appuyer sur les monographies existantes et les publications scientifiques mais uniquement si la (les) drogue(s) végétale(s) et/ou la préparation à base de drogue(s) végétale(s) testée est bien celle de l'AMM.

Si plusieurs substances actives sont présentes dans un même médicament, la détermination du temps d'attente est basée sur la substance limitante; la substance limitante pouvant se définir comme la substance contraignante c'est à dire qui génère le temps d'attente le plus long et donc qui persiste le plus longtemps au-dessus des LMR. L'étude de déplétion est toujours réalisée avec la formulation finale du médicament. Les différentes substances pharmacologiquement actives doivent être dosées séparément de façon à comparer les concentrations résiduelles à leurs LMR.

Il y a lieu de décrire en détail la ou les méthodes d'analyse utilisées dans le cadre de la ou les études de déplétion des résidus ainsi que la procédure de validation.

Il est possible de faire référence au rapport public LMR (EPMAR) pour la documentation de la méthode analytique s'il s'agit de la même méthode.

3.2.2.2 Temps d'attente

Les temps d'attente sont déterminés selon les différentes lignes directrices en vigueur. Des temps d'attente sont déterminés pour les médicaments vétérinaires à base de plantes. Un temps d'attente est toujours défini même s'il est de « zéro jour ».

Le groupe de travail recommande que la proposition de règlement relatif aux médicaments vétérinaires puisse déterminer les conditions permettant de définir des délais d'attente forfaitaires nuls pour les substances disposant d'une LMR non requise.

3.3 Données cliniques (Efficacité)

Dans le cadre d'une demande d'AMM pour un médicament vétérinaire à base de plantes justifiant d'un usage bien établi, les données cliniques peuvent être décrites à partir de données bibliographiques à savoir les monographies existantes et les publications scientifiques. L'attention du demandeur est attirée sur le fait que ces monographies ou publications scientifiques comportent l'identification précise de la (les) drogue(s) végétale(s) et/ou la préparation à base de drogue(s) végétale(s) à laquelle elles ont trait. A cet effet, la monographie ou la publication comportent le nom scientifique de la plante utilisée pour l'étude (genre, espèce, variété et auteur), et le chimiotype (le cas échéant), la(les) partie(s) de plantes étudiées, le type de préparation à base de plante(s) (type d'extrait, huiles essentielles, ...), le rapport de la drogue végétale par rapport à la préparation à base de drogue végétale, le (s) solvant (s) d'extraction, la composition de la drogue ou de la préparation étudiées. Lorsque ces informations ne seront pas strictement identiques à celles indiquées dans la deuxième partie du dossier relative à la qualité, l'utilisation des données peut être possible à condition d'être justifiée (ex : mode d'action d'un constituant majoritaire de la drogue).

3.3.1 Etudes pré-cliniques

3.3.1.1 Pharmacologie

3.3.1.1.1 *Pharmacodynamie*

Les effets pharmacodynamiques de la (les) drogue(s) végétale(s) et/ou la préparation à base de drogue(s) végétale(s) connus sont décrits, en précisant l'espèce étudiée.

Le mécanisme d'action, s'il a été identifié dans quelque modèle que ce soit et les effets pharmacologiques qui sont à la base des applications pratiques préconisées sont décrits en s'appuyant sur les connaissances bibliographiques disponibles sur la(les) drogue(s) végétale(s). Les travaux cités pourront porter sur l'homme ou des modèles cellulaires de différentes espèces ainsi que sur des animaux de laboratoire ou des espèces animales quelles qu'elles soient. Il faut souligner que les données chez l'espèce de destination ne sont pas formellement requises et des extrapolations inter-espèces sont à envisager.

3.3.1.1.2 *Développement d'une résistance*

Le cas échéant, lorsqu'elles sont disponibles, des données pertinentes sur le plan clinique en ce qui concerne l'apparition éventuelle d'organismes résistants sont fournies pour la (les) drogue(s) végétale(s) et/ou la préparation à base de drogue(s) végétale(s).

3.3.1.1.3 *Pharmacocinétique*

Les données pharmacocinétiques disponibles dans la bibliographie, à partir d'études réalisées suite à l'administration de la formulation finale du médicament chez l'homme, des animaux de laboratoire ou des espèces animales quelles qu'elles soient sont décrites. Ces données chez l'espèce de destination ne sont pas formellement requises mais sont souhaitables.

3.3.1.2 Tolérance chez l'animal de destination

Il convient d'étudier la tolérance locale et systémique de la (les) drogue(s) végétale(s) et/ou la préparation à base de drogue(s) végétale(s) chez l'animal de destination.

Dans le cas des substances végétales, il n'y a pas d'allègement envisagé de la documentation de la tolérance.

Un état des lieux des données connues et disponibles en pharmacocinétique et en pharmacodynamie ainsi que de la tolérance dans l'espèce de destination peut être réalisé pour la constitution du dossier accompagné d'une synthèse.

3.3.2 Etudes cliniques

La démonstration d'efficacité des médicaments vétérinaires chimiques est toujours supportée par des essais cliniques contrôlés tels que définis dans l'annexe I de la directive 2009/9/CE. Pour les médicaments à base de plantes, l'absence d'études cliniques contrôlées sera possible à condition que soit démontré l'usage bien établi (c'est à dire reconnu depuis au moins 10 ans dans la Communauté européenne) des substances végétales ou préparations à base de plantes qu'ils contiennent.

Pour juger de la situation en matière de phytothérapie vétérinaire, le groupe de travail a conduit une recherche bibliographique sur le traitement des mammites bovines. Le résultat de cette étude, décrit dans les paragraphes suivants, sert de support à ce rapport pour proposer des recommandations pertinentes.

3.3.2.1 Recherche bibliographique sur le traitement des mammites bovines.

3.3.2.1.1 *Essais de laboratoire relatifs aux mammites*

Depuis quelques années, commencent à être publiés des travaux conduits *in vitro* démontrant des propriétés antibactériennes des plantes ou de leurs extraits à l'égard de pathogènes y compris multi résistants (Arshad et coll, 2008 ; Regassa et coll, 2012 ; Ananda Baskaran et coll., 2009 ; Min Dai et coll., 2012 ; Mubarack et coll., 2011 ; Jareerat Aiemsaard et coll., 2011)²⁶.

²⁶ ARSHAD N, ZITTERL-EGLSEER K, HASNAIN S, HESS M. Effect of Peganum harmala or its beta-carboline alkaloids on certain antibiotic resistant strains of bacteria and protozoa from poultry. *Phytother Res.* 2008;22(11):1533-8

REGASSA F, ARAYA M. In vitro antimicrobial activity of Combretum molle (Combretaceae) against Staphylococcus aureus and Streptococcus agalactiae isolated from crossbred dairy cows with clinical mastitis. *Trop Anim Health Prod.* 2012;44(6):1169-73

S. Ananda Baskaran ,* G. W. Kazmer ,* L. Hinckley ,† S. M. Andrew ,* and K. Venkitanarayanan Antibacterial effect of plant-derived antimicrobials on major bacterial mastitis pathogens in vitro, *J. Dairy Sci.*, 2009, 92 :1423–1429

Min Dai , Cheng Peng, Feng Wan ant Fu Peng, Antibacterial activity and mechanism of Pogestemon cablin against bacteria from milk of dairy cows suffering with mastitis, *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 2012, 11 (18) : 3289-3297

Mubarack M, Doss A., Dhanabalan R., and Venkataswamy R. Activity of some selected medicinal plant extracts against bovine mastitis pathogens, *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 2011, 10 (6) : 738-741

En matière de thérapeutique antibactérienne, les tests *in vitro* font principalement appel à la technique de l'aromatogramme, développée en imitant le principe de l'antibiogramme : mise en contact sur une gélose de colonies bactériennes avec des disques contenant des substances végétales aux propriétés antimicrobiennes. Cependant, il n'y a pas de concentration ou de diamètre critique reconnu pour caractériser les souches résistantes. Par conséquent, il convient de garder une vigilance réelle à l'égard de cet examen: en effet, aucune corrélation n'a été démontrée entre le résultat de cet examen et la valeur prédictive de la phytothérapie administrée chez l'animal (absence de seuil déterminé).

En matière de mammites, certains tests sont faits directement dans du lait stérilisé inoculé par une seule espèce bactérienne. Toutefois, une étude conduite par le GAB 56 a montré que les huiles essentielles n'avaient aucune activité antibactérienne dans le lait²⁷.

Un test a été effectué *in vivo* sur animal de laboratoire (souris) après injection intrapéritonéale d'une bactérie isolée de mammite clinique (*Staphylococcus aureus* ou *Escherichia coli*) pour provoquer une péritonite : les résultats sont encourageants avec 100% d'efficacité sur les infections staphylococciques, et une efficacité « dose dépendante » sur les infections colibacillaires (avec cependant des réactions locales à forte dose : le produit était administré par voie intramusculaire).

Ces résultats laissent augurer la possibilité d'alternative thérapeutique en bactériologie lorsque des études *in vivo* menées en plus grand nombre et avec des produits standardisés concluront positivement à l'efficacité.

3.3.2.1.2 Essais sur le terrain

Les rares études conduites *in vivo* en infectiologie et en productions animales ont concerné essentiellement les élevages de volailles (entérites nécrosantes à *Clostridium perfringens* i.e. Jimoh et coll, 2013 ; Peek et coll, 2013²⁸) et les bovins laitiers (gestion

Jareerat Aiensaard, Suneerat Aiumlamai, Chantana Aromdee, Suwimol Taweechaisupapong, Watcharee Khunkitti, The effect of lemongrass oil and its major components on clinical isolate mastitis pathogens and their mechanisms of action on *Staphylococcus aureus* DMST 4745, Research in Veterinary Science, 2011, 91 - e31–e37

²⁷ Fédération Régionale des Agriculteurs Biologiques de Bretagne, Traitement des mammites par l'aromathérapie, 2006, Fiche d'action n°4, Résultats élevage laitier 2005-2006 / Bretagne

²⁸ JIMOH AA, IBITOYE EB, DABAI YU, GARBA S. In vivo antimicrobial potentials of garlic against *Clostridium perfringens* and its promotant effects on performance of broiler chickens. Pak J Biol Sci. 2013;16(24):1978-84.

PEEK HW, HALKES SB, MES JJ, LANDMAN WJ. In vivo screening of four phytochemicals/extracts and a fungal immunomodulatory protein against an *Eimeria acervulina* infection in broilers. Vet Q. 2013;33(3):132-8.

des mammites principalement : Lefevre et coll., 2008 ; Chorfi et coll., 2013 ; Leperlier et coll., 2013²⁹).

Une revue de synthèse en aquaculture concernant les possibilités d'usage de la phytothérapie dans la lutte anti-bactérienne, anti-fongique ou anti-parasitaire confirme l'existence d'études publiées selon des méthodologies hétérogènes dont certaines démontrent l'efficacité de ce type de traitement (Valladao et coll., 2015³⁰).

Nous étudierons principalement les essais relatifs au traitement des mammites, avant d'aborder en conclusion des recommandations plus générales sur les essais cliniques.

Les publications relatives au traitement des mammites par les médicaments à base de plantes sont peu nombreuses, et elles concernent principalement les huiles essentielles³¹.

L'évaluation des médicaments intra mammaires fait l'objet d'instructions de l'EMA adoptées en mars 2000 et révisées en février 2003 (Guideline for the conduct of efficacy studies for intramammary products for use in cattle – EMEA/CVMP/344/99-FINAL-Rev.1). Cette ligne directrice est en cours de révision (EMEA/CVMP/EWP/141272/2011).

Ces recommandations sont relatives à la conduite des essais cliniques pour les spécialités intra mammaires, qu'elles contiennent des antibiotiques ou d'autres substances actives. Concernant les drogues végétales, une étude conduite par le GAB 56 a montré que les huiles essentielles n'avaient aucune activité antibactérienne dans le

29 Lefevre C., Kammerer M., Le Guenic M., et coll., Le traitement des mammites cliniques de la vache laitière par des huiles essentielles, 2008, Innovations agronomiques, 4, 79-83

Chorfi Y., Couture Y., Fournier A et coll., Comparaison des effets de deux traitements naturels anti-mammites sur la guérison clinique et bactériologique et sur le comptage des cellules somatiques dans les troupeaux biologiques du Québec, 2013, Rapport final Présenté au Programme Innovbio Programme d'appui à la mise en marché de produits biologiques volets 1 et 2 Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec, 63 pages

Leperlier I., Harlet M., Kluntz G. et coll., Traitement des mammites cliniques et subcliniques par des huiles essentielles en application cutanée, Bulletin des GTV, 2013, 68, 77-86

³⁰ Valladao G. M. R., Gallani S. U., Pilarski, F. Phytotherapy as an alternative for treating fish disease. J. vet. Pharmacol. Therap. 2015, 38, 417-428.

³¹ ADAGE 35, Retour sur 6 années d'expérimentation avec les huiles essentielles sur les bovins, Actes du colloque 24 mars 2014 Agrocampus Ouest Rennes, 2014, 42 pages

Chaduc L. et Labre P., Traitement de pathologies dominantes chez les ruminants par les huiles essentielles Essai "Aromavet", Alter Agri, 2002, 54, 23-25, <http://www.itab.asso.fr/downloads/AlterAgri/AA54.pdf>

Harlet M., Mammites de la vache laitière – Etude de l'efficacité d'un mélange d'huiles essentielles par application cutanée locale dans 34 élevages bretons, 2012, Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, 112 pages

Lefevre C., Traitement des mammites à partir d'huiles essentielles : Thymus saturoïdes et Rosmarinus officinalis (Juin 2009), Fiche n°20 du Réseau des producteurs Bio des Pays de la Loire

Masson H., Enquête sur le traitement des mammites cliniques en agriculture biologique en Bretagne, utilisation de l'aromathérapie, 2006, Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, 106 page

lait³². Par ailleurs, les huiles essentielles utilisées actuellement pour le traitement des infections mammaires sont plutôt appliquées par voie cutanée (à différents endroits du bovin)³³. En dehors des huiles essentielles, nous n'avons trouvé qu'un essai sur le traitement des mammites subcliniques à *Staphylococcus aureus* où l'extrait de Ginseng était administré par voie intramusculaire (Hu et coll., 2001³⁴).

Les recommandations ne peuvent donc être appliquées à la lettre puisque les médicaments à base de plantes sont plutôt administrés par voie générale pour une action locale dans la mamelle.

3.3.2.1.3 Bilan de l'analyse des mammites bovines

On peut retenir les principes suivants pour la conduite d'essais cliniques :

- Les études sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique ne semblent pas pertinentes : les huiles essentielles contiennent de nombreuses substances actives dont la quantification dans le plasma risque de s'avérer difficile et non prédictive d'une éventuelle efficacité ;
- Pour déterminer le protocole de traitement, trois doses différentes doivent être testées, avec un lot témoin négatif, ainsi que plusieurs durées de traitement pour identifier la stratégie optimale ; ces essais peuvent être conduits sur des infections expérimentales ou naturelles ; ces préconisations doivent pouvoir être retenues pour des substances à base de plantes ;
- La confirmation du protocole de traitement s'appuie sur des essais terrain sur des animaux infectés naturellement, avec éventuellement un lot témoin positif en remplacement du lot témoin négatif en raison de l'impact des mammites sur la santé et le bien-être des bovins ; dans la mesure du possible il faut des études multicentriques conduites en aveugle ; ces préconisations doivent pouvoir être retenues pour des médicaments à base de plantes ;
- Les mammites sont des infections bactériennes : l'efficacité antibactérienne du traitement doit être montrée pour chaque espèce de bactérie, ce qui nécessite des prélèvements avant et après traitement, correctement réalisés en vue d'analyses bactériologiques ; le traitement sera considéré comme efficace si les deux prélèvements après traitement ne contiennent plus la bactérie isolée avant traitement = il semble difficile de ne pas prendre en compte ce critère d'efficacité essentiel pour le traitement d'une mammite ; comme pour les autres

³² Fédération Régionale des Agriculteurs Biologiques de Bretagne, Traitement des mammites par l'aromathérapie, 2006, Fiche d'action n°4, Résultats élevage laitier 2005-2006 / Bretagne

³³ ADAGE 35, Soigner une mammite, Novembre 2013

³⁴ HU S., CONCHA C., JOHANNISSON, A., MEGLIA G. et WALLER K.P., Effect of Subcutaneous Injection of Ginseng on Cows with Subclinical *Staphylococcus aureus* Mastitis, 2001, J. Vet. Med. B 48, 519±528

médicaments, les études devront être confiées à des vétérinaires investigateurs (et ne pourront plus reposer sur les seules observations des éleveurs) ;

- La guérison clinique doit être appréciée et les comptages leucocytaires des animaux traités doivent être connus = ces deux points ne posent pas de problème particulier puisque ces données sont déjà présentes dans la totalité des expérimentations qui ont été conduites.

Ces recommandations s'appliquent aisément pour des spécialités contenant une ou plusieurs matières actives, et administrées selon un schéma thérapeutique standardisé.

Mais en aromathérapie, les recommandations les plus récentes sont d'appliquer plusieurs huiles essentielles successivement en fonction de l'évolution clinique³⁵. En outre chaque huile essentielle est choisie en fonction de ses propriétés pharmacodynamiques revendiquées ou alléguées (anti-inflammatoire, antalgique, anti-infectieuse, immunomodulatrice,), et l'association de plusieurs huiles essentielles est effectuée en recherchant une certaine complémentarité.

Dans ces conditions, il semble difficile de vouloir montrer une efficacité clinique pour chaque huile essentielle prise individuellement. Et si on montre une efficacité pour une association précise d'huiles essentielles, il sera difficile d'en garantir l'efficacité sur le terrain en raison du grand nombre de facteurs impliqués dans l'observance du traitement : ordre, dose et fréquence d'administration des différentes huiles.

Selon la réglementation, l'efficacité des médicaments homéopathiques n'a pas besoin d'être montrée pour autoriser un médicament, à condition que les principes actifs soient enregistrés. Dans le cas des médicaments à base de plantes, la démonstration de l'efficacité est corrélée aux risques identifiés, si les niveaux de bénéfices sont évalués comme très faibles, les niveaux de risque devront également l'être.

3.3.2.2 Conclusions et recommandations préconisées concernant les données cliniques d'un dossier d'AMM d'un médicament à base de plantes

La documentation d'un usage reconnu depuis au moins 10 ans dans la Communauté européenne pourra être suffisante pour justifier une indication.

Les données bibliographiques utilisables pour justifier de l'usage bien établi d'une substance végétale ou d'une préparation à base de plantes sont idéalement des articles publiés dans la littérature et dans une moindre mesure des ouvrages de référence en phytothérapie dès lors qu'ils disposent eux-mêmes de références bibliographiques publiées. Les thèses vétérinaires tout comme les recueils de cas cliniques peuvent être utilisés. Une discussion complète et une analyse critique sous forme de rapport d'expertise les accompagnent.

³⁵ ADAGE 35, Soigner une mammite, Novembre 2013

Etant donné que le bénéfice de ces médicaments ne sera pas toujours clairement établi (efficacité non parfaitement démontrée), il sera exigé que ces médicaments bénéficient d'une tolérance suffisante.

Ainsi, la condition primordiale pour obtenir une autorisation de mise sur le marché sera de s'assurer de l'innocuité pour l'animal destinataire, la personne qui administre et le consommateur de denrées animales.

Ensuite, pour revendiquer une ou des indication(s) précise(s), le laboratoire demandeur devra apporter des preuves d'efficacité. A ce titre, plusieurs niveaux de preuve peuvent être envisagés, conduisant chacun à des niveaux de précision différents dans les indications.

Le recueil des données bibliographiques sur l'exemple des mammites a montré la difficulté de compiler des informations et des données de sources variables. Le groupe de travail propose ainsi d'utiliser une méthode permettant d'évaluer pertinemment des données scientifiques publiées qui est présentée au chapitre 4 « Proposition de grilles de lecture de la bibliographie ». Pour compléter l'information du prescripteur, le niveau de preuve ayant conduit à l'indication doit être précisé dans le RCP.

4 Proposition de grilles de lecture de la bibliographie

Le dossier de demande d'AMM comporte des données bibliographiques pour les parties innocuité et efficacité. Afin de mener une analyse critique pertinente de la compilation des données disponibles, l'approche par la constitution d'une grille de lecture de la bibliographie est préconisée par le groupe de travail. Le groupe de travail recommande de s'appuyer sur les méthodologies de l'EBM (Evidence Based Medicine) telles que développées depuis une dizaine d'années en médecine vétérinaire. Cette analyse aboutit à une classification du niveau de preuve.

La pertinence d'une étude peut être approchée en fonction :

- du type de document (articles, ouvrages, thèses, sites web, communication orale lors de congrès) ;
- du type de revue (scientifique ou non, à comité de lecture ou pas) ;
- de l'autorité intellectuelle de l'auteur et de ses potentiels conflits d'intérêt.

Néanmoins, la pertinence d'une étude doit avant tout se baser sur le niveau de preuve apportée par les données présentées. Le niveau de preuve de l'étude est caractérisé par la capacité de l'étude à répondre à la question posée.

L'ANAES (l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) a décrit une méthodologie de qualification du niveau de preuve de la littérature médicale, basée, d'une part, sur la correspondance de l'étude au cadre du travail (sujet, population, paramètres de jugement pris en compte) et d'autre part sur les caractéristiques suivantes:

1- L'adéquation du protocole d'étude à la question posée :

Pour les médicaments à base de plantes, l'identification précise de la plante utilisée ou de la préparation à base de plante (extrait, huile essentielle, ..) est un préambule indispensable à l'évaluation de l'adéquation du protocole.

L'étude porte-t-elle sur la plante ou partie de plante utilisée dans le médicament?

L'adéquation du protocole porte essentiellement sur la conception même de l'étude et la pertinence des critères primaires et secondaires choisis vis-à-vis de la question posée.

2- L'existence ou non de biais importants dans la réalisation, et en particulier l'adaptation de l'analyse statistique aux objectifs de l'étude :

Les biais les plus importants dans les études cliniques et toxicologiques sont les suivants :

- Absence de groupe « Témoin »
- Absence d'aveugle dans la réalisation de l'étude et le traitement des données
- Absence de randomisation
- Non homogénéité des groupes testés et « Témoin »
- Critères d'inclusion trop sélectifs (ex : la population testée n'est pas représentative de la population cible)
- Critères d'exclusion biaisés (ex : exclusion des échecs)
- Déviation majeure au protocole
- Analyse statistique inadéquate (ex : hypothèses de tests ou modèles statistiques inappropriés, non ajustement de l'erreur de type I en cas d'analyse multiple).
- Les critères de preuve les plus élevés sont obtenus par la méta-analyse de publications d'essais randomisés conduits en double aveugle pour l'indication, l'espèce et le produit testé. Les études de moindre robustesse sont constituées d'études in vitro. Les études non randomisées ou ouvertes, les descriptions de cas cliniques, les témoignages et avis d'expert constituent de faible niveau de preuve (cf. Figure 1).

La puissance de l'étude et en particulier la taille de l'échantillon.

Les résultats des tests statistiques sont-ils significatifs ?

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Niveau des recommandations

Figure 1

Lors de la constitution du dossier, une classification générale du niveau de preuve d'une étude peut être proposée à partir, par exemple, des classifications de la littérature et de la méthodologie décrite ci-dessus (cf. Figure 1).

Ainsi ces recommandations devront être édictées dans la philosophie « Evidence based medicine (EBM) » pour aider le clinicien dans certaines circonstances cliniques précises. Le plus difficile et délicat est d'apprécier les effets réels de l'application des conclusions de la démarche ou des recommandations.

Dans le cadre de l'évaluation de la phytothérapie vétérinaire, à ce jour, aucune étude d'envergure de type méta-analyse publiée n'a été identifiée. La très large majorité des éléments de preuves rassemblées est constituée de témoignages, avis d'experts et ouvrages généraux sans référence bibliographique (au sens d'articles publiés dans des revues à comité de lecture). L'émergence de publications sur des effets *in vitro* et depuis quelques années *in vivo* chez l'animal (volailles, poissons, ruminants et carnivores pour l'essentiel) permet d'envisager l'incorporation de ces données dans un dossier d'AMM en phytothérapie.

5 Conclusions du groupe de travail

Les travaux du GT sur la constitution des dossiers de demande d'AMM de médicaments à base de plantes ont mis en exergue plusieurs points majeurs potentiellement bloquants.

Dans un premier temps, la nécessité de connaître le statut LMR de la drogue végétale sur laquelle porte la demande d'AMM a été relevée. Dans ce contexte, il est apparu, en particulier, que plusieurs substances végétales potentiellement utilisables en phytothérapie vétérinaire n'avaient pas de statut LMR. Elles ne pouvaient donc pas faire l'objet d'un dépôt de dossier d'AMM sans une demande préalable d'établissement de LMR. Le GT demande qu'une action soit menée pour déterminer le statut LMR de ces substances et lever ainsi ce verrou, permettant leur utilisation chez les animaux producteurs de denrées.

Le groupe de travail recommande d'établir une liste des substances végétales aujourd'hui nécessaires pour la phytothérapie des animaux producteurs de denrées afin d'encourager leur évaluation au regard de la réglementation LMR grâce à :

- la possibilité d'utiliser les données fournies dans le cadre des autres réglementations notamment pour les produits biocides ou l'alimentation animale ;
- la possibilité d'utiliser les données fournies dans le cadre de l'établissement des monographies des médicaments à base de plantes à usage humain ;
- l'identification des substances végétales complémentaires à celles déjà évaluées par l'EMA, ne relevant pas du champ d'application des LMR (liste « Out of scope ») et ne présentant donc pas de danger pour la santé du consommateur ;
- en cas d'une potentielle toxicité chez l'Homme, la conduite d'études de résidus en partenariat avec la recherche publique afin d'obtenir les données de déplétion tissulaire.

Dans le cadre d'une politique publique de facilitation d'accès à des médicaments à base de plantes, le groupe de travail recommande de saisir l'EMA pour :

- étudier la possibilité de l'usage de la plante ou partie de plante dès lors que la teinture mère est inscrite au tableau 1 ;
- évaluer de façon généralisée les LMR pour les substances végétales indépendamment des dépôts de dossiers d'AMM ;
- établir des lignes directrices spécifiques pour les médicaments de phytothérapie vétérinaires dans le cadre d'une thématique « Produits à base de plantes » à l'instar de ce qui est fait en médecine humaine au sein de l'EMA.

Le groupe de travail recommande que la proposition de règlement relatif aux médicaments vétérinaires puisse déterminer les conditions permettant de définir des délais d'attente forfaitaires nuls pour les substances disposant d'une LMR non requise.

Les drogues végétales (plantes) présentent une composition complexe et variable en fonction de nombreux facteurs dont l'espèce, l'origine et d'autres facteurs extrinsèques. Une telle variabilité peut donc potentiellement conduire à une variabilité de la tolérance, de la toxicité et de l'efficacité du médicament.

La concentration en constituant(s) à activité thérapeutique, s'il(s) est(sont) identifié(s), ou à défaut en traceur(s), devra se situer dans l'intervalle de valeurs accepté dans la pharmacopée (si applicable) de façon à assurer une qualité constante de la drogue végétale.

L'activité médicale de la drogue végétale étant associée au totum qui est un ensemble complexe de substances difficile à mesurer, le choix du (ou des) constituant(s) utilisé(s) pour la quantification est essentiel pour apprécier la qualité de cette drogue.

Il sera donc important et essentiel que le dossier décrive rigoureusement les critères d'identification, de caractérisation complète de la plante incluant l'origine géographique, le choix et les contrôles des constituants à activité thérapeutique connus ou des traceurs ainsi que la comparaison des profils phytochimiques (ex : chromatographiques) avec ceux de référence afin d'assurer une qualité constante de la drogue végétale (plante) et/ou de la préparation à base de drogue(s) végétale(s). Le dossier peut comporter un certificat délivré par la Pharmacopée européenne qui permet de répondre à tous ces critères.

Toute forme de support bibliographique est éligible à l'analyse des exigences de toxicité par administration unique et/ou répétées, de reprotoxicité et de cancérogénèse. Les données relatives à la mutagénicité doivent être issues d'études sous bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et en conformité avec les lignes directrices OCDE relatives à la toxicologie génétique. En l'absence de donnée, ces études devront être conduites. Les substances végétales pour lesquelles une monographie a déjà été établie en médecine humaine sont susceptibles de satisfaire ces exigences.

En application de la ligne directrice relative à l'évaluation du risque pour l'environnement, la majorité des produits utilisés en phytothérapie ne nécessitera pas d'étude spécifique.

La documentation d'un usage reconnu depuis au moins 10 ans dans la Communauté européenne pourra être suffisante pour justifier une indication.

Les données bibliographiques utilisables pour justifier de l'usage bien établi d'une substance végétale ou d'une préparation à base de plantes sont idéalement des articles publiés dans la littérature et dans une moindre mesure des ouvrages de référence en phytothérapie dès lors qu'ils disposent eux-mêmes de références bibliographiques publiées. Les thèses vétérinaires tout comme les recueils de cas cliniques peuvent être utilisés. Une discussion complète et une analyse critique sous forme de rapport d'expertise les accompagnent.

Néanmoins, en l'absence d'une démonstration complète de l'efficacité du médicament, les indications ciblées devront être en adéquation avec les niveaux de preuves apportés.

Etant donné que le bénéfice de ces médicaments ne sera pas toujours clairement établi (efficacité non parfaitement démontrée), il sera exigé que ces médicaments bénéficient d'une tolérance suffisante.

Le groupe de travail propose d'utiliser une méthode permettant d'évaluer pertinemment des données scientifiques publiées qui est présentée au chapitre 4 « Proposition de grilles de

lecture de la bibliographie ». Pour compléter l'information du prescripteur, le niveau de preuve ayant conduit à l'indication doit être précisé dans le RCP.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail et par le comité d'experts spécialisé :

16 novembre 2015 (GT)

25 novembre 2015 (CES)

6 Bibliographie

6.1.1 Publications

¹ Articles L. 5111-1 et L. 5141-1 du CSP

² Article L. 5111-1 du CSP

³ http://ec.europa.eu/food/food/fAEF/additives/index_en.htm

⁴ Directive n°2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008 établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers

⁵ Règlement (CE) n° 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux

⁶ Règlement européen (UE) n°528/2012 du 22/05/12 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides

⁷ Agence européenne des produits chimiques

⁸ Règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides

⁹ Guideline on risk characterisation and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides- EMA- janvier 2015

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500181638.pdf

¹⁰ Base SIMMBAD : <https://simmbad.fr/public/servlet/accueilGrandPublic.html>

¹¹ Article 13 de la directive 2001/82/CE établissant le code communautaire des médicaments vétérinaires.

¹² Directive 2004/24/CE du Parlement et du Conseil du 31 mars 2004, modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

¹³ *Règlement n°UE 37/2010 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale.*

¹⁴ OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS Test N° 471; 21 july 1997; Bacterial Reverse Mutation Test

¹⁵ OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS Test N° 490; 28 july 2015; In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene

¹⁶ OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS Test N° 487; 26 sept. 2014; In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test.

¹⁷ OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS Test N° 473; 26 september 2014; In vitro mammalian chromosomal aberration test.

¹⁸ OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS Test N° 474; 26 september 2014; Mammalian erythrocyte micronucleus test.

¹⁹ EMEA/HMPC/32116/2005, European Medicine Agency Committee in Herbal Medicinal Products (HMPC); Guideline of non clinical documentation for herbal medicinal products in applications for marketing authorisation (bibliographical and mixed applications) and in applications for simplified registration. London, 7 september 2006

²⁰ EMEA/HMPC/67644/2009, European Medicine Agency Committee in Herbal Medicinal Products (HMPC); Guideline on selection of test of the test materials for genotoxicity testing for traditional herbal medicinal products / herbal medicinal products. London, 12 november 2009.

²¹ EMEA/HMPC/107079/2007, European Medicine Agency Committee in Herbal Medicinal Products (HMPC) ; Guideline on the assessment of genotoxicity of herbal substances / preparations. London, 21 May 2008.

²² EMEA/CHMP/QWP/251344/2006, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, GUIDELINE ON THE LIMITS OF GENOTOXIC IMPURITIES, London, 28 June 2006

²³ Démarche 3R : un des grands principes dans le cadre d'utilisation d'animaux à des fins scientifiques : Réduire (Réduire) le nombre d'animaux à des fins scientifiques / Raffiner (Raffiner) la méthodologie utilisée, ce qui implique la notion de points limites (critères d'interruption, ou "end-points") / Remplacer (Remplacer) les modèles animaux).

²⁴ ARSHAD N, ZITTERL-EGLSEER K, HASNAIN S, HESS M. Effect of Peganum harmala or its beta-carboline alkaloids on certain antibiotic resistant strains of bacteria and protozoa from poultry. *Phytother Res.* 2008;22(11):1533-8

REGASSA F, ARAYA M. In vitro antimicrobial activity of *Combretum molle* (Combretaceae) against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae* isolated from crossbred dairy cows with clinical mastitis. *Trop Anim Health Prod.* 2012; 44(6):1169-73

S. Ananda Baskaran ,* G. W. Kazmer ,* L. Hinckley ,† S. M. Andrew ,* and K. Venkitanarayanan Antibacterial effect of plant-derived antimicrobials on major bacterial mastitis pathogens in vitro, *J. Dairy Sci.*, 2009, 92 :1423–1429

Min Dai , Cheng Peng, Feng Wan ant Fu Peng, Antibacterial activity and mechanism of Pogestemon cablin against bacteria from milk of dairy cows suffering with mastitis, *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 2012, 11 (18) : 3289-3297

Mubarack M, Doss A., Dhanabalan R., and Venkataswamy R. Activity of some selected medicinal plant extracts against bovine mastitis pathogens, *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 2011, 10 (6): 738-741

Jareerat Aiensaard, Suneerat Aiumlamai, Chantana Aromdee, Suwimol Taweechaisupapong, Watcharee Khunkitti, The effect of lemongrass oil and its major components on clinical isolate mastitis pathogens and their mechanisms of action on *Staphylococcus aureus* DMST 4745, *Research in Veterinary Science*, 2011, 91 -e31–e37

²⁵ Fédération Régionale des Agriculteurs Biologiques de Bretagne, Traitement des mammites par l'aromathérapie, 2006, Fiche d'action n°4, Résultats élevage laitier 2005-2006 / Bretagne

²⁶ JIMOH AA, IBITOYE EB, DABAI YU, GARBA S. In vivo antimicrobial potentials of garlic against *Clostridium perfringens* and its promotant effects on performance of broiler chickens. *Pak J Biol Sci.* 2013;16(24):1978-84.

PEEK HW, HALKES SB, MES JJ, LANDMAN WJ. In vivo screening of four phytochemicals/extracts and a fungal immunomodulatory protein against an *Eimeria acervulina* infection in broilers. *Vet Q.* 2013;33(3):132-8.

²⁷ Lefevre C., Kammerer M., Le Guenic M., et coll., Le traitement des mammites cliniques de la vache laitière par des huiles essentielles, 2008, *Innovations agronomiques*, 4, 79-83

Chorfi Y., Couture Y., Fournier A et coll., Comparaison des effets de deux traitements naturels anti-mammites sur la guérison clinique et bactériologique et sur le comptage des cellules somatiques dans les troupeaux biologiques du Québec, 2013, Rapport final

Présenté au Programme Innovbio Programme d'appui à la mise en marché de produits biologiques volets 1 et 2 Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec, 63 pages

Leperlier I., Harlet M., Kluntz G. et coll., Traitement des mammites cliniques et subcliniques par des huiles essentielles en application cutanée, Bulletin des GTV, 2013, 68, 77-86

²⁸ Valladao G. M. R., Gallani S. U., Pilarski, F. Phytotherapy as an alternative for treating fish disease. J. vet. Pharmacol. Therap. 2015, 38, 417–428.

²⁹ ADAGE 35, Retour sur 6 années d'expérimentation avec les huiles essentielles sur les bovins, Actes du colloque 24 mars 2014 Agrocampus Ouest Rennes, 2014, 42 pages

Chaduc L. et Labre P., Traitement de pathologies dominantes chez les ruminants par les huiles essentielles Essai "Aromavel", Alter Agri, 2002, 54, 23-25, <http://www.itab.asso.fr/downloads/AlterAgri/AA54.pdf>

Harlet M., Mammites de la vache laitière – Etude de l'efficacité d'un mélange d'huiles essentielles par application cutanée locale dans 34 élevages bretons, 2012, Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, 112 pages

Lefevre C., Traitement des mammites à partir d'huiles essentielles : Thymus saturoïdes et Rosmarinus officinalis (Juin 2009), Fiche n°20 du Réseau des producteurs Bio des Pays de la Loire

Masson H., Enquête sur le traitement des mammites cliniques en agriculture biologique en Bretagne, utilisation de l'aromathérapie, 2006, Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, 106 page

³⁰ Fédération Régionale des Agriculteurs Biologiques de Bretagne, Traitement des mammites par l'aromathérapie, 2006, Fiche d'action n°4, Résultats élevage laitier 2005-2006 / Bretagne

³¹ ADAGE 35, Soigner une mammite, Novembre 2013

³² HU S., CONCHA C., JOHANNISSON, A. , MEGLIA G.et WALLER K.P. , Effect of Subcutaneous Injection of Ginseng on Cows with Subclinical Staphylococcus aureus Mastitis,2001, J. Vet. Med. B 48, 519±528

³³ ADAGE 35, Soigner une mammite, Novembre 2013

6.1.2 Normes

NF X 50-110 (mai 2003) Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

6.1.3 Législation et réglementation

- Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments
- Règlement (CE) n° 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux
- Règlement (CE) n°470/2009 (établissant des procédures communautaires pour la fixation des LMR des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale)
- Règlement (CE) n°767/2009 du Parlement européen et du Conseil du 13 juillet 2009 concernant la mise sur le marché et l'utilisation des aliments pour animaux.

- Règlement (UE) n°37/2010 (relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus (LMR) dans les aliments d'origine animale)
- Ligne directrice EMA/CVMP/519714/2009-rev.30 (relative aux substances ne relevant pas du champ d'application des LMR)
- Directive 95/2/CE - Annexe III, partie C (listant les conservateurs non autorisés comme additifs dans les aliments destinés à la consommation humaine)
- Directive 95/45/CE (fixant des critères de pureté pour les matières colorantes)
- Directive 2001/82/CE (décrivant les modalités d'obtention d'une AMM pour un médicament vétérinaire)
- Directive 2001/83/CE (instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain)
- Directive 2004/24/CE (modifiant la Directive 2001/83/CE ci-dessus et portant sur la caractérisation toxicologique d'un médicament à usage humain à base de plantes)
- Directive 2004/28/CE (modifiant la Directive 2001/82/CE ci-dessus)
- Directive 2008/38/CE (établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers)
- Directive 2009/9/CE (modifiant la Directive 2001/82/CE et établissant les normes chimiques, pharmaceutiques et analytiques, les essais d'innocuité et d'analyse de résidus, les essais précliniques et cliniques applicables aux médicaments vétérinaires)
- Directive 2009/35/CE (affectant un numéro "E" pour les matières colorantes ; « refonte » de l'ancienne Directive 78/25/CEE)
- Ligne directrice EMEA/HMPC/32116/2005 (décrivant les recommandations pour préparer et pour évaluer des demandes d'AMM de médicaments à usage humain à base de plantes médicinales d'usage bien établi et d'usage traditionnel)
- Décret n°2013-752 du 16 août 2013 (portant sur diverses dispositions relatives aux médicaments vétérinaires et aux établissements pharmaceutiques vétérinaires)
- Lignes directrices EMA/CVMP/543/03-rev.1 et EMA/CVMP/SWP/92311/2014 (traitant de l'évaluation de la sécurité pour l'utilisateur)
- VICH guidelines 6 et 38 EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-corr (traitant de l'évaluation du risque pour l'environnement)
- Monographies de la Pharmacopée Européenne

La liste ci-dessous n'est pas exhaustive mais permet de répertorier les principaux documents de référence (réglementaires ou non) utiles pour la constitution de la partie qualité des médicaments vétérinaires à base de plantes.

- Annexe I de la Directive 2001/83/CE établissant les normes chimiques, pharmaceutiques et analytiques, essais d'innocuité et analyse de résidus, essais précliniques et cliniques applicables aux médicaments humains
- Partie III: Médicaments particuliers, point 4. Médicaments à base de plantes
- Annexe I de la Directive européenne 2009/9/CE établissant les normes chimiques, pharmaceutiques et analytiques, essais d'innocuité et analyse de résidus, essais précliniques et cliniques applicables aux médicaments vétérinaires

- Pharmacopée/DEQM & Agence Européenne (EMA) :
 - Monographies de la Pharmacopée Européenne: drogues végétales, extraits, préparations à base de drogues végétales, monographies d'extraits de drogues végétales (chapitre informatif), pesticides (2.8.13), aflatoxine B1 (2.8.18), ochratoxine A (2.8.22) et éléments étrangers (2.8.2) et toute autre monographie relative aux drogues végétales ou préparation à base de drogue(s) végétale(s)
 - Guide sur l'élaboration des monographies et le contenu du dossier pour les drogues végétales (herbal drugs) et les préparations à base de drogue végétale (herbal drug preparations)
 - Lignes directrices européennes sur le site de l'EMA

- Documents STP Pharma Pratiques :
 - Problématiques liées au développement d'une procédure analytique de dosage de constituants dans les médicaments à base de plante(s)
 - Impuretés des drogues végétales, préparations à base de drogues végétales et médicaments à base de plantes : Contamination microbienne, Mycotoxines, Résidus de pesticides, Métaux lourds (toxiques), Autres impuretés (radioactivité, sulfites,)

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



2014 -SA- 0 0 8 1

Décision N° 2014-03-102

AUTOSAISINE

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

Décide :

Article 1^{er}.- L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit afin de réaliser une expertise dont les caractéristiques sont listées ci-dessous.

1.1 Thématiques et objectifs de l'expertise

Evaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à base de plantes.

1.2 Contexte de l'autosaisine

Le décret n°2013-752 du 16 août 2013 portant diverses dispositions relatives aux médicaments vétérinaires et aux établissements pharmaceutiques vétérinaires a introduit la possibilité de bénéficier d'un dossier allégé de demande d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments d'usage traditionnel, dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales. Ainsi, le dossier peut faire référence à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine en phytothérapie vétérinaire pratiquée en France ou dans l'Union Européenne. Si le médicament est reconnu d'usage bien établi dans la Communauté européenne depuis 10 ans et qu'il présente toute garantie d'innocuité, le demandeur est exonéré de la fourniture d'essais non cliniques et cliniques.

1.3 Questions sur lesquelles portent les travaux d'expertise à mener

Phase 1 – Dresser un panorama des plantes présentant un intérêt en phytothérapie vétérinaire. Sous quelle forme se présentent les substances végétales (ie : plantes, parties de plantes, sécrétions végétales, produits d'extraction ...) utilisables en médecine vétérinaire ?

Phase 2- Etablir une revue bibliographique de la littérature disponible.

Annexe 2 : Présentation des positions divergentes

Une position divergente a été exprimée par M. FRIC (les passages repris du rapport sont en italiques et entre crochets).

Le travail fait par le GT a au moins permis la réalisation d'un état des lieux complet sur la législation des médicaments à base de plantes tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire mais ses conclusions sont loin d'être à la hauteur des enjeux, aussi bien en termes de développement des médecines naturelles, qu'en termes de diminution d'utilisation des antibiotiques face au développement de l'antibiorésistance. Le cadre réglementaire fixé par le décret n°2013-752 du 16 août 2013 dans lequel le GT devait travailler imposait la recherche d'un dossier allégé d'AMM et ne permettait pas la définition d'un nouveau statut d'AMM ou d'enregistrement avec des conditions particulières telles qu'explicitées ci-dessous qui lui, aurait pu répondre aux enjeux.

Le contexte et les enjeux :

[Le décret n°2013-752 du 16 août 2013 portant diverses dispositions relatives aux médicaments vétérinaires et aux établissements pharmaceutiques vétérinaires a introduit la possibilité de bénéficier d'un dossier allégé de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les médicaments d'usage traditionnel, bien établi c'est à dire reconnu depuis au moins 10 ans dans la Communauté européenne dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales, ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes. Ainsi, le dossier peut faire référence à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine en phytothérapie vétérinaire pratiquée en France ou dans l'Union Européenne [] Ce décret a pour objectif d'inciter les entreprises du médicament vétérinaire à déposer des demandes d'AMM pour des médicaments à base de plantes avec un dossier allégé et des redevances également minorées pour ce type de dossier.]

Mais pour que les entreprises déposent des dossiers de demandes d'autorisation de mise sur le marché, il faut que les médicaments ayant obtenus une AMM trouve un « marché » face au coût important d'un dépôt de dossier, sinon les entreprises du médicament vétérinaire ne déposeront qu'un nombre de dossier limité et les petites unités qui fabriquent des produits à base de plantes souhaiteront rester dans la catégorie des « additifs » avec toutes les limites que cela comporte pour ces produits « frontière » souvent à la limite de la légalité dans leurs assertions thérapeutiques et limitant la recherche sur la question de l'efficacité par exemple.

Le SIMV est prêt à reconnaître que certains laboratoires ont des dossiers « sous le coude », mais en quantité limitée vu l'étroitesse du marché des médicaments à base de plantes. Par contre, il aurait été intéressant d'auditer les fabricants de produits à base de plantes qui aujourd'hui continuent de se réclamer de la législation sur les additifs pour connaître leurs contraintes et leur position par rapport à la modification de la législation et à l'ouverture vers des dossiers AMM allégés suite au décret n°2013-752 du 16 août 2013.

Or, il me semble fondamental que les produits à base de plantes puissent entrer dans la catégorie médicaments afin que l'on puisse réellement étudier le rôle qu'ils peuvent avoir dans la gestion de la santé animale.

Pour appuyer ma position, je cite la réponse datée du 12 octobre 2015 du Ministre de l'Agriculture à une députée à ce sujet : « Il convient toutefois de tenir compte du caractère

limité des marchés auxquels ces médicaments sont destinés. C'est pourquoi je suis favorable à un allègement des procédures, sous réserve que celles-ci ne remettent pas en cause l'innocuité des médicaments vétérinaires à base de plantes et permettent aux Autorités compétentes d'établir que le rapport bénéfice-risque de ces médicaments vétérinaires reste positif.

Cette position équilibrée doit permettre le développement de médicament à base de plantes dans un cadre réglementaire approprié afin de garantir aux usagers l'efficacité et l'innocuité des médicaments à base de plantes. »

Mais la réalité est aujourd'hui bien éloignée de cette position : le Laboratoire Boiron a arrêté la fabrication de nombreuses teintures mères (T.M.) pour des raisons réglementaires ; un projet de CASDAR est en cours pour travailler sur l'usage des HE sur mammites, l'ANSES invite à fournir dans ce projet des références sur l'absence de résidus. En même temps, pour répondre à la demande croissante des éleveurs, les formations à la phytothérapie se multiplient, organisées par les Chambres d'Agriculture, les CIVAM, les groupements d'agriculteurs Bio . mais son enseignement reste anecdotique dans les Ecoles Vétérinaires. Combien de vétérinaires pourront prescrire en connaissance de cause un médicament à base de plantes avec AMM et plus encore une T.M. ou une H.E., voire une préparation extemporanée ?

Cette situation est aberrante car, dans de nombreux élevages, et pas seulement en Agriculture Biologique, l'utilisation de la phytothérapie se développe le plus souvent dans la plus complète illégalité car, comme le souligne le rapport :

[Cependant, la grande majorité des substances végétales utilisées fréquemment en phytothérapie ne sont pas inscrites au tableau 1 du règlement 37/2010 et ne peuvent pas, à l'heure actuelle, entrer dans la composition de médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs de denrées, ni être prescrites par un vétérinaire.]

Les propositions du rapport :

1) Le problème des LMR :

[Le groupe de travail recommande d'établir une liste des substances végétales aujourd'hui nécessaires pour la phytothérapie des animaux producteurs de denrées afin d'encourager leur évaluation au regard de la réglementation LMR grâce à :

- *la possibilité d'utiliser les données fournies dans le cadre des autres réglementations notamment pour les produits biocides ou l'alimentation animale ;*
- *la possibilité d'utiliser les données fournies dans le cadre de l'établissement des monographies des médicaments à base de plantes à usage humain ;*
- *l'identification des substances végétales complémentaires à celles déjà évaluées par l'EMA, ne relevant pas du champ d'application des LMR (liste « Out of scope ») et ne présentant donc pas de danger pour la santé du consommateur ;*
- *en cas d'une éventuelle toxicité chez l'Homme, la conduite d'études de résidus en partenariat avec la recherche publique afin d'obtenir les données de déplétion tissulaire.*

Dans le cadre d'une politique publique de facilitation d'accès à des médicaments à base de plantes, le groupe de travail recommande de saisir l'EMA pour :

- *étudier la possibilité de l'usage de la plante ou partie de plante dès lors que la teinture mère est inscrite au tableau 1,*

- évaluer de façon généralisée les LMR pour les substances végétales indépendamment des dépôts de dossiers d'AMM,
- établir des lignes directrices spécifiques pour les médicaments de phytothérapie vétérinaires dans le cadre d'une thématique « Produits à base de plantes » à l'instar de ce qui est fait en médecine humaine au sein de l'EMA.]

S'agira-t-il finalement d'un élargissement à une liste LMR non requise, qui correspondrait à la liste 1 de la pharmacopée française ou Européenne ?

2) Le problème de la toxicité :

Les préconisations du rapport sont un peu longues sur ce sujet et même si elles vont dans le sens d'un allègement des exigences, les conditions sur la génotoxicité (alors qu'aucune compilation n'existe pour connaître l'état des connaissances actuelles sur au moins les plantes de la liste A de la Pharmacopée française) ou sur les interactions possibles avec d'autres médicaments risquent fortement de bloquer la situation.

[Toute forme de support bibliographique est éligible à l'analyse des exigences de toxicité par administration unique et/ou répétées, de reprotoxicité et de cancérogénèse. Les données relatives à la mutagénicité doivent être issues d'études sous Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et en conformité avec les lignes directrices OCDE relatives à la toxicologie génétique. En l'absence de donnée, ces études devront être conduites.

Les substances végétales pour lesquelles une monographie a déjà été établie en médecine humaine sont susceptibles de satisfaire ces exigences.]

Les recherches sur ces points doivent continuer, une compilation des travaux déjà effectués doit être rapidement faite pour avoir un « état des lieux ».

3) Le problème de la prescription :

Au cas où des médicaments à base de plantes obtiendraient des AMM allégées, la prescription, donc les délais d'attente et l'ordonnance, restent indispensables. L'automédication restera illégale alors qu'elle est aujourd'hui très largement pratiquée dans de nombreux élevages (dont des élevages industriels).

La note de l'ANSES sur le statut juridique du médicament vétérinaire au regard des produits à base de plantes est très claire :

« L'administration à un animal dans le cadre de thérapeutiques alternatives nécessite le recours soit à des médicaments vétérinaires disposant d'une autorisation administrative délivrée par l'ANMV (AMM, enregistrement de médicament homéopathique, autorisation d'importation ou ATU autorisation temporaire d'utilisation) soit à des préparations magistrales sur prescription vétérinaire par l'usage de substances végétales ayant la qualité de matières premières d'usage pharmaceutique au sens de la pharmacopée française. Elles ne peuvent en aucun cas être utilisées directement par les détenteurs d'animaux dans le cadre d'automédication. »

La seule solution pour sortir de cette situation est d'envisager un autre statut permettant de mieux contrôler l'innocuité des médicaments à base de plantes sans les enfermer dans le modèle de l'AMM pour un médicament chimique et permettant l'automédication.

Un autre statut :

Les conclusions du rapport ne proposent pas la remise en question de la vision classique de constitution de demande d'AMM telle que fixée par le décret 2013-752 du 16 août 2013 pour un médicament vétérinaire. Or, les perspectives envisagées pour débloquer la situation actuelle devraient également inclure la possibilité de mettre en place un statut de médicament vétérinaire particulier sous la forme par exemple d'un simple enregistrement telle qu'il existe aujourd'hui pour les médicaments homéopathiques ou pour les médicaments humains à base de plantes. Cet enregistrement doit s'appuyer à l'heure actuelle sur les pharmacopées française et européenne.

Les plantes de la Pharmacopée Française :

La liste des plantes médicinales de la pharmacopée française est un répertoire officiel des plantes considérées comme possédant des propriétés médicinales (art. L. 4211-1 du Code de la Santé Publique). Depuis le 1er août 2013, cette liste, scindée en une liste A et une liste B, comprend 562 plantes. Le type de médecine traditionnelle d'usage (européenne et outre-mer, chinoise ou ayurvédique) est précisé. La vente de ces plantes médicinales en l'état est réservée aux pharmaciens, sauf pour celles libérées du monopole pharmaceutique.

La liste A correspond aux plantes médicinales utilisées traditionnellement et comprend 425 plantes, dont 148 plantes d'usage thérapeutique non exclusif, libérées du monopole pharmaceutique si vendues en l'état.

La liste B, qui comprend 137 plantes, correspond aux plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu.

La liste est disponible online sur le site de l'ANSM :

http://www.ansm.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=liste+des+plantes&ok=Valider

A noter également que la vente d'un certain nombre d'huiles essentielles est réservée aux pharmacies vu le risque de toxicité en cas de mésusage (décret no 2007-1198 du 3 août 2007). Ces huiles essentielles sont listées en Annexe 5 du présent rapport.

Cette liste doit également évoluer au fur et à mesure des études faites sur les LMR ou la génotoxicité, mais les 425 plantes présentes dans la liste A devraient pouvoir être intégrées à la liste 1 permettant de les sortir de la problématique LMR. Certes, les études concernant la génotoxicité doivent continuer et un système basé sur les principes de la pharmacovigilance mis en place afin de renforcer les données sur leur innocuité.

En conclusion :

Je crains fort que les conclusions du groupe de travail ne permettent pas de débloquer la situation actuelle en maintenant une réglementation inadaptée aux médicaments à base de plantes. Malheureusement, les éleveurs vont continuer d'utiliser ces produits en étant dans l'illégalité s'ils indiquent dans leur cahier sanitaire d'élevage un usage à des fins thérapeutiques. Pourquoi abandonneraient-ils l'utilisation de la phytothérapie s'ils sont satisfaits des résultats, dans la plupart des cas sans ou avec peu de délai d'attente car ils n'ont aucun souci ensuite ? La très grande majorité des éleveurs qui utilisent la phytothérapie va continuer de se retrouver dans l'illégalité et la phytothérapie ne pourra pas trouver sa véritable place dans la gestion de la santé animale.

Annexe 3 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Page	Description de la modification
18/09/2015	01		Première version draft
01/10/2015	02		Deuxième version draft
21/10/2015	03		Troisième version draft
06/11/2015	04		Quatrième version draft
16/11/2015	05		Validation de l'ensemble du rapport par les membres du GT
19/11/2015	06		Version mise à disposition aux membres du CES médicament vétérinaire pour approbation
10/12/2015	07		Version avec prise en compte des commentaires des membres du CES médicaments vétérinaires
08/01/2015	08		Version avec prise en compte derniers commentaires et position divergente finalisée
15/01/2016	Finale		

Annexe 4 : Liste des plantes inscrites au tableau 1 du règlement 37/2010

LISTE DES PLANTES ET LEUR STATUT LMR

ANMV DECEMBRE 2014

Sur le site web de l'Anses une présentation générale des limites maximales de résidus (LMR) est faite.

<https://www.anses.fr/fr/content/limites-maximales-de-r%C3%A9sidus-ou-lmr-de-m%C3%A9dicament-v%C3%A9t%C3%A9rinaire>

Les rapports publics d'évaluation des limites maximales de résidus pour les substances vétérinaires sont disponibles sur le site de l'EMA au lien suivant : HTTP://WWW.EMA.EUROPA.EU/EMA/INDEX.JSP?CURL=PAGES/MEDICINES/LANDING/VET_MRL_SEARCH.JSP&MID=WC0B01AC058006488E

Une substance « plante » est inscrite dans le tableau 2 (usage interdit)

Aristolochia spp. et l'ensemble de ses préparations

Les substances « plantes » inscrites sur la liste « out of scope » (usage autorisé) sont les suivantes :

Amidon normalement trouvé dans l'alimentation et l'amidon de qualité alimentaire

Avena (oats)

Carboxyméthyle amidon sodique

Céréales

Coffea arabica

Huile d'olive

Huile de cacahouète

Huile de sésame

Huile de soja incluant huile de soja époxydée

Huile de soja oxydée par chauffage ayant réagi avec des mono-et di-glycérides d'acides gras

Huile de graine de coton

Huile de maïs

Huile de coco

Matériel fibreux d'origine végétale

Soja (moulu & décortiqué)

Petroselinum crispum

Plantes légumineuses

Squalane, comme composant d'un adjuvant

Les substances « plantes » inscrites au tableau 1 (usage autorisé) sont présentées ci-dessous par ordre alphabétique.

Ces données sont extraites du tableau 1 publié dans le RÈGLEMENT (UE) N° 37/2010 DE LA COMMISSION du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale.

Pour ces substances, aucune LMR n'est requise et aucune Dose Journalière Admissible (DJA) n'a été définie.

Substance pharmacologiquement active	Espèce animale	Autres dispositions
Additifs alimentaires (substances avec un nombre E valide autorisées comme additifs dans les aliments destinés à la consommation humaine)	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement les substances autorisées comme additifs dans les aliments destinés à la consommation humaine, à l'exception des conservateurs énumérés à l'annexe III, partie C, de la directive 95/2/CE du Parlement européen et du Conseil
<i>Adonis vernalis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
<i>Aesculus hippocastanum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix
<i>Agnus castus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Ailanthus altissima</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Allium cepa</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Aloe vera</i> gel et extrait des feuilles entières d' <i>Aloe vera</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
Aloès, des Barbades (aloès ordinaire) et du Cap, leur extrait à sec standardisé et les préparations de celui-ci	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Angelicae radix aetheroleum</i> *	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Anisi aetheroleum</i> *	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT

<i>Anisi stellati fructus</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Apocynum cannabinum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent Uniquement à usage oral
<i>Aqua levici</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques
<i>Arnica montana (arnicae flos et arnicae planta tota)</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Arnicae radix</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix
<i>Artemisia abrotanum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Atropa belladonna</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
<i>Balsamum peruvianum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Bellis perennis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Boldo folium</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Calendula officinalis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix

<i>Calendulae flos</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
Camphora	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
Camphre	Toutes les espèces productrices d'aliments	Usage externe uniquement
<i>Capsici fructus acer</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Cardiospermum halicacabum	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Carlinae radix</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Carvi aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Caryophylli aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Centellae asiaticae extractum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Chrysanthemi cinerariifolii flos</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	À usage local uniquement
<i>Cimicifugae racemosae rhizoma</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait destiné à la consommation humaine
<i>Cinchonae cortex</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Cinnamomi cassiae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT

<i>Cinnamomi cassiae cortex</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Cinnamomi ceylanici aetheroleum</i> *	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Cinnamomi ceylanici cortex</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Citri aetheroleum</i> *	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Citronellae aetheroleum</i> *	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Condurango cortex</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Convallaria majalis	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour utilisation dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Coriandri aetheroleum</i> *	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Crataegus	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Cupressi aetheroleum</i> *	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
Echinacea	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci. Pour usage topique uniquement. Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix.

<i>Echinacea purpurea</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Eucalypti aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Eucalyptus globulus	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
Euphrasia officinalis	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
Extrait d'absinthe	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Extrait de cardamome	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Extrait de pyrèthre	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Foeniculi aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Frangulae cortex</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Gentianae radix</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Ginkgo biloba	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
Ginseng	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci

<i>Ginseng</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Hamamelis virginiana</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans les médicaments ne dépassant pas une partie pour dix
<i>Hamamelis virginiana</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Harunga madagascariensis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Hippocastani semen</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Hyperici oleum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Hypericum perforatum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Jecoris oleum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Juniperi fructus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Lachnanthes tinctoria</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Lauri folii aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT

<i>Lauri fructus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Lavandulae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
Lectine extraite des haricots rouges (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	Porcins	Uniquement par voie orale
<i>Lespedeza capitata</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Lini oleum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Lobaria pulmonaria</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Majoranae herba</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Matricaria recutita</i> et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Matricariae flos</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Medicago sativa extractum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Melissae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Melissae folium</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Menthae arvensis aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Menthae piperitae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT

	productrices d'aliments	
Menthol	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Millefolii herba</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Myristicae aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	À n'utiliser que sur l'animal nouveau-né
<i>Okoubaka aubrevillei</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Phytolacca americana</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Piceae turiones recentes extractum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement à usage oral
Polyoxyle-huile de ricin avec 30 à 40 unités d'oxyéthylène	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage en tant qu'excipient
Polyoxyle-huile de ricin hydrogénée avec 40 à 60 unités d'oxyéthylène	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage en tant qu'excipient
Produits d'oxydation de <i>Terebinthinae oleum</i>	Bovins, ovins, caprins, porcins	NÉANT
<i>Prunus laucerasus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Quercus cortex</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Rhei radix</i> , extraits standardisés et préparations dérivées	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT

<i>Ricini oleum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage en tant qu'excipient
<i>Rosmarini aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Rosmarini folium</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Ruscus aculeatus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Ruta graveolens</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait destiné à la consommation humaine
<i>Salviae folium</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Sambuci flos</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
Saponines de quillaia	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Selenicereus grandiflorus</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
<i>Serenoa repens</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Silybum marianum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci

<i>Sinapis nigrae semen</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Solidago virgaurea</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Strychni semen</i>	Bovins, ovins, caprins	Jusqu'à l'équivalent de 0,1 mg/kg p.c. de strychnine par voie orale uniquement
<i>Symphyti radix</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage topique sur peau saine
<i>Syzygium cumini</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Terebinthinae aetheroleum* rectificatum</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Terebinthinae laricina</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Pour usage topique uniquement
<i>Thuja occidentalis</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour cent
<i>Thymi aetheroleum*</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Tiliae flos</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Turnera diffusa</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci
<i>Urginea maritima</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassent pas une partie pour cent Uniquement à usage oral

<i>Urticae herba</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	NÉANT
<i>Viola sebifera</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille
<i>Viscum album</i>	Toutes les espèces productrices d'aliments	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations correspondant à la teinture mère et aux dilutions de celle-ci

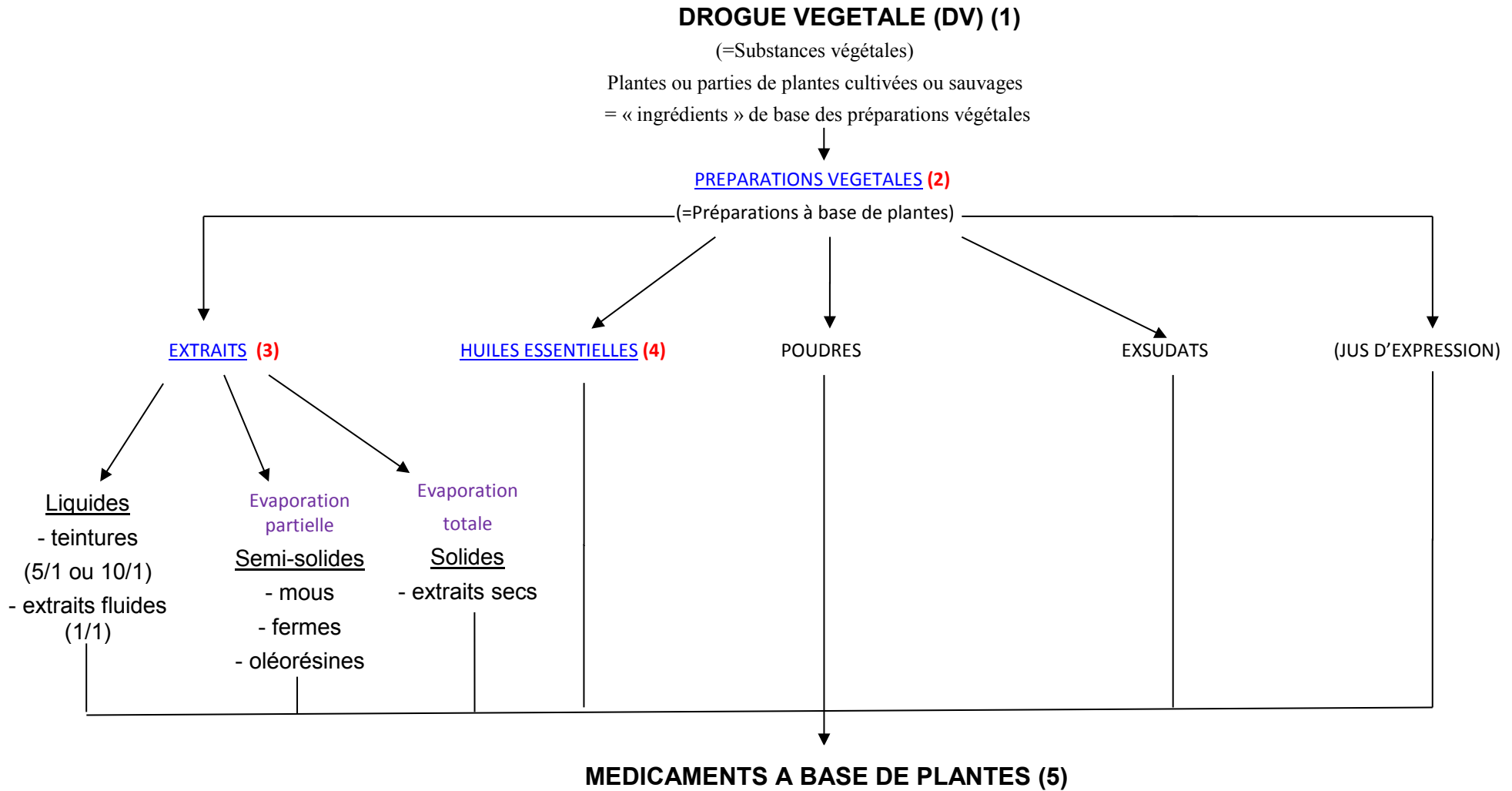
Annexe 5 : Liste des plantes dont la délivrance est restreinte en médecine vétérinaire

L'article L. 4211-1 du code de la santé publique réserve aux pharmaciens d'officine la vente au détail et toute dispensation au public de certaines huiles essentielles ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires. La liste des huiles essentielles concernées est fixée dans l'article D. 4211-13 :

- 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 (*Thuja occidentalis* L.) et cèdre de Corée (*Thuja Koraiensis* Nakai), dits "cèdre feuille" ;
- hysope (*Hyssopus officinalis* L.) ;
- sauge officinale (*Salvia officinalis* L.) ;
- tanaïsie (*Tanacetum vulgare* L.) ;
- thuya (*Thuja 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).

Il est à noter que la gestion de ces plantes est en cours de changement et qu'elles seront à terme intégrées dans la liste I des substances vénéneuses.

Annexe 6 : Glossaire



GLOSSAIRE – DEFINITIONS

Ce glossaire a pour but de faciliter les échanges d'informations et d'uniformiser les termes utilisés. Il définit les termes relatifs à la drogue végétale et aux préparations à base de drogues végétales. La liste n'est pas exhaustive mais regroupe les principales préparations à base de drogues végétales utilisées. Il précise également ce que recouvre la phytothérapie.

Définitions générales

Phytothérapie et aromathérapie

La **phytothérapie** est l'usage à des fins thérapeutiques de plantes, de parties, d'extraits de plantes ou de principes actifs quels qu'ils soient et quels que soient les modes d'extraction à condition qu'ils soient naturels et qu'aucune modification par synthèse chimique ne soit intervenue.

C'est donc une méthode thérapeutique qui utilise l'action des plantes médicinales définies dans la Pharmacopée française (Ph fr) de la façon suivante :

« Les plantes médicinales sont des drogues végétales au sens de la Pharmacopée Européenne (1433) dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses.

Il est peu fréquent que la plante soit utilisée entière ; le plus souvent il s'agit d'une ou de plusieurs parties [...] qui peuvent avoir chacune des utilisations différentes. Par extension, on appelle souvent « plante médicinale » ou « plante » non seulement l'entité botanique, mais aussi la partie utilisée.

Des plantes ayant des propriétés médicamenteuses peuvent avoir également des usages alimentaires ou condimentaires, ... (Ph fr) »

L'**aromathérapie** utilisant exclusivement les huiles essentielles (HE) n'est qu'une branche de la phytothérapie.

Il faut préciser que le fait de se concentrer sur un seul élément de l'extraction (exemples du menthol et du tanakan) ne rentre plus dans le cadre de la phytothérapie. Les produits issus de plantes sont un mélange complexe de plusieurs composants, susceptibles d'agir en synergie, la notion du « totum* » de la plante étant un facteur essentiel en phytothérapie.

* Totum: ensemble des molécules actives de la plante, obtenu par une méthode d'extraction appropriée.

Définitions spécifiques

Les définitions provenant de la Pharmacopée Européenne en vigueur seront identifiées comme indiqué ci-après: « *définitions* ». (Pharmacopée Européenne)

Dans ce nouveau chapitre, la drogue végétale, les principales préparations à base de drogues végétales ainsi que le médicament à base de plantes sont définis.

(1) Drogue végétale

« DEFINITION

Les drogues végétales sont essentiellement des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens, entiers, fragmentés ou brisés, utilisés en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des drogues végétales. Les drogues végétales doivent être définies avec précision par la dénomination scientifique botanique selon le système binomial (genre, espèce, variété, auteur).

Les termes *entier/entière, fragmenté(e), brisé(e), divisé(e)* appliqués aux drogues végétales sont également définis dans la Pharmacopée Européenne.

Le terme entier/entière s'applique aux drogues végétales n'ayant pas subi de réduction de taille et présentées, séchées ou non, telles que récoltées. Par exemple : cynorrhodon, fruit de fenouil amer ou de fenouil doux, fleur de camomille romaine.

Le terme fragmenté(e) s'applique aux drogues végétales ayant subi, après récolte, une opération de réduction de taille visant à en faciliter la manutention, le séchage et/ou le conditionnement. Par exemple : quinquina, rhubarbe, passiflore.

Le terme brisé(e) s'applique aux drogues végétales lorsque certaines parties de la plante, particulièrement fragiles, se cassent au cours du séchage, du conditionnement et du transport. Par exemple : feuille de belladone, fleur de matricaire, cône de houblon.

Le terme divisé(e) s'applique aux drogues végétales ayant subi une opération de réduction de taille, autre que la pulvérisation, qui conduit à l'obtention de particules de taille telle que la description macroscopique figurant dans la monographie de la drogue végétale n'est plus applicable. Si une drogue végétale est divisée à une fin spécifique (par exemple la fabrication d'une tisane) de telle sorte qu'elle forme un produit homogène, il s'agit alors d'une préparation à base de drogue végétale. Certaines drogues végétales ainsi traitées peuvent faire l'objet de monographies spécifiques.

Sauf exception justifiée, une drogue végétale conforme à sa monographie et ayant ensuite fait l'objet d'une division en vue d'une extraction doit satisfaire, sous sa forme divisée, à la monographie de la drogue végétale, mis à part sa description macroscopique.

Le terme drogue végétale est synonyme du terme substance végétale utilisé dans la législation communautaire européenne sur les médicaments à base de plantes.» (Pharmacopée Européenne)

« PRODUCTION

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

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

Dans le cas où un traitement décontaminant a été utilisé, il est nécessaire de montrer qu'il n'altère pas les constituants de la plante et qu'il ne laisse pas de résidus nocifs. L'emploi d'oxyde d'éthylène est interdit pour la décontamination des drogues végétales. » (Pharmacopée Européenne)

En résumé

La définition de la drogue comprend tout ou une partie des informations suivantes :

- l'état de la drogue : entière, fragmentée, mondée, divisée, fraîche ou séchée ;
- la dénomination scientifique complète de la plante (genre, espèce, sous-espèce, variété, auteur) telle qu'indiquée dans l'Index de Kew et ses suppléments (*International Plant Names Index IPNI*) ; des synonymes courants peuvent être mentionnés ;
- la(les) partie(s) de la plante utilisée(s), au singulier ;
- dans les cas appropriés, le stade du cycle végétatif auquel est effectuée la récolte, ou autre précision nécessaire ;
- chaque fois que possible, la teneur minimale en **constituants quantifiés** (traceurs ou constituants actifs, responsables d'une activité thérapeutique connue). Les drogues végétales sont très souvent constituées d'un mélange de substances apparentées; la **teneur totale en constituants quantifiés** est alors déterminée et exprimée en l'un des constituants, généralement le constituant majeur; des limites séparées peuvent être spécifiées pour différentes formes de la drogue (entière/divisée).

Ces informations sont importantes et permettent de bien identifier et caractériser la plante et/ou la(les) partie(s) utilisées pour la préparation du médicament à base de plantes.

(2) Préparations à base de drogues végétales

« DEFINITION

Les préparations à base de drogues végétales sont des produits homogènes obtenus en soumettant les drogues végétales à des traitements tels que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation.

Ce sont, par exemple, des extraits, des huiles essentielles, des jus d'expression, des exsudats ayant subi un traitement, ou des drogues végétales ayant subi une opération de réduction de taille pour des applications spécifiques (par exemple, divisées pour des tisanes ou pulvérisées pour une encapsulation).

Les plantes pour tisane satisfont à la monographie [Plantes pour tisanes \(1435\)](#).

REMARQUE : le terme concassé utilisé dans la législation communautaire européenne sur les médicaments à base de plantes décrit une drogue végétale divisée ou pulvérisée. Ce terme est traduit dans la Pharmacopée européenne par « finement divisé ».

Le terme préparations à base de drogues végétales est synonyme du terme préparations à base de plantes utilisé dans la législation communautaire européenne sur les médicaments à base de plantes.» (Pharmacopée Européenne)

Cas des plantes pour tisanes

« Les plantes pour tisanes sont constituées exclusivement d'une ou plusieurs drogues végétales destinées à des préparations aqueuses buvables par décoction, infusion ou macération. La préparation est réalisée au moment de l'emploi.

Les plantes pour tisanes sont le plus souvent présentées en vrac ou en sachet à usage unique.

Les drogues végétales utilisées satisfont aux monographies spécifiques appropriées de la Pharmacopée Européenne ou, en leur absence, à la monographie générale [Drogues végétales \(1433\)](#). » (Pharmacopée Européenne)

(3) Extraits

« DEFINITION

Les extraits sont des préparations liquides (extraits fluides et teintures), de consistance semi-solide (extraits mous ou fermes et oléorésines) ou solide (extraits secs), obtenues à partir de drogues végétales ou de matières animales généralement à l'état sec.

Lorsque la fabrication de médicaments fait intervenir des extraits d'origine animale, les exigences du chapitre 5.1.7. Sécurité virale s'appliquent.

Différents types d'extraits peuvent être distingués. Les extraits titrés sont ajustés avec une tolérance acceptable à une teneur donnée en constituants ayant une activité thérapeutique connue.

L'ajustement du titre de l'extrait est obtenu au moyen d'une substance inerte ou en mélangeant des lots d'extraits. Les extraits quantifiés sont ajustés à une fourchette définie de constituants en mélangeant des lots d'extraits. Les autres extraits sont principalement définis par leur procédé de production (état de la drogue végétale ou de la matière animale à extraire, solvant, conditions d'extraction) et leurs spécifications.» (Pharmacopée Européenne)

Le titre de l'extrait est constitué à partir de celui de la monographie de la drogue végétale mère, auquel est ajoutée une mention indiquant le type d'extrait considéré (extrait liquide / teinture / extrait sec / extrait mou) et la classe dont il relève (extrait titré / quantifié). Pour la 3^{ème} classe d'extraits (« autres extraits »), aucune indication n'est donnée dans le titre »

Exemples

« **Extrait titré** » : Belladone (feuille de), extrait sec titré de (1294)

« DÉFINITION

Extrait sec titré obtenu à partir de [Feuille de belladone \(0221\)](#).

Teneur : **0,95 pour cent à 1,05 pour cent** d'alcaloïdes totaux, exprimés en hyoscyamine ($C_{17}H_{23}NO_3$; M_r 289,4) (extrait desséché).

PRODUCTION

L'extrait est produit à partir de la drogue végétale, par une méthode appropriée, avec de l'éthanol à 70 pour cent V/V. (Pharmacopée Européenne) »

« **Extrait quantifié** » : Aubépine (feuille et fleur d'), extrait fluide quantifié de (1864)

« DÉFINITION

Extrait fluide quantifié produit à partir de [Feuille et fleur d'aubépine \(1432\)](#).

Teneur : **0,8 pour cent à 3,0 pour cent** de flavonoïdes totaux, exprimés en hypérosides ($C_{21}H_{20}O_{12}$; Mr 464,4).

PRODUCTION

L'extrait est produit à partir de la drogue végétale et de l'éthanol de 30 pour cent V/V à 70 pour cent V/V, par une méthode appropriée. (Pharmacopée Européenne) »

« **Autres extraits** » : Aubépine (feuille et fleur d'), extrait sec de (1865)

« DÉFINITION

Extrait sec produit à partir de [Feuille et fleur d'aubépine \(1432\)](#).

Teneurs :

— pour les extraits aqueux : **au minimum 2,5 pour cent** de flavonoïdes totaux, exprimés en hypérosides ($C_{21}H_{20}O_{12}$; Mr 464,4) (extrait desséché) ;

— pour les extraits hydroalcooliques : **au minimum 6,0 pour cent** de flavonoïdes totaux, exprimés en hypérosides ($C_{21}H_{20}O_{12}$; Mr 464,4) (extrait desséché).

PRODUCTION

L'extrait est produit à partir de la drogue végétale, par une méthode appropriée, avec de l'eau ou un solvant hydroalcoolique au moins équivalent en concentration à l'éthanol à 45 pour cent V/V. (Pharmacopée Européenne) »

« PRODUCTION

Les extraits sont préparés par des procédés appropriés, en utilisant de l'éthanol ou d'autres solvants appropriés. Différents lots de drogue végétale ou de matière animale peuvent être mélangés avant extraction. Les drogues végétales ou les matières animales à extraire peuvent subir un traitement préalable (tel que l'inactivation d'enzymes, le broyage ou le dégraissage). De plus, des matières indésirables peuvent être éliminées après extraction.

Les drogues végétales, les matières animales et les solvants organiques utilisés pour la préparation des extraits satisfont aux monographies appropriées de la Pharmacopée. En ce qui concerne les extraits mous et secs dont le solvant organique est éliminé par évaporation, un solvant récupéré ou recyclé peut être utilisé à condition que les techniques de récupération soient contrôlées et enregistrées pour garantir la conformité des solvants aux spécifications appropriées avant réutilisation ou mélange avec d'autres produits approuvés. L'eau utilisée pour la préparation des extraits est de qualité appropriée. Sauf pour l'essai des endotoxines bactériennes, l'eau conforme à la section Eau purifiée en vrac de la monographie '[Eau purifiée \(0008\)](#)' convient. De l'eau potable peut également convenir si elle satisfait à une spécification définie assurant la production reproductible d'un extrait approprié.

Dans les cas appropriés, la concentration à la consistance souhaitée est réalisée par des procédés appropriés, généralement sous pression réduite et à une température à laquelle l'altération des constituants est réduite au minimum. Les huiles essentielles séparées lors du procédé d'extraction peuvent être rajoutées aux extraits lors d'une étape appropriée du procédé de fabrication. Des excipients appropriés peuvent être

ajoutés au cours des différentes étapes du procédé de fabrication, par exemple, pour améliorer les qualités technologiques, telles que l'homogénéité ou la constance de qualité. Des stabilisants et des conservateurs antimicrobiens appropriés peuvent aussi être ajoutés.

L'utilisation d'un solvant d'extraction donné conduit à l'obtention de proportions types pour les constituants caractérisés de la matière extractible. Lors de la production d'extraits titrés et quantifiés, des procédures de purification peuvent être mises en œuvre pour augmenter ces proportions par rapport aux valeurs attendues ; les extraits ainsi obtenus sont dits « purifiés ». » (Pharmacopée Européenne)

Comme mentionné dans la définition, les extraits sont des préparations liquides (extraits fluides et teintures), de consistance semi-solide (extraits mous ou fermes et oléorésines) ou solide (extraits secs). Les définitions de chaque type de préparations sont détaillées ci-dessous :

- **Extraits fluides**

« DEFINITION

Les extraits fluides sont des préparations liquides dont, en général, 1 partie en masse ou en volume correspond à 1 partie en masse de drogue végétale ou de matière animale séchée. Ces préparations sont ajustées, si nécessaire, de façon à répondre aux exigences de la teneur en solvants, et, dans les cas appropriés, en constituants.

PRODUCTION

Les extraits fluides sont préparés en utilisant de l'éthanol de titre approprié ou de l'eau pour extraire la drogue végétale ou la matière animale ou par dissolution d'un extrait sec ou mou (produit en utilisant la même concentration de solvant d'extraction que dans la préparation de l'extrait fluide par extraction directe) de la drogue végétale ou de la matière animale, soit dans l'éthanol de titre approprié soit dans l'eau. Les extraits fluides sont filtrés si nécessaire. » (Pharmacopée Européenne)

Exemples

Sur le marché, des préparations commerciales contenant des extraits sont disponibles. La liste n'est pas exhaustive mais permet de donner des exemples de préparations à base de drogues végétales.

Elles sont définies ci-dessous.

Extraits fluides appelés « extraits fluides glycinés », « extraits fluides hydroglycinés » ou « extraits hydroalcooliques glycinés »

Ces extraits sont définis comme des médicaments à base de plantes.

Dans ce cas, le solvant utilisé est de la glycérine, un mélange eau-glycérine ou un mélange alcool-eau-glycérine. Ces préparations liquides sont préparées, en général, au ratio 1 : 5, soit 1 partie en masse de drogue végétale pour 5 parties en masse ou volume de solvant.

Ces préparations beaucoup plus riches qu'une simple teinture (plante macérée dans l'alcool) sont le reflet des principes actifs de la plante, obtenus sans altération ni traitements physiques ou chimiques traumatisants.

Le terme « macérât » quelquefois utilisé pour désigner cette préparation désigne la technique d'extraction quand le terme « extrait » désigne plutôt le produit filtré.

Les différents termes employés pour désigner ces extraits révèlent plusieurs méthodes de macération.

Macérât glyciné : macération d'une plante fraîche ou sèche dans de la glycérine végétale pure,

Macérât hydroalcoolique glyciné : macération d'une plante fraîche ou sèche dans un mélange d'eau, d'alcool et de glycérine.

Macérât hydroglycériné : macération d'une plante dans un mélange d'eau et de glycérine.

Un exemple particulier d'extrait glycériné disponible sur le marché, ce sont les extraits appelés « extraits de plantes standardisés ou phytostandards ou EPS ». Ces extraits glycérinés sont obtenus à partir de plantes fraîches par une technique de lixiviation alcoolique au cours de laquelle le degré alcoolique est progressivement augmenté pour extraire les principes actifs des plantes. Après évaporation à froid, sous vide la glycérine est ajoutée.

Cette méthode est couverte par un brevet détenu par Phytoprevent.

Il est également possible de trouver une préparation commerciale appelée *SIPF* définie ci-dessous.

Suspensions intégrales de plantes fraîches (SIPF)

Ces *SIPF* sont constituées d'une suspension dans une solution hydro-alcoolique préparées à partir de plante fraîche grâce à un procédé très original de stabilisation et de conservation, préservant ainsi l'intégrité de la plante fraîche et donc de ces constituants tels qu'ils se trouvaient à l'état natif dans la plante fraîche.

Le mode d'obtention de ces *SIPF* est breveté et inclut les étapes suivantes : la culture des plantes médicinales, la récolte, le cryobroyage, le mélange et la macération, la centrifugation, l'ultrapression moléculaire et la stabilisation du produit.

- Teintures

« DEFINITION

Les teintures sont des préparations liquides généralement obtenues soit à partir de 1 partie de drogue végétale ou de matière animale et de 10 parties de solvant d'extraction, soit à partir de 1 partie de drogue végétale ou de matière animale et de 5 parties de solvant d'extraction.

PRODUCTION

Les teintures sont préparées par macération ou percolation en utilisant seulement de l'éthanol d'une concentration appropriée pour l'extraction de la drogue végétale ou de la matière animale, ou par dissolution d'un extrait sec ou mou (produit en utilisant la même concentration en solvant d'extraction que dans la préparation de la teinture par extraction directe) de la drogue végétale ou de la matière animale, dans l'éthanol de titre approprié. Les teintures sont filtrées si nécessaire.

Les teintures sont généralement limpides. Au repos, les teintures peuvent présenter un léger sédiment qui est acceptable à condition que la composition de la teinture n'en soit pas modifiée de manière significative.» (Pharmacopée Européenne)

En médecine vétérinaire, les **teintures mères** sont également utilisées. Dans la Pharmacopée Européenne, elles sont associées aux préparations homéopathiques et sont définies de la façon suivante :

- Teintures mères

« DEFINITION

Les teintures mères pour préparations homéopathiques sont des préparations liquides, obtenues par l'action dissolvante d'un véhicule approprié sur des matières premières. Ces dernières sont généralement utilisées à l'état frais ou, parfois, sous forme desséchée. Elles peuvent également être obtenues à partir de sucres végétaux avec ou sans addition d'un véhicule. Pour certaines préparations, les matières à extraire peuvent subir un traitement préalable.

PRODUCTION DES TEINTURES MÈRES

Les teintures mères (pour préparations homéopathiques) sont obtenues par macération, percolation, digestion, infusion, décoction, fermentation ou comme décrit dans les monographies spécifiques, en utilisant généralement de l'éthanol de titre approprié.

Les teintures mères pour préparations homéopathiques sont obtenues en utilisant des proportions fixes de matières premières et de solvant, en tenant compte de la teneur en eau de la matière première, sauf exception justifiée et autorisée.

Lorsque des plantes fraîches sont utilisées, des procédés adéquats sont mis en œuvre pour garantir la fraîcheur. Les autorités compétentes peuvent exiger que la fraîcheur soit démontrée par un essai approprié.

Les teintures mères pour préparations homéopathiques sont généralement limpides. Au repos, elles peuvent présenter un léger sédiment qui est acceptable à condition que la composition de la teinture n'en soit pas modifiée de manière significative.

Le procédé de fabrication est défini de sorte qu'il soit reproductible. » (Pharmacopée Européenne)

- **Extraits mous ou fermes**

« DEFINITION

Les extraits mous ou fermes sont des préparations semi-solides préparées par évaporation ou évaporation partielle du solvant ayant servi à leur extraction. » (Pharmacopée Européenne)

- **Oléorésines**

« DEFINITION

Les oléorésines sont des extraits semi-solides composées d'une résine en solution dans une huile essentielle et/ou grasse, et sont obtenues par évaporation du (des) solvant(s) ayant servi à leur production. Cette définition s'applique aux oléorésines préparées par extraction et non aux oléorésines naturelles. » (Pharmacopée Européenne)

- **Extraits secs**

« DEFINITION

Les extraits secs sont des préparations solides, obtenues par évaporation du solvant ayant servi à leur production. Sauf indication contraire dans la monographie, les extraits secs présentent une perte à la dessiccation d'au maximum de 5 pour cent m/m. » (Pharmacopée Européenne)

Les EPS (également appelés extraits de plantes standardisés ou phytostandards) décrits sous la section « extraits fluides » et définis comme des extraits glycinés peuvent aussi faire l'objet de lyophilisation pour conduire à la production de gélules solides.

(4) Huiles essentielles

DEFINITION

Une huile essentielle est un « produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition. » (Pharmacopée Européenne)

« Les huiles essentielles peuvent subir un traitement ultérieur approprié. Elles peuvent être commercialement dénommées comme étant déterpénée, désesquiterpénée, rectifiée ou privée de «x».

- a) L'huile essentielle déterpénée est une huile essentielle privée, partiellement ou totalement, des hydrocarbures monoterpéniques.
- b) L'huile essentielle déterpénée et désesquiterpénée est une huile essentielle privée, partiellement ou totalement, des hydrocarbures mono- et sesquiterpéniques.
- c) L'huile essentielle rectifiée est une huile essentielle qui a subi une distillation fractionnée dans le but de supprimer certains constituants ou d'en modifier la teneur.
- d) L'huile essentielle privée de « x » est une huile essentielle qui a subi une élimination partielle ou complète d'un ou de plusieurs constituants. » (Pharmacopée Européenne)

« PRODUCTION

Selon la monographie, la matière première végétale peut être fraîche, flétrie, sèche, entière, contusée ou pulvérisée.

Entraînement à la vapeur d'eau. L'huile essentielle est obtenue par passage de vapeur d'eau à travers une matière première végétale, dans un appareil approprié. La vapeur d'eau peut être générée par une source externe ou par de l'eau portée à ébullition en dessous de la matière première ou par de l'eau portée à ébullition dans laquelle la matière première végétale est immergée. Les vapeurs d'eau et d'huile essentielle sont condensées. L'eau et l'huile essentielle sont séparées par décantation.

Distillation sèche. L'huile essentielle est obtenue par chauffage à température élevée de tige ou d'écorce, sans addition d'eau ou de vapeur d'eau, dans un appareil approprié.

Procédé mécanique. L'huile essentielle, dite « d'expression à froid », est obtenue par un procédé mécanique sans chauffage. Il concerne, généralement, les fruits de Citrus et implique l'expression de l'huile essentielle du péricarpe, suivie d'une séparation par un procédé physique.

Dans certains cas, un antioxydant approprié peut être ajouté à l'huile essentielle. » (Pharmacopée Européenne)

Exemple

Dans le cas des huiles essentielles, le titre n'apparaît pas dans la définition, la composition est complexe.

Huile essentielle de citron

« DÉFINITION

Huile essentielle obtenue par des moyens mécaniques appropriés, sans chauffage, à partir du péricarpe frais de Citrus limon (L.) Burman fil. » (Pharmacopée Européenne)

Avec le profil chromatographique, la composition complexe est visible :

« - β -pinène : 7,0 pour cent à 17,0 pour cent,

- *sabinène* : 1,0 pour cent à 3,0 pour cent,
- *limonène* : 56,0 pour cent à 78,0 pour cent,
- *γ-terpinène* : 6,0 pour cent à 12,0 pour cent,
- *β-caryophyllène* : au maximum 0,5 pour cent,
- *néral* : 0,3 pour cent à 1,5 pour cent,
- *α-terpinéol* : au maximum 0,6 pour cent,
- *acétate de néryle* : 0,2 pour cent à 0,9 pour cent,
- *géraniol* : 0,5 pour cent à 2,3 pour cent,
- *acétate de géranyle* : 0,1 pour cent à 0,8 pour cent. » (*Pharmacopée Européenne*)

Médicaments à base de plantes

« Tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes » (Article LQ. 5121-1, 16° du CSP).

Ces préparations peuvent être des extraits, des huiles essentielles ou grasses, des teintures, des exsudats ou des poudres.

Les matières premières à usage pharmaceutique d'origine végétale doivent répondre aux mêmes spécifications que celles relatives aux autres matières premières d'origine chimique.

Leurs conditions de production sont donc rigoureusement encadrées. Les Laboratoires qui les produisent sont soumis au régime d'autorisation, d'inspection et de contrôle.

Notes



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)