

Conférence européenne sur l'utilisation des plantes en médecine vétérinaire

Le 29 mars 2022

SYNTHESE

En France, l'utilisation de produits à base de plantes est en plein essor. Chez les animaux producteurs de denrées destinées à la consommation humaine, l'utilisation d'huiles essentielles, de plantes ou de préparations à base de plantes constitue une réponse au développement de l'élevage biologique, à une demande sociétale et aux stratégies européennes « De la ferme à la fourchette » et pacte vert.

À ce jour, seuls cinq médicaments vétérinaires à base de plantes destinés aux chiens et aux chats ont reçu une autorisation de mise sur le marché en France et deux autres pour les animaux producteurs de denrées. La grande majorité des produits à base de plantes utilisés n'ont pas fait l'objet d'une évaluation au titre du règlement et ne peuvent donc pas actuellement être utilisés dans des médicaments vétérinaires destinés à des animaux producteurs d'aliments ou être prescrits par un vétérinaire dans le cadre de la « cascade thérapeutique ». Bien que ces produits revendiquent des allégations thérapeutiques, de nombreuses spécialités sont souvent administrées aux animaux en tant que compléments alimentaires ou additifs pour l'alimentation animale.

À l'Anses, l'Agence nationale du médicament vétérinaire (Anses-ANMV) travaille depuis plusieurs années pour promouvoir les autorisations de mise sur le marché des médicaments vétérinaires à base de plantes. Compte tenu de ce contexte, l'Anses-ANMV a décidé de faire de ce sujet un thème principal de la présidence française du Conseil de l'Union Européenne en médecine vétérinaire. En mars, a été organisée une conférence sur l'utilisation des plantes en médecine vétérinaire pour sensibiliser au problème de leur utilisation.

La conférence s'est déroulée en plusieurs sessions:

Session 1 — Contextualisation sur l'usage des plantes en médecine vétérinaire dans l'Union européenne



Analyse des pratiques et mode de régulation en France
F. Latrèche, Anses-ANMV



Rôle des plantes en élevage biologique
M. Walkenhorst, FiBL & M. Calmels, IFOAM



Point de vue des vétérinaires
I. Lussot, RéPAAS



Avis et recommandations des fabricants européens de produits de santé animale
R. Clayton, AnimalhealthEurope

Session 2 — Retour d'expérience sur les problèmes rencontrés avec l'autorisation des médicaments à usage humain en comparaison avec des médicaments chimiques classiques



Présentation générale et réponse réglementaire illustrées par des exemples concrets
A. Lé, ANSM



Expérience autrichienne des médicaments traditionnels à base de plantes — exigences cliniques et réglementaires relatives au dossier
R. Länger, BASG

Session 3 — Travaux réalisés par la France



Réglementation française et réflexion de l'Anses sur l'évaluation scientifique des médicaments vétérinaires à base de plantes
S. Barreteau, Anses-ANMV

Perspectives au niveau européen



Comment autoriser les médicaments à base de plantes en procédure centralisée et établir des LMR?
J. Torren Edo, EMA



Intervention de la Commission européenne
E. Zamora Escibano

Session 1 — Contextualisation sur l'usage des plantes en médecine vétérinaire dans l'Union européenne

Analyse des pratiques et mode de régulation en France (F. Latrèche, Anses-ANMV)

La lutte contre l'antibiorésistance, la progression de la part de l'agriculture biologique et la volonté d'évolution des pratiques en élevage ont donné lieu à une forte demande de thérapies alternatives dont la phytothérapie et l'aromathérapie. La forte demande de produits à base de plantes et d'huiles essentielles fait néanmoins face à une offre restreinte.

L'analyse des informations recueillies à travers les 33 entretiens réalisés auprès des différents acteurs (éleveurs, vétérinaires, fournisseurs, conseil national de l'ordre des vétérinaires...) met en évidence d'une part la volonté d'autonomie des éleveurs à travers le recours à la phytothérapie et l'aromathérapie mais également la nécessité d'une réglementation des produits à base de plantes et d'huiles essentielles commercialisées pour un usage externe avec des allégations thérapeutiques.

Le rôle des plantes en élevage biologique (M. Walkenhorst, FIBL & M. Calmels, IFOAM)

L'ingestion d'une quantité incalculable de substances phytochimiques connues ou inconnues *via* les pâturages ou l'élevage d'animaux en plein air peut être présumée sur la base des différents agro-écosystèmes européens de pâturages. Les animaux ont même une automédication par des plantes (Villalba *et al.*, 2017). Il existe de plus en plus de preuves démontrant que la viande et le lait produits à partir de pâtures biodiversifiées sont plus sains que la viande bovine provenant des parcs d'engraissement (Provenca *et al.*, 2019; Van Vliet *et al.*, 2021). Depuis longtemps, les plantes médicinales sont utilisées pour soigner les animaux (Hippiatrika, 300; Delafond, 1855; Fröhner, 1900; Steck 1944). Les agriculteurs européens utilisent actuellement plus de 450 espèces végétales différentes pour traiter les animaux producteurs de denrées (Mayer *et al.*, 2014), souvent en cohérence avec la littérature historique (Stucki *et al.*, 2019; Schlittenlacher *et al.*, 2022).

Environ 2 000 vétérinaires européens d'Autriche (AT), France (FR), Allemagne (DE), Espagne (ES), Suisse (CH) et Pays-Bas (NL) ont récemment montré leur intérêt pour la formation continue en phytothérapie vétérinaire et, par exemple, plus d'un tiers des vétérinaires allemands utilisent régulièrement des médicaments vétérinaires à base de plantes. Des formations officiellement reconnues en phytothérapie vétérinaire existent en AT, DE et CH. La recherche (notamment en pharmacologie) sur l'utilisation vétérinaire des plantes médicinales est menée en AT, CH, ES, NL et Pologne (PL). Un réseau scientifique international sur les plantes médicinales pour la santé animale¹ est en activité depuis environ 10 ans. Une dizaine d'entreprises européennes produisent encore plus de 20 enregistrements de médicaments vétérinaires à base de plantes pour les animaux producteurs de denrées et les animaux de compagnie pour des marchés nationaux. Certains d'entre eux sont sur ces marchés depuis plus de 50 ans. Étant donné que le Règlement (UE) 2019/6 relatif aux médicaments vétérinaires ne réglemente pas explicitement les médicaments à base de plantes, ces produits qui ont fait leurs preuves et largement utilisés sont susceptibles de disparaître.

L'élevage biologique respecte les inter-relations naturelles et favorise la biodiversité (par exemple dans les pâturages), le comportement naturel des animaux et les pâturages. Elle vise à protéger la santé animale principalement par des mesures préventives. Les préparations à base de plantes doivent être le traitement de première intention des maladies animales afin de réduire l'utilisation d'antimicrobiens et d'autres

¹ <https://ga-society.org/activities/animal-health-network/>

xénobiotiques. Compte tenu de la composition multi-composants des plantes, celles-ci présentent un potentiel de réduction de l'utilisation d'antimicrobiens et d'autres xénobiotiques en médecine vétérinaire (Ayrle et *al.*, 2016; Farinacci et *al.*, 2021). Des solutions pragmatiques permettant l'autorisation des médicaments vétérinaires à base de plantes en Europe sur une base légale sont nécessaires. L'évaluation toxicologique doit tenir compte du fait que les plantes médicinales sont toujours des mélanges complexes d'un large éventail de substances phytochimiques. Dans ces mélanges, la bioactivité d'une substance unique sera différente de celle d'une substance prise indépendamment.

Point de vue des vétérinaires (I. Lussot, RéPAAS)

En 2018, les trois organismes techniques français (AFVAC², AVEF³, SNGTV)⁴ ont créé le RéPAAS⁵: Un réseau de vétérinaires travaillant avec des médicaments à base de plantes, afin de répondre à la demande croissante de conseils et de soutien de la part des éleveurs et des propriétaires d'animaux de compagnie pour une gestion intégrée de la santé de l'élevage ou de l'animal.

En France, les éleveurs et les propriétaires d'animaux utilisent des produits à base de plantes (aliments ou aliments complémentaires, souvent un mélange de diverses plantes dont la quantité et la qualité sont inconnues), la plupart du temps sans avis et suivi vétérinaires, ni prise en compte de la réglementation sur les limites maximales de résidus (LMR).

Les vétérinaires sont les seuls professionnels aptes à effectuer un diagnostic précis et à assurer une traçabilité et une évaluation efficace de leurs traitements, ce qui est le seul moyen d'assurer la sécurité, non seulement pour les utilisateurs et leurs animaux, mais aussi pour les consommateurs potentiels.

La profession vétérinaire doit:

- montrer le chemin à suivre pour promouvoir l'utilisation de la phytothérapie sur une base scientifique, en s'appuyant sur des preuves scientifiques pour la prescription de produits à base de plantes ;
- utiliser des produits fondés sur un processus strict de contrôle de la qualité avec des procédures documentées sur la récolte, le séchage et le stockage;
- mettre en œuvre et promouvoir une législation adaptée et pragmatique ;
- investir dans la recherche et confirmer les résultats des premières études suggérant l'intérêt potentiel des produits à base de plantes pour lutter contre les résistances aux antibiotiques ;
- partager les données scientifiques et de sécurité avec la profession médicale humaine dans le cadre du concept «*One health*»;
- disposer de fonds publics pour la recherche étant donné que les médicaments à base de plantes ne peuvent être brevetés et donc que le financement privé est très rare.

Le marché des produits à base de plantes est en pleine expansion et continuera à se développer, que la profession vétérinaire s'implique ou non. Si la réglementation actuelle ne change pas, les éleveurs continueront à utiliser des produits à base de plantes sans l'intervention d'un vétérinaire et sans une traçabilité fiable.

² AFVAC: Association Française des Vétérinaires pour les Animaux de Compagnie

³ AVEF: Association Vétérinaire Equine Française

⁴ SNGTV: Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires

⁵ <https://www.repaas.org/>

Afin de préserver la sécurité (des utilisateurs et des consommateurs) et le bien-être des animaux, les vétérinaires sont indispensables à l'usage de plantes en médecine vétérinaire.

Avis et recommandations des fabricants européens de produits de santé animale (R. Clayton, AnimalHealth Europe)

Les principes fondamentaux proposés par l'industrie sont les suivants:

- L'autorisation de mise sur le marché requise pour tout produit répondant à la définition d'un médicament vétérinaire par indication ou fonction ;
- Des contrôles réglementaires proportionnels au rapport bénéfice/risque;
- Une autorisation de mise sur le marché fondée sur des données démontrant une qualité (fabrication), une sécurité (patient, consommateur) et une efficacité adéquates;
- Une approche harmonisée au niveau de l'UE;
- Une large gamme de solutions thérapeutiques en médecine vétérinaire.

Les principaux défis à relever sont les suivants:

- Le coût des données nécessaires aux autorisations de mise sur le marché par rapport à la valeur ajoutée;
- La réglementation non adaptée aux produits à base de plantes;
- L'absence de LMR pour plantes;
- Les difficultés pour définir et démontrer la qualité des produits à base de plantes.

Les approches proposées consisteraient pour les médicaments traditionnels à base de plantes utilisés en santé animale en un système d'enregistrement simplifié, avec, entre autres, un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché allégé et de s'inspirer de la réglementation des médicaments à base de plantes à usage humain.

Session 2 — Retour d'expérience sur les problèmes rencontrés avec l'autorisation des médicaments à usage humain par comparaison avec des médicaments chimiques classiques

Présentation générale et réponse réglementaire illustrée par des exemples concrets (A. Lé, ANSM)

Le comité des médicaments à base de plantes (HMPC) est le comité de l'Agence européenne des médicaments (EMA) chargé de l'élaboration et de l'évaluation des données scientifiques sur les substances, préparations et associations de plantes. Le HMPC établit les monographies de l'UE couvrant les utilisations thérapeutiques et les conditions d'utilisation sûres des substances et préparations à base de plantes d'usage bien établi et/ou traditionnel. Le HMPC prépare des lignes directrices scientifiques sur la qualité, la sécurité et l'utilisation traditionnelle ou l'usage bien établi, afin de faciliter l'harmonisation des exigences de l'autorisation de mise sur le marché pour les parties prenantes et les autorités nationales compétentes.

Le HMPC prépare également une liste européenne des substances végétales, des préparations à base de plantes et associations de celles-ci, en vue de leur utilisation dans des médicaments traditionnels à base de plantes, qui est obligatoire après l'adoption par la Commission européenne.

Néanmoins, la qualification du produit, la déclaration des substances actives dans chaque dossier, les données justifiant l'efficacité ou la reconnaissance de l'usage traditionnel sont essentielles. Une

clarification des points susmentionnés est nécessaire pour promouvoir l'accès des patients aux médicaments à base de plantes.

Impliquer les patients pour une communication scientifique fiable sur les risques et l'utilisation appropriée des médicaments à base de plantes, en utilisant des données mondiales ou des preuves concrètes, pourrait ajouter de nouvelles connaissances et points de vue pour ce type de médicaments délivrables sans ordonnance.

Expérience autrichienne des médicaments traditionnels à base de plantes — exigences en matière de qualité, cliniques et réglementaires relatives au dossier (R. Länger, BASG)

Les dossiers de demandes d'enregistrement de médicaments traditionnels à base de plantes (THMPs) à usage humain doivent respecter les lignes directrices élaborées par le HMPC. La documentation requise sur la qualité des matières premières, des processus de fabrication et des contrôles des préparations à base de plantes et des produits finis médicamenteux sont identiques pour tous les médicaments à base de plantes à usage humain, indépendamment de leur statut réglementaire. Il n'y a pas de simplifications possibles pour les THMPs.

La partie non-clinique contenue dans le dossier des THMPs devra se focaliser sur une toxicité potentielle, en particulier des données démontrant l'absence de risque de génotoxicité.

La partie clinique du dossier doit démontrer l'utilisation médicinale traditionnelle du produit faisant l'objet de la demande. Ceci peut être réalisé soit en faisant référence à une monographie européenne d'une plante médicinale (établie par le HMPC), soit en faisant référence à un ou plusieurs produits correspondants. Pour ce type de médicament, la preuve d'usage sur une période de plus de 30 ans, y compris les détails sur les préparations à base de plantes contenues dans la notice, l'indication et la posologie doivent être documentés avec des références appropriées.

L'harmonisation européenne des preuves de l'usage traditionnel des médicaments, telles que décrites dans les monographies européennes de plantes, a ouvert la voie à une mise en œuvre réussie du système. La majorité des médicaments à base de plantes à usage humain sont enregistrés de cette manière en Europe.

Session 3 — Travaux réalisés par la France

Réglementation française et réflexion de l'Anses sur l'évaluation scientifique des médicaments à usage vétérinaire à base de plantes (S. Barreteau, Anses-ANMV)

Depuis 2016, les deux principales actions de l'Anses-ANMV à ce sujet sont :

- 1) Promouvoir la soumission de demandes d'autorisation de mise sur le marché pour des médicaments à base de plantes (Saisine n° 2014-SA-0081⁶)**

Le principal enjeu pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour ces produits est l'absence de limites maximales de résidus (LMR) appropriées pour la grande majorité des plantes étudiées en médecine vétérinaire.

⁶ <https://www.anses.fr/fr/system/files/MV2014SA0081Ra.pdf>

2) Proposer une approche LMR adaptée aux plantes et aux huiles essentielles (Saisine n° 2020-SA-0083⁷)

Une méthodologie d'évaluation des risques pour le consommateur, spécifique aux plantes et aux préparations à base de plantes, y compris les huiles essentielles, est proposée avec en support un arbre décisionnel en deux étapes qui peut guider l'évaluateur tout au long de son évaluation. Ce travail repose sur des données issues de monographies relatives aux médicaments à base de plantes à usage humain et aux évaluations de produits à base de plantes dans d'autres règlements (additifs alimentaires, alimentation animale, produits phytopharmaceutiques, etc.). Cette méthode spécifique classe les préparations en l'une des trois catégories suivantes:

- Préparation pouvant être utilisée en médecine vétérinaire chez les animaux producteurs de denrées sans risque pour les consommateurs. Ces préparations doivent être inscrites sur une liste afin d'être autorisées dans les médicaments destinés aux animaux producteurs de denrées. Il peut exister des restrictions d'utilisation, par exemple en ce qui concerne les voies d'administration.
- Préparation considérée comme potentiellement préoccupante pour les consommateurs sur la base des données disponibles (ce qui signifie qu'elle ne peut pas être utilisée à l'heure actuelle). Une évaluation au cas par cas est nécessaire, avec la possibilité de produire des données supplémentaires ou d'utiliser l'approche LMR.
- Préparation ne pouvant être utilisée en médecine vétérinaire pour les animaux producteurs de denrées en raison de préoccupations pour les consommateurs.

En France, les principales prochaines étapes sont les suivantes:

- Création d'un groupe de travail de l'Anses pour appliquer la méthodologie proposée, établir des listes de plantes/huiles essentielles et préparer des dossiers LMR qui seront soumis à l'EMA,
- Communication et formation des vétérinaires et des éleveurs.

En Europe, l'Anses-ANMV propose de:

- Discuter de cette approche lors de la réunion du CVMP/CMDv afin de poser ensuite une question scientifique au CVMP (article 141 1 e),
- Soumettre un dossier de LMR à l'EMA.

Perspectives au niveau européen

Comment autoriser les médicaments à base de plantes en procédure centralisée et établir des LMR? (J. Torren Edo, EMA) et intervention de la Commission européenne (E. Zamora Escribano)

Les LMR sont l'une des étapes nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, mais la plupart des LMR pour les produits à base de plantes ont été fixées avant 2000. À ce jour, il n'existe pas de lignes directrices spécifiques sur la façon de fixer des LMR pour les produits à base de plantes ou sur les autorisations de mise sur le marché pour les produits à base de plantes. Afin de travailler sur ce sujet, les États membres peuvent demander un avis scientifique au CVMP conformément à l'article 141, paragraphe 1, (e), du règlement (UE) 2019/6. L'objectif serait de rédiger une ligne directrice sur la manière de simplifier le dossier LMR et de fixer des recommandations pour l'autorisation des médicaments à base de plantes.

L'article 157 du règlement prévoit que d'ici 2027, la Commission européenne devra présenter au Parlement européen un rapport sur les médicaments traditionnels à base de plantes utilisés pour traiter les animaux

⁷ <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2020SA0083Ra.pdf>

au sein de l'Union. Si nécessaire, la Commission devra élaborer une proposition législative visant à instaurer un système simplifié d'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes utilisés dans le traitement des animaux. La Commission commencera à réaliser une étude en 2024 avec un consultant externe pour préparer ce rapport. Cette étude devrait durer environ un an après l'attribution du marché. Le rapport final de cette étude sera utilisé comme point de départ. L'engagement des États membres sera essentiel pour obtenir des résultats significatifs.

Prochaines étapes

