



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DE L'AGRICULTURE
ET DE
L'ALIMENTATION

Isabelle
ROUAULT
Référénte
nationale
pharmacie
vétérinaire
DGAL - BISPE/
DRAAF
Bretagne
Tél. : 06-66-68-
44-29
isabelle.rouault
@agriculture.
gouv.fr



Phytothérapie en productions animales : Cadre réglementaire

agriculture
.gouv.fr
alimentation
.gouv.fr


ISPAIA
ZOOPOLE développement

**JT PHYTOTHERAPIE
ISPAIA 12 MARS 2019**



Eléments de contexte

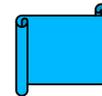
- Plan EcoAntibio : soutient la recherche sur des traitements alternatifs
- 1 seule AMM en productions animales = COTHIVET ® (non soumis à ordonnance; toutes espèces; cicatrisation et antiseptie des plaies; TA zéro)
- Beaucoup de produits à base de plantes présents en élevage, de statut mal défini ; de nombreux acteurs ; de nombreux discours +/- sérieux (formations incluses...)
- Un risque peu ou pas perçu (utilisateur ; animal ; consommateur)
- Une traçabilité défailante (pas d'enregistrement des traitements)
- Un cadre réglementaire nécessitant une évolution qui ne pourra être qu'européenne et sur le long terme

Éléments de contexte

- De nombreux travaux en cours :
 - Travaux de recherche (efficacité, innocuité, résidus, ...)
 - Travaux ANMV - en concertation avec DGAL - :
 - Décrets dossiers AMM : contenu allégé (2013) et taxes minorées (2015)
 - 2 rapports rendus : 2016 demandes d'AMM / 2018 alternatives aux AB
 - Travaux préparatoires à la présidence UE en 2022 (rapport de la Commission prévu pour 2027)
- La création d'un diplôme inter-écoles vétérinaires spécifique
- La création à venir du **RéPAAS** = réseau de vétérinaires phytothérapeutes de l'AFVAC, AVEF, SNGTV → guide bonnes pratiques

Les 3 cadres possibles pour un usage en élevage des produits à base de plantes

- Biocides
- Aliments pour animaux
- Médicaments vétérinaires = Phyto**thérapie** / Aroma**thérapie**



Ces 3 domaines sont règlementés = règlementations UE



Mais pourquoi
donc, puisque
ça pousse dans
les champs ?

Promenade sur le site de l'ANSM

- Plusieurs cas de **substitutions accidentelles**, de diverses plantes par *Aristolochia fangchi*, en raison de ressemblances ou de noms (chinois) très voisins → + de 100 cas d'insuffisance rénale terminale (IRT)
- **Substitution partielle** dans des tisanes de la badiane de chine par de la badiane du japon connue pour sa toxicité (risque convulsif)
- Récemment, plusieurs articles scientifiques ont rapporté des **cas d'interactions médicamenteuses** entre le millepertuis et des médicaments à faible marge thérapeutique notamment la *digoxine*, la *théophylline*, les anti-vitamines K, la *ciclosporine*, mais aussi des contraceptifs oraux

Présentation ANSES SPACE 2018



Huiles essentielles: risques toxiques

Certaines H.E. agissent sur le système nerveux central (H.E. d'eucalyptus à hautes doses)

Certaines H.E. ont des propriétés abortives (H.E. de sauge – présence de thuyone)

La plupart des H.E sont caustiques (H.E. à composés aromatiques tel que l'eugénol de l'H.E. de giroflier)

Certaines H.E. peuvent avoir un potentiel carcinogène (H.E. des parties aériennes du basilic – présence d'estragole)

Aout 2017 : Affaire Fipronil

Des antiparasitaires « naturels » à base de plantes, utilisés en élevages conventionnels et BIO, très efficaces contre les poux rouges des volailles

...

Il faut éviter un nouveau scandale sanitaire

Soigner avec des plantes

- Relève de la définition du médicament
- C'est le cadre le plus sécurisé :
 - Vente par les ayants-droit du médicament (circuit sécurisé)
 - Soit utilisation d'un médicament avec AMM
 - Soit utilisation d'une préparation magistrale, SUR ORDONNANCE vétérinaire

Quel message aux éleveurs ?

- Phytothérapie = médicament = prescription vétérinaire *
- Médicament = enregistrement dans le registre d'élevage
- Le vétérinaire rédige une ordonnance qui engage sa responsabilité personnelle
- Le vétérinaire est responsable du choix du traitement et s'engage sur le temps d'attente à respecter
- La préparation respecte des règles en garantissant la qualité (dont l'identité des plantes ou extraits de plante)

Un éleveur qui a une ordonnance de son vétérinaire est EN SECURITE (y compris en cas de contrôle)

Pour le vétérinaire : cadre réglementaire = cadre général

- Pas de cadre spécifique à la phytothérapie
- Règle de base = utiliser un médicament avec AMM
- Bénéficie des garanties de l'AMM dont :
 - **Efficacité**, démontrée par essais cliniques BPL (ou analyse bibliographique critique pour les médicaments à base de plantes d'usage bien établi depuis au moins 10 ans en UE ou EEE et présentant toute garantie d'innocuité)
 - **Sécurité** : animal / consommateur / utilisateur = sécurité du vétérinaire
 - **Qualité**

En l'absence d'AMM : la cascade

- L'ordonnance devient **obligatoire**
- Le vétérinaire doit pouvoir justifier sa prescription dans la cascade
- Possible uniquement en l'absence de médicament autorisé, **approprié**, disponible
- La prescription de médicaments à base de plante pour éviter l'usage d'un antibiotique, jugé non approprié par le vétérinaire, est une **justification recevable**

LA CASCADE

En l'absence de médicament **autorisé, approprié, disponible**, le vétérinaire peut prescrire :

1) un médicament vétérinaire autorisé pour

Espèce = ; Indication ≠

Espèce ≠ ; Indication =

2) un médicament vétérinaire autorisé pour

Espèce ≠ ; Indication ≠

3) un médicament autorisé pour

l'usage humain OU

Un médicament autorisé dans un autre État membre de l'UE : **soumis à autorisation de l'ANMV** (très peu d'AMM UE)

4) une préparation magistrale vétérinaire



Toute descente dans la cascade implique la **rédaction obligatoire d'une ordonnance** (art. L.5143-5 du CSP)



A chaque descente d'une marche vérifier la LMR

Obligation supplémentaire pour les animaux de production : LMR et temps d'attente

1. **Inscription au tableau 1 du règlement LMR (n° 37/2010) pour la denrée**

Ex : une LMR fixée pour la viande dans l'espèce bovine est valable pour la viande dans toutes les espèces animales

Interdiction d'administrer la substance si elle ne figure pas au tableau 1 du règlement LMR

2. Respecter les restrictions d'usage de ce tableau 
3. Fixer un temps d'attente au moins égal au temps d'attente forfaitaire fixé par arrêté du 4 mai 2010

Le facteur limitant pour les animaux de rente : la LMR

- 120 substances végétale inscrites au tableau 1 du règlement LMR, sur les 300 plantes d'usage courant en médecine vétérinaire
- moins de 20 substances « out of scope »
- Voir rapport ANSES février 2016 = Evaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à base de plantes

Autre facteur limitant pour les animaux de rente : le temps d'attente

- TA forfaitaire = 7J lait/œufs, 28J viande mammifères et volailles
- Evolutions prévues au 28 janvier 2022 (règlement 2019/6 relatif au médicament vétérinaire) : aucune (et même pire pour les œufs) tant qu'il n'y a pas d'AMM en productions animales car TA « cascade » prévus :
 - Viandes mammifères, gibiers à plumes et volailles :
 - TA viande et abats AMM le plus long x 1,5
 - = 0 si TA nul, ou 1 jour si famille taxinomique autre que celle(s) de l'AMM
 - 28j si pas d'AMM anx prod de denrées
 - Lait
 - TA lait AMM le plus long x 1,5 sauf si TA nul
 - 1 j si TA nul
 - 7j si pas d'AMM anx producteurs de lait
 - Œufs
 - TA œuf AMM le plus long x 1,5
 - 10j si pas d'AMM anx producteurs d'œufs de conso

Préparation magistrale

- Définition (art. L. 5143-1 du CSP) :
Toute préparation extemporanée vétérinaire, **réalisée selon une prescription** et destinée à un animal ou à des animaux d'une même exploitation

Règles de prescription = règles générales

Docteurs Vétérinaires

Ordonnance N°1

8 février 2017

Mais :

Tea Tree = *Melaleuca alternifolia*? Ø tableau LMR

Niaouli = *Melaleuca quinquenervia*? Ø tableau LMR

Site EMA : Maximum residue limit assessment reports:

Eucalypti aetheroleum (tableau 1 LMR) is obtained by steam distillation of twigs and leaves of *Eucalyptus globulus* Labill and other *Eucalyptus* species

Thymi aetheroleum (tableau 1 LMR) is obtained from *Thymus Vulgaris* L. by steam distillation [...]. A priori *Thym linalol* = *Thymus vulgaris*

Cannelle = laquelle ? *Cinnamomi cassiae cortex* est au tableau 1 LMR

L'alcool comme excipient est « out of scope »

GAEC des
La Hi

Le

Ordonnance pour 100 porcs de 25 kg

Préparation respiratoire à base d'huiles essentielles (250ml) :

Composition : Alcool 65°C (50%),

Tea Tree, Niaouli, Cannelle Ecorce, Eucalyptus Radié, Thym Linalol (50%)

Indication : affections respiratoires

Voie d'administration : nébulisation

Posologie : 25ml/jour à mélanger dans 1 litre d'eau

Précaution d'emploi : agiter avant utilisation

Temps d'attente : 28 jours

Nom ou formule du médicament

Durée du traitement ?

Précautions opérateur ?

Temps d'attente forfaitaire

Vétérinaire n° 062

Tél. : (

Préparation magistrale : des bonnes pratiques de préparation fixées par arrêté

- Préparation par un vétérinaire ou un pharmacien
- Respecte les bonnes pratiques de préparation extemporanée (arrêté du 9 juin 2004) :
 - « il convient d'envisager les préparations extemporanées avec autant de rigueur que les préparations industrielles, particulièrement, pour ce qui concerne la **qualité des matières premières**, de la préparation et les conditions de réalisation qui doivent tenir compte des données scientifiques existantes et privilégier la protection du consommateur »
- *En pratique les préparations stériles dans un cabinet vétérinaire sont donc exclues (= pas de forme injectable/intra-mammaire/intra-oculaire)*

Bonnes pratiques de préparation extemporanée

- Principe : tout est documenté
- Les grandes lignes :
 - Du personnel formé
 - Un préparatoire adapté : obligations de moyens : bac alimenté en eau chaude et froide, « support parfaitement **horizontal, stable** et de surface suffisante pour disposer à **demeure** les balances » (= pas à l'arrière de la voiture), etc...

BP : Les grandes lignes - suite

- Des instruments de mesure contrôlés (**métrologie**)
- Une traçabilité des opérations, dont : registre matières premières, dossier de préparation

BP : Les grandes lignes - suite

Un étiquetage conforme



date de préparation et DLU

posologie et mode d'emploi

Temps d'attente

précaution d'utilisation et de conservation si nécessaire

« à usage vétérinaire »

n° d'enregistrement à l'ordonnancier

mentions substances vénéneuses
(« ne pas faire avaler » « respecter les doses prescrites »)

coordonnées du vétérinaire

BP : Les grandes lignes - suite

Des matières premières de qualité démontrée =
ayant fait l'objet d'un contrôle d'identité et de
conformité

- Contrôle de conformité = conforme à des spécifications telles que les monographies de la pharmacopée européenne ou française, lorsqu'elles existent
 - Réalisé par l'établissement pharmaceutique fournisseur : **le vétérinaire en exige et conserve une preuve** (copie du résultat, attestation du responsable pharmaceutique, par exemple)
 - ou
 - Réalisé par le vétérinaire (possible en pratique ???) 
- Le vétérinaire doit dans tous les cas faire un contrôle d'identité

Règles de prescription et de délivrance = règles générales

- Sur examen clinique ou dans le cadre d'un suivi sanitaire permanent = soins réguliers + bilan sanitaire d'élevage + médicament prévu dans le protocole de soin + visite de suivi (ou autopsie lapins et volailles)
- Mentions obligatoires de prescription
- Mentions obligatoires de délivrance et tenue de l'ordonnancier

*+ suivi dans le cadre de la pharmacovigilance =
déclaration d'effet indésirable*

Et, pour l'éleveur :
enregistrement obligatoire du traitement
dans le registre d'élevage
et classement de l'ordonnance

Conclusion

Pour le VÉTÉRINAIRE :

- La phytothérapie en productions animales s'inscrit toujours dans le principe de la cascade (sauf Cothivet) 
 - forte responsabilité
 - ordonnance obligatoire
 - LMR et temps d'attente obligatoires
 - respect des bonnes pratiques de 2004 (qualité des MP +++)
- Elle est soumise aux règles générales de prescription, de délivrance et de pharmacovigilance
- Perspectives = évolution cadre réglementaire européen à moyen-long terme / guide de bonnes pratiques RéPAAS

Conclusion

Pour l'éleveur :

- Les traitements doivent être enregistrés dans le registre d'élevage
- Le recours au vétérinaire est obligatoire (sauf pour Cothivet)

**Un éleveur qui a une ordonnance de son vétérinaire
est EN SECURITE**



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DE L'AGRICULTURE
ET DE
L'ALIMENTATION



Merci de votre attention



Définition du médicament

- Article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP)
 - Par présentation : allégation thérapeutique = action curative ou préventive à l'égard de maladies
 - **Par fonction** : utilisé en vue d'une action sur les fonctions organiques ou d'établir un diagnostic
- En cas de doute, un produit est qualifié de médicament
- La qualification relève de l'ANMV(usm@anses.fr)

Savoir se situer dans le domaine du médicament

Biocide ou médicament ?

Catégorie des ingrédients

Macérât huileux de bouillie.
Huiles essentielles de : oignon, boldo, mélaleuca...
Tocophérol, huile de tournesol.

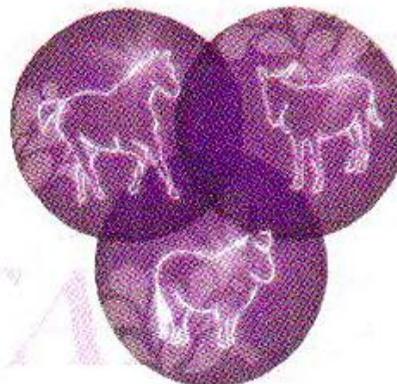
Appliquer 1 fois tous les 2 ou 3 jours sur les zones touchées jusqu'à disparition totale de la teigne.

Produit utilisable en lactation, durant la gestation et pour les très jeunes. Utilisable en Compétition.

A conserver de la chaleur. Tenir hors de portée des enfants.

Chevaux Prévient, soulage et Poneys
Ânes traite la teigne !

Top Teigne
hygiène cutanée externe liquide



Savoir se situer dans le domaine du médicament

Aliment ou
médicament ?



Exemple de monographie pharmacopée française



ESSENTIELLE DE BERMAGOTE

Bergamotae aetheroleum

L'huile essentielle de bergamote est extraite sans chauffage et par des traitements mécaniques du péricarpe du fruit frais de *Citrus aurantium* L. sub sp. Bergamia (Wight et Arnott) Engler. L'huile essentielle de bergamote contient de 0,15 pour cent à 0,35 pour cent de bergaptène.

CARACTÈRES

Liquide mobile, vert-jaune, limpide mais présentant parfois un dépôt solide. Si nécessaire, effectuez l'identification, les essais et le dosage sur l'huile essentielle de bergamote homogénéisée.

IDENTIFICATION

Les identifications A et B peuvent être omises quand l'identification C est effectuée. L'identification C peut être omise quand les identifications A et B sont effectuées.

A. Opérez par chromatographie sur couche mince (2.2.27) en utilisant une plaque recouverte de gel de silice G R.

Solution à examiner. Dissolvez 1 g d'huile essentielle de bergamote dans l'éthanol anhydre R et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,1 g de linalol R et 0,4 g d'acétate de linalyle R dans l'éthanol anhydre R et complétez à 10 mL avec le même solvant. Déposez séparément sur la plaque 5 μ L de chacune des solutions. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 5 volumes d'acétate d'éthyle R et de 95 volumes de toluène R. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez du réactif à la vanilline R. Séchez la plaque à 100-105 ° C pendant 10 min. Examinez, à la lumière du jour, les chromatogrammes dans les 10 min qui suivent. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente deux taches principales bleu-vert intense semblables quant à leur position et leur coloration aux taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin, l'une à un R_f voisin de 0,25 (linalol) et l'autre à un R_f voisin de 0,55 (acétate de linalyle). Il présente également une tache bleue à un R_f voisin de 0,15 (α -terpinéol).

B. Opérez par chromatographie sur couche mince (2.2.27) en utilisant une plaque recouverte de gel de silice G R.

Solution à examiner. Dissolvez 1 g d'huile essentielle de bergamote dans l'éthanol anhydre R et complétez à 10 mL avec le même solvant. *Solution témoin.* Dissolvez 20 mg de bergaptène R et 20 mg de citroptène R dans du chloroforme R et complétez à 10 mL avec le même solvant. Déposez séparément sur la plaque 2 μ L de chacune des solutions. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 30 volumes d'acétate d'éthyle R et de 70 volumes d'hexane R. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente deux taches semblables quant à leur position et leur coloration à celles du chromatogramme obtenu avec la solution témoin, l'une jaune-vert à un R_f voisin de 0,35 (bergaptène) et l'autre bleue à un R_f voisin de 0,40 (citraoptène). Il présente également deux autres taches : l'une bleue à un R_f voisin de 0,60 et l'autre jaunâtre à un R_f voisin de 0,70.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai Profil chromatographique. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente six pics semblables quant à leurs distances tR aux six pics du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Indice de réfraction (2.2.6) : 1,464 à 1,468.

Densité (2.2.5) : 0,876 à 0,884.

Angle de rotation optique (2.2.7). Déterminé sur une solution d'huile essentielle de bergamote à 10 pour cent V/V dans l'éthanol anhydre R, l'angle de rotation optique est de + 16° à + 33°.

Absorbance (2.2.25). Dissolvez 0,100 g d'huile essentielle de bergamote dans de l'éthanol à 96 pour cent R, mélangez et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Règlement LMR 37/2010

Tableau 1 Substances autorisées



Substance pharmacologiquement active	Résidu marqueur	Espèce animale	LMR	Denrées cibles	Autres dispositions [conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) no 470/2009]	Classification thérapeutique
Ruscus aculeatus	NON APPLICABLE	Toutes les espèces productrices d'aliments	Aucune LMR requise	NON APPLICABLE	Pour usage topique uniquement	NÉANT
Ruta graveolens	NON APPLICABLE	Toutes les espèces productrices d'aliments	Aucune LMR requise	NON APPLICABLE	Uniquement pour usage dans les médicaments vétérinaires homéopathiques préparés selon les pharmacopées homéopathiques à des concentrations dans le produit ne dépassant pas une partie pour mille Ne pas utiliser chez les animaux produisant du lait destiné à la consommation humaine	NÉANT