

**RAPPORT SUR LES
CONDITIONS D'UTILISATION EN FRANCE
DES PREPARATIONS A BASE DE PLANTES
CHEZ LES ANIMAUX DE PRODUCTION**

30 JUIN 2010

Académie vétérinaire de France

34, rue Bréguet , 75 011 Paris

Tél : 01 53 36 16 19 Fax : (33)53 36 16 01

Adel : academic@veterinaire.fr

RAPPORT SUR LES CONDITIONS D'UTILISATION EN FRANCE DES PRÉPARATIONS A BASE DE PLANTES CHEZ LES ANIMAUX DE PRODUCTION

I - INTRODUCTION ET RAPPELS	5
1 - Les objectifs de la Commission	5
2 - Les personnes entendues	7
II - GENERALITES SUR L'EFFICACITE ET L'INNOCUITE DES PREPARATIONS A BASE DE PLANTES	7
1 - L'efficacité des préparations à base de plantes	7
2 - L'innocuité des préparations à base de plantes	8
III – L'ÉLABORATION DES PRÉPARATIONS À BASE DE PLANTES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE	9
IV - L'UTILISATION DES PRÉPARATIONS A BASE DE PLANTES POUR LE TRAITEMENT DES ANIMAUX DE PRODUCTION	11
1 - Généralités	11
2 - Le diagnostic de la maladie à traiter et la prescription du traitement	13
3 - L'évaluation des risques.....	13
A - Toxicité directe	13
B - Résidus dangereux pour l'homme ou l'animal	14
4 - L'état de la réglementation	16
V – RECOMMANDATIONS	17
1 – Généralités	17
2 - Efficacité et innocuité	18
A - Cas des préparations ayant statut de médicaments	17
B - Cas des préparations non soumises à la réglementation du médicament vétérinaire et administrées à titres divers chez les animaux de production	18
a) Identification	18
b) Accompagnement sanitaire	19

c) Surveillance administrative	19
3 - Recommandations complémentaires	19
A – Recommandation tenant au contexte de la médecine vétérinaire	19
B - Formation et information des intervenants	19
RÉFÉRENCES.....	20
ANNEXES	23
ANNEXE 1 : Statut des préparations à base de plantes destinées aux animaux en France au regard de la réglementation des LMR	23
ANNEXE 2 : Code de Santé Publique, textes concernant le médicament vétérinaire	28
ANNEXE 3 : Référence du règlement européen de 2009 relatif aux des aliments pour animaux	29
ANNEXE 4 : Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé, Service médical rendu, Avis du 7 juillet 2004	30
ANNEXES 5 à 13 : Encarts de la revue "Prescrire"	31
TABLEAUX	42
Tableau 1 : Extraits végétaux cités dans les préparations identifiées dans le DMV et classés annexe II de la Reg. 2377/90	42
Tableau 2 : Médicaments vétérinaires à base de plantes avec AMM (liste établie en 2006 par le Docteur Vin-Niveaux)	44
Tableau 3 : Evaluation des LMR en application de la réglementation européenne (2377/90)	47
Tableau 4 : Préparations à base de plantes destinées aux animaux de production (résumé des notices du DMV2009).....	50
Tableau 5 : Extraits des résumés des dossiers constitués par le 'Comitee or Medical Products for Veterinary Use' de l'EMEA).....	55

I - INTRODUCTION ET RAPPELS

1 - Les objectifs de la Commission

La Commission *ad hoc* sur la phytothérapie vétérinaire a été constituée par décision de l'Assemblée académique le 23 novembre 2006, qui lui a donné pour objectif de préparer un rapport technique et un avis sur le sujet.

La mise en place de cette Commission répond aux inquiétudes manifestées par l'Assemblée académique face au développement du traitement des maladies animales par des préparations à base de plantes, insuffisamment évaluées.

Ce développement est notamment lié aux contraintes imposées par les chartes de l'agriculture biologique [Ecocert, 2006] en matière de thérapeutique des animaux de production. Il est également lié à la tendance actuelle qui cherche à diminuer le coût du traitement des animaux, à le concevoir dans le cadre d'un développement durable et à faire appel, pour cela, à des substances non chimiquement définies ou non allopathiques.

La Commission était composée de deux membres de la section « élevage et santé publique » (Claude Milhaud et Henri Brugère), d'un membre de la section « sciences cliniques » (Christian Dumon) et d'un membre de la section « sciences fondamentales » (Jean Blancou).

Dès la première réunion, il a été décidé que rapport et avis de la Commission concerneraient que la phytothérapie des animaux destinés à la consommation humaine : bovins, ovins, caprins, porcins, lapins et volailles.

Le premier but de la Commission était bien, en effet, de prévenir les risques possibles de la phytothérapie vétérinaire pour la santé publique.

Le risque le plus important est, pour nos concitoyens, de consommer des aliments d'origine animale, viandes, abats, lait ou œufs susceptibles d'être éventuellement contaminés par des substances pharmacologiquement actives, à délai d'attente inconnu. Ce risque n'est pas clairement pris en compte ; il reste totalement ignoré des consommateurs, pour lesquels l'origine végétale du produit consommé par les animaux paraît garantir toute absence de toxicité.

L'apparente facilité de mise en œuvre de la phytothérapie peut faire courir un risque aux animaux eux-mêmes : celui d'être inefficacement traités par des thérapeutiques dont la nature ou le mode d'application ne sont pas adaptés à leurs maladies.

Or, les conséquences d'une erreur ou d'une absence de diagnostic de la maladie traitée peuvent avoir des conséquences très graves s'il s'agit d'une affection contagieuse ou transmissible à l'homme.

Il serait pour le moins paradoxal que, sous le couvert d'une médecine naturelle, respectueuse de l'environnement, mais aussi de l'animal et du consommateur, il soit recouru à des méthodes ne garantissant ni le bien être de l'animal ni la sécurité sanitaire des élevages, et laissant subsister des incertitudes sur la salubrité des denrées.

Ces risques peuvent être attribués à de multiples causes. Les plus fréquentes sont :

- * la méconnaissance ou le mauvais usage des plantes à vertus thérapeutiques et de leurs principes actifs ;
- * l'imprécision ou l'absence de fondement de leurs indications, qu'elles soient formulées ou non ;
- * une incertitude sur les doses ou les indications en ce qui concerne une ou des espèce(s) cible(s) en particulier ;
- * une absence ou une insuffisance de signalement des interactions ou des effets indésirables;
- * une ignorance de la pharmacocinétique;
- * une déréglementation, une commercialisation ou une distribution parfois anarchiques insuffisamment encadrées, voire frauduleuses (achats sur internet ?).

Le recours à la phytothérapie et ses fondements résultent, en effet, plus souvent d'une tradition empirique que d'une étude expérimentale systématique autorisant chez l'animal une utilisation raisonnée et correctement réglementée [Gibbelin D, 2003, Paris M 2006]. Les offres de certains pays d'Extrême Orient conduisent aussi à l'introduction de matières nouvelles pour l'Europe, dont rien ne garantit que leur évaluation ait été suffisante. Même lorsque des publications sont faites dans des périodiques de bon niveau, la question des effets indésirables [Xie H et al, 1999] et celle des résidus [Wang JY et Hacker, RR 1993] n'est pas abordée.

Les autres buts de la Commission étaient :

- * d'attirer l'attention sur les problèmes que la manipulation de végétaux ou d'extraits de végétaux actifs au plan pharmacologique peut poser pour la sécurité du personnel employé dans des établissements fabricant des médicaments à base de plantes ainsi que pour celle des éleveurs qui les utilisent ;

* de prévenir les risques que pourraient courir des animaux traités par les éleveurs avec des produits à base de plantes, alors que les maladies dont souffrent ces animaux n'ont pas fait l'objet d'un diagnostic vétérinaire préalable ;

* d'apporter un éclairage complémentaire au rapport publié en février 2007 par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments [AFSSA, 2007] sur le cas particulier de l'évaluation de substances ou de produits à base de plantes destinés à l'alimentation animale. Ce rapport ne concerne, comme son titre l'indique, que la méthodologie d'évaluation de ces produits et non les problèmes liés à leur utilisation pratique en médecine vétérinaire.

2 - Les personnes entendues

Plusieurs personnes ont été invitées à faire partager leurs compétences à la Commission, et ont été rencontrées ou consultées par téléphone ou par courrier, notamment Mme Guillemert (AFSSA / Fougères), le Professeur Anton (Faculté de Pharmacie de Strasbourg) et les docteurs vétérinaires Pierre Chicoteau (Nor-feed), Michel Baussier et Michel Martin-Sisteron (Conseil supérieur de l'Ordre), Christine Filliat (spécialisée en médecines douces et Directrice du laboratoire de diagnostic vétérinaire de la société Agrilab), Patrick Dehaumont (AFSSA / Fougères) et Pierre Vin-Niveaux (Ecole nationale vétérinaire de Toulouse), Arnaud Deleu (SIMV).

II - GENERALITES SUR L'EFFICACITE ET L'INNOCUITE DES PREPARATIONS A BASE DE PLANTES.

1 - L'efficacité des préparations à base de plantes

A défaut d'essais cliniques suffisants et ciblés sur une indication ou un syndrome bien définis, l'efficacité des préparations à base de plantes n'est généralement estimée que d'après les résultats de l'emploi traditionnel de ces préparations en médecines humaine et animale. C'est ainsi que, dans le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires [Petit S, 2009], sur huit médicaments vétérinaires fabriqués à base de plantes, six contiennent des extraits d'artichaut (*Cynara scolymus*) dont le bénéfice thérapeutique chez l'homme a été jugé insuffisant [Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, 2004].

Cette efficacité n'a été que trop rarement démontrée scientifiquement. L'extrapolation sans preuve des données de la tradition humaine aux différentes espèces animales ne permet pas, en toute rigueur, de la valider. La connaissance souvent approximative des constituants responsables de l'activité chez l'homme [Paris M, 2006] constitue un obstacle supplémentaire.

Par ailleurs même dans le cas de plantes dont les traceurs supposés être le support de l'efficacité thérapeutique ont été correctement identifiés, l'activité varie, par définition, avec le cultivar, l'environnement de croissance de la plante : sol, conditions climatiques, ainsi qu'avec les méthodes de récolte, de traitement et de conservation. L'incertitude relative sur l'efficacité thérapeutique, en l'absence de garantie sur la teneur en principes actifs, implique une approche prudente et raisonnée de chaque traitement.

Aussi la position des instituts de recherche scientifique reste-t-elle très prudente dans ce domaine, comme le montre cet extrait d'un document pédagogique de l'Institut National Agronomique consacré à l'agriculture biologique:

« Homéopathie et phytothérapie seront bien sûr privilégiées (dans le traitement des mammites), à la fois de façon préventive et curative. De très nombreux produits existent (...), cependant aucun produit autorisé ne détient une autorisation de mise sur le marché garantissant son efficacité dans le traitement bactériologique de l'infection » [in INA Paris-Grignon Département Sciences animales / Projet Européen Leonardo da Vinci "Product, Think and Live Ecologically" : *Les mammites en élevage laitier biologique*]. Comme le souligne ce document, aucun produit phytothérapeutique destiné au traitement des mammites n'est donc actuellement titulaire d'une autorisation de mise sur le marché. Dans les élevages biologiques de volailles, "*la phytothérapie domine*",... "*un plan prophylactique type, souvent composé de produits à base de plantes, de vitamines et d'oligo-éléments est fréquemment proposé aux éleveurs*" mais les études réalisées dans différents pays d'Europe montrent que le sanitaire est un problème majeur en élevage biologique [in INA-PG, Maîtrise sanitaire dans les élevages biologiques de volailles]. Outre l'acuité de la question sanitaire évoquée dans ce rapport, le coût des produits de phytothérapie est présenté comme un inconvénient.

De son côté l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), pages 11 et 12 du rapport précité, fait preuve de la même prudence et précise "*ces études (sur les effets des substances et produits à base de plantes chez différentes espèces animales) font le plus souvent mention d'une efficacité variable qui interdit l'extrapolation des résultats éventuellement observés d'une présentation à l'autre et d'une espèce cible à l'autre surtout en l'absence de mention de la quantité du ou des traceurs (s) supposé(s) être le support de cette efficacité* .

Chez les volailles, le rapport reconnaît que les extraits de plantes et les huiles essentielles peuvent avoir un impact positif sur la prise alimentaire et la réduction de la charge bactérienne de l'aliment, mais ne trouve pas de preuve d'une activité équivalente à celle des antibiotiques facteurs de croissance. Chez les porcins le rapport ne reconnaît aux produits à base de plantes que des propriétés apéritives et des effets stabilisateurs sur la flore digestive. Chez les ruminants le rapport note un effet anthelminthique des tannins sur les nématodes digestifs ainsi qu'un effet favorable des saponines et des tannins sur le flux intestinal des acides aminés.

Dans un autre contexte, sans doute particulièrement difficile du fait du polymicrobisme, celui des affections respiratoires du veau en élevage, la phytothérapie n'a pas apporté de bénéfice significatif [Dujon L, 1993].

2 - L'innocuité des préparations à base de plantes

L'innocuité des préparations à base de plantes peut également être estimée en se fondant sur l'expérience de son emploi traditionnel et, lorsqu'elle existe, son expertise toxicologique en médecine humaine.

En médecine humaine, les données de pharmacognosie sur les préparations à base de plantes sont plus nombreuses qu'en médecine vétérinaire, donc leur innocuité pour l'homme mieux

vérifiée. Mais ces données sur l'innocuité ne sont pas automatiquement transposables en médecine vétérinaire, comme le démontre l'exemple du millepertuis (*Hypericum perforatum*) photosensibilisant pour certaines espèces animales mais dépourvu de cet effet chez l'homme. Des préparations administrées par voie orale à l'homme et aux monogastriques peuvent perdre toute efficacité lors de leur passage dans les réservoirs gastriques des ruminants.

En fait, le problème est beaucoup plus complexe en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine. On sait en effet très peu de choses du métabolisme de ces préparations et de leurs traceurs chez les différentes espèces animales [Tableau 1]. Leur emploi sans discernement pourrait entraîner l'apparition, en particulier par accumulation lors d'administrations chroniques, de résidus pharmacologiquement actifs dans les produits qui en sont issus (viandes, abats, lait ou œufs), ce qui entraînerait la responsabilité du vétérinaire prescripteur [Rondeau C et Baussier M, 2006] ou celle de l'éleveur en cas d'auto-prescription. Les conséquences éventuelles pour le bien-être et la santé d'un animal traité à l'aide de substances dont on ignore presque tout du métabolisme propre à son espèce doivent être également prises en compte.

Autre problème : celui des interférences pharmacologiques connues ou inconnues. C'est ainsi qu'au-delà des effets thérapeutiques recherchés, la présence fréquente d'œstrogènes dans les plantes est à considérer. Il a en effet été bien démontré que ceux qui sont présents dans les végétaux perturbent, dans certaines conditions, la fonction reproductrice des femelles entretenues sur les pâturages ou altèrent les réactions physiologiques des animaux de laboratoire [Kato H et al, 2004, Mead MN, 2006, Thigpen JE et al, 1999] lorsqu'ils se retrouvent dans leurs aliments.

III - L'ELABORATION DES PREPARATIONS A BASE DE PLANTES EN MEDECINE VETERINAIRE

Les laboratoires de pharmacie vétérinaire tendent actuellement à étendre la gamme de leurs préparations thérapeutiques à base de plantes, pour répondre en premier lieu à la demande des vétérinaires et des agriculteurs mais aussi parce qu'ils peuvent mettre ces préparations sur le marché sans avoir à déposer une demande d'autorisation. Cette dernière démarche est en effet de plus en plus coûteuse et contraignante, compte tenu des exigences réglementaires nationales et internationales, et ce, en regard de l'importance limitée du marché de nombreuses classes de médicaments vétérinaires.

La demande de traitements alternatifs dans les élevages biologiques, celle des propriétaires de chevaux de sport pour éviter les risques d'accusation de dopage et celle des citoyens pour le « bien-être » de leurs animaux de compagnie, se rejoignent pour susciter des vocations de phytothérapeutes. L'existence d'un groupe de travail spécialisé au sein de l'AFVAC, Groupe d'Etude en biothérapies, (GEB) ou la distinction, dans l'annuaire vétérinaire ROY [Zanini V, 2009], d'une spécialité « Phytothérapie » revendiquée par près de 80 confrères témoignent de

la réalité de ce courant, et par voie de conséquence de la demande, par ces praticiens, de médicaments ou de compléments alimentaires à base d'extraits de plantes.

En France, il existe quelques laboratoires se consacrant à l'élaboration et la commercialisation de préparations à base de plantes tels que *Phytosynthèse* (qui distribue des préparations vétérinaires à base plantes et des prémix), *SIAL* (extraits de plantes et prémix), *Nor-feed* (extraits de plantes et prémix). *Anima Santé* propose des gammes pour les chevaux, chiens et chats, *Phyto Compagnon* une gamme pour les animaux de compagnie et *Arcanatura*¹ une gamme de préparations à base de plantes pour les chevaux. Cette liste n'est pas exhaustive.

Parallèlement, et de tous temps, certains laboratoires vétérinaires allopathiques ont disposé d'une gamme mixte, associant allopathie et phytothérapie. Actuellement il existe une tendance à l'élargissement progressif de cette dernière avec des médicaments ou des compléments à base d'extraits végétaux, en particulier dans les gammes "équines" et "animaux de compagnie". Peuvent être ainsi citées les firmes Audevard, Coophavet, Intervet (Schering-Plough vet), Thérapeutique Vétérinaire Moderne (TVM), Vétoquinol ou Virbac.

Les laboratoires font le plus souvent appel à des matières premières végétales récoltées à l'étranger et importées sous forme de plantes entières, d'extraits secs ou de macérats. A notre connaissance, les techniques concernant la récolte des plantes, leurs traitements, leur conservation ou leurs emballages n'ont fait l'objet, à ce jour, d'aucune standardisation réglementée au niveau national ou international. Alors que les médicaments vétérinaires à base de plantes sont assujettis à des obligations de contrôle réglementé, les préparations qui ne revendiquent pas le titre de médicament ne sont pas soumises à ces contraintes.

En l'absence de textes réglementaires spécifiques concernant la qualité et le contrôle des préparations à base de plantes utilisées pour traiter les animaux, absence constatée par les rédacteurs du rapport de l'AFSSA déjà cité, la plupart des producteurs responsables essaient de travailler dans les meilleures conditions possibles (bonnes pratiques de fabrication et autocontrôle). C'est ainsi que l'association des fabricants de compléments pour l'alimentation animale, qui partagent une grande partie des étapes de la fabrication des préparations à base de plantes, a rédigé un *Guide pratique pour l'utilisation de plantes, d'extraits végétaux et substances aromatiques en nutrition animale* dans la logique de la démarche HACCP (« Analyse des dangers - points critiques pour leur maîtrise ») et de celle des « Guides de bonnes pratiques » utilisés en industrie pharmaceutique.

Pour améliorer la qualité de leurs préparations et leurs conditions de travail, les laboratoires peuvent se référer à des analyses réalisées par des laboratoires spécialisés audités par un organisme de certification garantissant le taux de principes considérés comme actifs et permettant la traçabilité de ces derniers. Certains fabricants offrent aussi à l'utilisateur une « fiche de sécurité », qui donne quelques précisions sur leur préparation et ses conditions d'emploi.

¹ Rattaché à ce laboratoire, le « centre international de pharmacognosie et de pharmacologie vétérinaires), a pour ambition de « promouvoir l'utilisation de produits naturels innovants (...), d'élargir le champ d'utilisation de la biodiversité des plantes médicinales au-delà de la phytothérapie traditionnelle et d'offrir une réponse éthique et cohérente à la demande des propriétaires d'animaux sensibles au développement durable ».

IV - L'UTILISATION DES PREPARATIONS A BASE DE PLANTES

POUR LE TRAITEMENT DES ANIMAUX DE PRODUCTION

1 - Généralités

Il existe actuellement un regain d'intérêt pour le traitement des animaux de production par des préparations à base de plantes, car les éleveurs :

- peuvent être séduits par « l'auto-prescription », pour éviter les frais de l'intervention du vétérinaire [Le Dréan-Quenec'hdu S, 2002];
- cherchent à réduire le coût du traitement des animaux malades en choisissant des préparations à base de plantes, le plus souvent meilleur marché ;
- ne disposent pas, dans le cas des maladies ou des espèces animales dites « orphelines », des moyens thérapeutiques nécessaires à leur traitement ; le marché de ces derniers n'est pas suffisamment rémunérateur pour que les firmes pharmaceutiques développent ou vendent des médicaments limités au traitement de ces espèces ou des maladies rares ;
- n'ont pas non plus le choix lorsque certains médicaments allopathiques sont interdits, par exemple les anticoccidiens chez les poules pondeuses ; le cas le plus significatif est celui du traitement de l'histomonose de la dinde par le nifursol, qui a été interdit dans l'Union Européenne depuis le 31 mars 2003 : seuls d'autres médicaments (en cours d'évaluation à l'étranger) ou des extraits de plantes médicinales pourraient donc être proposés pour maîtriser la maladie [Ruelle X, 2004, Hafez MH et Hauck R, 2006].

La plupart des préparations à base de plantes proposées aujourd'hui en médecine vétérinaire sont destinés au traitement des animaux de compagnie, beaucoup plus rarement à celui des animaux de production. Mais, si dans ce dernier cas les indications de la phytothérapie sont moins nombreuses, elles sont beaucoup plus préoccupantes...

Ces préparations sont commercialisées soit en tant que compléments alimentaires (apport concentré de substances participant à l'alimentation et mélangées à l'aliment avant sa préparation) soit en tant qu'additifs alimentaires (produits - chimiquement définis ou non - rajoutés à un aliment déjà préparé), soit enfin comme produits d'hygiène.

Leur mise sur le marché est assurée par les laboratoires vétérinaires concepteurs de formules originales (ex : *Vétoquinol*), par les producteurs d'aliments, par les distributeurs de produits d'hygiène, qui proposent des huiles essentielles (désinfection, aromathérapie), ou par les colporteurs. Certains vétérinaires conçoivent et utilisent des formules préparées par eux-mêmes.

En France, les principaux utilisateurs des préparations à base de plantes destinées aux animaux de rente sont les élevages biologiques, mais ils ne représentent que 5% des exploitations agricoles. Ce faible pourcentage et la dispersion des exploitations biologiques ne permettent pas un exercice exclusif par des vétérinaires spécialisés. Ces derniers se limitent bien souvent à porter un diagnostic et à rédiger une prescription à distance.

La Commission a analysé la liste des préparations utilisées pour traiter l'ensemble des espèces (animaux de compagnie exclus) et disponibles sans autorisation de mise sur le marché (AMM), établie en 2006 par le Docteur Vin-Niveaux [Tableau 2], et noté qu'elle comportait 30% de produits diététiques, 20% de produits intéressant l'appareil locomoteur, 14% l'appareil digestif (notamment le foie), 13% les phanères et 8% l'appareil respiratoire.²

Parallèlement elle a étudié les principes actifs, les propriétés, les indications et les précautions d'emploi de 38 préparations destinées à être administrées à des animaux de production, telles que proposées en 2009, aux vétérinaires français, dans le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires [Tableau 1]. Les troubles pathologiques dont ces préparations revendiquent la prévention ou le traitement, chez les animaux de production, concernent le métabolisme général et les situations de stress (préparations), la motricité gastrique (8 préparations), les dysfonctionnements hépato-rénaux (6 préparations), le parasitisme (3 préparations), les troubles du comportement (3 préparations), les affections broncho-pulmonaires (2 préparations), les verrues et papillomes (1 préparation).

Les domaines dans lesquels la phytothérapie est la plus appréciée seraient, semble-t-il, les traitements anti-parasitaires (ex: coccidioses, téniasis), les eupnéiques, les préparations apéritives, les draineurs hépatiques/rénaux et (peut-être) les stimulants de l'immunité. D'une façon générale les adeptes de la phytothérapie reconnaissent que ses effets thérapeutiques sont assez lents, et invoquent plutôt un effet préventif que curatif, un effet favorable au terrain, et un avantage : celui de s'adresser à la globalité du patient [Telphon T et Erriau G, 2006]. La phytothérapie rejoint ainsi le grand groupe des « médecines douces » et « respectueuses de l'environnement »

Les autres avantages de la phytothérapie, reconnus par ceux qui l'utilisent pour traiter les animaux de production seraient surtout de proposer des traitements d'un coût inférieur aux traitements allopathiques (quoique ceci ne soit pas toujours vrai) et de faire appel à des modes d'administration pratiques pour l'éleveur (dans l'eau de boisson ou les aliments, éventuellement en aérosols), ce que permet aussi l'allopathie mais avec sans doute plus d'exigences en matière de respect de la posologie.

Moins clairement revendiqués, car bénéficiant d'un vide réglementaire, les traitements préventifs ou curatifs des maladies animales par des principes actifs végétaux ont deux avantages indirects pour l'éleveur :

- ils ne nécessitent pas de délais d'attente, puisqu'aucune limite maximale de résidus (LMR) n'a été réglementairement définie dans leur cas, en France, ni par les autorités Européennes [voir le point 4-B, page 13 : "*Résidus*"].
- ils ne sont pas non plus soumis à l'interdiction ou à la réduction des intrants, exigées en agriculture biologique.

² En médecine humaine, 196 plantes à usage thérapeutiques sont en vente, dont 162 sans contrôle médical (ex : en herboristeries) et 34 en vente libre (ex : dans les grandes surfaces commerciales) avec « AMM allégée ». Faute de liste spécifique à leur profession, les vétérinaires peuvent se référer à cette liste : voir fr.wikipedia.org/wiki/Liste_des_plantes_médicinales_par_indication_thérapeutique.

2 - Le diagnostic de la maladie à traiter et la prescription du traitement

Dans la plupart des cas, les traitements préventifs ou curatifs d'animaux de production par les préparations à base de plantes se font sans aucun diagnostic précis de l'affection dont souffrent ou risquent de souffrir ces animaux. Or, les erreurs de diagnostic précédant une prescription de ces produits peuvent avoir des conséquences graves pour la santé et le bien-être de l'animal et engager la responsabilité du vétérinaire prescripteur ou celle de l'éleveur en l'absence de toute consultation vétérinaire.

L'usage exclusif de traitements inefficaces ou peu efficaces a aussi comme conséquence de laisser perdurer la maladie et de maintenir dans l'élevage un bien-être insuffisant ou nul, incompatible avec les exigences actuelles. Ces dernières sont, de plus, prises en compte comme critère de conditionnalité des aides apportées par la politique agricole commune. L'éleveur est de ce fait placé devant une alternative et, en toute logique, devrait choisir la démarche la plus susceptible d'assurer la guérison dans les meilleurs délais.

3 - L'évaluation des risques

Les dangers de la commercialisation de préparations dites « traditionnelles », autorisées, sont nombreux:

L'usage incontrôlé de végétaux ou d'extrait végétaux dans un cadre dit « traditionnel » peut être à l'origine d'un certain nombre de dangers : mauvais usage des plantes et méconnaissance des traceurs de l'efficacité thérapeutique, indications mal précisées ou non fondées, espèces cibles mal définies, interactions, effets secondaires et toxicité mal connus ou non signalés, posologie imprécise, délais d'attente non déterminés, distribution anarchique.

Ces dangers sont aggravés du fait qu'une rupture de deux à trois générations d'éleveurs s'est produite dans l'usage traditionnel de ce type de thérapeutique. Par ailleurs, les *étudiants* vétérinaires ne reçoivent, au cours de leurs études, aucune formation spécifique qui fasse appel, en ce domaine, tant à leurs acquis qu'à leur esprit critique.

A - Toxicité directe

En dehors de tous les risques d'erreur possibles sur la nature de la plante ou de ses extraits et sur la contamination éventuelle des matières premières, les dangers potentiels de toxicité directe de la phytothérapie que l'on peut citer à titre d'exemple sont : l'emploi sans contrôle du millepertuis (incompatible avec d'autres traitements ou pouvant entraîner une photosensibilisation : voir plus haut), l'emploi de la chélidoine (*Chelidonium majus*), du séné (*Senna alexandrina*) ou du séneçon (*Senecio vulgaris*) aux propriétés hépatotoxiques, ou l'emploi de plantes contenant des facteurs toxiques, ou oestrogéniques, ou anti-nutritionnels qui n'auraient pas reçu de traitement approprié pour éliminer ces facteurs. L'hépatotoxicité est un des effets délétères les plus souvent rapportés en phytothérapie humaine [Larrey D, 2004, Pinto Da Cunha M et Geubel AP, 2002].

Dans la pratique, les principaux dangers d'un emploi non contrôlé des préparations à base de plantes, pharmacologiquement actives, ont pour origine des erreurs de posologie ou d'administration et d'éventuelles accumulations de résidus toxiques.

Les informations fournies par les résumés des dossiers d'évaluation des risques de résidus de principes actifs végétaux publiés par le Committee for Medical Products for Veterinary Use (CMPV) de l'European Medicines Agency (EMA) [Tableau 1], montrent sans équivoque la bonne connaissance que l'on a en général de la toxicité aiguë de ces principes, mais indiquent aussi l'ignorance quasi-totale dans laquelle on se trouve dès qu'il s'agit d'aborder la toxicologie chronique, les études de cancérogenèse ou de mutagenèse que ce soit chez l'homme ou chez l'animal. Les résumés de dossier publiés par le CMPV laissent supposer une approche de la toxicologie chronique et du métabolisme des principes actifs végétaux sans commune mesure avec celle des médicaments de synthèse. Ceci conduit le CMPV à limiter pratiquement ses conclusions soit aux plantes consommées habituellement en alimentation humaine ou animale soit aux plantes faisant l'objet de préparations homéopathiques traditionnelles. Ce qui limite théoriquement à 43 le nombre de plantes et extraits de plantes utilisables actuellement, sans restrictions chez les animaux de production, puisque sans LMR.

Le prescripteur, ou à défaut l'utilisateur, devrait disposer des informations nécessaires à l'évaluation de la toxicité possible (ou du pouvoir allergisant) des résidus concentrés puis éliminés, notamment dans le lait ou les œufs, après une phytothérapie.

Les désinfectants à base d'huiles essentielles peuvent aussi présenter un danger soit par ingestion accidentelle, soit à l'occasion d'un stockage inapproprié dans des locaux d'élevage, entraînant le passage de résidus volatils dans les produits animaux en particulier lait et œufs.

Ni limites maximales de résidus (LMR) dans les produits des animaux traités sont définies pour la plupart des extraits végétaux utilisés.

B - Résidus dangereux pour l'homme ou l'animal

Les limites maximales de résidus (LMR) dans les produits des animaux traités ne sont pas définies pour la plupart des extraits végétaux utilisés. Actuellement les annexes du document 2377/90 [EMA 2009] traitent de 635 substances de toutes origines dont 127 sont d'origine végétale [Tableau 3]. Elles précisent le statut de ces plantes ou de leurs préparations au regard du règlement des LMR. Ainsi 16 sont en cours d'évaluation, 44 ne font l'objet d'aucune restriction, et 1 est interdite (Aristolochie). Vingt-six sont limitées à l'usage externe, 33 à l'homéopathie, une seule est autorisée à dose limitée chez les Ruminants (graine de noix vomique), et une seule est limitée à l'administration par voie orale (bourgeons d'épicéa). Les délais d'attente propres à chaque espèce, avant commercialisation et consommation des denrées n'étant pas fixés pour les préparations contenant des matières premières pharmacologiquement actives, des substances éventuellement toxiques peuvent s'accumuler dans l'organisme ou nuire à la qualité des produits animaux : viandes, abats, lait ou œufs.

Lors de l'étude rapportée en Annexe 1 il a été constaté que sur 40 végétaux ou extraits végétaux incorporés dans 38 préparations destinées à des animaux de production et proposées aux vétérinaires français [Tableau 1], seuls 17 font l'objet d'un dossier d'évaluation des LMR

de la part de l'autorité européenne. S'il n'a pas été émis de restriction pour l'usage de 13 d'entre eux, trois sont réservés à un usage homéopathique avec une dilution minimale, et un est autorisé à un usage à dose allopathique limitée.

Au-delà de cette étude l'examen général des résumés de dossiers [EMEA 2009], montre qu'en l'absence de bases toxicologiques suffisantes, les évaluations du CMPV conduisant à un usage sans réserve sont fondées essentiellement et prudemment sur l'association de trois critères : un critère fondamental : la plante concernée doit être incluse couramment dans l'alimentation animale ou dans l'alimentation humaine sous forme d'aliment ou d'épice, condition complétée par deux postulats d'usage : usage occasionnel ("used only in small number of animals for infrequent or no-regular treatment") ou faible probabilité d'abattage à court terme ("the animals are unlikely to be sent for slaughter during or immediately after treatment") Ainsi dans le cadre du travail global publié par le CMPV, sur 43 plantes ou extraits de plantes autorisés à un usage interne sans LMR, les dossiers de 39 font appel à ces trois critères. Seuls quatre plantes ou extraits de plantes, dont l'usage est autorisé sans LMR, ne sont pas consommés par l'homme. L'absence de LMR est alors justifiée par leur faible toxicité ou leur consommation habituelle par les animaux.

Parallèlement les 61 autres plantes ou extraits de plantes ayant fait l'objet de réserves, sans affectation de LMR, voient leurs usages limités à des doses homéopathiques pour 33, à un usage externe pour 26 ou à des réserves partielles pour 2.

Dans les conditions actuelles de la circulation en France des préparations à base de plantes, la confirmation du respect des deux postulats : usage occasionnel et faible probabilité d'abattage à court terme, relève d'une certaine naïveté. L'hypothèse d'usages systématiques et sur de longues durées mériterait une réflexion particulière.

Au cours de la culture des plantes et lors des étapes ultérieures d'élaboration des préparations il est possible que celles-ci soient accidentellement contaminées par des substances toxiques ou des agents pathogènes. Habituellement la prévention de ces malversations est obtenue par la mise en place de bonnes pratiques par les divers intervenants (producteurs, fabricants). Cependant, des accidents ont été rapportés avec des préparations destinées à l'homme. Chez l'animal, un exemple d'effet indésirable résultant d'une contamination a été donné par la préparation "Phytoréнал®" dont la formule contient *Orthosiphon*, *Lespedeza* et *Cynara*. Après administration à des chevaux, les résultats des contrôles anti-dopage se sont révélés positifs. Les prélèvements effectués sur la préparation administrée contenaient des dérivés de la morphine, qui ne pouvaient pas provenir des plantes entrant dans sa composition. La contamination a été expliquée par le fait que ces plantes avaient été cultivées sur des terrains préalablement affectés à la culture du pavot (*Papaver somniferum*). L'absence actuelle de contrôle final de "pureté" des préparations devrait éviter logiquement la mise en cause des prescripteurs et des utilisateurs dans ce type d'incident. Une précision des règlements ne serait pas superflue.

4 - L'état de la réglementation

En médecine vétérinaire, il faut actuellement distinguer trois cas³ :

* celui des *médicaments vétérinaires*, qui doivent faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), être délivrés sur ordonnance par des pharmaciens ou des vétérinaires et être détenus par les ayants-droit.

* celui des *aliments médicamenteux*, ou des *aliments complémentaires*, qui ne nécessitent pas d'AMM mais sont néanmoins contrôlés par l'Etat sur la base d'une Directive CEE de 2002, partiellement modifiée par le règlement 767/2009/CE.

* et celui des *additifs alimentaires* à visées nutritionnelles, sensorielles, zootechniques, ... coccidiostatiques et histomonostatiques !), qui n'ont besoin d'aucune autorisation à condition qu'aucune indication thérapeutique ne soit mentionnée sur l'étiquette qui les accompagne. Ils doivent néanmoins, pour les nouveaux, « avoir fait preuve de leur innocuité et de leur efficacité ».

La réglementation actuelle, et notamment le *Code de la santé publique*, indique que si une préparation à usage médical humain ne revendique pas de statut particulier (complément alimentaire, produit d'hygiène etc.) elle doit *ipso facto* être considérée comme un médicament. A ce titre elle doit faire l'objet d'une prescription par un médecin et d'une délivrance par un pharmacien.

La réglementation autorise donc, sans aucun critère d'évaluation, les matières premières traditionnelles sans effet revendiqué (« MPTSR ») dans l'alimentation des animaux et présente de ce fait un effet pervers. Les producteurs de toutes les substances et préparations nouvelles évitent en effet maintenant de revendiquer un effet thérapeutique afin de bénéficier de cette autorisation. Ils vendent ces préparations sous l'appellation « additifs alimentaires » ou « additifs aromatiques », « suppléments alimentaires » « aliments à objectifs particuliers ou diététiques » « aliments complémentaires » « compléments alimentaires » [Tableau 4].

Les promoteurs du traitement par les plantes ont donc exploité cette faille dans la réglementation. S'ils conseillent ou utilisent les préparations à base de plantes en traitement interne, ils les appellent compléments alimentaires et s'ils les conseillent ou les utilisent en traitement externe ils les qualifient de produits d'hygiène.

En interdisant certains médicaments allopathiques, la réglementation européenne actuelle laisse les vétérinaires et les éleveurs démunis de moyens thérapeutiques pour diverses affections et les conduit à prendre, seuls, la responsabilité de l'usage de préparations mal connues dans leurs effets toxiques. Cette attitude met, par exemple, l'élevage des dindes en péril ou l'expose au risque d'être concurrencé par des importations de produits animaux provenant de pays moins scrupuleux sur les résidus médicamenteux allopathiques (ex : dimétridazole)...

³ Note : On entend par médicament vétérinaire toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'animal est également considérée comme médicament vétérinaire. (*Directive 2001/82/CE article 1°, paragraphe 2*). Pour plus de détails, voir en annexe les textes correspondants du *Code Santé Publique*.

Remarque : les autorités sanitaires européennes ont plutôt tendance à déréglementer l'usage des préparations à base de plantes. En France l'auto-prescription est autorisée, aux Pays-Bas les médicaments à base de plantes sont en vente libre sur Internet, en Irlande ils sont vendus dans les selleries etc... C'est l'Espagne qui reste pour l'instant le pays le plus strict en ce domaine.

Le problème du manque de disponibilité des médicaments vétérinaires pour certaines espèces et/ou certaines indications a été rapporté [Dehaumont P et Moulin G, 2005] comme résultant de l'étroitesse du marché du médicament vétérinaire comparé à celui du médicament humain, et de sa fragmentation du fait de la multiplicité des espèces. L'augmentation des exigences réglementaires, destinées à accroître la sécurité d'utilisation a renforcé le manque de disponibilité qui concerne une large gamme de principes actifs allopathiques, incluant des anti-infectieux, des antiparasitaires, mais aussi des vaccins et des anesthésiques. Les palliatifs proposés à cette indisponibilité visent à recourir à des extensions d'AMM, strictement encadrées, tout en maintenant un haut niveau de protection du consommateur que ne peuvent, pour l'instant, garantir les préparations à base de plantes

Si, chez les animaux de production, et pour une filière donnée, il est indispensable de pouvoir disposer de tous les principes actifs utiles, il n'y a pas d'intérêt à disposer de préparations redondantes sur la même indication. La facilité avec laquelle des préparations à base de plantes sont mises sur le marché peut conduire à leur prolifération, préjudiciable à la connaissance approfondie de leurs propriétés thérapeutiques et toxicologiques.

V - RECOMMANDATIONS

1 - Généralités

En se fondant sur l'expérience et la prise de position du CMPV il apparaît que pour tous les principes actifs qui ne sont pas issus de plantes utilisées couramment dans l'alimentation humaine ou de plantes qui se trouvent naturellement dans les fourrages, il est indispensable que soit mises en place un certain nombre de précautions

En premier lieu sera visée une connaissance approfondie de l'efficacité et de la toxicité de ces principes actifs, dans le cadre bien spécifique de leur emploi pour traiter les différentes espèces d'animaux de production, tenant compte en particulier, de la consommation par l'Homme de denrées brutes ou dérivées de ces animaux.

Ainsi doivent être réalisées ou soutenues des études permettant de compléter, dans les différentes espèces d'animaux de production, les données scientifiques relatives à l'innocuité et à l'efficacité des principes actifs rentrant dans la composition des préparations à base de plantes, quelles qu'en soient leurs utilisations.

Parallèlement, il est indispensable que soient réalisées ou soutenues des études permettant de vérifier ou d'évaluer avec une sûreté suffisante si les résidus des préparations à base de

plantes sont ou non retrouvés en quantités susceptibles de menacer la santé des consommateurs dans les produits d'origine animale, et parmi ceux-ci la viande et les abats des mammifères ou des oiseaux, la chair des poissons, le lait ou les œufs.

Si cette connaissance approfondie est nécessaire à la protection du consommateur, elle l'est aussi à la garantie de la santé des personnes manipulant les matières premières ou les préparations médicamenteuses qui en sont issues. Il en est de même pour la santé et le bien-être des animaux traités.

2 - Efficacité et innocuité

Par ailleurs, la connaissance approfondie de l'efficacité et surtout des risques de toxicité des principes actifs utilisés en phytothérapie se révélerait intrinsèquement inutile si elle n'était accompagnée d'une réglementation efficace de sa pratique, concernant aussi bien la qualité des produits que leurs conditions d'utilisation et que leur contrôle.

A - Cas des préparations ayant statut de médicaments. L'adoption d'une réglementation spécifique aux médicaments vétérinaires à base de plantes se révèle nécessaire. Elle devrait s'inscrire dans le cadre réglementaire et technique, national et international, du médicament vétérinaire, et se fonder sur l'état des connaissances en phytothérapie humaine, sur la prise en compte des particularités physiologiques et de la sensibilité propre à chacune des espèces d'animaux de production, sur les garanties que les consommateurs de produits d'origine animale sont en droit d'exiger, et sur la considération des contraintes économiques propres aux marchés des médicaments vétérinaires.

B - Cas des préparations non soumises à la réglementation du médicament vétérinaire et administrées à titres divers chez les animaux de production. Il est proposé la mise en place de dispositions destinées à sécuriser, dans les conditions réglementaires actuelles, l'emploi de ces préparations. Ces dispositions concernent : l'étiquetage des préparations, leur accompagnement sanitaire, ainsi que la surveillance administrative de leur fabrication et commercialisation.

a) Identification

Première condition pour un usage raisonné de ces préparations, il est indispensable que, sur l'étiquette du conditionnement destiné à l'utilisateur, soient indiqués au minimum :

- * les noms de la (ou des) plante(s) entrant dans la composition de la préparation ;
 - * la forme sous laquelle elle(s) se trouve(nt) ;
 - * la quantité du (ou des) traceur(s) supposé(s) être le support de l'efficacité thérapeutique ;
- les contre-indications et interactions médicamenteuses éventuelles.

Certaines préparations à base de plantes sont vendues sans autre mention que leur nom commercial et leurs usages, mais ne comportent pas la référence de la (ou des) plante(s) avec lesquelles elles ont été élaborées. Tout au plus les mentions « produit à base de plantes », « extraits végétaux » « extraits de plantes » ou encore « phytothérapie », permettent-elles à

l'acheteur de connaître la nature de la préparation. Il est injustifiable que l'utilisateur, quel qu'il soit, ne puisse savoir ce qu'il utilise [Tableau 4]. Le lecteur prendra connaissance avec profit des recommandations de l'Association Mieux Prescrire, formulées à propos des principes à observer, en médecine humaine, pour l'identification des préparations à base de plantes. (cf Annexes 5 à 13) [Association Mieux Prescrire, 2007].

b) Accompagnement sanitaire

Pour répondre aux attentes légitimes du consommateur en matière de qualité et sécurité des aliments, il est indispensable que soit établie une réglementation visant particulièrement l'usage, à visée préventive ou curative, des préparations à base de plantes. Cette réglementation devrait se fonder sur l'obligation d'un diagnostic préalable à la mise en jeu de tout traitement et sur la connaissance tant par le prescripteur que par l'éleveur, et chacun en ce qui le concerne, des principes et des modalités d'application de cette thérapeutique ainsi que de la responsabilité professionnelle afférente (justification des choix thérapeutiques, inscription au registre d'élevage) ;

c) Surveillance administrative

Afin de garantir la qualité des préparations à base de plantes administrées aux animaux de production il est indispensable que les autorités responsables de la pharmacie vétérinaire s'assurent du suivi des bonnes pratiques de production par les laboratoires élaborant des préparations à base de plantes, et vérifient que les distributeurs ne revendiquent pas indirectement, dans leur étiquetage ou leur documentation, d'effets thérapeutiques pour des préparations à visées dites nutritionnelles.

3 - Recommandations complémentaires

En complément à cet ensemble de recommandations d'ordre scientifique ou réglementaire deux propositions peuvent être avancées.

A - Recommandations tenant au contexte de la médecine vétérinaire : compte tenu du contexte économique propre au médicament vétérinaire il est proposé que soit encouragée une convergence dans les efforts entre les différentes parties prenantes afin que soient toujours garanties l'efficacité et la sécurité des préparations à base de plantes proposées aux vétérinaires et aux éleveurs, dans le cadre de gammes resserrées de préparations .

B – Formation et information des intervenants : afin d'optimiser la mise en œuvre des préparations à base de plantes, que ce soit dans un cadre préventif ou curatif, il est recommandé que soit instaurée une formation spécifique des prescripteurs et une information à visées pédagogiques des utilisateurs de ces préparations. Ce type de formation et d'information, devrait éviter le vocable équivoque, et par delà pénalisant, de « méthodes alternatives », compte tenu que la phytothérapie, dans ses aspects les plus favorables (objet d'une connaissance expérimentale et d'un enseignement universitaire réglementé), ne peut être légitimement associée à certaines méthodes thérapeutiques dont la rationalité et la réglementation sont pour le moins incertaines.

REFERENCES

[1] - Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA). 2007. *Propositions pour une démarche d'évaluation de substances ou de produits « nouveaux » destinés à l'alimentation animale. Cas particulier des substances et produits à base de plantes.*

[2] - Association des fabricants de compléments pour l'alimentation animale. 2007. *Guide pratique pour l'utilisation des plantes, extraits végétaux, substances aromatiques, en nutrition animale.*

[3] – Association Mieux Prescrire. 2007. Bien utiliser les plantes en situations de soins. Numéro 286, spécial été 2007.

[4] - DEHAUMONT P. ET MOULIN G., Evolution du marché des médicaments vétérinaires et de leur encadrement réglementaire: conséquence sur leur disponibilité. *Bull.Acad.vét. France*, 2005-158 (2): 125-136.

[5] - DUJON L. *Intérêts de la phytothérapie dans les affections respiratoires du veau en élevage industriel.* Thèse Doct. Vet., Lyon 1993.

[6] - ECOCERT. 2006. *La prophylaxie en élevage biologique.* Fiche explicative n°28.

[7] - European Medicines Agency (EMA) 2008. *Status of MRL procedures. MRL assessment in the context of Council Regulation (EEC) No 2377/90.* EMA/CMPV/75/99-Rev.22.

[8] - GIBELLIN D. 2003. *La Phytothérapie en médecine vétérinaire : état des lieux et perspectives.* Thèse Doct. Vet., Alfort 2004.

[9] - HAFEZ MH. et HAUCK R. "Efficacy of a herbal product against *Histomonas meleagridis* after experimental infection of turkey poults" *Archives of Animal Nutrition*, 2006, 60 (5) : 436-442.

[10] - Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence. Avis du 7 Juillet 2004.

[11] - Institut National Agronomique Paris-Grignon. Département des Sciences Animales. *Les mammites en élevage laitier biologique*. Projet européen Leonardo da Vinci Projet européen Leonardo da Vinci CZ/03/B/F/PP/168.01 "Product , think and live ecologically".

[12] - Institut National Agronomique Paris-Grignon. Département des Sciences Animales. *Maîtrise sanitaire dans les élevages biologiques de volailles*. Projet européen Leonardo da Vinci CZ/03/B/F/PP/168.01 "Product , think and live ecologically".

[13] - KATO H. et al. 2004. *Evaluation of estrogenic activity in diets for experimental animals using in vitro assay*. J Agric Food Chem. 52(5):1410-4.

[14] - LARREY D. 2004. *Hépatotoxicité de la Phytothérapie. Connaître les critères d'imputabilité. Connaître les toxiques les plus fréquemment en cause*. Site www.fmcgastro.org/default.aspx?page=333.

[15] - LE DREAN-QUENEC'H DU Sophie. 2002. *Les éleveurs « Bio » demandent des conseils, mais peu d'interventions*. La Semaine Vétérinaire, 172 : 52.

[16] - MEAD M.N. 2006. *The feed factor: estrogenic variability in lab animal diets*. Environ Health Perspect., 114(11):A640-2.

[17] - PARIS M *Jusques à quand... ? Phytothérapie*, 2006, (5) : 215-216 .

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

[19] - PETIT S. *Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires*, 2009, Editions du Point Vétérinaire, Rueil-Malmaison.

[20] - PINTO DA CUNHA M et GEUBEL A.P. 2002. *Phytothérapie et Hépatotoxicité*, Louvain Méd., 121: 404-414.

[21] - RONDEAU C. et BAUSSIÉ M. 2006. *Les risques au regard de l'indépendance du prescripteur*. Revue de l'Ordre des Vétérinaires, novembre 2006 : 32.

[22] - RUELLE X. *Prophylaxie et traitement de l'histomonose de la dinde : état des lieux et essais in vitro d'huiles essentielles*. Thèse Doct. Vet., Lyon 2004.

[23] - TELPHON T. et ERRIAU G. *Médecines douces, Quels avantages ? Quelles limites ?* Interview dans le Magazine trimestriel de la MNT, 2006, (mars): p 16-17.

[24] - THIGPEN J.E. et al. 1999. *Phytoestrogen content of purified, open- and closed-formula laboratory animal diets*. Lab Anim Sci. , 49(5):530-6

[25] - ULVOAS P. 2002. *Les thérapeutiques « alternatives » en Médecine Vétérinaire*. Thèse Doct. Vet., Nantes 2002.

[26] - WANG J.Y et HACKER R.R. 1993. *Effects of diaoxinxuekang on ascites in broilers*. Poultry Sci., 72: 1467-1472.

[27] - XIE H., HUAN L, MERRITT A.M. et OTT E.A. 1999 - *Chinese herbal medicine for equine acute diarrhea*. J. Eq. vet. Sci., 19: 271-277.

[28] - ZANINI V. *Annuaire vétérinaire Roy 2009*, Editions du Point Vétérinaire, Rueil-Malmaison.

ANNEXE 1 : Statut des préparations à base de plantes destinées aux animaux en France au regard de la réglementation des Limites Maximales de Résidus

[Rapprochement des données relatives aux préparations destinées aux animaux de rente, présentes sur le marché français et inscrites au Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires en 2009 avec les données de l' European Medicines Agency (EMA)].

I) Données apportées par le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires

Une recherche systématique effectuée à partir des données rassemblées dans le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires (DMV) [Petit S, 2009] a permis d'identifier 38 préparations à base de plantes dont les principales caractéristiques telles que rapportées dans le DMV (espèces concernées, classification, composition, indications et propriétés, précautions d'emploi) sont rassemblées dans le tableau 4.

Caractéristiques générales des préparations identifiées

Parmi ces préparations 6 concernent toutes les espèces, 16 les ruminants, 7 les ruminants et les porcs, 1 les porcs, 1 les porcs et les volailles, 2 les volailles et lapins, 5 les volailles.

Leurs dénominations en ce qui concerne leurs usages ne semblent pas strictement codifiées et paraissent laisser une part importante aux initiatives des laboratoires fournisseurs. Sont qualifiées de « Suppléments alimentaires » (17 préparations), d' « Aliments à objectifs particuliers ou diététiques » (12 préparations), d' « Aliments complémentaires » (4 préparations), de « Compléments alimentaires » (1 préparation), de « médicament » (4 autres préparations comportant 1 classée en "liste 1", 2 "à usage vétérinaire", et 1 « adjuvant pulmonaire »).

Les troubles pathologiques dont ces préparations revendiquent la prévention ou le traitement concernent : le métabolisme général et les situations de stress (15 préparations), la motricité gastrique (8 préparations), les dysfonctionnements hépato-rénaux(6 préparations), le parasitisme (3 préparations), les troubles du comportement (3 préparations), les affections broncho-pulmonaires (2 préparations), les verrues et papillomes (1 préparation).

Composition des préparations identifiées

Sur les 38 préparations, 13 sont composées exclusivement de principes actifs d'origine végétale, les 25 autres (soit pratiquement les deux tiers) font appel à une association de principes actifs chimiques et de principes actifs d'origine végétale, ces derniers jouant le plus souvent le rôle d'adjuvants.

Les composants végétaux des préparations sont clairement cités à propos de 30 sur les 38 identifiés. Les 8 autres comportent toutes les incertitudes introduites par des expressions telles

qu'extraits végétaux », « extraits de plantes », « produits et sous produits de tubercules ». Quant à l'usage de la nomenclature botanique (noms latins), il est limité à trois préparations sur les 30 qui donnent leur composition en principes actifs végétaux. Enfin, la même incertitude pèse sur la nature physique précise des éléments végétaux de la plupart des préparations identifiées.

La composition quantitative en principes actifs végétaux n'est précisée qu'à propos de 8 préparations sur 38.

Les incertitudes qualitatives ou quantitatives qui apparaissent donc à la lecture de la documentation rapportée par les laboratoires dans le DMV et mis à la disposition des vétérinaires et du public, ne permettent pas, pour le moins, un usage éclairé des préparations. Et certaines, même, n'offrent aucune possibilité d'évaluation de leur efficacité pas plus que de leur innocuité. L'utilisateur ne peut que s'en remettre aux indications revendiquées par le laboratoire fournisseur.

Par ailleurs, l'attrait existant, semble-t-il, pour les mélanges complexes constitue un facteur supplémentaire d'incertitude. Neuf préparations ne font appel qu'à un seul principe actif d'origine végétale, et 2 autres contiennent deux principes actifs. En revanche, 27 sont constituées de mélanges plus ou moins complexes rendant relativement aléatoire la prévision de leur efficacité ou de leur innocuité. Ces difficultés sont une partie des raisons qui ont conduit l'autorité réglementaire à éviter les mélanges de principes actifs en nombre dans les préparations allopathiques.

Précautions et recommandations

Ces dernières sont limitées : une préparation est dotée d'un délai d'attente, deux sont à inscrire sur le registre d'élevage, une est délivrée sur ordonnance et une recommande un avis vétérinaire préalable.

Nature des espèces végétales utilisées dans les préparations identifiées dans le DMV

Quarante espèces de plantes ont été recensées comme composants des 37 préparations identifiées. Voir liste en annexe. Ces 40 plantes une fois nommées selon la nomenclature botanique ont été recherchées dans les annexes I,II,III,IV du document européen 2377/90 relatif aux Limites Maximales de Résidus. Dix sept de ces plantes sont classées en annexe II c'est-à-dire sans LMR imposée par l'autorité européenne ; les 23 autres ne sont pas classées (non traitées ?) par l'autorité européenne. .

II) Consultation des résumés des rapports du Committee for Medical Products for Veterinary use (CMPV) de l'European Medicines Agency (EMA), portant sur les LMR à apporter aux médicaments vétérinaires selon leurs principes actifs.

Dans le cadre de l'application de la législation européenne « Regulation » 2377/90 les médicaments vétérinaires destinés aux animaux dont les produits sont consommés ne sont autorisés que si tous leurs principes actifs ont subi une évaluation sur dossier de leur innocuité

et de leurs résidus et ont été, à l'issue de ces évaluations, inclus dans les annexes I, II, ou III de la dite « Régulation ».

Dans ce but 845 principes actifs naturels ou de synthèse ont été évalués par le CMPV en 13 ans. Cet important travail a porté sur 127...substances d'origine végétales. Une LMR a été attribuée à l'une d'entre elles, 109 ont été classées "sans objet" au motif qu'il n'est pas nécessaire d'établir une LMR pour protéger le consommateur, et une est interdite d'emploi en médecine vétérinaire [Tableau 3]. A noter que le CMPV n'a pas émis de recommandation pour insuffisance d'information à propos de 16 plantes dont une (*Berberis*) est citée dans les préparations objet de cette étude.

L'étude détaillée des résumés de dossiers publiés par le CMPV à propos de 17 principes actifs végétaux utilisés dans les préparations identifiées dans le DMV [Tableau 4] conduit aux observations suivantes.

Pour 4 principes actifs sur 17, la toxicité aiguë n'est pas connue. Ce point regrettable est considéré comme pallié par la connaissance traditionnelle des plantes concernées et par leur large usage chez l'homme ou leur présence fréquente dans les fourrages.

Cette absence d'information constatée dans les dossiers de 8 principes actifs sur 17 à propos de la toxicologie chronique est nettement plus inquiétante. En effet si l'usage courant ou la consommation traditionnelle apportent des garanties à propos de la toxicologie aiguë, ils n'offrent aucune information valide sur les effets toxiques à long terme, en particulier sur les effets sub-cliniques.

Cette lacune constatée à propos de la toxicologie chronique est amplifiée si l'on se place dans le cadre d'une étude de toxicologie telle qu'elle se pratique actuellement, avec la recherche d'éventuels effets sur la reproduction, sur la cancérogenèse, la mutagenèse, la tératogenèse ou la réponse immunitaire. Les informations rassemblées dans les 17 dossiers sont peu nombreuses (résultats de 2 tératogenèses, de 3 mutagenèses, 1 immunotoxicologie et une observation de réactions allergiques). En matière de toxicologie des principes actifs végétaux il apparaît que les dossiers du CMPV demeurent à un niveau minimum, insuffisant, si on les compare aux dossiers du même comité et relatifs aux principes actifs chimiques.

Il en est de même pour les informations concernant le métabolisme des principes actifs et de leurs dérivés, rapportées seulement à propos de 4 plantes sur 17, et encore de manière très sommaire.

En l'absence de bases toxicologiques suffisantes il apparaît, d'une façon générale, que l'évaluation du CMPV conduisant à un usage sans réserve est fondée essentiellement et prudemment sur trois critères éventuellement associés :

* la plante concernée doit être incluse couramment dans l'alimentation animale ou dans l'alimentation humaine sous forme d'aliment ou d'épice; ce critère est fondamental, il peut être complété les autres deux postulats d'usage;

* usage occasionnel ("used only in small number of animals for infrequent or no-regular treatment");

* faible probabilité d'abattage à court terme ("the animals are unlikely to be sent for slaughter during or immediately after treatment").

Ainsi sur 43 plantes ou extraits de plantes autorisés pour un usage interne sans LMR, les dossiers de 39 font appel à ces trois critères. Seuls quatre plantes ou extraits de plantes, dont l'usage est autorisé sans LMR, ne sont pas consommés par l'homme. L'absence de LMR est alors justifiée par leur faible toxicité ou leur consommation habituelle par les animaux.

Parallèlement les 61 autres plantes ou extraits de plantes ayant fait l'objet de réserves sans affectation de LMR, leurs utilisations sont limitées pour 33 à des doses homéopathiques, 26 à un usage externe pour et 2 font l'objet de réserves partielles.

Le rapprochement des dossiers du CMPV et des données du DMV, permet de constater que les trois principes végétaux : *Solidago*, *Thuya*, et *Sylibum* réservés par le CMPV à un usage homéopathique, sont utilisés dans 4 préparations identifiées dans le DMV, de type allopathiques, et, de plus, sans précision de dose pour 3 préparations sur les 4. Enfin la seule dose indiquée représente 50 fois la dilution homéopathique tolérée par le CMPV. Ce non respect des conclusions du CMPV est pour le moins surprenant [Tableau 5].

III) Conclusions

Cette étude ne peut, à l'évidence, être considérée comme exhaustive, mais elle présente l'avantage de porter sur un nombre significatif de préparations faisant intervenir des principes actifs phytothérapeutiques et répertoriés au sein d'un ouvrage mis à la disposition des vétérinaires français par les laboratoires responsables de leur commercialisation.

Elle met en évidence un manque de transparence globale de la part des laboratoires proposant des préparations à base de principes actifs végétaux. Cette insuffisance se situe à trois niveaux :

- * la dénomination de la catégorie des préparations est laissée en partie à l'appréciation des laboratoires ;
- * la composition qualitative annoncée souffre souvent d'opacité totale et toujours d'insuffisance de précision en raison de la désignation des plantes par leurs noms communs ;
- * la composition analytique n'est précisée que dans moins de 25 % des cas.

Le rapprochement des dossiers des préparations présentées dans le DMV et de ceux relatifs aux LMR du CMPV appelle les observations suivantes.

* A la fois par imprécision concernant les dénominations de plantes, et par les limites prévisibles à l'exhaustivité des travaux du CMPV, il n'a été possible de vérifier la conformité

à la réglementation européenne que de 17 principes actifs végétaux sur les 40 identifiés dans les 38 préparations présentées dans le DMV.

* Les résumés de dossier publiés par le CMPV laissent supposer une approche et une connaissance de la toxicologie chronique et du métabolisme des principes végétaux sans commune mesure avec celles des médicaments de synthèse. Ceci conduit le CMPV à limiter pratiquement ses conclusions soit aux plantes consommées habituellement en alimentation humaine ou animale, soit aux plantes objets de préparations homéopathiques traditionnelles. Ce qui limite théoriquement à 43 le nombre de plantes et extraits de plantes utilisables actuellement, sans restrictions chez les animaux de production, puisque sans LMR.

* Les recommandations du CMPV (usage homéopathique exclusivement pour trois principes actifs/ quatre préparations) ne sont pas obligatoirement prises en compte par les laboratoires fabricants qui éventuellement extrapolent à l'allopathie des principes réservés à l'usage homéopathique.

* La restriction introduite par l'usage de postulats tels que « usage occasionnel » ou « abattage improbable immédiatement après le traitement » associée à l'insuffisance constatée des connaissances spécifiques en matière de toxicologie chronique et de métabolisme pourrait donner lieu à une réflexion plus approfondie pour déterminer si un délai d'attente fixé par principe ne compenserait pas le respect aléatoire de ces postulats, en particulier, dans le cas de traitements systématiques et prolongés des animaux de productions

ANNEXE 2 : Code de la Santé Publique, textes concernant le médicament vétérinaire

L'article L5111-1, modifié par Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 JORF 27 février 2007 stipule :

On entend par **médicament** toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Sont notamment considérés comme des **médicaments** les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des **médicaments**.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du **médicament** prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un **médicament**.

L'article L 5141-2 du Code Santé Publique définit les différents types de médicaments vétérinaires dont

* prémélanges médicamenteux : tous médicament vétérinaire préparé à l'avance et exclusivement destiné à la fabrication ultérieure d'aliments médicamenteux.

* aliments médicamenteux : tout médicament vétérinaire constitué à partir d'un mélange d'aliments et de prémélange médicamenteux, présenté pour être administré aux animaux sans transformation dans un but thérapeutique, préventif ou curatif au sens de l'alinéa premier de l'article L5111-1

* médicament vétérinaire antiparasitaire, tout produit antiparasitaire à usage vétérinaire

L'article 5141- 3 du Code Santé Publique considère que les additifs et les prémélanges d'additifs ne sont pas considérés comme médicament vétérinaire lorsque les conditions suivantes sont remplies :

il n'est fait mention d'aucune propriété curative ou préventive à l'égard des maladies animales; ils figurent sur une liste fixée par un décret qui précise, dans chaque cas, la concentration, la destination et le mode d'emploi.

ils figurent sur une liste fixée par un décret qui précise, dans chaque cas, la concentration, la destination et le mode d'emploi.

ANNEXE 3 : Référence du règlement européen de 2009 relatif aux des aliments pour animaux.

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

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, modifiant le règlement (CE) n° 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 79/373/CEE du Conseil, la directive 80/511/CEE de la Commission, les directives 82/471/CEE, 83/228/CEE, 93/74/CEE, 93/113/CE et 96/25/CE du Conseil, ainsi que la décision 2004/217/CE de la Commission

ANNEXE 4 : Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé, Service médical rendu. Avis du 7 juillet 2004.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Les situations dans lesquelles une élimination rénale d'eau doit être favorisée constituent des situations mal définies qui ne présentent généralement pas de caractère de gravité.

3.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique. L'efficacité de ces spécialités est plausible² et repose sur l'usage traditionnel. Elle reste mal établie.

Les effets indésirables sont peu fréquents et sans caractère habituel de gravité. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est mal établi.

3.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'existe pas de recommandation préconisant l'emploi de ces spécialités.

Compte tenu des situations mal définies et de nosologie floue dans lesquelles doit être utilisée cette spécialité, les alternatives thérapeutiques ne peuvent être précisées.

Il n'y a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour ces spécialités.

3.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu du rapport efficacité/effets indésirables mal établi de ces principes actifs et d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.5. Recommandations de la commission de la transparence

Le niveau de service médical rendu par **CHOPHYTOL comprimé enrobé, CHOPHYTOL comprimé enrobé, CHOPHYTOL 20% solution buvable** est insuffisant .

² Directive 2004/24/CE du parlement européen et du conseil. JO 30/04/2004.

ANNEXE 5 :

Les annexes 5 à 12 sont des encarts publiés dans la revue "Prescrire" en 2006 et rassemblés dans le numéro 286 (Août 2007) de cette même revue. Ils présentent, sous le titre de "Prémices", en plusieurs épisodes, des données de base que nous reproduisons ici avec l'aimable autorisation de la rédaction (Association Mieux Prescrire).

ÉPISODE 1 : BIEN DÉNOMMER POUR SAVOIR DE QUOI ON PARLE

Au quotidien, chacun sait que la pomme, le fruit, n'a rien à voir avec la pomme de terre. Qui, par contre, fait clairement la différence entre l'oranger doux (de Séville) et l'oranger du Mexique ? Entre le laurier-tin, le laurier noble, le laurier-palme, le laurier rose, le laurier des bois, le laurier de Saint Antoine et le laurier jaune ?

Bien se faire comprendre conduit à éviter l'emploi des noms vernaculaires (c'est-à-dire propres au pays, à la région) quand on évoque l'usage médicinal des plantes : selon les régions et les habitudes, une demidouzaine (voire plus) d'appellations différentes peuvent désigner la même plante. A contrario, une même dénomination peut s'appliquer à des plantes différentes. Ainsi, le qualificatif de citronnelle s'applique aussi bien à une herbe de l'Océan Indien qu'à la mélisse, une espèce proche de la menthe, voire à une espèce d'armoise ou même à la verveine odorante. Cette dernière n'a quant à elle aucun point commun avec la verveine officinale, ni avec la verveine des Indes, laquelle n'est rien d'autre que la (vraie) citronnelle.

Les notations géographiques sont tout aussi ambiguës. Si ce type de mention indique habituellement la provenance, et uniquement celle-ci, elle recouvre parfois des différences plus profondes: les origans de Grèce, d'Espagne ou du Mexique ne sont pas 3 origans provenant de 3 pays différents, mais 3 plantes appartenant à des genres et à des familles différents (genres *Origanum*, *corydanthus*, *Lippia*), et donc de composition différente.

De la même façon, si le ginseng de Sibérie croît effectivement en Sibérie orientale, c'est un *Eleutherococcus* (*E. senticosus*), plante qui n'a rien de commun avec le vrai ginseng ou ginseng de Corée (*Panax ginseng*). On comprend aisément que parler des (supposées) propriétés du ginseng sans préciser de quoi l'on parle est, tout simplement, dépourvu de sens. Et pourtant, cette évidence ne semble pas sauter aux yeux de tous: par exemple, une synthèse d'essais cliniques évaluant le "ginseng" a retenu des essais conduits avec les deux plantes, sans se préoccuper de leurs différences de composition (1).

Pour des raisons analogues, la rigueur commande de ne pas prendre en compte un essai clinique conduit avec une valériane d'Amérique centrale (*Valeriana edulis*) pour évaluer les bénéfices attendus de l'usage de la valériane officinale (*Valeriana officinalis*). Et l'on pourrait multiplier les exemples.

Le même souci de précision est un préalable nécessaire à l'évaluation de la pertinence d'une relation d'effet indésirable. Toute imputation d'un événement indésirable à une plante particulière devrait obligatoirement s'accompagner de son identification formelle dans le produit consommé par le patient : ce n'est que très exceptionnellement réalisé.

Ainsi, c'est sans doute la confusion de termes chinois voisins qui a conduit à la substitution du fangji (*Stephania tetrandra*) par du guang-fangji (*Aristolochia fangchi*) (2). Il en a résulté une insuffisance rénale chronique chez des dizaines de patients en Europe et un cancer des voies urinaires pour certains d'entre eux (lire dans ce numéro pages 612613)(3).

Nommer correctement les plantes est indispensable pour savoir de quoi on parle, et ce qu'on utilise. Encore faut-il connaître (ou apprendre) les règles de base de leur nomenclature...

1- Vogker BK coll. "The efficacy of ginseng. A systematic review of randomised trials" *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55 567-575.

2- Tang W et Eisenbrand G "Chinese drugs of plant origin - Chemistry, pharmacology, and use in traditional and modern medicine" Springer-Verlag. Berlin. 1992 : 145-157 + 963-978.

3- Prescrire Rédaction "Insuffisance rénale et cancer des voies urinaires dus à des plantes chinoises " *Rev Prescrire* 2001 ; 21(214): 124-125.

ANNEXE 6 :

ÉPISODE 2 : UTILISER LA NOMENCLATURE BOTANIQUE POUR ÉVITER LES AMBIGUÏTÉS

L'imprécision dans la désignation des plantes utilisées à des fins thérapeutiques peut enlever toute pertinence à une information, voire être à l'origine de conséquences graves pour les patients (lire l'épisode I page 568). L'utilisation du nom scientifique des plantes permet d'éviter une grande part de ces déconvenues : encore faut-il connaître les règles de base qui président à la construction de ce nom.

Le nom scientifique d'une plante est un "binôme", une combinaison de deux mots latins (ou latinisés), suivis du nom de l'auteur ou des auteurs qui, le(s) premier(s), ont décrit cette plante (nom généralement indiqué en abrégé). Ainsi, le nom scientifique du pavot à opium ou pavot somnifère est *Papaver somniferum L.* Le premier terme "Papaver" est le nom générique (**a**) s'écrivant toujours avec une majuscule initiale le second terme "somniferum" est l'épithète spécifique, généralement (mais pas toujours) accordée au genre grammatical du nom de genre botanique. La lettre "L." suivie d'un point est ici l'abréviation du nom du botaniste suédois Carl von Linné qui, le premier, a donné à cette plante connue depuis des millénaires une désignation dans la nomenclature dite "binominale" créée par lui en 1753. En typographie soignée, le nom générique et son épithète spécifique sont composés en italique.

L'utilisation de la nomenclature binominale évite toute ambiguïté alors que l'appellation de "citronnelle" est imprécise car renvoyant à au moins 4 espèces différentes (1), celles de *Cymbopogon winterianus* Jowitt, de *Melissa officinalis* L. (la mélisse), d'*Artemisia abrotanum* L. (une aurone), ou d'*Aloysia triphylla* (L'Hér.) Britt. (la verveine odorante) ne laissent aucune place au doute pour le lecteur averti.

La nomenclature binominale recèle cependant des pièges dont la subtilité peut laisser perplexe le profane. Celui des synonymies est le plus fréquent : il n'est pas exceptionnel que plusieurs binômes désignent une seule et même plante (**b**). Au fil des siècles, les botanistes, travaillant indépendamment les uns des autres, ont souvent décrit et publié sous des combinaisons binominales différentes des plantes qui appartiennent de fait à une seule espèce dans la conception actuelle de celle-ci. Actuellement, les règles internationales de nomenclature permettent aux spécialistes de déterminer, pour chaque espèce, le seul nom universellement admis comme correct.

En pratique, les dénominations retenues par les pharmacopées constituent une base solide sur laquelle on peut s'appuyer. À condition toutefois de compléter cette nomenclature botanique d'une définition de la "drogue", alias "drogue végétale" ou partie de la plante concernée par l'usage médical.

a- C'est-à-dire du genre. Rappelons qu'un genre est divisé en espèces et que les genres sont regroupés en familles, les familles en ordres, etc. Ainsi le genre *Papaver* comprend, entre autres, l'espèce *somniferum*, (le pavot à opium), l'espèce *rheas* (le coquelicot), l'espèce *nudicaule* (le pavot d'Islande), etc. Le genre *Papaver*, avec (entre autres) les genres *Eschscholtzia* et *Chelidonium*, est classé dans la famille des *Papavéracées* (ou, mieux, *Papaveraceae* selon le code international de la nomenclature).

b- Ainsi, la verveine odorante est, selon les publications, dénommée *Lippia citriodora* H.B.K. ou, plus rarement, *Verbena triphylla* (L'Hér.), *Aloysia citriodora* Palau ou encore *Lippia triphylla* (L'Hér.) Kuntze. De fait, l'application stricte des règles internationales, notamment celle de la priorité de publication légitime et valable, conduit les spécialistes à retenir la combinaison *Aloysia triphylla* (L'Hér.) Britt., publiée par N. Britton, sur la base de la première description valable de la plante par C-L. L'Héritier de Brutelle et de l'antériorité de la description du genre *Aloysia*.

ANNEXE 7 :

ÉPISODE 3 : PRÉCISER LA PARTIE DE LA PLANTE UTILISÉE

Nommer les plantes par leur dénomination scientifique "binominale" évite par exemple de confondre la camomille romaine, préconisée dans le traitement symptomatique des troubles digestifs, et la grande camomille utilisée dans la prévention des céphalées (a) (lire l'épisode 2 page 573). Mais c'est insuffisant en thérapeutique. On emploie en effet uniquement les capitules floraux de la première alors que pour la seconde, ce sont toutes les "parties aériennes" qui sont utilisées.

La composition chimique d'une plante est rarement uniforme. Ces distinctions sont indispensables car la composition chimique des différentes parties d'une plante est le plus souvent différente. Ainsi, les tubercules (épluchés) de pomme de terre sont presque exclusivement constitués d'amidon et comestibles, alors que les feuilles et les fruits sont toxiques. Comme la "peau" du tubercule, elles renferment des alcalamines stéroïdiques nécosantes pour les muqueuses gastrique et intestinale (1).

De telles différences s'observent chez la plupart des plantes utilisées en thérapeutique. Par exemple, les écorces du quinquina sont riches en *quinine*, les feuilles en sont dépourvues.

Tenant compte de ces données et de la tradition, les pharmacopées définissent, pour chaque plante, la "drogue" alias "drogue végétale", c'est-à-dire la nature de l'organe utilisé, autrement dit la "partie de plante à utiliser". Fraîche ou desséchée, c'est elle qui est préconisée à des fins thérapeutiques. Le mot "drogue" est pris ici dans son sens premier de "produit séché", de "matière première des médicaments officinaux et magistraux" (b). Il est dépourvu de la connotation "addictogène" que lui attribue, aujourd'hui, le sens courant. Cependant, et pour éviter tout risque de confusion, nous avons choisi, dans la revue Prescrire, de recourir à l'expression "partie de plante", ou à défaut à celle de "drogue végétale".

Parfois, c'est la plante entière qui est employée (piloselle). Presque toujours, c'est uniquement une partie bien définie de la plante que l'on utilise: racine (réglisse), rhizome (chiendent), bulbe (ail), écorce (bourdaine), feuille (olivier), sommité fleurie (mélilot), fleur (mauve), pétale (coquelicot), fruit (badiane de Chine), graine (ispaghul), etc. Ce peut aussi être un suc retiré par incision du végétal vivant n'ayant subi aucune opération galénique gomme (sterculia), gomme-oléorésine (myrrhe), baume (baumier du Pérou), latex (opium), etc. (c) (2).

Ne pas confondre partie de plante et préparations. Une partie de plante permet d'obtenir plusieurs "préparations", notamment des poudres, des teintures, des extraits, des huiles essentielles, des jus d'expression et des exsudats ayant subi un traitement (3). Les distinguer est impératif.

On verra par ailleurs qu'une partie de plante ne renferme pas toujours les constituants attendus...

*a - Ce sont là des utilisations traditionnelles dont le bien-fondé n'est pas discuté ici. La camomille romaine est *Chamaemelum nobile* (L.) All; la grande camomille est *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip.*

b - Plus généralement, une "drogue" était autrefois "un ingrédient naturel (organique ou inorganique) employé en chimie, en pharmacie, en teinturerie, en épicerie, dans l'économie domestique" (réf. 4).

c - Une gomme est un produit de nature polysaccharidique qui s'écoule à l'extérieur du végétal, généralement à la suite d'un traumatisme. Les gomme-oléorésines sont des sécrétions végétales associant polysaccharides, fraction résineuse et produits volatils (myrrhe, encens, etc.). Un baume est une oléorésine riche en dérivés benzoïques et cinnamiques. Un latex est un liquide visqueux élaboré et stocké dans des structures histologiques particulières, caractéristiques de certaines familles de plantes (par exemple : pavot, figuier, hévéa (alias caoutchouc)).

1- "Pomme de terre". In : Bruneton J "Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales" 3^e éd. Lavoisier Tec et Doc, Paris 1999:1065,

2-Drogues végétales (Plantae medicinales). In: "Pharmacopée européenne" 5^e éd., Éditions du Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005 : 605-606.

3- Préparations à base de drogues végétales (Plantae medicinales praeparate). In : "Pharmacopée européenne" 5^e éd., Éditions du Conseil de l'Europe, Strasbourg 2005 :613.

4- ATILF-CNRS - Université de Nancy 2. Le Trésor de la langue française informatisé : <http://atilf.atilf.fr>

ANNEXE 8 :

ÉPISODE 4 : UNE COMPOSITION TRÈS VARIABLE

Identifier et nommer avec précision les plantes et leur partie utilisée est nécessaire pour savoir de quoi on parle (lire l'épisode 3 page 575), mais cela s'avère parfois insuffisant.

En effet, si la différenciation chimique coïncide souvent avec la différenciation morphologique (deux espèces différentes ont généralement des compositions chimiques différentes), elle est influencée par de nombreux autres facteurs.

La variété ou le chimiotype. Il n'est pas rare que cette différenciation intervienne aussi au niveau des "variétés" d'une même espèce (par exemple, variétés douce et amère de l'amande ou du fenouil) ou encore des "chimiotypes". Alors qu'aucune différence morphologique ne peut être décelée entre deux "chimiotypes", leur composition chimique diffère parfois notablement.

Les exemples de chimiotypes sont fréquents chez les espèces productrices d'huiles essentielles. Dans le cas du basilic (*Ocimum basilicum* L.), le type originaire de La Réunion, des Comores et de Madagascar fournit une huile essentielle très riche en estragole, alors que le type originaire du sud de l'Europe et de l'Égypte fournit une huile essentielle à linalol prépondérant.

Les compositions des huiles essentielles étant différentes, la rigueur interdit d'évoquer, sans plus de précision, les propriétés biologiques ou les effets indésirables du "basilic".

L'époque de la récolte. La composition d'une plante peut varier selon l'époque de la récolte : selon la saison, voire, dans les cas extrêmes, selon l'heure du jour. De ce fait, les études analytiques sont nécessaires pour fixer la date optimale de cette récolte. Parfois, les monographies des pharmacopées décrivent des éléments macroscopiques, témoins du respect de l'époque optimale de la récolte.

Le mode de préparation. La composition peut aussi être influencée par le mode de préparation par exemple : le thé vert, directement séché après la récolte, diffère notablement du thé noir, préalablement fermenté.

La différence d'aspect s'accompagne de profonds changements chimiques, notamment au niveau de la fraction polyphénolique (en raison de phénomènes oxydatifs liés à la fermentation) (1).

Le séchage. Parfois, le séchage provoque des changements de composition. Ainsi, les sénés (des Légumineuses aux feuilles et aux fruits laxatifs) contiennent, à l'état frais, des molécules que les chimistes qualifient de "monomères" (la principale étant la rhéine-anthrone). Lors du séchage, ces "monomères" réagissent entre eux pour former des "dimères", en l'occurrence des sennosides, à l'origine de l'activité stimulante du péristaltisme intestinal (1).

La forme d'utilisation. Autre facteur de variation, et non des moindres, la forme d'utilisation.

L'infusé de romarin (*Rosmarinus officinalis* L., sommités fleuries) contient divers composés hydrosolubles qui justifieraient l'usage "traditionnel" de cet infusé en cas de troubles digestifs. L'huile essentielle de romarin, concentrant des terpènes lipophiles, est un antiseptique, mais aussi un neurotoxique. Les extraits de romarin obtenus à l'aide de "fluides supercritiques" (a) sont riches en substances antioxydantes, dont les propriétés sont utilisées dans l'industrie agro-alimentaire (1).

L'utilisation des plantes médicinales impose donc de connaître ces différents paramètres qui influencent leur composition.

a - Au-delà du point critique, un fluide possède des propriétés intermédiaires entre l'état liquide et l'état gazeux qui peuvent être mises à profit, entre autres, pour réaliser des extractions sélectives.

1- "Théier", "sénés", "romarin". In : Bruneton J "Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales" 3^e éd. Lavoisier Tec et Doc Paris 1999 : 1076-1079; 427-430; 249-250.

ANNEXE 9 :

ÉPISODE 7 : POUDRES DE PLANTES EN GÉLULES : PRUDENCE

Les tisanes, utilisées à bon escient, rendent parfois service.

Elles peuvent être obtenues à partir de plantes en vrac, ou à partir de sachets-doses (alias Infusettes"). Si l'"infusette" facilite la préparation de la tisane, elle ne dispense pas des contraintes de la préparation (infusion, décoction ou macération) (lire l'épisode 6 page 591).

Certaines firmes ont eu l'idée de faire ingérer directement le contenu de l'infusette, sous une forme pratique, "moderne", "médicamenteuse", utilisable en ambulatoire, à n'importe quel moment de la journée. D'où l'apparition, et le succès, des gélules de poudre de plante. L'idée est séduisante. Est-elle pertinente ? Et sans risque?

Les poudres de plantes, décrites par les pharmacopées, sont préparées à partir de plantes séchées ou cryodesséchées. Elles sont souvent tamisées, ce qui peut éliminer certaines parties résistantes, généralement dépourvues de substances biologiquement actives. Elles peuvent être classées en fonction de leur granulométrie (poudre fine, très fine, etc.).

Les gélules diffèrent des tisanes.

En première analyse, les gélules contenant des poudres de plantes broyées s'apparentent aux "infusettes".

En fait, il existe entre les gélules et les infusettes une différence notable. L'"infusette" est destinée à la préparation d'une infusion, ce qui conduit à ingérer a priori uniquement les substances hydrosolubles. Dans le cas d'une gélule, c'est toute la drogue végétale qui est ingérée. Bien qu'il soit vraisemblable que, dans bon nombre de cas, cela ne change pas grand chose au résultat, aucune certitude ne peut être émise.

En pratique, des substances lipophiles (elles sont nombreuses dans les plantes), a priori non extraites par l'eau de l'infusion, peuvent être absorbées au niveau intestinal.

De plus, on ne sait rien de l'incidence du milieu acide gastrique, et du milieu alcalin intestinal sur ces constituants qui peuvent voir leur solubilité modifiée, leur structure altérée, etc.

Il est tout aussi important de considérer que leur facilité d'utilisation banalise l'usage des gélules : il n'y a guère de points communs entre une infusion vespérale épisodique, et la consommation quotidienne de plusieurs gélules. Cette pratique s'éloigne notablement de la tradition.

Toutes ces raisons ont conduit la réglementation française à exiger, avant la mise sur le marché de la plupart des poudres de plantes, la réalisation d'une expertise toxicologique minimale (1).

Cette expertise est sans aucun doute insuffisante. Ces précautions n'ont pas empêché la survenue d'accidents comme ceux survenus en France autour de 1990 avec les germandrées hépatotoxiques (lire dans ce numéro pages 614-615) (a) (2).

En pratique, il convient de manier avec prudence les poudres de plantes. C'est surtout la balance bénéfices-risques des plantes qui doit guider prescription et conseil, quelle que soit la forme utilisée.

a - Quelques dizaines d'hépatites aiguës cytolytiques ont été notifiées en France. Dans tous les cas, l'arrêt du médicament a été suivi d'une évolution favorable dans un délai de 6 semaines à 6 mois; chacune des réadministrations fortuites de germandrée petit-chêne a été suivie d'une rechute, dans un délai d'environ 2 semaines (réf. 2). Cela étant, des cas analogues ont été recensés en Espagne et en Grèce avec différentes espèces de germandrées, cas liés, eux, à la prise d'infusions (réf. 3,4).

1- "Les médicaments à base de plantes" Cahiers de l'Agence n° 3, Agence du médicament, 1998:81 pages.

2- Prescrire Rédaction "Retrait des spécialités à base de germandrée" *Rev Prescrire* 1992 ; 12 (121) :417-418.

3- Pérez Alvarez JC et coll. "Hepatitis aguda por ingestión de infusiones con *Teucrium chamaedrys*" *Gastroenterol Hepatol* 2002; 24 (5) : 240-243.

4- Dourakis SP et coll. "Acute hepatitis associated with herb (*Teucrium capitatum* L.) administration" *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14 (6): 693-695.

ANNEXE 10 :

ÉPISODE 8 : EXTRAITS VÉGÉTAUX: CONCENTRÉS DE CONSTITUANTS DES PLANTES

Si les tisanes représentent la forme la plus ancienne et la plus simple d'utilisation des plantes médicinales (lire l'épisode 5 page 587), on a depuis fort longtemps cherché à concentrer la "quintessence" des végétaux sous d'autres formes. Les teintures et les extraits ont été les formes dominantes des pharmacopées passées (**a**). Dans le domaine de la phytothérapie, les extraits demeurent l'une des formes de base de la mise en oeuvre des plantes à des fins thérapeutiques (**b**).

Les extraits sont des préparations de consistance variable (extraits fluides, mous, secs) obtenues à partir de drogues végétales généralement sèches (1).

Les extraits fluides sont des préparations dont, en général, une partie (en masse ou en volume) a une correspondance précise à une partie en masse de drogue végétale. L'évaporation partielle ou totale du solvant ayant servi à l'extraction conduit respectivement à des extraits mous (ou fermes) et à des extraits secs (1).

S'intéresser à l'étiquetage. Les extraits qui figurent dans les pharmacopées peuvent être titrés. Cela signifie qu'ils sont ajustés (par mélange de différents lots d'extrait ou ajout d'une substance inerte) pour obtenir une teneur définie en constituant(s) ayant une activité pharmacologique connue (exemples : extrait fluide éthanolique de réglisse, titré entre 3 % et 5 % d'acide glycyrrhizique; ou extrait sec de feuille de séné titré entre 5,5 % et 8 % d'hydroxyanthracénosides (2)).

D'autres extraits sont simplement quantifiés, c'est-à-dire ajustés à une teneur en constituants définis, sans pour autant qu'il y ait un lien solidement établi entre activité (supposée) et ces constituants. Ces constituants sont de fait des "marqueurs", utiles à l'évaluation de la qualité et de la conformité des lots par rapport au standard.

Dans d'autres cas, à défaut de pouvoir (ou de vouloir) déterminer un composant (ou un groupe de composants) de façon précise, on définit simplement l'extrait par son procédé d'obtention et ses spécifications.

Le solvant utilisé pour la préparation des extraits est très variable : ce peut être l'eau; plus souvent l'éthanol; ou un mélange, en proportions variables, d'eau et d'éthanol (on parle alors d'extrait "hydro-alcoolique").

Différentes procédures de purification permettent, si nécessaire, de faire varier les proportions de composants par rapport aux teneurs attendues : ces extraits "purifiés", comme tous les autres extraits utilisés comme médicaments, doivent satisfaire aux normes de qualité en vigueur (contamination microbiologique, métaux lourds, pesticides, etc.).

L'étiquetage des extraits doit fournir tous les éléments d'information indispensables à l'utilisateur : dénomination précise de la drogue végétale utilisée, nature de l'extrait, teneur en constituant actif (ou en marqueur), solvants utilisés, rapport entre la masse de matière première utilisée et l'extrait natif, identité et quantité de toute substance ajoutée, etc. (1).

Toutes ces données sont utiles à qui veut prescrire, conseiller ou utiliser des extraits avec un minimum de rationalité.

a - Les teintures, obtenues par macération ou par percolation de la drogue végétale avec de l'éthanol de titre approprié, sont des préparations liquides, généralement obtenues à partir de 1 partie de drogue végétale sèche et de 5 ou 10 parties de solvant d'extraction.

b - On écarte ici aussi bien les formes "historiques" (élixirs, vins, etc.) que les formes qui apparaissent au gré des modes et des firmes (macérats glycérolés, suspensions intégrales de plantes fraîches, comprimés orodispersibles, etc.).

1- "Extraits (Extrada)". In : "Pharmacopée européenne" 5^e éd., Editions du Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005 606-607,

2- "Extrait sec titré de feuille de séné". In "Pharmacopée européenne" 5^e éd., Editions du Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005.

ANNEXE 11 :

ÉPISODE 9 : EXTRAITS VÉGÉTAUX: COMPARER LE COMPARABLE

Les extraits de plantes, forme omniprésente dans les pharmacies d'officine et dans d'autres circuits de distribution, sont fréquemment utilisés en thérapeutique (lire l'épisode 8 page 611). Que peut-on attendre de leur emploi en pratique ? La réponse à la question est d'autant plus difficile que de nombreux facteurs influencent la composition de ces extraits, conditionnant du même coup leur éventuelle activité thérapeutique, voire leurs effets indésirables.

Le premier facteur de variabilité des extraits est sans aucun doute la nature du solvant utilisé pour l'extraction. Ainsi, dans le cas des parties souterraines de la valériane, les extraits hydro-alcooliques de titre "faible" (c'est-à-dire de titre alcoolique inférieur ou égal à 30 p. 100) renferment (comme les extraits aqueux préparés à chaud) de l'acide valérénique (source supposée responsable de l'activité sédatrice), alors que les teintures et les extraits hydro-alcooliques de titre "élevé" (c'est-à-dire de titre supérieur ou égal à 70 p. 100) contiennent des valépotriates cytotoxiques (1,2).

Pour certains hétérosides (**a**), une extraction hydro-alcoolique permettra de respecter leur structure, alors qu'une extraction aqueuse induira leur hydrolyse partielle : la teneur en hétérosides sera alors beaucoup plus faible.

D'autres facteurs extractifs sont à prendre en compte, par exemple la durée du processus extractif et la température d'extraction. Ainsi selon les plantes, l'élévation de la température peut aussi bien améliorer le rendement que favoriser une transformation, voire induire la destruction des composants biologiquement actifs.

Spécificité de processus de fabrication. Sans préjuger de l'activité biologique et de l'effet thérapeutique d'une plante ou des extraits auxquels elle conduit, on voit que la condition préliminaire à leur emploi est leur standardisation. De la même façon que l'identité et l'origine de l'espèce végétale doivent être précisément connues, les spécificités du processus de fabrication doivent être strictement définies et respectées dans le temps. C'est ce que garantit la documentation chimique et pharmaceutique que comporte, en France, toute demande d'autorisation de mise sur le marché de produits à base de plantes ayant un statut de spécialité pharmaceutique, c'est-à-dire de médicament préparé industriellement à l'avance.

Ces dispositions garantissent la constance d'un médicament à base de plantes données. Elles ne garantissent pas strictement l'équivalence des différents produits issus d'une même espèce végétale et offerts au choix du consommateur.

Depuis quelques années, on voit se multiplier les essais cliniques visant à évaluer, comme pour n'importe quel médicament ou pratique médicale, les "plantes" et les "produits" qui en contiennent. La démarche est nécessaire pour cerner au plus près la place éventuelle de ces plantes dans la panoplie des moyens thérapeutiques dont disposent les praticiens.

Prudence toutefois un essai clinique conduit avec un extrait de plante standardisé, aussi bonne que soit la qualité méthodologique de cet essai, n'autorise, a priori et en toute rigueur, aucune généralisation à d'autres extraits obtenus par des procédés différents.

Ce n'est là que l'une des difficultés de l'évaluation des plantes.

a- Un hétéroside est une molécule constituée d'un sucre et d'une partie non sucrée (appelée génine). La digoxine des digitales, les sennosides des sénécs sont des hétérosides (les génines sont ici, respectivement, la digoxigénine et une sennidine).

1- Prescrire Rédaction "Valériane ; une tradition, beaucoup de questions" *Rev prescrire* 2005; 25 (258) : 113.

2- Bos R et coll. "Analytical aspects of phytotherapeutic valerian preparations" *Phytochem Anal* 1996;7: 143-151.

ANNEXE 12 :

ÉPISODE 10 : HUILE ESSENTIELLE ? ESSENCE ? ATTENTION AU SENS DES MOTS

Pour l'usage thérapeutique, la partie de la plante utilisée (la "drogue végétale") peut être la plante entière ou, plus souvent, une partie bien définie de la plante (lire l'épisode 3 page 575). On peut aussi utiliser un exsudat (gomme, résine) ou, très en vogue auprès d'un certain public, des "huiles essentielles".

En première approximation, une "huile essentielle" est un produit de composition complexe renfermant les principes volatils contenus dans les végétaux. Plus précisément, une "huile essentielle" est un produit obtenu à partir d'une matière première végétale, soit par entraînement à la vapeur (**a**), soit par des procédés mécaniques à partir de l'épicarpe des Citrus (**b**). L'"huile essentielle" est ensuite séparée de la phase aqueuse par des procédés physiques n'entraînant pas de changement significatif de sa composition.

Une "huile essentielle" est donc définie par son procédé d'obtention. Cela signifie que tous les autres produits commerciaux "volatils" des végétaux ne sont pas des huiles essentielles. Le plus souvent, ce sont des "essences" encore parfois appelées "essences concrètes" ou, plus rapidement, "concrètes". Ces "essences" ont une odeur caractéristique. Elles sont obtenues à partir d'une matière première fraîche d'origine végétale, par extraction au moyen d'un solvant non aqueux, suivie de l'élimination de ce solvant par un procédé physique.

En pratique, et sous réserve de dispositions réglementaires restrictives, divers solvants peuvent être utilisés pour obtenir des "essences". Par extension, le solvant peut être une graisse: l'antique préparation de l'essence de jasmin par "enfleurage" n'est rien d'autre que la solubilisation du parfum exhalé par la fleur dans de la graisse. Cette dernière est ensuite "lavée" à l'alcool pour obtenir une "absolue". Beaucoup plus moderne est l'emploi d'un fluide tel que le dioxyde de carbone à l'état supercritique.

Pour une même plante, "huile essentielle" et "essence" ont généralement une composition chimique différente : les solvants utilisés ont des sélectivités variables, et l'entraînement à la vapeur d'eau est souvent l'occasion de réarrangements moléculaires. Les compositions étant différentes, les qualités olfactives et les éventuelles propriétés pharmacologiques ne sont pas les mêmes.

En plus des différences de composition, rappelons que les espèces végétales à huiles essentielles présentent fréquemment des chimiotypes (plantes morphologiquement identiques mais chimiquement différentes) (lire l'épisode 4 page 584). Ajoutons à cela l'incidence forte, sur la composition en produits volatils, de l'origine géographique, des pratiques culturelles et de la saison de récolte. Sans oublier les problèmes de conservation que posent ces mélanges dont beaucoup de constituants sont labiles et oxydables.

Ainsi, et avant toute tentative d'évaluation de la balance bénéfices-risques d'une huile essentielle, il est nécessaire de s'assurer de l'identité du produit considéré. Un étiquetage correct et, mieux, une fiche de contrôle du lot, sont indispensables.

Une grande précision est indispensable au bon usage des plantes médicinales.

a - *L'entraînement à la vapeur (ou hydrodistillation simple) consiste à immerger la plante dans un alambic rempli d'eau qui est ensuite portée à ébullition. Les vapeurs sont condensées, et l'huile essentielle est séparée par différence de densité.*

b - *Les Citrus (oranges douce et amère, citron, mandarine, bergamote, etc.) sont recouverts d'une "peau" épaisse (le "zeste"). La partie externe de cette "peau" (l'épicarpe) est parsemée de nombreuses glandes translucides qui renferment l'huile essentielle. Industriellement, divers procédés permettent de dilacérer les zestes et de récupérer l'huile essentielle (par exemple par centrifugation).*

ANNEXE 13 :

Dans son numéro 286 (Août 2007) "*Bien utiliser les plantes en situations de soins*", la revue "Prescrire", dont ont été extraits les encarts "Épisodes" ci-dessus, aborde les évolutions en matière de réglementation de la phytothérapie destinée à l'Homme.

Spécialités pharmaceutiques à base de plantes: début d'harmonisation en Europe

• La Directive européenne 2004/24/CE est un premier pas vers l'harmonisation de l'ensemble des spécialités à base de plantes dans l'Union européenne.

En 2004, une Directive visant à harmoniser les conditions de mise sur le marché pour les spécialités à base de plantes, afin d'en faciliter la libre circulation, a été adoptée (1). Elle introduit des règles et procédures qui valent pour tous les États membres de l'Union européenne. Fin avril 2007, un an et demi après la date prévue par la Commission européenne, elle a enfin été transposée en droit français, par ordonnance (2).

Usage "traditionnel" et AMM "simplifiée". Un usage médical "bien établi" est souvent difficile à démontrer pour les plantes médicinales (lire en encadré page 631 les conditions d'obtention d'autorisation de mise sur le marché (AMM)). C'est pourquoi la Directive européenne de 2004 a défini une notion plus "flexible" pour servir de support à la mise en place d'une procédure "simplifiée" de mise sur le marché : l'enregistrement de l'usage médical "traditionnel".

Un médicament à base de plantes d'usage dit "traditionnel" doit remplir certaines conditions : ses indications ne doivent pas impliquer l'intervention d'un médecin; sa posologie doit être précisée; il doit être administré par voie soit orale, soit externe (a), soit par inhalation; et son usage médical doit remonter au moins à 30 ans, dont au moins 15 ans dans la Communauté européenne (articles 16 bis et 16 quater) (b, c).

Un comité européen des médicaments à base de plantes. Une des dispositions majeures de la Directive est la création d'un Comité européen des médicaments à base de plantes (Herbal Medicinal Products Commission, HMPC) au sein de l'Agence européenne du médicament (EMA). Ce Comité est constitué de 2 représentants des autorités de chaque État membre (un titulaire et un suppléant) choisis pour leur expertise dans le domaine, et de 5 personnes au maximum cooptées pour leur expertise. Le mandat des membres du Comité est de 3 ans (article 16 nonies).

Ce Comité est chargé de créer les conditions de la mise en place de la nouvelle procédure nationale "simplifiée" pour l'enregistrement de l'usage médical "traditionnel" et pour la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques traditionnelles à base de plantes. Il est en particulier chargé d'élaborer une liste positive des substances végétales, préparations à base de plantes, et association de plantes pouvant être utilisées dans les spécialités traditionnelles à base de plantes faisant l'objet d'un simple enregistrement (alias AMM "simplifiée") (article 16 septies) (d).

Ce Comité est chargé aussi de créer les bases d'une harmonisation des dispositions pour l'ensemble des spécialités à base de plantes. Il établit des monographies communautaires pour:

- les médicaments traditionnels à base de plantes ; ces monographies permettront aux fabricants, s'ils s'y conforment, d'effectuer leur demande d'enregistrement selon la procédure simplifiée auprès des autorités nationales des États membres (article 16 nonies);

- les plantes médicinales d'usage bien établi, afin de faciliter les demandes d'AMM bibliographiques. Il doit en évaluer la balance bénéfices-risques dans le cadre des indications retenues (article 16 nonies). Si le Comité estime que la balance bénéfices-risques est favorable, les fabricants pourront baser leur demandes sur ces monographies communautaires "positives", et demander une AMM selon la procédure bibliographique auprès des autorités nationales des États membres (article 16 nonies).

Ainsi, l'inscription d'une plante sur la liste positive établie par le Comité et/ou l'existence d'une monographie communautaire pour une plante donnée sont conçues pour faciliter l'obtention d'une AMM nationale "simplifiée"

(e, f). Elles ne sont pas conçues pour l'octroi d'AMM par procédure centralisée, valables pour l'ensemble de l'Union européenne.

Reconnaissance mutuelle obligatoire

dans certains cas. Toutefois, la reconnaissance par les autres États membres de l'enregistrement de l'usage traditionnel délivré par les autorités d'un État membre est obligatoire lorsqu'il existe une référence communautaire : monographie communautaire établie par le Comité; ou inscription sur la liste positive des substances végétales établie par le Comité (article 16 nonies). En cas de désaccord, si un État membre refuse de reconnaître l'AMM accordée par un autre État membre, le Comité a un rôle d'arbitrage et Rend un avis (article 16 nonies) **(g)**.

En pratique. En France, une procédure d'AMM dite "allégée" avait été mise en place dès le milieu des années 1980. La transposition des nouvelles dispositions communautaires se traduit donc logiquement par l'élargissement de cette procédure à l'ensemble des médicaments traditionnels à base de plantes qui sont " (...) conçus pour être utilisés sans l'intervention d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi du traitement; (...) exclusivement destinés à être administrés selon un dosage et une posologie spécifiés; (...) administrés par voie orale, externe ou par inhalation ; [et pour lesquels] la durée d'usage traditionnel est écoulée; les données sur l'usage traditionnel du médicament sont suffisantes" (article 2 de l'Ordonnance du 27 avril 2007, qui reprend les conditions de l'article 16 bis de la Directive 2004/24/CE). Ces médicaments traditionnels à base de plantes ne sont "pas soumis à l'autorisation de mise sur le marché [NDLR: au sens d'AMM standard avec démonstration des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité]", mais peuvent bénéficier d'une AMM Selon une procédure "simplifiée", désormais appelée "enregistrement auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé" (article 2 de l'Ordonnance du 26 avril 2007 qui ajoute un article L. 5121-14-1 au Code de la santé publique) **(h)**.

Autre changement induit par cette Directive 2004/24/CE en France, les autorités sanitaires vont être obligées de reconnaître les autorisations délivrées par les autres pays membres de la Communauté quand il existe un document de référence communautaire.

L'harmonisation européenne du statut administratif des préparations traditionnelles à base de plantes sous le statut de "spécialité pharmaceutique traditionnelle" devant répondre à des exigences précises est bienvenue **(i)**. Elle devra, selon l'Ordonnance du 26 avril 2007, s'accompagner d'ici 2011 du retrait du marché des préparations à base de plantes ne répondant pas à ces exigences, et ainsi améliorer la protection des patients contre les risques de la non-qualité.

a - Les différences d'interprétation concernant la "voie externe" dans les États membres ont conduit le Comité européen des médicaments à base de plantes à préciser que "voie externe" signifie application cutanée, nasale ou buccale et éventuellement application par voie vaginale, rectale, oculaire ou auriculaire quand l'usage traditionnel y fait référence, à condition qu'un effet local y soit recherché et que ces voies ne présentent pas de risques (réf. 3).

b - Si la durée de l'usage médical dans la Communauté européenne est inférieure à 15 ans, l'État membre dans lequel a été effectuée la demande peut soumettre le dossier au Comité des médicaments à base de plantes. Ce Comité étudiera si les autres conditions sont remplies et préparera, s'il l'estime possible, une monographie communautaire dont l'État membre tiendra alors compte (article 16 quater de la Directive 2004/24/CE).

c - La Directive élargit la définition de spécialités traditionnelles à base de plantes aux spécialités contenant vitamines ou minéraux dont la sécurité est dûment établie (...) pour autant que l'action des vitamines et des minéraux soit accessoire à celle des composants actifs à base de plantes pour ce qui concerne les indications spécifiées revendiquées (article 16 bis).

d - En mai 2007, le Comité avait inscrit 10 plantes sur la liste positive des substances végétales pouvant être utilisées dans les médicaments traditionnels à base de plantes, correspondant aux 9 plantes pour lesquelles une monographie communautaire avait été adoptée et à l'échinacée pourpre (racines) (réf. 4).

e - Au 30 mai 2007, le Comité avait adopté 9 monographies communautaires pour les parties de plantes suivantes: suc de l'aloès des Barbades et de l'aloès du Cap, écorces de bourdaine, graines de lin, graines d'ispaghul, téguments de graines d'ispaghul, graines de psyllium, fruits de séné de Khartoum et de l'Inde, feuilles de séné de Khartoum et de l'Inde, racine de valériane (réf. 5). Ces monographies sont des documents complets, datés, soumis à consultation publique avant d'être adoptés. Elles font figurer des mentions du même type que celles que l'on retrouve dans les résumés des caractéristiques (RCP) pour les spécialités pharmaceutiques : indications, contre-indications, effets indésirables, etc., en séparant dans un tableau à deux colonnes les

données nécessaires pour justifier d'un usage "bien établi" des données à renseigner dans le cadre d'un usage "traditionnel" (réf. 6).

L'ensemble des monographies adoptées et des monographies en cours de consultation sont téléchargeables à partir du Site de l'Agence européenne (EMEA) www.emea.europa.eu.

f - Au 9 mai 2007, des rapports d'évaluation détaillant les données sur l'efficacité et les effets indésirables étaient disponibles pour deux tiers des monographies adoptées (ils concernent les parties des plantes suivantes : lin, ispaghul, psyllium, séné).

g - En vue de l'harmonisation des statuts des préparations à base de plantes, les États membres sont cependant encouragés à tenir dûment compte des enregistrements effectués par un autre État membre, même en l'absence de référence communautaire (article 16 quinquies).

h - Les modalités de présentation des demandes tendant à obtenir l'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes prévu à l'article L. 5121-14-1, le contenu du dossier présenté à l'appui de ces demandes, ainsi que les conditions dans lesquelles interviennent l'enregistrement et les décisions, refusant, modifiant, renouvelant, suspendant ou retirant celui-ci seront définies en Conseil d'État (article L. 5121-20 du Code de la santé publique).

Le montant de la redevance perçue par l'Afssaps pour l'enregistrement des spécialités pharmaceutiques ou autres médicaments à base de plantes sera fixé par décret dans la limite de 10 110 euros (article 3 de la réf. 2 qui modifie l'article L.5121 -15 du Code de la santé publique).

j - Un projet de rapport de la Commission européenne, mis en consultation **fin mai 2007**, propose que le champ d'application de la Directive 2004/24/CE soit élargi à certains produits anthroposopiques, ayurvédiques et produits de la médecine traditionnelle chinoise, ainsi qu'à des produits d'usage traditionnel ancien (gelée royale, propolis, huiles de poissons) (réf. 7).

1 - "Directive 2004/24/CE du Parlement européen 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" *Journal Officiel de l'Union européenne* 30 avril 2004: LI 36/85 - LI 36/90.

2 - "Ordonnance n°2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament" *Journal Officiel* du 27 avril 2007:7515-7524.

3 - HMPC "Public Statement on the Interpretation of the term "External Use" for use in the field of traditional Herbal Medicinal Products" EMEA/HMPC/31897/2006. Publié le 12/05/2006. 2 pages.

4 - HMPC "Overview of status of the HMPC assessment work" EMEA/HMPC/278067/2006. Mis à jour le 18/05/2007: 2 pages.

5 - HMPC "Adopted monographs". Site internet www.emea.eu.int consulté le 9 avril 2007.1 page.

6 - HMPC "Procedure for the preparation of community monographs for traditional herbal medicinal products" EMEA/HMPC/182320/2005 Rev. 2. Mis à jour le 11/01/2007.10 pages.

7 - European Commission "Draft communication from the Commission to the Council and the European Parliament - Report on the experience acquired as a result of the application of the provisions of Chapter 2a of Directive 2001/83/EC (introduced by Directive 2004/24/EC) on specific provisions applicable to traditional herbal medicinal products", May 2007. Site internet http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm.

Conditions d'obtention de différents types d'AMM

- **AMM "standard"** : démontrer que le médicament remplit les 3 critères de qualité, de sécurité d'emploi et d'efficacité (article 8 de la Directive **2001/83/CE**),

- **AMM "bibliographique"** : démontrer que l'usage médical du médicament est "bien établi", c'est-à-dire étayé par suffisamment de données bibliographiques. Le dossier bibliographique remplace tout ou partie des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques (article 10 de la Directive 2001/83/CE).

- **AMM "simplifiée" (alias "enregistrement de l'usage traditionnel")** : démontrer que l'usage médical du médicament est traditionnel (lire ci-contre). L'usage traditionnel dispense des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques (article 16 de la Directive 2001/83/CE consolidée).

TABLEAUX

Tableau 1 - Extraits végétaux cités dans les préparations identifiées dans le DMV et classés annexe II de la Reg. 2377/90.

Plantes retrouvées dans l'annexe II donc sans LMR européenne, dont deux limitées à l'homéopathie * par CMPV et une à dose maximum **.

<i>Anis</i>	<i>Pimpinella anisum</i>
<i>Angélique</i>	<i>Angélica</i>
<i>Boldo</i>	<i>Peumus boldus</i>
<i>Camomille</i>	<i>Matriarca chamomilla</i>
<i>Carvi</i>	<i>Carum carvi</i>
<i>Chardon marie</i>	<i>Silybum marianum</i>
<i>Eucalyptus</i>	<i>Eucalyptus globulus</i>
<i>Fenouil</i>	<i>Anethum foeniculum ou foeniculum vulgare</i>
<i>Gentiane</i>	<i>Gentiana lutea (radix)</i>
<i>Lin</i>	<i>Linum usitatissimum (olei)</i>
<i>Lespedeza capitata</i>	<i>Lespedeza capitata</i>
<i>Menthe</i>	<i>Mentha piperita</i>
<i>Noix vomique**</i>	<i>Strychnos nux vomica</i>
<i>Ortie</i>	<i>Urtica urens</i>
<i>Romarin</i>	<i>Rosmarinus officinalis</i>
<i>Solidago *</i>	<i>Solidago virga-aurea</i>
<i>Thuja *</i>	<i>Thuja occidentalis</i>

Tableau 1 (suite) - Extraits végétaux cités dans les préparations identifiées dans le DMV et classés annexe II de la Reg. 2377/90.

Plantes citées n'apparaissent pas dans les annexes de la Régulation 2377/90, sauf Berberis qui se trouve dans la catégorie sans recommandations du CMPV

<i>Aloes</i>	<i>Aloe vera</i> (signalé comme étant dans l'annexe II, mais absent des dossiers résumés)
<i>Aneth</i>	<i>Anethum graveolens</i>
<i>Artichaut</i>	<i>Cynara scolymus</i>
<i>Bardane</i>	<i>Arctium lappa</i>
<i>Bouleau</i>	<i>Betula alba</i>
<i>Bugrane</i>	<i>Ononis</i>
<i>Châtaigner (tanins)</i>	<i>Castanea sativa</i>
<i>Epine-vinette</i>	<i>Berberis (sans recommandation)</i>
<i>Fumeterre</i>	<i>Fumaria officinalis</i>
<i>Gingembre</i>	<i>Zingiber officinale</i>
<i>Glechoma</i>	<i>Glechoma heredacea</i>
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	<i>Glycyrrhiza glabra</i>
<i>Hysope</i>	<i>Hyssopus officinalis</i>
<i>Ispaghul</i>	<i>Plantago ispaghula</i>
<i>Kinkéliba</i>	<i>Combretum micranthum</i>
<i>Myrtille</i>	<i>Vaccinium myrtillus</i>
<i>Origan</i>	<i>Origanum</i>
<i>Ortosiphon</i>	<i>Ortosiphon</i>
<i>Passiflore</i>	<i>Passiflora carnata</i>
<i>Petite centaurée</i>	<i>Centorium erythrea</i>
<i>Pin</i>	<i>Pinus sylvestris</i>
<i>Rathania</i>	<i>Krameria lppacea</i>
<i>Valériane</i>	<i>Valeriana officinalis</i>

Tableau 2 - Médicaments vétérinaires à base de plantes**(liste établie en 2006 par le Dr P. VIN-NIVEAUX)**

NOM DU PRODUIT	LABORATOIRE	INDICATIONS DU PRODUIT
	FABRICANT	
PRODUITS AVEC AMM		
BOVI C3	Coophavet	Problèmes métaboliques et digestifs
BYKODIGEST	Schering-Plough vet.	Acidose du rumen
CANDILAT RS	TVM	Anti-anoxique néo-natal
CANDILAT VEAUX	TVM	Anorexie néo-natale du veau
CHOPHYTOL	Rosa-Phytopharma	Troubles hépato-rénaux toutes espèces
COFALAC	Coophavet	Affections gastro-intestinales
COTHIVET	Vétoquinol	Cicatrisant antiseptique
DIGESTROL	Coophavet	Affections digestives bov/ovins
EKYL	Audevard	Affections circulatoires équins
EKYPULMYL	Audevard	Affections pulmonaires équins
STRYNERVENE EQUIN	TVM	Atteintes du système nerveux moteur
VEGEBOM VETERINAIRE	Vegebom	Mammites dans toutes les espèces
PRODUITS SANS AMM		
AEN	Phytosynthèse	Affections digestives
ANAPHYT TAURILLONS	Eurotonic	Période d'engraissement
ANAPHYT VACHES DE REF	Eurotonic	Période d'engraissement
ANIGREEN	Biove	Convalescence
ARAPHYT	Eurotonic	Affections articulaires
ARTHRASENIOR	Clement Tekan	Affections articulaires
ARTHROFLEX	LPC	Mobilité du cheval
BALSAMIC AIR	Audevard	Affections pulmonaires
BALSAMIC TC	Audevard	Affections pulmonaires
BALSAMIX	CEVA	Affections pulmonaires
BIOMEGA (CV)	Audevard	Apport acides gras polyinsaturés
BIOVIFERTYL	Biove	Fécondité des vaches
BIOPHYTON	Vétoquinol	Equilibre de la ration
CALMOPIS	Biototal	Soins de la mamelle
CETOPHYTON	Vétoquinol	Cétose vache-brebis
CHLORARAINOL	Coophavet	Croissance et sevrage

COLOSTRAL	Biototal	Remplacement du colostrum
COLVITA SIROP	SEOA vétérinaire	Vitamines minéraux cheval
COMPLEMENT SPECIF. 10/18	Vétoquinol	Apports minéraux bovins et ovins
COMPLEMENT SPECIF. 16/16	Vétoquinol	Apports minéraux bovins et ovins
CORYDIET	Vétoquinol	Normalisation de la digestion lactée
CREMENDULA	Coophavet	Hygiène mammaire bovins et ovins
DIGESTPHYTON	Vétoquinol	Diarrhées veaux et poulains
DOLISOGEL	TVM	Massage articulations cheval de sport
DISEPTYL	Biove	Diarrhées jeunes mammifères
EKYFLEX REPAIR	Audevard	Affections articulaires cheval de sport
EKYGARD	Audevard	Ulcères gastriques du cheval
EKYRENAL	Audevard	Affections hépato-rénales équines
ELEUTHROMAX	SEOA Vétérinaire	Anti-stress tonique
EQ.HYPOVITON PROMOTION	Vétoquinol	Protection des cartilages
EQUISTRO GESTAMAX PROTECT	Vétoquinol	Equilibre de la ration
EQUISTRO RESPADRIL AEROSOL	Vétoquinol	Habitat équin
EQUISTRO ARTHROPHYTON	Vétoquinol	Affections articulaires
EQUISTRO CHONDRIL	Vétoquinol	Soutien articulaire de l'effort
EQUISTRO CHRYSANPHYTON	Vétoquinol	Vascularisation du pied
EQUISTRO DIUPHYTON	Vétoquinol	Protection des vaisseaux
EQUISTRO ELIMINATION	Vétoquinol	Elimination des toxines/récupération
EQUISTRO EPF 10	Vétoquinol	Appareil locomoteur
EQUISTRO PHLOGESTAN	Vétoquinol	Récupération de l'appareil locomoteur
EQUISTRO MASSAGE	vétoquinol	"Chauffage" de l'appareil locomoteur
EQUISTRO QUIET PHYTON	Vétoquinol	Anti-stress
EQUISTRO RESPADRIL	Vétoquinol	Affections respiratoires aiguës
EQUISTRO SECRETA PRO	Vétoquinol	Affections respiratoires chroniques
EQUIVENT SIROP	SEOA Vétérinaire	Affections broncho-pulmonaires
EQUIFLEX HA	Audevard	Affections articulaires des chevaux
FICUS CARICA	TVM	Verrues
FLAIR	Audevard	Epistaxis du cheval de course
HOLOSPRAY	Noé	Désinfectant et cicatrisant
HOOF BIOTINE	Audevard	Affections de la peau, des phanères et du pied
HORSEVITAL	Eurotonic	Apport minéraux aux chevaux
IPACHOLINE	Vétoquinol	Sevrage et croissance des ruminants
IRON X CELL	SEOA Vétérinaire	Tonique et stimulant pour chevaux
LAESIDINE	Dolisos	Cicatrisant externe

LEGAPHYTON	Vétoquinol	Soutien de la fonction hépatique
LOCOX	TVM	Affections auriculaires
LYRCO	TVM	Affections des tissus épithéliaux
MAMIBEL	Eurotonic	Affections des trayons
MUSCLE UP	SEOA Vétérinaire	"Prise de muscles" chez le cheval
MYOPLAST	Boehringer Ingelheim	Protection musculaire chez le cheval
NOZAL	Coophavet	Stress de la mise en lots Bov/Porcs/Volailles
NUTRIL 80	Coophavet	Equilibre de l'eau et des électrolytes
OCCIWART	Vétoquinol	Carences chez les bovins et équins
POUDRE D'AIL	SEOA Vétérinaire	Eupnéique et fluidifiant du sang
PRIMAGEL	Biove	Décongestion de la mamelle
PRONUTRIN	Boehringer Ingelheim	Ulcères gastriques du cheval
PROTECT PHYTON	Vétoquinol	Phases critiques de croissance
REGEPHYTON	Vétoquinol	Carences chez les bovins et équins
REGETOTAL	Eurotonic	Apport vitamines et minéraux
REHYCAL B	Jansen	Équilibre électrolytique chez veaux diarrhéiques
RUMEX BYL	Coophavet	Prévention de l'acidose chez les bovins
SACHET REPAS SANS ANTIBIO.	Noé	Régulateur digestif des jeunes ruminants
SPEEDXCELL	SEOA Vétérinaire	Maintien du potentiel athlétique
SUIFERM PLUS	Biove	Equilibre électrolytique chez porcs diarrhéiques
SURVITALGINE	CEVA	Efforts et reproduction toutes espèces
TONIGLOBUGENE G.A.	CEVA	Production et croissance
TWYDIL ARTRIDIC	Pavesco AG-Twydil	Affections articulaires du cheval
TWYDIL HEMOPAR	Pavesco AG-Twydil	Affections sanguines, anémie du cheval
TWYDIL HIPACAN + C	Pavesco AG-Twydil	Soutien de l'effort du cheval de compétition
TWYDIL VIOGRAD	Pavesco AG-Twydil	Préparation particulière des chevaux
ULTIGREEN	Biove	Décongestion mammaire toutes espèces
UTEPHYTON	Vétoquinol	Post-partum des femelles domestiques
VAGIZAN	Zootech	Décongestion mammaire toutes espèces
VEGEBOM ONG.ACTIF CH.	Vegebom	Lésions de la peau chez le cheval
VERITAL	Coophavet	Préparation à la reproduction
VITACALCIUM BOVINS	Coophavet	Croissance Reproduction et production
VITACALCIUM PORCINS	Coophavet	Croissance Reproduction et production
VOLACRINE COX	Audevard	Anti-stress
VOLACRINE DEPURATIVE	Audevard	Hygiène intestinale
ZZEN	Audevard	Cheval athlète nerveux

Tableau 3 :**Evaluation des LMR en application de la réglementation européenne (2377/90)****(MRL assessments in the EU in the context of Council Regulation (EEC) No. 2377/90*****Substance Status Regulation amending Annex of Regulation 2377/90).***

Origine de la plante	Statut	classe	Utilisation
Absinthium extract	Annexe II Reg. 2796/95 Annexe II (E-number 414)	2	
Acacia gum (gum arabica)	Reg. 2034/96	2	
Adonis vernalis	Annexe II Reg. 998/99	2	homéopathie
Aesculus hippocastanum	Annexe II Reg. 2728/99	2	homéopathie
Agnus castus	Annexe II Reg. 2728/99	2	homéopathie
Ailanthus altissima	Annexe II Reg. 2728/99	2	homéopathie
Allium cepa	Annexe II Reg. 2728/99	2	homéopathie
Aloe vera gel and whole leaf extract of Aloe vera	Annexe II Reg. 2758/99	2	
Aloes, Barbados and Capae	Annexe II Reg. 1931/99	2	
Angelicae radix aetheroleum	Annexe II Reg. 2560/98	2	allopathie
Anisi aetheroleum	Annexe II Reg. 2560/98	2	allopathie
Anisi stellati fructus, standardised extracts and preparations thereof	Annexe II Reg. 2338/2000	2	allopathie
Apocynum cannabinum	Annexe II Reg. 1942/99	2	homeopathie
Aristolochia spp. And preparations thereof	Annexe IV Reg. 1568/98	4	IV
Arnicae montana	Annexe II Reg. 2728/99	2	usage externe
Arnicae radix	Annexe II Reg. 2728/99	2	usage externe
Artemisia abrotanum	Annexe II Reg. 2728/99	2	homéopathie
Atropa belladonna	Annexe II Reg. 889/99	2	homéopathie
Balsamum peruvianum	Annexe II Reg. 1916/98	2	usage externe
Bellis perennis	Annexe II Reg. 2728/99	2	homéopathie
Berberis vulgaris	No recommendation	0	
Boldo folium	Annexe II Reg. 1931/99	2	usage externe
Bryonia	No recommendation	0	
Calendula officinalis	Annexe II Reg. 2728/99	2	usage externe
Calendulae flos	Annexe II Reg. 2593/99	2	usage externe
Camphora	Annexe II Reg. 2728/99	2	usage externe
Capsici fructus	Annexe II Reg. 2385/99	2	usage externe
Cardiospermum halicacabum	Annexe II Reg. 2728/99	2	homéopathie
Carlinae radix	Annexe II Reg. 1931/99	2	usage externe
Carvi aetheroleum	Annexe II Reg. 2560/98	2	allopathie
Caryophylli aetheroleum	Annexe II Reg. 2560/98	2	allopathie
Centellae asiaticae extractum	Annexe II Reg. 804/99	2	usage externe
Chelidonii herba	No recommendation	0	
Chelidonium majus	No recommendation	0	
Chrysanthemi cinerarifolii flos	Annexe II Reg. 1568/98	2	usage externe
Cimicifugae racemosae rhizoma	Annexe II Reg. 2593/99	2	allopathie
Cinchonae cortex, standardised extracts and preparations thereof	Annexe II Reg. 2338/2000	2	allopathie
Cinnamomi cassiae aetheroleum	Annexe II Reg. 2560/98	2	allopathie
Cinnamomi cassiae cortex, standardised extracts and preparations thereof	Annexe II Reg. 2338/2000	2	allopathie
Cinnamomi ceylanici aetheroleum	Annexe II Reg. 2560/98	2	allopathie
Cinnamomi ceylanici cortex, standardised extracts and preparations thereof	Annexe II Reg. 2338/2000	2	allopathie
Citri aetheroleum	Annexe II Reg. 2560/98	2	allopathie

Citronellae aetheroleum	Annexe II Reg. 2560/98	2 usage externe
Collinsonia canadensis	No recommendation	0
Condurango cortex, standardised extracts and preparations thereof	Annexe II Reg. 2338/2000	2 allopathie
Convallaria majalis	Annexe II Reg. 998/99	2 homéopathie
Coriandri aetheroleum	Annexe II Reg. 2560/98	2 usage externe
Crataegus	Annexe II Reg. 2728/99	2 homéopathie
Cupressi aetheroleums	Annexe II Reg. 1931/99	2 usage externe
Drosera	No recommendation	0
Echinacea	Annexe II Reg. 2728/99	2 usage externe
Echinacea purpurea	Annexe II Reg. 1568/98	2 usage externe
Eucalypti aetheroleum	Annexe II Reg. 2728/98	2 allopathie
Eucalyptus globulus	Annexe II Reg. 2728/99	2 homéopathie
Euphrasia officinalis	Annexe II Reg. 2728/99	2 homéopathie
Foeniculi aetheroleum	Annexe II Reg. 2560/98	2 allopathie
Frangulae cortex, standardised extracts and preparations thereof	Annexe II Reg. 2338/2000	2 allopathie
Gentianae radix, standardised extracts and preparations thereof	Annexe II Reg. 2338/2000	2 allopathie
Ginkgo biloba	Annexe II Reg. 2728/99 Annexe II Regs 1568/98; 2728/99	2 homéopathie
Hamamelis virginiana		2 usage externe
Harpagophytum procumbens	Annexe II Reg. 2728/99	2 homéopathie
Harunga madagascariens (1:100)	Annexe II Reg. 1942/99	2 homéopathie
Hippocastini semen	Annexe II Reg. 2385/99	2 usage externe
Hyperici oleum	Annexe II Reg. 2728/98	2 usage externe
Hypericum perforatum	Annexe II Reg. 2728/99	2 homéopathie
Jecoris oleum	Annexe II Reg. 2593/99	2 Foie de morue
Juniperi fructus	Annexe II Reg. 2385/99	2 allopathie
Lachnanthes tinctoria	Annexe II Reg. 2728/99	2 homéopathie
Lauri folium aetheroleum	Annexe II Reg. 2385/99	2 allopathie
Lauri fructus	Annexe II Reg. 2385/99	2 allopathie
Lavandola aetheroleum	Annexe II Reg. 1931/99	2 usage externe
Lespedeza capita	Annexe II Reg. 2686/98	2 allopathie
Lini oleum	Annexe II Reg. 121/98	2 allopathie
Lobaria pulmonaria	Annexe II Reg. 2728/99	2 homéopathie
Lophophytum leandri	No recommendation	0
Majorana herba	Annexe II Reg. 2686/98	2 allopathie
Matricaria recutita	Annexe II Reg. 1286/2000	2 allopathie
Matricariae flos [Chamomilla]	Annexe II Reg. 1958/98	2 allopathie
Medicago sativa	Annexe II Reg. 2686/98	2 allopathie
Melissae aetheroleum	Annexe II Reg. 804/99	2 allopathie
Melissae folium	Annexe II Reg. 1958/98	2 allopathie
Menthae arvensis aetheroleum	Annexe II Reg. 2162/2001	2 allopathie
Menthae piperitae aetheroleum	Annexe II Reg. 2560/98	2 allopathie
Millefolii herba	Annexe II Reg. 1958/98	2 allopathie
Myristicae aetheroleum	Annexe II Reg. 2560/98	2 usage externe
Niauli aetheroleum	No recommendation	0
Oenanthe aquatica	No recommendation	0
Okoubaka aubrevillei	Annexe II Reg. 2728/99	2 homéopathie
Opium tincture	No recommendation	0
Panax quinquefolius Ginseng		2 allopathie
Phytolacca americana	Annexe II Reg. 2757/99	2 homéopathie
Piceae turiones recentes extractum	Annexe II Reg. 6/2006	2 al /p.o.
Populeum ointment	No recommendation	0
Prunus laurocerasus	Annexe II Reg. 2728/99	2 homéopathie

Pulsatilla pratensis	No recommendation	0
Pyrethrum extract	Annexe II Reg. 1568/98	2 usage externe
Quercus cortex	Annexe II Reg. 1958/98	2 allopathie
Rhamni purshiani cortex	No recommendation	0
Rhei radix	Annexe II Reg. 1286/2000	2 allopathie
Ricini oleum	Annexe II Reg. 1916/98	2 excipient
Rosmarini aetheroleum	Annexe II Reg. 2560/98	2 allopathie
Rosmarini folium	Annexe II Reg. 1958/98	2 allopathie
Ruscus aculeatus	Annexe II Reg. 2385/99	2 usage externe
Ruta graveolens	Annexe II Reg. 2385/99	2 homéopathie
Salviae folium	Annexe II Reg. 1958/98	2 allopathie
Sambuci flos	Annexe II Reg. 1958/98	2 allopathie
Secalis cornuti extractum	No recommendation	0
Selenicerus grandiflorus	Annexe II Reg. 1942/99	2 homéopathie
Serenoa repens	Annexe II Reg. 2728/99	2 homéopathie
Silybum marianum	Annexe II Reg. 2728/99	2 homéopathie
Sinapis semen	Annexe II Reg. 2686/98	2 allopathie
Solidago virgaurea	Annexe II Reg. 2728/99 Annexe II Regs 2385/99; 1960/2000	2 homéopathie
Strychni semen [Nux vomica]	1960/2000	2 Rts <0,1mg/k
Symphyti radix	Annexe II Reg. 1931/99	2 usage externe
Syzygium cumini	Annexe II Reg. 2728/99	2 homéopathie
Terebinthinae aetheroleum rectificatum	Annexe II Reg. 1916/98	2 usage externe
Terebinthinae larinica	Annexe II Reg. 1916/98	2 usage externe
Thuja occidentalis	Annexe II Reg. 1942/99	2 homéopathie
Thymi aetheroleum	Annexe II Reg. 2560/98	2 allopathie
Tiliae flos	Annexe II Reg. 1958/98	2 allopathie
Turnera diffusa	Annexe II Reg. 2728/99	2 homéopathie
Urginea maritima	Annexe II Reg. 2757/99	2 homéopathie
Urticae herba	Annexe II Reg. 1958/98	2 allopathie
Viburnum opulus	No recommendation	0
Viburnum prunifolium	No recommendation	0
Viola sebifera (1:100)	Annexe II Reg. 1942/99	2 Homéopathie
Viscum album	Annexe II Reg. 2728/99	2 allopathie

Tableau 4 :

Présentation des préparations à base de plantes destinées aux animaux de production (résumé des notices descriptives).

(source: Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires, 2009)

*(CP) : composition quantitative précisée ; (CNP) composition quantitative non précisée.

SPECIALITES	ESPECES	DENOMINATION	COMPOSITION *	PROPRIETES INDICATIONS	PRECAUTIONS D'EMPLOI
<i>Aen</i>	<i>Volailles (Vol.) ; Lapins (La.)</i>	<i>Aliment complémentaire à objectif nutritionnel particulier</i>	<i>“extraits de plantes” huiles essentielles (CNP)</i>	<i>Risque d'entérites syndrome entérocolite chez le lapin</i>	
<i>Anigreen</i>	<i>Bovins (Bv) ; Ovins (Ov.) ;Caprins (Ca.) ;Porcins (Pc.) ;La.</i>	<i>Complément alimentaire</i>	<i>“huiles essentielles” extraits hydro-alcooliques d'artichaut, de pissenlit, de solidago ; de bugrane ; d'épine vinette (CNP)</i>	<i>Appétit, récupération élimination toxines utiliser après traitement médical</i>	
<i>Bio-pulmone</i>	<i>Bv</i>	<i>Médicament adjuvant pulmonaire</i>	<i>Diprophylline ; terpine ; produits hydrosolubles de l'essence de térébenthine (CP)</i>	<i>Affections pulmonaires</i>	<i>Temps d'attente Viande : 1 jour Lait : 2 traites</i>
<i>Biorumen</i>	<i>Bv</i>	<i>Aliment complémentaire diététique</i>	<i>Principes actifs chimiques divers extraits de gentiane (CNP)</i>	<i>Prévention des risques d'acidose</i>	
<i>Biostivol</i>	<i>Vol.</i>	<i>Supplément nutritionnel</i>	<i>Principes actifs chimiques divers extraits d'artichaut et gentiane (CNP)</i>	<i>Hépatoprotecteur avant gavage</i>	

<i>Brophyton</i>	<i>Bv ; Ov ;Ca</i>	<i>Supplément nutritionnel</i>	<i>Produits et sous produits de substances végétales dont <i>Verbascum t.</i> ; <i>Glechoma h.</i> ; <i>Hyssopus o .</i> ; <i>Origanum v.</i> ; <i>Pinus s.</i> ; <i>Eucalyptus g.</i> + Cu (CNP)</i>	<i>Animaux traités pour affection respiratoire</i>	
<i>Boviferm</i>	<i>Bv</i>	<i>Supplément nutritionnel</i>	<i>Principes actifs chimiques divers + poudre de camomille ; d'anis ; de fenouil (CNP)</i>	<i>Stabilisation du bilan électrolytique</i>	<i>Présence sélénium inscrire sur registre d'élevage</i>
<i>Ceto phyton</i>	<i>Bv ; Ov ;</i>	<i>Aliment complémentaire diététique</i>	<i>Principes actifs chimiques divers + <i>Silybum marianum</i> (CP)</i>	<i>Prévention risques de cétose</i>	
<i>Cholphyton</i>	<i>Bv ; Pc ;Cv</i>	<i>Aliment complémentaire</i>	<i>Mg Cl2 + <i>Silybum m.</i> ; <i>Trigonella f.g.</i> ; (CNP)</i>	<i>Hépatato-rénal</i>	
<i>Corydiet</i>	<i>Bv ; Ov ;Ca ;Pc ;Cv</i>	<i>Aliment complémentaire</i>	<i>Principes actifs chimiques divers + Extraits fluides salicaire ; rathania ; essence de carvi (CNP)</i>	<i>Digestion du lait</i>	
<i>Digesphyton</i>	<i>Bv ; Cv</i>	<i>Aliment diététique</i>	<i>Principes actifs chimiques divers + produits celluloses cannelle ; girofle ; myrtille ; ispaghul (CNP)</i>	<i>Diarrhées veau poulain</i>	
<i>Drenchlact</i>	<i>Bv.</i>	<i>Supplément nutritionnel</i>	<i>Principes actifs chimiques divers + chardon marie ; extrait sec d'ortosiphon ; d'artichaut ; de bouleau (CP)</i>	<i>Vaches en état de choc Action favorisée par extraits de plantes</i>	
<i>Dyseptil</i>	<i>Bv ; Ov ;Ca ;Pc ;Cv</i>	<i>Supplément nutritionnel</i>	<i>Extraits végétaux de rathania ; salicaire ; menthe douce (CNP)</i>	<i>Déshydratation diarrhées</i>	
<i>Eimericox</i>	<i>Vol ; La.</i>	<i>Aliment complémentaire à objectif particulier</i>	<i>« Extraits de plantes » + huiles essentielles (CNP)</i>	<i>Gestion du risque coccidiose</i>	
<i>Entelact</i>	<i>Bv ;Ca.</i>	<i>Supplément</i>	<i>Principes actifs chimiques divers +</i>	<i>Réaction au stress</i>	

		<i>nutritionnel diététique</i>	<i>tanins de châtaigner ; extraits de raisins (CNP)</i>		
<i>Hepabial</i>	<i>Bv, Ov, Ca, Cv Pc, Ia, vol</i>	<i>Supplément nutritionnel</i>	<i>Principes actifs chimiques divers + Carnitine + extrait d'artichaut (CNP)</i>	<i>Risque stéatose</i>	
<i>Ipacholine</i>	<i>Bv, Ov, Ca,</i>	<i>Supplément nutritionnel</i>	<i>Principes actifs chimiques divers + Produits cellulosiques (Chardon-Marie) (CNP)</i>	<i>Transition alimentaire sevrage ; sevrage ; diarrhées blanches</i>	
<i>Lespedesia</i>	<i>Bv, Ov, Ca, Cv Pc</i>	<i>Medicament à usage vétérinaire</i>	<i>Teinture de <i>Lespedeza capitata</i> injectable (CNP)</i>	<i>“Diurétique hypoazotémiant”</i>	<i>“Zero jour”</i>
<i>Nozal</i>	<i>Bv ; Pc ; Vol.</i>	<i>Supplément nutritionnel</i>	<i>Ortie ; aneth ; bardane ; angélique ; aloes ; (CNP)</i>	<i>Atténuation des réactions de stress, à utiliser avant mise en lot ou avant transport</i>	
<i>Nutaliver</i>	<i>Bv, Ov, Ca, Vol, Pc</i>	<i>Supplément nutritionnel</i>	<i>Principes actifs chimiques divers extraits d'artichaut et gentiane (CNP)</i>	<i>Hépatoprotecteur</i>	
<i>Nutrivet</i>	<i>Bv, Ov, Ca,</i>	<i>Aliment diététique</i>	<i>Principes actifs chimiques divers + « Extraits végétaux » (CNP)</i>	<i>Substitut au lait</i>	
<i>Omnycalm</i>	<i>Pc ; Vol.</i>	<i>Supplément nutritionnel</i>	<i>Extraits de passiflore et de valériane (CNP)</i>	<i>Atténuation du stress</i>	<i>Avis vétérinaire recommandé</i>
<i>Occiwart</i>	<i>Bv ; Cv</i>	<i>Supplément nutritionnel</i>	<i>Poudre de Thuya (CNP)</i>	<i>Verrues ; papillomes</i>	
<i>Pepsivo</i>	<i>Bv ; Ov ; Ca ; Pc ;</i>	<i>Objectif nutritionnel particulier :</i>	<i>Principes actifs chimiques divers + rathania (CNP)</i>	<i>Régulation transit sevrage, engraissement</i>	
<i>Pic -Stop 1</i> <i>Pic -Stop 2</i>	<i>Vol.</i>	<i>Objectif nutritionnel particulier : élimination du picage</i>	<i>« Pic-Stop » + Na Cl (1) (CNP) + Vitamines + oligo (2) (CNP)</i>	<i>Élimination du picage lié à un trouble nutritionnel</i>	

<i>Protophyt</i>	<i>Vol ; gibier</i>	<i>Aliment complémentaire liquide</i>	« Extraits de plantes » + huiles essentielles ; substances aromatiques et apéritives (CNP)	Période à risque de protozoaires	
<i>Regephyton</i>	<i>Bv ; Ov ;Ca</i>	<i>Supplément nutritionnel</i>	Principes actifs chimiques divers + <i>Silybum m. ; Trigonella f.g. ; Fumaria o. ; (CNP)</i>	Fertilité convalescence postpartum	
<i>Rehical</i>	<i>Bv ;</i>	<i>Supplément nutritionnel à objectifs particuliers</i>	Principes actifs chimiques divers ; pulpes de fruits et de tubercules graines de lin (CNP)	Diarrhée du veau stabilisant électrolytique	
<i>Rumi-actif</i>	<i>Bv ; Ov ;Ca</i>	<i>Supplément nutritionnel diététique</i>	Principes actifs chimiques divers + petite centaurée ; gingembre ; (CP)	petite centaurée : motricité gingembre : salivation	
<i>Rumigastryl</i>	<i>Bv ; Ov ;Ca</i>	Médicament liste 1	Principes actifs chimiques divers + Noix vomique (CP)	Troubles digestifs	Sur ordonnance conservée 5 ans Pas d'attente
<i>Sodiazot</i>	<i>Bv ; Pc ; Vol</i>	Médicament à usage vétérinaire	Principes actifs chimiques divers + excipient végétal (boldo ; cynara ; romarin ; orthosiphon ; kinkeliba) (CNP)	Insuffisance hépatique	
<i>Utephyton</i>	<i>Bv ; Ov ;Ca ;Pc ;Cv</i>	<i>Aliment complémentaire à objectif particulier</i>	Produits et sous produits de substances végétales Produits et sous produits de tubercules et racines (CNP)	Postpartum	
<i>Vermistop</i>	<i>Vol .</i>	<i>Aliment complémentaire</i>	« Extraits de plantes » +additifs aromatiques et apéritifs (huiles essentielles) (CNP)	« à utiliser en périodes de risques de parasitisme »	« à distribuer dans l'aliment complet »
<i>Vetrital</i>	<i>Bv ; Ov ;Ca ;Pc ;</i>	<i>Supplément nutritionnel</i>	<i>Son ; ortie ; aneth ; angélique ; bardane ; aloès (CNP)</i>	A utiliser en période de préparation à la reproduction	

<i>Vigosine</i>	<i>Bv ; Ov ;Ca ;Pc ;Cv ; Vol.</i>	<i>Supplément nutritionnel</i>	<i>Principes actifs chimiques divers dont carnitine + « extraits végétaux » (CNP)</i>	<i>Optimise l'efficacité alimentaire</i>	
<i>Vitacalcion Bv</i> <i>Vitacalcion Pc</i>	<i>Bv</i> <i>Pc</i>	<i>Supplément nutritionnel</i>	<i>Principes actifs chimiques divers +fenouil ; fenugrec ; romarin ; reine des prés (CNP)</i>	<i>Préparation reproduction, croissance, sevrage</i>	<i>1 Additif à limite d'incorporation, inscrire sur registre d'élevage</i>

Tableau 5 :

Extraits des résumés des dossiers constitués par le Comité for Medical Products for Veterinary Use et publiés par l'European Medicine Agency dans le but de définir des LMR pour les dossiers végétaux.

Cas des extraits végétaux cités dans les préparations identifiées dans le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et classés en annexe II de la Reg 2377/90.

Extraits végétaux cités dans les préparations identifiées dans le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires (DMV) et classés annexe II de la Reg. 2377/90	Usage vétérinaire	Usage humain	Toxicité aiguë	Toxicité chronique et métabolisme	Toxicités spéciales Reproduction Tératogenèse Mutagenèse Carcinogenèse Immunotoxicité	Justification d'absence de LMR
<i>Angelica radix aetheroleum</i> 1998	Une préparation vétérinaire avec neuf autres composants. « Spray » facilitant la respiration du nouveau né.	Parfum pâtisserie	DL 50 p.o. : 2.2 g/kg souris 11.2 g/kg rat			Usage culinaire Usage occasionnel Abattage à court terme improbable.

<i>Anisi aetheroleum</i> (<i>Pimpinella anisum</i>) 2000	Une préparation vétérinaire avec quatre autres composants. Usage gastro-intestinal.	Carminatif expectorant, épice, effets oestrogéniques	DL50 p.o. : 2.7 g/kg rat	Toxicité chronique de l'anéthol	Reproduction. aetherol (+) Tératogenèse : aetherol (+)	Usage culinaire Usage occasionnel Abattage à court terme improbable. Métabolisme rapide de l'anéthol.
<i>Boldo folium</i> (<i>Peumus boldus</i>) 1999	Poudre : 20-40 mg/kg Troubles hépatiques.	Cholagogue troubles digestifs mineurs	DL 50 de la boldine 0.5 et 1 g/kg souris cobaye		Mutagenèse : Boldine +	Usage occasionnel Abattage à court terme improbable Faible toxicité.
<i>Carvi aetheroleum</i> (<i>Carum carvi</i>)1998	Deux préparations vétérinaires avec neuf et quatre autres composants Spray respiratoire.	Cholérétique spasmolytique Traitements des rhumes et refroidissement.	DL50 p.o. :3,5 g/kg rat	Toxicité chronique informations partielles.		Usage culinaire Usage occasionnel Abattage à court terme improbable.
<i>Eucalyptus aetheroleum</i> (<i>Eucal.globulus</i>) 1998	Six préparations De 0.02 à 100% Affections respiratoires Désinfection gynécologie	Bactéricide fongicide Troubles pulmonaires Ingrédient confiserie	DL50 p.o. : 4.4 g/kg rat Excrétion voies respiratoires Accidents chez l'homme à fortes doses			Usage culinaire Usage occasionnel Abattage à court terme improbable.

<i>Gentianae radix</i> (<i>Gentiana lutea</i>) 2000	Une préparation vétérinaire avec autres composants Extrait fluide Troubles gastriques.	Troubles gastriques sécrétions salivaires et gastriques.	DL 50 S/C et IM 0.2 à 0.5 g/kg souris		Mutagenèse : in vitro : gentisine +	Usage culinaire Usage occasionnel Abattage à court terme improbable.
<i>Lespedeza capitata</i> 1998	Diurétique sans modification électrolytes Sol 15% 8ml/100kg p.o. ou injecté	Diurétique Composés flavonoïdes commun avec de nombreuses plantes.	DL 50 p.o. : 32 ml/kg souris Soluté codex	Métabolisme : excrétion fécale Toxicité chronique : à 90 jours plusieurs espèces		Présent dans le foin et les aliments de l'homme Usage occasionnel Abattage à court terme improbable.
<i>Lini oleum</i> 1977	Troubles gastro-intestinaux 15 g/Bv ou Cv 7.5 g/petits ruminants	laxatif	DL 50 : ?			Aliment bétail et homme Usage occasionnel.
<i>Matriarca flo</i> (<i>Feuilles de Matriarca recutita</i> ou <i>Camomille</i>) 1997-99	Usage externe Solution et pommade	Utilisation en infusion	DL 50 : ?			Présent dans les fourrages Alimentation humaine Usage occasionnel.

<i>Menta aetheroleum</i> (<i>Menta piperata</i>) 1998	Usage interne troubles broncho- pulmonaires	p.o. : troubles digestifs Inhalations: broncho- pulmonaires bactéricide spasmolytique cholérétique	DL 50 : 4 g/kg rat et souris	Toxicité chronique : 30 et 90 jours dose de 100 mg/kg rat lésions SNC études menthol et pulégone	Immunotoxicité Allergie au menthol	Présent dans le foin et les aliments de l'homme Usage occasionnel Abattage à court terme improbable.
<i>Rosmarini aetheroleum</i> (<i>Rosmarini officinalis</i>) 1998	3 préparations vétérinaire usage externe désinfection.	carminatif spasmolytique Sédatif diurétique bactéricide	DL 50 : ?			Présent dans le foin et les aliments de l'homme Usage occasionnel Abattage à court terme improbable Possibilité de limitation d'un des composants dans la préparation culinaire finale.
<i>Silybum marianum</i> (<i>Cardus marianus</i>) 1999	Homéopathie	Hépatoprotecteur tisanes Homéopathie	DL 50 : toléré à 20 g/kg par la souris			Uniquement usage homéopathique aux doses traditionnelles.
<i>Solidago virgorea</i> 1999	Homéopathie vétérinaire	Troubles urinaires antiphlogistiquehoméopathie				Présent dans le foin et les aliments de l'hommeUsage occasionnelAbattage à court terme improbable Possibilité de limitation d'un des composants dans la préparation culinaire finale.

<i>Strychnis semen</i> (<i>nux vomica</i>) 1999	Mono-préparation de teinture ou associé à acide propionique Motricité rumen Tonique nervin	Troubles digestifs Emétique tonique nervin 6 à 18 mg par personne	DL 50 : toxicité de la strychnine, dose toxique 0.5 à 1mg/kg	Métabolisme très rapide ; élimination urine et fèces en 24h Toxicité chronique : essais sub - chroniques	Mutagenèse : strychnine non mutagène ; in vitro (-)	Usage occasionnel Abattage à court terme improbable Excrétion rapide Ne pas dépasser 0.1mg/kg chez les bovins
<i>Thuja occidentalis</i> 1999	Homéopathie Bactéricide antiparasites	Homéopathie Thujone : Cytotoxique Stimulant immunité Abortif hallucinogène	DL 50: thujone 87.5 mg/kg souris s /c 240 mg/kg rat i.p. Hépatotoxique	Métabolisme : élimination urinaire de la thujone	Tératogenèse : malformation embryons de poulets ; protection in vitro	Usage occasionnel Abattage à court terme improbable Composants dont thujone présents dans les aliments Résidus calculés sans danger aux doses utilisées Uniquement homéopathique et aux doses traditionnelles.
<i>Urtica herba</i> 1999	Une préparation avec 14 autres plantes Activer les chaleurs Homéopathie	Diurétique antirhumatismal Tisanes ; aliments Homéopathie	DL 50 : ?			Consommation humaine et animale Usage occasionnel.