



HAL
open science

Phytothérapie vétérinaire : proposition d'un statut LMR pour *Allium Sativum*, Bulbus (poudre)

Maëlle Gateau

► To cite this version:

Maëlle Gateau. Phytothérapie vétérinaire : proposition d'un statut LMR pour *Allium Sativum*, Bulbus (poudre). Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04769322

HAL Id: dumas-04769322

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04769322v1>

Submitted on 6 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Oniris - Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

ANNEE 2024 - Thèse n° 47

**PHYTOTHÉRAPIE VÉTÉRINAIRE : PROPOSITION D'UN
STATUT LMR POUR *ALLIUM SATIVUM, BULBUS*
(POUDRE)**

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

le 6 Septembre 2024

par

Maëlle, Marie, Émilie GATEAU

Sous la direction de

Hervé POULIQUEN

Président du jury : Monsieur Yassine MALLEM, Professeur à Oniris

Membres du jury : Monsieur Hervé POULIQUEN, Professeur à Oniris

Madame Anne RELUN, Maître de Conférence à Oniris

Membre invité : Madame Sophie BARRETEAU, Adjointe au Directeur à l'ANMV

Oniris - Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

ANNEE 2024 - Thèse n° 47

PHYTOTHÉRAPIE VÉTÉRINAIRE : PROPOSITION D'UN STATUT LMR POUR *ALLIUM SATIVUM, BULBUS* (POUDRE)

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

le 6 Septembre 2024

par

Maëlle, Marie, Émilie GATEAU

Sous la direction de

Hervé POULIQUEN

Président du jury : Monsieur Yassine MALLEM, Professeur à Oniris

Membres du jury : Monsieur Hervé POULIQUEN, Professeur à Oniris

Madame Anne RELUN, Maître de Conférence à Oniris

Membre invité : Madame Sophie BARRETEAU, Adjointe au Directeur à l'ANMV

Liste des enseignants d'Oniris



Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment		
Responsable : Emmanuel JAFFRES – Adjointe : Frédérique NGUYEN		
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (CERC) Martine KAMMERER (PR émérite)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr) Julie HERVE (MC HDR) Grégoire MIGNOT (MC)	Solenn GAVAUD (CERC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Pierre CORDIER (CERC) Jérôme ABADIE (MC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (MC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC HDR) Emmanuel JAFFRES (MC HDR)	Mathilde MOSSER (MC) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC) Quentin PRUVOST (CEC)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	Charlotte MOCQUARD (PRAG) Aurore CALVEL (PRAG)
Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique		
Responsable : Raphaël GUATTEO – Adjoint : Jean-Michel CAPPELIER		
Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségolène CALVEZ (Pr) Aurélien MADOUASSE (MC HDR) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) François MEURENS (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVUEN-CLOUET (Pr) Pauline MAISONNASSE (CERC)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr émérite) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (CERC) Bruno LE BIZEC (Pr) Marie-France PILET (Pr)	Sofia STRUBBIA (MC) Fanny RENOIS-MEURENS (MC HDR)

Liste des enseignants d'Oniris



Département DSC Sciences cliniques		
Responsable : Catherine IBISCH – Adjoint : Marion FUSELLIER		
Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (Pr)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC) Claire DEFOURMESTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	Sabrina VIEU (AERC) Maria Dolores SANCHEZ (CERC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (Pr) Catherine IBISCH (MC HDR) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) François FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (Pr) Lamia BRIAND (Pr)
Département GPA Génie des procédés alimentaires		
Responsable : Vanessa JURY – Adjointe : Cyril TOUBLANC		
Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (Pr) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
PAC-ING	Cyril Gaillard (PCEA)	
Département MSC Management, statistiques et communication		
Responsable : Samira ROUSSELIERE – Adjointe : Véronique CARIOU		
Mathématiques, statistiques, informatique	Chantal THORIN (PRAG) Evelyne VIGNEAU (Pr) Jean-Michel GALHARRET (MC stagiaire)	Véronique CARIOU (Pr) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC) Sibylle DUCHAINE (MC)	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Sonia MAHJOUB (MC) Samira ROUSSELIERE (MC) Christophe PAPINEAU (Ens. Cont.)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. Cont.) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel,
 PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole,
 HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel, Ens.
 Cont. : Enseignant Contractuel

La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée en incluant les éléments bibliographiques suivants :

- Nom et prénom de l'auteur : GATEAU Maëlle
- Année de soutenance : 2024
- Titre de la thèse : Phytothérapie vétérinaire : Proposition d'un statut LMR pour *Allium sativum, bulbosum* (poudre)
- Intitulé du diplôme : Thèse de doctorat vétérinaire
- Université de soutenance : Faculté de Médecine de Nantes
- Ecole de soutenance : Oniris – Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique
- Nombre de pages : 108 pages

Remerciements

À mon jury de thèse

À Monsieur Yassine MALLEM

Professeur de Pharmacologie et Toxicologie à Oniris

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,
Pour votre pédagogie et les connaissances que vous m'avez enseignées en pharmacologie,
Hommages respectueux.

À Monsieur Hervé POULIQUEN

Professeur de Pharmacologie et Toxicologie à Oniris

Pour m'avoir co-encadrée au cours de la réalisation de ce travail,
Pour votre disponibilité et votre accompagnement au long des différentes réunions,
Pour votre engagement sans faille auprès des étudiants,
Pour nous avoir fait l'honneur de parrainer notre promotion,
Sincères remerciements.

À Madame Anne RELUN

Maître de conférence en Médecine des animaux d'élevage à Oniris

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse,
Pour votre pédagogie durant ces années d'enseignements théoriques et pratique de la médecine des animaux d'élevage,
Sincères remerciements.

À toutes les personnes ayant participé à l'élaboration de ce travail

À Madame Sophie BARRETEAU

Adjointe au Directeur en charge de l'évaluation scientifique à l'ANMV

Pour m'avoir donné l'opportunité de découvrir le domaine de la phytothérapie et les enjeux des travaux menés par l'ANMV visant à adapter les démarches règlementaires aux substances végétales,
Pour votre disponibilité, votre bienveillance et votre patience tout au long de ma période à l'ANMV,
Pour votre engagement dans le suivi de ce travail, des nombreuses relectures jusqu'à sa présentation orale,
Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse,
Sincères remerciements.

À Madame Anne-Marie JACQUES, Madame Lise LABORIEUX, Madame Céline RENOUARD, Madame Anne SAGNIER

Agents du Département d'Évaluation Scientifique de l'ANMV

Pour votre bienveillance et votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail,
Pour vos nombreuses relectures, parfois tard le soir et vos nombreux conseils,
Pour votre disponibilité et avoir fait découvrir vos domaines d'expertise,
Pour votre accueil chaleureux au sein de l'ANMV,
Sincères remerciements

Au GT « Plantes »

Groupe de Travail créé par l'Anses

Pour m'avoir accueillie au cours de vos réunions,
Pour vos conseils lors de l'élaboration de ce travail,
Sincères remerciements

À Claire

Étudiante vétérinaire promo 2024 et collègue stagiaire au DES à l'ANMV

Pour ton soutien lors de ce travail,
Pour tes relectures et ton aide lors de la rédaction,
Sincères remerciements

Table des matières

Table des annexes	13
Table des figures	13
Table des tableaux.....	13
Liste des sigles et abréviations.....	14
Introduction	17
I- Contexte du sujet	18
1. Etat des lieux de la phytothérapie en France	18
a. Généralités sur la phytothérapie : usage traditionnel et définition	18
b. Une volonté d'évolution concernant l'usage de la phytothérapie	21
c. Réglementation actuelle encadrant l'usage de la phytothérapie	22
d. Existence de produits frontières	26
2. Démarches règlementaires encadrant la mise sur le marché d'un médicament vétérinaire	27
a. Procédures lors de la mise sur le marché d'un médicament vétérinaire	27
b. Composition d'un dossier de demande d'autorisation sur le marché	28
i. Partie administrative.....	28
ii. Partie qualité	29
iii. Partie innocuité et résidus	30
iv. Partie efficacité.....	32
c. Possibilité d'allègement du dossier de demande d'AMM dans le cadre de l'usage vétérinaire bien établi	32
d. La place des médicaments traditionnels vétérinaires à base de plantes dans le règlement (UE) n°2019/6	33
3. Démarches règlementaires encadrant l'établissement d'une LMR pour une substance active en vue d'un usage chez les animaux producteurs de denrées.....	34
a. Composition d'un dossier LMR	34
i. Renseignements administratifs	35
ii. Données relatives à l'évaluation scientifique des risques	35
iii. Considérations relatives à la gestion des risques.....	40
b. Inadaptabilité des dossiers LMR aux substances végétales limitant leurs possibilités d'usage dans un médicament vétérinaire à base de plantes destiné aux animaux producteurs de denrées.....	41
4. Présentation de la proposition de l'Anses pour une méthodologie simplifiée lors d'un dépôt de dossier LMR pour une substance végétale	42
a. Contexte du dossier : l'auto-saisine « 2020-SA-0083 »	42

b.	Présentation de l'arbre décisionnel : une méthode d'évaluation du risque consommateur adaptée aux médicaments vétérinaires à base de plantes afin d'obtenir un statut LMR.....	43
II-	Rédaction d'un dossier LMR en accord avec la méthodologie simplifiée proposée par l'Anses.....	49
1.	Motivation du choix de la préparation à base de plantes	49
a.	Pré-screening des plantes utilisées en phytothérapie en France	49
b.	Choix de l'ail.....	50
2.	Matériels et méthodes.....	51
a.	Méthode de recherche bibliographique	51
b.	Méthode d'analyse des données.....	52
c.	Plan de gestion des données de la recherche.....	52
d.	Elaboration du dossier LMR	52
3.	Rédaction du dossier LMR à l'aide de la méthodologie simplifiée	53
a.	Renseignements administratifs.....	53
b.	Données relatives à l'évaluation scientifique des risques	53
i.	Introduction.....	53
ii.	Partie concernant la sécurité	54
1.	Identification précise de la substance concernée par la demande	54
a.	Description générale.....	54
b.	Dénomination Commune Internationale (DCI).....	54
c.	Nomenclature selon l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (UICPA)	54
d.	Numéro du Chemical Abstracts Service (CAS).....	54
e.	Classification chimique, pharmacologique et thérapeutique	54
f.	Synonymes et abréviations	55
g.	Composition chimique	55
h.	Formule structurale	56
i.	Formule moléculaire	56
j.	Poids moléculaire.....	56
k.	Degré d'impuretés	57
l.	Composition qualitative et quantitative des impuretés	57
m.	Description des propriétés physiques	57
2.	Pharmacologie.....	58
a.	Pharmacodynamique	58
b.	Pharmacocinétique	60

c.	Conclusions sur les données pharmacologiques, pharmacodynamie et pharmacocinétique	61
3.	Essais toxicologiques	62
a.	Toxicité par administration unique	62
b.	Toxicité par administrations répétées	63
c.	Tolérance chez l'animal de destination	64
d.	Toxicité au niveau de la reproduction et pour le développement	64
e.	Génotoxicité	66
f.	Cancérogénicité	67
g.	Conclusion sur les essais toxicologiques	68
4.	Autres essais	69
a.	Essais spécifiques (immunotoxicité, neurotoxicité)	69
b.	Propriétés microbiologiques des résidus	69
c.	Observations chez l'Homme	71
d.	Détermination d'une DJA	71
iii.	Partie concernant les résidus	71
1.	Données de pharmacocinétique et métabolisme relatives aux résidus chez les espèces cibles	71
a.	Pharmacocinétique chez les espèces productrices de denrées	72
b.	Etude de déplétion des résidus	72
2.	Données d'exposition	72
3.	Méthode analytique	72
c.	Considérations relatives à la gestion des risques	73
III-	Discussion	78
1.	L'adaptabilité de la méthodologie simplifiée proposée par l'Anses à l'élaboration d'un dossier LMR d'une préparation végétale	78
a.	Rappel sur les objectifs de la méthodologie simplifiée	78
b.	Points limitants lors de l'élaboration du dossier LMR	78
c.	Stratégie dans le choix des plantes afin de traiter un nombre important de dossiers LMR utile au développement de la phytothérapie en élevage	81
2.	Elaboration de dossiers LMR et perspectives sur la pratique de la phytothérapie vétérinaire en élevage et sur le marché des produits à base de plantes	82
a.	Impact des dossiers LMR dans la pratique de la phytothérapie vétérinaire pour les animaux producteurs de denrées	82
b.	Impact des dossiers LMR pour les éleveurs dans la gestion thérapeutique de leur troupeau	84
c.	Réponse aux attentes des réglementaires dans la régulation de la phytothérapie ..	85

d. Impact des dossiers LMR sur les dynamiques au sein du marché des produits à base de plantes.....	85
3. Importance de la formation des éleveurs et vétérinaires afin de faire évoluer les pratiques de la phytothérapie vétérinaire	86
a. Formation du vétérinaire	86
b. Formation des éleveurs	87
Conclusion	88
Bibliographie	90
Législation et réglementation.....	97
Annexes.....	99

Table des annexes

Annexe 1 - Liste des lignes directrices associées à l'élaboration d'un dossier LMR	99
Annexe 2 - Interrogation des bases de données	101
Annexe 3 - Formulaire de demande d'établissement d'une ou de plusieurs LMR pour une substance pharmacologiquement active destinée à être utilisée dans les médicaments vétérinaires conformément à la réglementation (CE) n°470/2009.....	105
Annexe 4 - Composants de la poudre d'ail : identification précise.....	108

Table des figures

Figure 1 – Cascade de prescription chez les animaux terrestres producteurs de denrées selon l'article 113 du règlement (UE) n°2019/6	24
Figure 2- Evaluation de l'innocuité de la substance par voie orale (Jacques and Anses, 2023)	38
Figure 3 – Arbre décisionnel regroupant l'évaluation globale (étape 1) (Anses 2022).....	47
Figure 4 – Arbre décisionnel regroupant l'évaluation substance par substance (étape 2) (Anses 2022)	48
Figure 5 – Synthèse des évaluations réalisées lors de l'étude préliminaire des plantes de phytothérapie utilisées en élevage (Anses 2022)	50
Figure 6 – Composés volatils soufrés de la poudre d'ail inspiré de (Anses, 2022)	56
Figure 7 – Arbre décisionnel appliqué à la poudre d'ail inspiré de (Anses, 2022)	75

Table des tableaux

Tableau I – Panier alimentaire standard selon les denrées animales (Jacques and Anses, 2023).....	40
Tableau II – Tableau récapitulatif des critères de tests de pureté selon la monographie de l'OMS (WHO, 1999).....	57
Tableau III – Tableau récapitulatif des données toxicologiques de la poudre d'ail	68
Tableau IV - Tableau récapitulatif des valeurs de MIC pour la poudre d'ail	69
Tableau V – Tableau récapitulatif des essais de toxicité retrouvés dans la littérature et menés sur la poudre d'ail	80

Liste des sigles et abréviations

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion

AFCA-CIAL : Association des Fabricants de Compléments et fournisseurs d'Additifs et ingrédients fonctionnels pour l'Alimentation Animale

AFVAC : Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie

AJMT : Apport Journalier Maximum Théorique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AVEF : Association Vétérinaire Equine Française

CAS : *Chemical Abstract Service*

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNOV : Conseil National de l'Ordre Vétérinaire

CSP : Code de la Santé Publique

CVMP : Comité des médicaments à usage vétérinaire (*Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*)

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGAL : Direction Générale de l'Alimentation

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DJA : Dose Journalière Admissible

DL : Dose Létale

DL50 : Dose Létale médiane/Dose Létale 50

DSE : Dose Sans Effet

EC : *Enzyme Commission number*

ECHA : Agence européenne des produits chimiques (*European Chemicals Agency*)

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments (*European Food Safety Authority*)

EMA : Agence européenne du médicament (*European Medicines Agency*)

EPS : Extraits fluides de Plantes Standardisés et glycélinés

ESCOP : Fondation scientifique pour les produits médicinaux à base de plantes (*Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products*)

FAO : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

FDA : *Food and Drug Administration*

GDS : Groupement de Défense Sanitaire

GRAS : Généralement considéré comme sûr (*Generally Recognised As Safe*)

GT : Groupe de Travail

H.E. : Huile Essentielle

HMPC : Comité des médicaments à base de plantes (*Committee on Herbal Medicinal Products*) de l'EMA

Inrae : Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement

ITAB : Institut Technique de l'Agriculture Biologique

IUBMB: *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*

JECFA : Comité mixte FAO-OMS d'experts des additifs alimentaires (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*)

JMPR : Comité mixte FAO-OMS d'experts des résidus de pesticides (*Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues*)

LH : Hormone lutéinisante

LMR : Limite Maximale de Résidu (*MRL* en anglais)

LOEL : Dose minimale avec effet observé (*Lowest Observed Effect Level*)

MPUP : Matières premières à usage pharmaceutique

NO : Monoxyde d'azote

NOEL : Dose sans effet nocif observé (*No Observed Effect Level*)

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

pc : Poids Corporel

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RéPAAS : Réseau de Phyto-Aromathérapie vétérinaire (de l'AFVAC, AVEF et SNGTV)

SIMV : Syndicat de l'Industrie de Médicament et Diagnostic Vétérinaire

SIPF : Suspension Intégrale de Plante Fraîche

SNGTV : Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires

UICPA : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (*IUPAC*)

VICH : Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires (*International cooperation on harmonization of technical requirements for registration of veterinary medical products*)

VTR : Valeur Toxicologique de Référence

Introduction

Grâce à de nombreuses propriétés pharmacologiques, telles que des propriétés anti-inflammatoire ou antimicrobienne, ainsi qu'à des indications plus larges liées au soutien de l'immunité et des grandes fonctions d'un organisme, la pratique de la phytothérapie et de l'aromathérapie est en constante augmentation. Ces thérapeutiques sont utilisées en élevage, qu'il soit biologique ou conventionnel, dans le but de privilégier des solutions plus naturelles afin de réduire l'usage de médicaments chimiques (*e.g.* antibiotiques, antiparasitaires, anti-inflammatoires) et de promouvoir une image positive de l'élevage auprès de la société. Cette évolution est également soutenue par le gouvernement à travers les différents plans EcoAntibio mis en place depuis 2012. Toutefois, l'essor de ces thérapeutiques ne peut se faire correctement que s'il est en accord avec la réglementation qui encadre le médicament vétérinaire.

Tout produit revendiquant une allégation thérapeutique et destiné à prévenir ou traiter une pathologie animale, ou encore à restaurer des fonctions physiologiques, doit être encadré par la réglementation des médicaments vétérinaires. Dans le contexte des animaux producteurs de denrées, l'arsenal de plantes autorisées pour traiter l'animal est limité. En effet, comme toute substance pharmacologiquement active entrant dans la composition d'un médicament vétérinaire destiné à des animaux producteurs de denrées, les plantes et préparations à base de plantes doivent faire l'objet d'une évaluation de leur statut de Limite Maximale de Résidus (LMR) selon le règlement (CE) n°470/2009. Lorsqu'elles sont autorisées pour un usage chez les animaux producteurs de denrées, les plantes et préparations à base de plantes sont inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010. A ce jour, 125 substances végétales - plantes et préparations à base de plantes - sont inscrites à ce tableau et seulement 84 ne sont pas soumises à une restriction pour un usage homéopatique et peuvent ainsi être utilisées en phytothérapie et en aromathérapie.

L'élaboration d'un dossier en vue d'une évaluation du statut LMR, ou dossier LMR, n'est, actuellement, pas adaptée aux plantes et préparations à base de plantes. Face à cette problématique, l'Anses travaille, dans le cadre de la saisine 2020-SA-0083, à une méthodologie adaptée aux plantes et préparations à base de plantes afin d'évaluer le risque du consommateur lors d'une exposition à des denrées animales provenant d'un animal traité avec de la phytothérapie (Anses, 2022).

L'objectif de ce travail est de rédiger un dossier LMR pour une substance végétale utilisée en phytothérapie, la poudre d'ail, à l'aide de la méthodologie adaptée aux plantes et préparations à base de plantes proposée par l'Anses. Ce travail questionnera l'adaptabilité de cette méthodologie et cherchera à identifier de potentiels points limitants encore présents à l'élaboration d'un dossier LMR.

Ce dossier s'inscrit dans les travaux du groupe de travail (GT) « Plantes » et est rédigé dans le but de le soumettre à l'Agence européenne du médicament (EMA).

I- Contexte du sujet

1. Etat des lieux de la phytothérapie en France

a. Généralités sur la phytothérapie : usage traditionnel et définition

L'usage de plantes pour leurs vertus thérapeutiques est ancré dans la tradition de nombreux pays que ce soit dans le domaine de la médecine humaine ou de la médecine vétérinaire. En Inde, des écrits datés entre 4500 et 1600 ans avant J.C. mentionnent l'usage de plantes médicinales pour le traitement des hommes et des animaux (Wynn and Fougère, 2007). En France, la connaissance des plantes médicinales s'inscrivait traditionnellement dans l'apprentissage de la médecine vétérinaire. En effet, dès la création de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort en 1766, un jardin botanique y est installé et des cours sur la médecine par les plantes y sont dispensés (ENVA, 2022).

De nos jours, la formation vétérinaire initiale ne comporte plus l'apprentissage de la médecine par les plantes mais conserve l'approche toxicologique des plantes et offre une initiation aux nombreux effets que peuvent entraîner les plantes. Pour se former, du point de vue de la profession vétérinaire, il existe le Diplôme Inter Ecole (DIE) de Phytothérapie vétérinaire offrant une approche de l'application clinique de la phytothérapie. Des formations aboutissant à un Diplôme Universitaire (DU) ou Diplôme Inter-Universitaire (DIU) sont également accessibles aux vétérinaires et réalisées dans des établissements d'enseignement supérieur autres que les écoles vétérinaires. De nombreuses facultés de médecine et de pharmacie proposent une formation sur la phytothérapie et l'aromathérapie mais tous les diplômes ne sont pas reconnus par l'Ordre national des vétérinaires. La liste des titres et diplômes reconnus par l'Ordre national des vétérinaires, mise à jour en 2022, comprend uniquement le DU et DIU de Plantes médicinales, phytothérapie et aromathérapie de l'université Claude Bernard Lyon 1 (Ordre national des vétérinaires, 2022).

La phytothérapie est l'« usage à des fins thérapeutiques de parties de plantes médicinales ou d'extraits de plantes, voire d'extraits purifiés, à l'exception de substances isolées » (Anses, 2022). L'aromathérapie est une branche de la phytothérapie correspondant à l'usage d'huiles essentielles à des fins thérapeutiques (Anses, 2022). Les huiles essentielles sont obtenues par hydrodistillation, une technique permettant d'extraire les composés volatils des plantes aromatiques ou par expression à froid qui est une méthode d'extraction mécanique des composés aromatiques contenus dans les agrumes. Des produits fortement concentrés sont ainsi obtenus.

Le principe de la phytothérapie s'appuie sur une notion de synergie, ou « totum ». En effet la phytothérapie fait appel à un mélange complexe de molécules. Ce mélange, dont la composition n'est parfois connue que partiellement, peut regrouper différentes molécules pharmacologiquement actives et permettrait d'offrir plus d'actions pharmacologiques que les molécules prises séparément.

La matière première utilisée en phytothérapie est définie par le terme « drogue végétale », soit « des plantes ou parties de plantes entières, fragmentées ou brisées, utilisées en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais » d'après la pharmacopée européenne 11^{ème} édition (monographie 1433). La qualité de cette matière première ainsi que ses effets thérapeutiques peuvent varier selon l'espèce et l'organe de la plante utilisée, le stade de développement ainsi que les conditions de croissance (origine géographique, sols, climat) et de récolte (saison de récolte voire même le moment de la journée). Dans le cadre des huiles essentielles, cette variabilité de l'activité thérapeutique se retranscrit par différents profils chimiques pour une même huile essentielle aboutissant à une classification sous différents chémotypes pour une même espèce (Guilbault, 2020).

Les drogues végétales peuvent se présenter sous différentes formes galéniques correspondant à différents types de préparations :

- Tisanes/infusions
- Poudres de plantes composées de plantes broyées (sous forme de poudre ou gélules)
- Extraits de plantes :
 - Extraits liquides
 - Teintures/teintures mères
 - Extraits de Plante Standardisés (EPS)
 - Suspensions intégrales de Plantes Fraîches (SIPF)
 - Macérats glycérinés ou huileux
 - Extraits secs pouvant être sous forme de gélules
 - Nébulisats

L'aromathérapie, quant à elle, se présente sous forme d'Huiles Essentielles (HE) pures et non diluées et d'hydrolats (ou « eaux aromatiques »).

La drogue végétale utilisée en phytothérapie et aromathérapie peut contenir une grande variété de composés actifs qui se regroupent en différentes classes (Wichtl and Anton, 2003; Bruneton, 2016):

- Les terpènes : composés constitués d'unités isopréniques (C_5H_8) en nombre variable au sein de leurs structures carbonées. Ces composés sont utilisés dans l'industrie des parfums et des arômes grâce à leurs propriétés odorantes. Ils sont classés selon leurs nombres d'unités isopréniques :
 - Monoterpènes
 - Sesquiterpènes
 - Diterpènes
 - Triterpènes
 - Saponosides
 - Tétraterpènes ou caroténoïdes
 - Polyterpènes
- Les alcaloïdes : composés azotés issus du métabolisme d'acides aminés, de terpènes ou de peptides. La présence d'azote leur confère une capacité de liquant (agoniste ou antagoniste) à des cibles biologiques. Ces composés possèdent des propriétés médicinales marquées mais avec également un fort potentiel toxique limitant leur usage thérapeutique en phytothérapie.

Le stockage des alcaloïdes se fait dans les tissus périphériques préférentiellement (écorce, tégument) ou dans les graines et les racines.

Ils sont présents surtout dans les familles des Apocynacées, Fumariacées, Lauracées, Papavéracées.

- Les iridoïdes : composés caractérisés par une structure chimique de base nommée iridane qui comprend un cycle cyclopentanopyranique. Ils présentent des activités anti-inflammatoires (harpagophyton), de stimulation de l'appétit (gentianes) ou encore neurosédative (valériane).

Ils sont présents surtout dans les familles des Apocynacées, Scrophulariacées, Lamiacées.

- Les phénols : composés constitués d'un noyau benzénique et d'au moins un groupe hydroxyle. Ils présentent surtout des propriétés antiseptiques, antalgiques et anti-inflammatoires.
- Les flavonoïdes : composés pouvant se diviser en plusieurs types (flavones, flavanones, isoflavones). Ils augmentent la résistance de la paroi cellulaire et diminuent la perméabilité capillaire, ils ont également une action anti-agrégante plaquettaire.
- Les anthocyanes : dérivés polyphénoliques à noyau flavylum responsables des colorations allant du rouge au violet des fruits et des fleurs (bleuet, pivoine, pétunia, etc.). Ils présentent une action activatrice sur la microcirculation.
- Les tanins : présents sous deux classes différentes :
 - Les tanins galliques et ellagiques : composés ayant un motif structural basé sur l'acide gallique, ils servent à la préparation du tanin officinal utilisé dans les dermatoses, les brûlures et comme antidote des alcaloïdes toxiques.
 - Les tanins catéchiques : ces composés sont des oligomères et polymères d'aglycones polyphénoliques.

Les tanins présentent des actions vasoconstrictrices, hémostatiques locales et antibactériennes.

- Les coumarines : composés issus du groupe des lactones, ils présentent des propriétés veinotoniques et vasoprotectrices. Ils montreraient également une action anti-inflammatoire et anti-œdémateuse. Toutefois, certaines furocoumarines sont photosensibilisantes (ficus, bergamote par exemple) ce qui limite leur usage externe.
- Les quinones :
 - Les naphthoquinones : composés constitués de deux noyaux benzénique et quinonique sont caractéristiques de certaines familles végétales (Droséracées, Juglandacées, Lythracées). Ils présentent un effet antispasmodique (droséra), antidiarrhéique (noyer) et également antiseptique (henné).
 - Les anthraquinones : ces composés sont des hydroxy-anthracénosides et ils exercent pour la majorité des actions laxatives. Des données sont encore en recherche quant à l'action tératogène que pourrait provoquer les anthraquinones.

Les quinones présentent toutefois un pouvoir allergisant non négligeable pour certaines d'entre elles (exemple avec la primevère du Tibet).

- Les glucosinolates : composés anioniques soufrés caractéristiques de certaines familles végétales (Brassicacées, Tropaeolacées, Liliacées, etc.). Ils sont responsables d'une odeur forte caractéristique (moutarde, radis, choux, etc.) lorsque le composé est hydrolysé. Ils présenteraient une action protectrice contre les substances cancérigènes lorsqu'ils sont consommés en quantité modérée ; lorsque la consommation se fait en grande quantité ces composés peuvent entraîner des brûlures gastriques.

Au travers des nombreuses molécules actives qu'elles peuvent contenir, les plantes et préparations à base de plantes utilisées en phytothérapie et aromathérapie peuvent présenter de vastes effets pharmacologiques ou toxiques envers un organisme en fonction des plantes ou parties de plantes utilisées, de leur qualité et de la quantité utilisée. Ainsi, malgré la notion de thérapeutiques dite naturelles, les substances utilisées en phytothérapie et aromathérapie présentent des effets

pharmacologiques pouvant même entraîner des effets indésirables non négligeables. De par leurs diverses actions pharmacologiques, ces substances entrent alors dans le cadre de la réglementation du médicament vétérinaire si une allégation thérapeutique est revendiquée.

Dans la suite de ce travail, afin de simplifier la lecture, le terme phytothérapie sera employé pour inclure à la fois la phytothérapie et l'aromathérapie, cette dernière étant une branche de la phytothérapie.

b. Une volonté d'évolution concernant l'usage de la phytothérapie

Avec les nombreuses indications que peut apporter l'usage de la phytothérapie - anti-inflammatoire, antibactérien, soutien de l'immunité et des grandes fonctions d'un organisme - un point d'importance est mis sur cette thérapeutique, encouragée de plus par les motivations sociétales actuelles.

Traditionnellement, la phytothérapie était plutôt utilisée en élevage biologique, du fait des critères thérapeutiques imposés par leur cahier des charges. Dans l'article 24.2 du règlement (CE) n°889/2008 qui était en vigueur encore jusqu'au 31 Décembre 2023, il était précisé que « [...] les produits phytothérapeutiques, les produits homéopathiques, les oligo-éléments [...] sont utilisés de préférence aux médicaments vétérinaires allopathiques chimiques de synthèse ou aux antibiotiques, à condition qu'ils aient un effet thérapeutique réel sur l'espèce animale concernée et sur l'affection pour laquelle le traitement est prévu ». Les éleveurs doivent ainsi utiliser en première intention des alternatives ou compléments aux traitements allopathiques conventionnels dans leur démarche de soin afin de se conformer au cahier des charges de l'agriculture biologique et la phytothérapie permet de répondre à ce besoin (Experton and Bouy, 2017).

Aujourd'hui, le recours à la phytothérapie se rencontre dans tous les systèmes d'élevages, biologique ou conventionnel. Les éleveurs souhaitent reprendre la main sur la gestion de leur troupeau en réintégrant des thérapeutiques traditionnelles, plus naturelles, tout en plaçant le bien-être animal au cœur dans leurs préoccupations. Cela s'intègre dans le souhait actuel des éleveurs de restaurer une image positive auprès du public (Latreche, 2021a).

En parallèle des motivations observées en élevage pour la phytothérapie, l'état a mis en place une succession de plans EcoAntibio qui laissent place et encouragent le développement des thérapeutiques alternatives à l'usage des antibiotiques et antiparasitaires:

- Le plan EcoAntibio (2012-2017) prévoyait notamment dans son axe 2 de « développer les alternatives évitant les recours aux antibiotiques » (Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire, 2019) ;
- Le plan EcoAntibio 2 (2017-2021) prévoyait dans ses grands axes de « développer les mesures de prévention des maladies infectieuses et faciliter le recours aux traitements alternatifs » (Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire, 2022) ;
- Le plan EcoAntibio 3 (2023-2028) prévoit également dans ses grands axes le « maintien, amélioration et développement d'un arsenal thérapeutique favorable au bon usage des antimicrobiens et à l'optimisation des pratiques de prescription en santé animale » (Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire, 2023).

Ces plans EcoAntibio reflètent l'importance grandissante des thérapeutiques alternatives. Ces thérapeutiques, comme la phytothérapie, peuvent être un levier d'action afin de limiter l'usage d'antibiotiques et d'offrir plus de possibilités dans le choix des traitements. Leur utilisation est encouragée dans tous les systèmes d'élevage.

Afin de répondre au souhait des éleveurs de développer le recours à l'usage de plantes, de nombreuses formations ont été créées et sont mises à disposition par les chambres d'agriculture, les groupements techniques ou encore les fournisseurs de produits à base de plantes. Ces formations, différentes de celles proposées aux vétérinaires dans le cadre des Ecoles Nationales Vétérinaires ou des universités, offrent aux éleveurs des protocoles de soins de phytothérapie. Ces « recettes », adaptées selon les pathologies, font souvent intervenir des huiles essentielles pures, faciles à se procurer et à manipuler. Ces formations, favorisant la mise en place d'automédication de la part des éleveurs, n'abordent que rapidement les risques associés aux usages de la phytothérapie (Latreche, 2021b). Cela est particulièrement important lorsqu'il s'agit de produits aussi concentrés que les huiles essentielles.

Dans cette dynamique déjà bien installée entre les éleveurs et les fournisseurs de produits à base de plantes, les vétérinaires ont des difficultés à retrouver leur place de conseiller en élevage. Ils font face à des produits à base de plantes ne répondant pas à la réglementation du médicament vétérinaire et qui présentent moins de contraintes d'utilisation pour l'éleveur qu'une prescription de phytothérapie par le vétérinaire (Latreche, 2021b).

c. Réglementation actuelle encadrant l'usage de la phytothérapie

Lorsqu'une préparation à base de plantes comporte des allégations thérapeutiques, cette dernière tombe dans le domaine du médicament vétérinaire. En effet la définition réglementaire d'un médicament vétérinaire est, selon l'article 4 du règlement (UE) n°2019/6 :

« Toute substance ou association de substances qui remplit au moins l'une des conditions suivantes :

- a) Elle est présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ;
- b) Elle a pour but d'être utilisée chez l'animal ou de lui être administrée en vue de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ;
- c) Elle a pour but d'être utilisée sur des animaux en vue d'établir un diagnostic médical ;
- d) Elle a pour but d'être utilisée pour l'euthanasie d'animaux »

Ainsi un produit à base de plantes ou de drogues végétales rentre dans le cadre réglementaire du médicament vétérinaire s'il remplit une des conditions précédentes et doit alors se conformer aux exigences du règlement (UE) n°2019/6. Lors de la mise sur le marché d'un médicament vétérinaire, ce dernier nécessite l'obtention préalable d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il n'existe aujourd'hui que 7 médicaments vétérinaires à base de plantes (hors homéopathie) en France détenant une AMM (Anses, 2024):

- Apilife Var® : plaquette pour ruche traitant la varroase due au *Varroa destructor* avec un temps d'attente de zéro jour ;
- Cothivet® : Solution cutanée pour application cutanée pour la cicatrisation et l'antisepsie des plaies chez toutes les espèces avec un temps d'attente de zéro jour pour la viande et les abats ainsi que le lait ;
- Lespedesia® : comprimé pelliculé et solution buvable afin de stimuler la fonction rénale lors de syndromes hyperazotémiques chez le chien et le chat ;
- Phytophale® : comprimé stimulant la fonction hépato-rénale lors de syndromes hyperazotémiques chez le chien et le chat ;
- Phytorénal® : solution buvable stimulant la fonction hépato-rénale lors de syndromes hyperazotémiques chez le chien et le chat.

Parmi ces 7 médicaments disponibles, seulement 2 spécialités vétérinaires à base de plantes sont autorisées dans le cadre de traitement d'animaux producteurs de denrées. Ces spécialités vétérinaires possédant une AMM ne reflètent pas, à elles-seules, l'usage des plantes et préparations à base de plantes qui peut être réalisé en élevage. L'utilisation des plantes se fait alors par la prescription d'un médicament vétérinaire hors AMM telle qu'elle est décrite dans les articles 113 à 115 du règlement (UE) n°2019/6.

Ainsi dans le cadre réglementaire de la cascade de prescription, lorsqu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé dans un état membre pour une indication concernant une espèce animale productrice de denrées, le vétérinaire peut, sous sa responsabilité personnelle directe et notamment pour éviter de causer des souffrances inacceptables, prescrire exceptionnellement un médicament hors AMM aux animaux concernés.

Une prescription concernant des animaux producteurs de denrées inclut la notion de substance avec un statut de Limite Maximale de Résidus (LMR). La LMR est définie selon le règlement (CE) n°470/2009 comme « la concentration maximale d'un résidu d'une substance pharmacologiquement active qui peut être autorisée dans les aliments d'origine animale ». Les substances ayant fait l'objet de l'évaluation d'un statut LMR sont regroupées dans deux tableaux en annexe du règlement (UE) n°37/2010 :

- Le tableau 1 regroupant les substances autorisées chez les animaux producteurs de denrées avec deux statuts possibles, LMR chiffrée ou « aucune LMR requise »
- Le tableau 2 regroupant les substances interdites chez les animaux producteurs de denrées car aucune LMR ne peut être fixée. Ce tableau ne contient qu'une seule plante : *Aristolochia* spp. et l'ensemble de ses préparations.

La prescription de plante est alors possible si les conditions d'utilisation, présentées dans la figure 1, sont réunies.

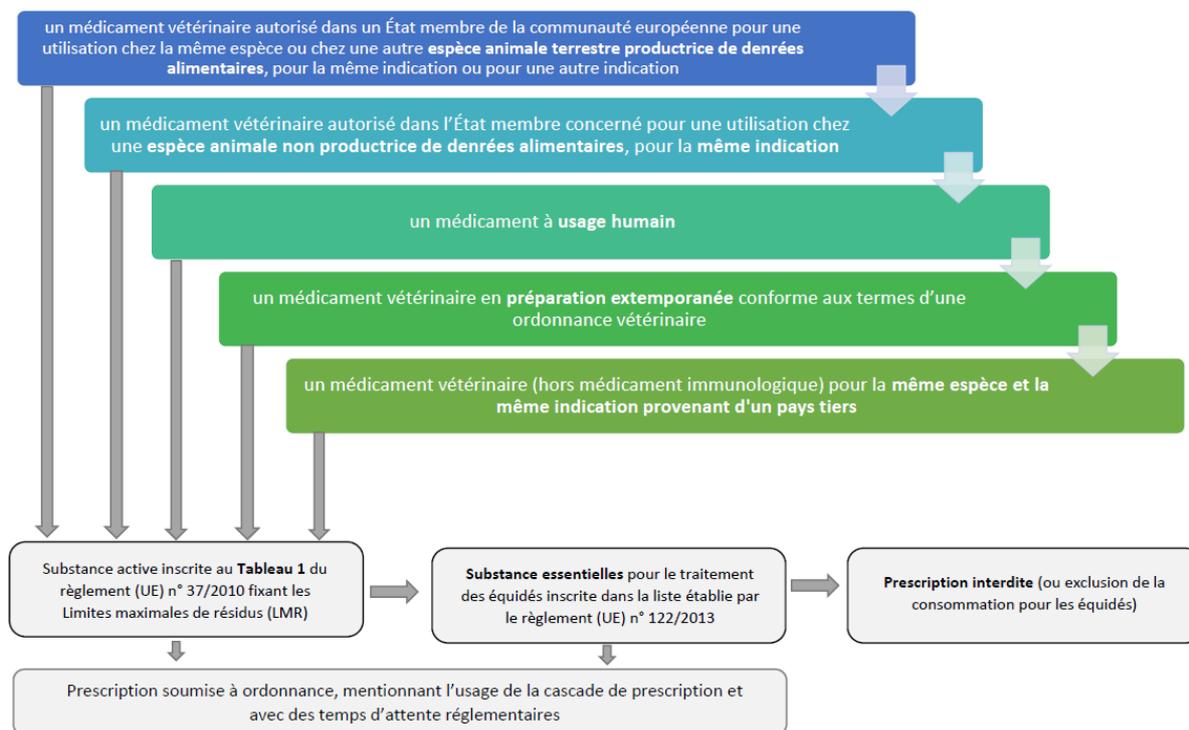


Figure 1 – Cascade de prescription chez les animaux terrestres producteurs de denrées selon l'article 113 du règlement (UE) n°2019/6

La note de service de la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL) datant du 19 juin 2023 (DGAL/SDSBEA/2023-390) offre une lecture de la cascade de prescription afin d'aider à sa mise en œuvre. Elle souligne le principe de la cascade qui est que le vétérinaire prescripteur doit s'assurer avant tout usage de la cascade « qu'aucun médicament vétérinaire autorisé et approprié pour la pathologie et l'espèce visées n'est disponible en France ». Elle précise toutefois que dans le cadre d'une thérapeutique appropriée, le vétérinaire qui souhaite utiliser la phytothérapie est autorisé à recourir directement aux préparations extemporanées (4ème degré de la cascade) sans tenir compte des degrés intermédiaires de la cascade.

La prescription se fait alors sur ordonnance avec l'application des temps d'attente réglementaires définis dans l'article 115 du règlement (UE) n°2019/6 :

- Viandes et abats :
 - Temps d'attente le plus long consigné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament multiplié par 1,5 ;
 - 28 jours si aucun temps d'attente n'est indiqué (médicament autorisé pour des espèces non productrices de denrées alimentaires) ;
 - 1 jour si le temps d'attente indiqué est nul et qu'il s'agit d'une famille taxonomique différente.
- Lait :
 - Temps d'attente le plus long consigné dans le RCP multiplié par 1,5 ;
 - 7 jours si aucun temps d'attente n'est indiqué (médicament autorisé pour des espèces non productrices de lait) ;
 - 1 jour si le temps d'attente indiqué est nul.

- Œufs :
 - Temps d'attente le plus long consigné dans le RCP multiplié par 1,5 ;
 - 10 jours si aucun temps d'attente n'est indiqué (médicament autorisé pour des espèces non productrices d'œufs).

Dans le cas d'un principe actif inscrit sur la liste des substances essentielles pour le traitement des équidés, le temps d'attente réglementaire est fixé à six mois.

Cette cascade de prescription appliquée aux animaux producteurs de denrées possède toutefois un filtre essentiel qui est l'inscription de la substance au tableau 1 de l'annexe du règlement (UE) n°37/2010 de la commission du 22 décembre 2009 mis à jour le 12 novembre 2023. Ainsi malgré la note de service de la DGAL favorisant l'usage de la phytothérapie, l'usage de médicaments à base de plantes reste fortement limité chez les animaux producteurs de denrées.

En effet, le tableau 1 des substances autorisées chez les animaux producteurs de denrées ne contient que 125 substances végétales (Anses, 2022) :

- 54 substances sans LMR requise ni restriction d'usage précisée, dont 21 huiles essentielles ;
- 29 substances autorisées avec des restrictions d'usages (restriction liée à l'usage topique uniquement pour plus de la moitié des substances) ;
- 41 substances réservées aux traitements homéopathiques ;
- 1 substance avec des LMR chiffrées (isoeugenol).

Il existe également deux listes complétant le tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010. Elles sont définies par le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) :

- La liste « *out of scope* » regroupant des substances considérées comme hors du champ d'application de la réglementation LMR, c'est-à-dire non active, n'exerçant pas d'effet pharmacologique. Il s'agit principalement d'excipients, ainsi que des substances essentielles à la vie ;
- La liste des substances biologiques considérées comme ne requérant pas d'évaluation LMR selon le règlement (UE) n°2018/782.

Pour les équidés, la liste des substances essentielles établie par le règlement (UE) n°122/2013 ne contient pas de substance d'origine végétale. Ainsi, lorsque les substances végétales souhaitées ne sont pas inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ou dans les deux listes complémentaires définies par le CVMP, les médicaments et préparations à base de plantes sont des traitements qui excluent l'équidé de la consommation humaine.

L'usage de la phytothérapie est donc possible par le recours à la cascade de prescription. Il reste cependant limité chez les animaux producteurs de denrées du fait du faible nombre de substances végétales inscrites dans le tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ou dans les listes du CVMP. De plus, même si l'usage des plantes est autorisé par leur inscription au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010, le vétérinaire prescripteur doit indiquer des temps d'attentes réglementaires contraignants, qui sont doublés en élevage biologique. Face à cette réglementation contraignante et non adaptée à la phytothérapie, les fournisseurs de produits à base de plantes ont répondu aux attentes des éleveurs en mettant sur le marché des produits ne répondant pas à la réglementation du médicament vétérinaire, et orientés vers des allégations nutritionnelles ou alors des produits d'hygiène.

d. Existence de produits frontières

Le marché de la phytothérapie est aujourd'hui occupé en quasi-totalité par les fournisseurs de produits à base de plantes non réglementés selon le médicament vétérinaire. Pour cela, ces fournisseurs ont identifié un vide réglementaire autour de l'utilisation des allégations. Des gammes de produits à base de plantes qualifiés de produits nutritionnels ou de produits d'hygiène ou encore de biocides se sont alors développées. Ces produits laissent parfois entendre une action pharmacologique sans déclarer d'allégations thérapeutiques restant alors en périphérie de la réglementation du médicament vétérinaire. Ils sont qualifiés de produits frontières.

Les produits frontières sont des produits pouvant répondre à plusieurs définitions réglementaires (Anses, 2019). Pour une même substance active, la destination finale de la préparation, son utilisation ou sa présentation pourront déterminer un statut différent : médicament vétérinaire, produit biocide, produit phytopharmaceutique, matière première dans l'alimentation animale ou encore additif alimentaire. Ces nombreux statuts sont sources de contraintes et d'obligations différentes. La catégorisation du produit est donc essentielle pour garantir l'application de la réglementation appropriée.

- Alimentation animale

Les aliments pour animaux sont soumis à des réglementations spécifiques et sont formulés afin de couvrir leurs besoins nutritionnels. Un aliment se compose de matières premières et peut comporter des additifs. Il peut ensuite être qualifié d'aliment composé complet lorsqu'il couvre tous les besoins de la ration ou d'aliment complémentaire lorsqu'il ne couvre pas l'ensemble des besoins et possède une fonction de soutien de la nutrition, relevant alors du règlement (CE) n°767/2009. Un aliment peut également être qualifié d'aliment diététique lorsqu'il répond à des Objectifs Nutritionnels Particuliers (ONP) inscrits dans le règlement (UE) n°2020/354.

Dans ces produits utilisés en alimentation animale, les aliments complémentaires et les aliments diététiques peuvent avoir un impact sur les animaux, autre que sur le plan nutritionnel. Ainsi les aliments diététiques peuvent présenter une composition adaptée pour répondre à des besoins accrus ou modifiés lors de pathologies et les aliments complémentaires peuvent revendiquer des allégations portant sur « l'optimisation de l'alimentation et le maintien ou la protection de l'état physiologique » selon l'article 13 du règlement (CE) n°767/2009. Ils restent axés sur l'état physiologique de l'animal et peuvent œuvrer à son maintien. Mais dès lors qu'un état pathologique est observé, un médicament vétérinaire devrait être utilisé. Les aliments n'ont pas pour objectifs de prévenir ou guérir des pathologies. Les fournisseurs doivent veiller au bon usage des allégations utilisées au risque de relever de la réglementation du médicament vétérinaire (AFCA-CIAL, 2021).

- Biocides

Les produits biocides, quant à eux, sont définis dans l'article 3 du règlement (UE) n°528/2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation de produits biocides. Ils regroupent toute substance ou mélange de substances « destiné à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre » par une action chimique ou

biologique. Ces substances peuvent toutefois, en plus de leur action sur les organismes nuisibles, présenter des effets néfastes pour l'homme, les animaux ou l'environnement. Lors de leur mise sur le marché, des évaluations sont menées et aboutissent à une AMM (Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires, 2024).

Il existe plusieurs types de biocides dont certains sont utilisés dans le domaine vétérinaire et peuvent être directement en contact avec l'animal. Ces biocides appartiennent au type 3 – hygiène vétérinaire, pour les savons désinfectants ou encore les produits d'hygiène buccale ou corporelle ou ayant une fonction antimicrobienne et au type 19 – répulsifs et appâts regroupant les produits de lutte contre les nuisibles (dont les invertébrés comme les puces).

Les produits vétérinaires qui sont appliqués sur une peau présentant une plaie, un site chirurgical ou encore des muqueuses sont considérés comme des médicaments vétérinaires (Anses, 2016). De même, un produit biocide de type 19 ne peut pas revendiquer un effet létal sur les parasites sans être alors considéré dans le domaine du médicament.

Ainsi de manière similaire à l'alimentation, dès lors qu'il y a une allégation thérapeutique ou une utilisation sur un animal présentant un état pathologique, le produit répond à la définition de médicament vétérinaire et doit suivre la réglementation qui lui est associée. Des exemples d'allégations de produits frontières ont été listés par l'Anses-ANMV dans une note sur le statut juridique de ces produits (Anses, 2019).

2. Démarches réglementaires encadrant la mise sur le marché d'un médicament vétérinaire

Le dossier de demande d'AMM est le dossier nécessaire avant la mise sur le marché d'un médicament vétérinaire. Dans le cas des animaux producteurs de denrées, les substances actives utilisées doivent préalablement être autorisées pour un usage chez les animaux producteurs de denrées grâce à l'évaluation de leur statut LMR. Le dossier d'évaluation des LMR est alors un prérequis lors de l'élaboration d'un dossier AMM pour un médicament destiné aux animaux producteurs de denrées.

a. Procédures lors de la mise sur le marché d'un médicament vétérinaire

Afin de mettre sur le marché un médicament vétérinaire, l'industriel doit déposer un dossier d'AMM défini selon le règlement (UE) n°2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018. Il existe cinq procédures pour obtenir une autorisation de mise sur le marché :

- La procédure centralisée : autorisation de mise sur le marché (AMM) valable dans toute l'Union soumise à l'EMA ;
- La procédure nationale : AMM valable uniquement dans l'Etat membre visé par la demande du fabricant et soumise à l'agence compétente de cet Etat membre ;
- La procédure décentralisée : AMM valable uniquement dans les Etats membres pour lesquels le fabricant a fait la demande et soumise aux agences compétentes des Etats membres visés ;
- La procédure de reconnaissance mutuelle : élargissement d'une AMM nationale à des Etats membres listés dans la demande du fabricant ;

- La procédure de reconnaissance ultérieure : a lieu après une procédure décentralisée ou une procédure de reconnaissance mutuelle afin que le fabricant réalise une demande d'autorisation de mise sur le marché à un nouvel Etat membre.

Au sein de l'EMA, le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) se charge des avis concernant les dossiers d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que de la pharmacovigilance, pour les procédures centralisées.

b. Composition d'un dossier de demande d'autorisation sur le marché

Un dossier de demande d'AMM se divise en quatre parties :

- Partie 1: renseignements administratifs
- Partie 2: données pharmaceutiques relatives à la qualité du produit
- Partie 3 : données relatives à la pharmacologie et à la toxicité du produit rassemblant les essais d'innocuité et les études des résidus
- Partie 4 : données établissant l'activité pharmacologique et la tolérance du produit rassemblant les essais précliniques et cliniques

Les essais pouvant être réalisés dans les parties 2, 3 et 4 doivent se conformer aux exigences des lignes directrices de l'Europe, de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) et de la Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires (VICH). Dans le cas contraire, une justification sera apportée pour justifier les essais.

i. *Partie administrative*

La partie administrative du dossier de demande d'AMM constitue la partie non scientifique du dossier et regroupe un ensemble de données générales essentielles à la caractérisation de la demande.

Le demandeur se doit de fournir les renseignements administratifs relatifs au médicament vétérinaire faisant l'objet de cette demande (nom du médicament et nom de la (ou des) substance(s) active(s) ; dosage et forme pharmaceutique ; mode et voie d'administration ; description de la présentation finale comportant l'emballage, l'étiquetage et la notice) et relatifs au demandeur (nom et adresse du demandeur, des différents fabricants intervenant dans la fabrication du médicament, et de l'importateur si nécessaire). Une proposition de résumé des caractéristiques du produit (RCP) ainsi que les textes dédiés à l'étiquetage du conditionnement primaire, de l'emballage extérieur et la notice sont présentés dans cette partie.

Pour finir, le demandeur expose des résumés détaillés et critiques pour chaque essai composant les parties suivantes du dossier (qualité, pharmacologie et toxicité, efficacité préclinique et clinique).

ii. *Partie qualité*

La partie qualité du dossier de demande d'AMM comporte les sections suivantes:

- Description de la composition et du conditionnement : Elle présente la composition qualitative et quantitative du médicament, et décrit les conditionnements.
- Méthode de fabrication : Elle décrit la méthode de fabrication, les contrôles réalisés pendant le procédé et présente la validation du procédé permettant de garantir l'obtention d'une qualité constante du médicament d'un lot à l'autre.
- Contrôle des substances actives, des excipients et des différentes parties du conditionnement: Les essais de routine réalisés sur chaque lot de matière première sont décrits et validés pour assurer la conformité du lot par rapport à ce qui est décrit dans le dossier. Lorsque les substances actives et les excipients sont inscrits à la Pharmacopée européenne, un certificat de conformité à la pharmacopée (CEP) peut être obtenu et permet de remplacer la description des méthodes d'essais. Les contrôles proposés pour les matières premières doivent être suffisants pour assurer la qualité constante d'un lot à l'autre.
 - ➔ Pour les substances d'origine biologique, telles que celles présentes dans les médicaments à base de plantes, l'origine et le mode de production des matières premières doivent être documentés, incluant le mode de production, les procédés de transformation du végétal, et les contrôles assurant la qualité, la sécurité et la conformité des lots produits.
- Contrôle du produit intermédiaire (si adapté)
- Contrôle du médicament final : incluant un tableau listant les paramètres testés selon les caractéristiques de la forme pharmaceutique du produit. Ces contrôles permettent de libérer le lot de produit fini.

L'identification et le dosage de la (des) substance(s) active(s) sont réalisés. Dans le cas de médicament vétérinaire à base de plantes présentant un mélange complexe en substances actives ou des substances actives en faible quantité, il est toléré que le dosage de toutes les substances actives ne se fassent pas sur le produit fini mais que des contrôles aux étapes intermédiaires sur les dosages de ces substances soient réalisés. Dans le cas des plantes, une substance traceur peut également être utilisée pour assurer le contrôle qualité de la substance végétale présente dans le médicament.

L'identification et le dosage des conservateurs antimicrobiens et antioxydants ainsi que de tout excipient pouvant avoir un effet défavorable sur les fonctions organiques sont également obligatoires.

- Etudes de stabilité :
 - Une étude de stabilité est réalisée sur le(s) substance(s) active(s) et permet de fixer une période de retest et des précautions de stockage si nécessaire.

- Une étude de stabilité avant et après ouverture, si cela est approprié, est également réalisée sur le produit fini selon une méthodologie qui est décrite. Cette étude permet de définir une durée de conservation avant ouverture (et après ouverture) si nécessaire et d'établir des précautions de stockage si approprié. Des études de stabilité après reconstitution ou après dilution peuvent également être réalisées si approprié.

Ces éléments assurent que le médicament est conforme aux standards de qualité tout au long de sa production et de son utilisation.

iii. Partie innocuité et résidus

- Innocuité du médicament

La partie innocuité du dossier de demande AMM se base sur trois grands volets :

- La sécurité pour l'animal : le demandeur apporte des données afin d'évaluer la sécurité pour l'espèce cible en fonction de son âge et de l'état physiologique (gestation, lactation) ainsi que de la gravité de l'état pathologique ;
- La sécurité pour l'Homme : le demandeur apporte des données concernant l'évaluation de la sécurité des résidus dans les aliments d'origine animale ainsi que des éléments évaluant la sécurité de l'administrateur du médicament ;
- La sécurité pour l'environnement : le demandeur apporte des données évaluant la sécurité du médicament pour les écosystèmes terrestres et aquatiques ainsi que pour des espèces non cibles.

Dans cette partie, le demandeur partage alors les données de pharmacologie, regroupant pharmacodynamique et pharmacocinétique, et les données de toxicologie permettant d'assurer la sécurité de l'utilisateur, du consommateur ainsi que de l'environnement.

▪ Pharmacologie

La pharmacodynamique a pour but de fournir des informations quant au mécanisme d'action des substances actives afin d'offrir une meilleure compréhension des effets indésirables chez l'animal. La pharmacocinétique aborde le devenir de la substance active ainsi que de ses métabolites chez l'espèce cible qui seront utiles notamment pour l'approche toxicologique du médicament avec des informations sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) des molécules actives et de leurs métabolites.

- Toxicité

Les études de toxicité sont menées sur les substances actives ou sur le produit fini selon les essais souhaités. Les toxicités sont évaluées selon différents critères :

- Toxicité par administration unique
- Toxicité par administration répétée
- Tolérance chez l'animal de destination
- Toxicité au niveau de la reproduction et pour le développement
- Génotoxicité
- Cancérogénicité

Lorsque le médicament vétérinaire faisant l'objet de la demande d'AMM est utilisé par voie topique uniquement, et que l'absorption systémique est négligeable, une simplification des essais de toxicité est possible.

Ces différents essais se retrouvent également lors de l'élaboration d'un dossier LMR et seront développés dans cette partie.

- Développement d'une résistance

Le demandeur doit fournir des données concernant l'émergence de résistances pour les produits antibactériens et antiparasitaires. Cela pourra impacter l'utilisation clinique de ce médicament, présenté en partie 4 du dossier de demande d'AMM.

- Sécurité de l'utilisateur

Avec les informations issues des essais de toxicologie mises en regard avec l'exposition de l'utilisateur, lors d'une utilisation selon les recommandations ou lors de mésusages du médicament, le demandeur formule dans ce paragraphe des avertissements et mesures de sécurité pour l'utilisateur.

- Evaluation des risques pour l'environnement

L'évaluation des risques pour l'environnement d'un médicament passe par l'identification de ces risques par rapport à l'animal de destination, le mode d'administration et l'excrétion. L'impact sur l'environnement passe également par l'élimination du médicament et de ses déchets lors de son usage.

Après la mise en lumière des risques, le demandeur devra mettre en place des précautions d'emploi afin de limiter ces risques.

- Étude des résidus dans le cas d'un médicament destiné aux animaux producteurs de denrées

Le dernier point de la partie 3 du dossier de demande d'AMM permet d'établir les temps d'attente pour chaque espèce productrice de denrées ciblée par l'AMM et les denrées associées. Le temps d'attente est défini dans le règlement (UE) n°2019/6 comme « la période minimale entre la dernière administration d'un médicament vétérinaire à un animal et l'obtention de denrées alimentaires provenant de cet animal qui, dans des conditions normales d'utilisation, est nécessaire pour garantir que ces denrées alimentaires ne contiennent pas de résidus en quantités nocives pour la santé publique ».

Pour l'établissement d'un temps d'attente, il est, tout d'abord, nécessaire de vérifier le statut LMR de tous les constituants du médicament. Ce statut doit être conforme au règlement (CE) n°470/2009, c'est-à-dire que toutes les substances doivent être inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 ou appartenir à une des deux listes « *out of scope* » ou « substances biologiques » définies par le CVMP. Ensuite des études de déplétion sont menées pour les tissus, le lait et les œufs selon les espèces ciblées par l'AMM. Elles permettront de déterminer, en tenant compte des LMR, des temps d'attente et de limiter ainsi l'exposition du consommateur.

iv. *Partie efficacité*

Enfin, la dernière partie du dossier de demande d'AMM est relative à l'efficacité du médicament, elle regroupe des données des essais précliniques et cliniques.

Les essais précliniques ont pour objectif d'évaluer la pharmacodynamie, c'est-à-dire l'action des substances actives du médicament sur l'organisme, à l'aide de courbes dose-effet ou temps-effet par exemple. Les essais précliniques portent également sur la pharmacocinétique, c'est-à-dire le devenir des substances actives du médicament dans l'organisme, à l'aide des études d'ADME. Ces essais précliniques permettront l'élaboration du schéma posologique : dose, voie et site d'administration, fréquence et nombre d'administrations pour avoir l'efficacité du médicament.

Les essais cliniques ont pour objectif de corroborer l'efficacité du médicament vétérinaire administré avec le schéma posologique recommandé. Ils précisent les indications et contre-indications en fonction de l'espèce, de la race, de l'âge et du sexe notamment.

c. Possibilité d'allègement du dossier de demande d'AMM dans le cadre de l'usage vétérinaire bien établi

Le règlement (UE) n°2019/6 prévoit la possibilité de demandes spécifiques d'autorisation sur le marché pour les médicaments dont les substances actives ont un « usage bien établi ». Cet usage vétérinaire bien établi est qualifié dans l'article 13 bis de la directive 2004/28/EC du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 et repris dans le règlement (UE) n°2019/6. Il correspond à un médicament pour lequel il est possible de justifier d'au moins 10 ans d'utilisation en médecine vétérinaire avec une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

L'allègement du dossier d'un médicament vétérinaire à usage bien établi permettrait alors de fournir une bibliographie scientifique détaillée afin de couvrir les aspects de sécurité et d'efficacité des parties 3 et 4 du dossier de demande d'AMM, les parties administrative et qualité ne pouvant pas être allégées.

Pour cela, il doit démontrer :

- a) Le temps depuis lequel la substance active est utilisée ;
- b) Les aspects quantitatifs de l'usage de la substance active ;
- c) Le degré d'intérêt scientifique de l'usage de la substance active (reflété dans la littérature scientifique publiée) ;
- d) La cohérence des conclusions apportées par les évaluations scientifiques.

La durée minimale considérée dans ce cadre d'usage bien établi est de dix ans à partir de la première utilisation systématique et documentée de la substance en tant que médicament vétérinaire dans la Communauté. De plus, la bibliographie fournie doit être la plus complète et robuste possible. Elle doit couvrir tous les aspects des évaluations de sécurité et d'efficacité à l'aide d'études de pré-AMM, post-AMM ou encore d'études épidémiologiques.

Si des données sont manquantes, il est important de justifier le fait que cela n'empêche pas de garantir un niveau de sécurité et d'efficacité acceptable.

Cette qualification de médicament vétérinaire à usage bien établi peut être adaptée aux médicaments à base de plantes sous condition qu'ils répondent aux prérequis énoncés précédemment sur l'usage bien établi. Toutefois l'absence de robustesse des données scientifiques fournies dans le cadre des plantes est un frein majeur au développement de ces dossiers.

d. La place des médicaments traditionnels vétérinaires à base de plantes dans le règlement (UE) n°2019/6

Avant la mise en application du règlement (UE) n°2019/6, il existait une possibilité de dossier de demande d'AMM dit « allégé » inscrite dans l'article R.5141-20 du Code de la Santé Publique (CSP), modifié par le décret n° 2013-752 datant du 16 août 2013 et abrogé par le décret n°2023-1079 du 22 novembre 2023. Cela portait sur « un médicament d'usage traditionnel et dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales, [...], ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ». Cette possibilité d'AMM « allégée » n'a pas été inscrite dans le règlement (UE) n°2019/6.

Sur le même fonctionnement que le médicament d'usage bien établi présenté précédemment, cela permettait, lorsqu'un dossier de demande d'AMM était déposé selon la définition du dixième point de l'article R.5141-20 du CSP, de remplacer les résultats des essais non cliniques et cliniques par une littérature reconnue dans la tradition de la phytothérapie vétérinaire dans l'Union européenne. Pour cela il suffisait de démontrer un usage bien établi depuis au moins dix ans dans l'Union européenne ou dans un Etat appartenant à l'Espace économique européen ainsi que son innocuité.

Les modifications et allègements pouvant être réalisés sur les dossiers de demande d'AMM sont détaillés dans le rapport d'expertise collective de l'Anses, publié en janvier 2016, sur l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires à base de plantes (Anses, 2016). Malgré l'abrogation de l'article R.5141-20 du CSP, les conclusions du travail réalisé par l'Anses restent d'actualité pour les médicaments vétérinaires à base de plantes :

- La précision d'un temps d'attente est indispensable pour les médicaments destinés aux animaux producteurs de denrées et nécessite pour cela un statut LMR. Un nombre limité de statut LMR pour des substances végétales existe aujourd'hui et le système d'évaluation de LMR ne permet pas l'enregistrement dans le tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 d'un nombre important des plantes présentant un usage traditionnel ;
- L'identification de la plante doit être rigoureuse et prendre en compte les variations de compositions possibles ;
- L'essentiel des données portant sur les essais de toxicité, sauf pour la mutagénicité, peut provenir du statut d'usage traditionnel de la plante ;
- Les données pré-cliniques et cliniques peuvent être issues de la littérature scientifique.

Les médicaments vétérinaires à base de plantes suivent donc la réglementation en vigueur sans possibilités, à ce jour, d'aménagements de procédures. Cependant, afin de s'adapter à ces produits, l'article 157 a été intégré au règlement (UE) n°2019/6. Ce dernier établit une date butoir, le 29 janvier 2027, pour que la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport sur l'usage des médicaments traditionnels à base de plantes au sein de l'UE. Suite à cela, la Commission élaborera, au besoin, une proposition législative visant à instaurer un système simplifié d'enregistrement des médicaments vétérinaires traditionnels à base de plantes.

3. Démarches réglementaires encadrant l'établissement d'une LMR pour une substance active en vue d'un usage chez les animaux producteurs de denrées

Comme introduit dans les parties précédentes, un nombre limité de substances végétales sont inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010. C'est pourtant indispensable pour permettre, par la suite, leur utilisation chez les animaux producteurs de denrées, que ce soit en vue de l'obtention d'une AMM ou de l'usage de ces substances par le biais de la cascade de prescription. L'obtention de ce statut LMR est une étape limitante en ce qui concerne les plantes, s'expliquant par des exigences non adaptées aux substances végétales.

a. Composition d'un dossier LMR

Pour les médicaments vétérinaires destinés à un usage chez les animaux producteurs de denrées, c'est-à-dire tout animal élevé, détenu, abattu ou récolté dans le but de produire des aliments (règlement (CE) n°470/2009), il est nécessaire de s'assurer du statut LMR des différentes substances pharmacologiquement actives contenues dans ce médicament.

Ce dossier LMR est établi dans le but de définir les limites acceptables de résidus présents dans les denrées animales destinées à la consommation humaine à la suite d'un traitement. Le règlement (CE)

n°470/2009 établit les procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale. Les démarches se font de façon centralisée dans l'Union européenne, le dossier est donc déposé à l'EMA puis évalué par le CVMP.

La composition d'un dossier LMR est encadrée par le règlement d'exécution (UE) n°2017/12 et se présente en trois parties :

- 1- Renseignements administratifs
- 2- Données relatives à l'évaluation scientifique des risques
 - i. Partie concernant la sécurité
 - ii. Partie concernant les résidus
- 3- Considérations relatives à la gestion des risques

L'évaluation et la gestion du dossier LMR sont réalisées selon le règlement (UE) n°2018/782 de la Commission du 29 mai 2018 établissant les principes méthodologiques relatifs aux parties relatives à l'évaluation scientifique et à la gestion des risques visés dans le règlement (CE) n°470/2009. Les études du dossier LMR sont réalisées selon les exigences de lignes directrices de l'OCDE et de la VICH (Annexe 1).

A l'issue de l'évaluation de ce dossier, selon les données fournies sur les résidus et le niveau d'exposition du consommateur estimé, deux statuts sont possibles lors d'une demande d'inscription au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010: un statut avec LMR chiffrée ou un statut « aucune LMR requise ». Ce deuxième statut « Aucune LMR requise » pourra simplifier le contenu du dossier LMR en réduisant les données à fournir selon l'argument motivant le statut.

i. Renseignements administratifs

Les données administratives à fournir par le demandeur sont relatives à la substance qu'il souhaite faire évaluer ainsi qu'aux coordonnées de l'industriel. Il doit, de plus, fournir un résumé de l'évaluation proposée dans le dossier précisant le nom de la substance ainsi que son usage (substance active, excipient, agent conservateur, etc.) et le mode d'utilisation prévu (espèces cibles, indications et posologies). Le résumé des résultats doit faire apparaître la dose sans effet observable (DSE), le facteur d'incertitude proposé, la dose journalière admissible (DJA) et enfin le résidu marqueur ainsi que les LMR proposées.

ii. Données relatives à l'évaluation scientifique des risques

- Partie concernant la sécurité

La partie concernant la sécurité de la substance est relatif aux données d'innocuité de la substance par voie orale. Il s'agit des essais réalisés sur animaux de laboratoire lors d'une administration par voie orale car elle correspond au mode d'exposition du consommateur lors de la consommation de denrées d'origine animale. Dans cette partie, toutes les données possibles (pharmacologie, microbiologie et

toxicologie) sont fournies. Ces études permettent de caractériser les effets de cette substance chez des animaux de laboratoire de façon à pouvoir extrapoler ce qui se passerait chez l'Homme en cas d'ingestion de denrées d'origine animale et ainsi définir une dose journalière admissible (DJA) chez l'Homme.

Cette partie peut inclure une discussion de la littérature pertinente en lien avec la substance, se basant sur des rapports d'autorités compétentes telles que l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) ou encore le Comité mixte d'experts des additifs alimentaires (JECFA) de l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Ces données de littérature sont toutefois prises en compte par le CVMP uniquement si elles permettent une analyse complète des données de sécurité.

L'organisation de la partie concernant la sécurité de la substance suit le plan suivant :

- Identification précise de la substance faisant l'objet de la demande

L'identification de la substance est rigoureuse et comporte ses différentes dénominations comme la Dénomination Commune Internationale (DCI) et la dénomination de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (UICPA) ainsi que son numéro associé dans le Chemical Abstracts Service (CAS). L'identification passe également par une description de la substance : formule structurale et moléculaire, poids moléculaire, degré et composition des impuretés et propriétés physiques. La classification thérapeutique, pharmacologique et chimique de la substance doit être détaillée dans cette partie.

Ces informations ne sont pas adaptées aux drogues végétales ; en effet ces dernières sont composées d'un mélange de substances alors que les dénominations et classifications citées précédemment ne sont possibles que pour des substances isolées.

- Pharmacologie

La pharmacologie comprend la pharmacodynamique et la pharmacocinétique :

- Les études pharmacodynamiques doivent permettre de caractériser les mécanismes d'action avec les relations dose-réponse de la substance en lien avec sa classification pharmacologique ainsi que de fournir des informations sur les mécanismes pouvant être à l'origine d'effet toxique. Ces données sont utiles pour définir une DJA pharmacologique correspondant à la dose sans effet pharmacologique observé.
- Les études pharmacocinétiques doivent fournir les informations concernant l'ADME de la substance et permettent de détailler les métabolites associés à la substance dans les espèces de laboratoire.

Les données de pharmacologie sont difficiles à documenter pour les drogues végétales car elles doivent être fournies pour les nombreuses substances la composant. Ainsi chaque substance génère ses propres métabolites, entraînant de nombreux marqueurs potentiels à étudier chez les espèces de laboratoire afin d'assurer la sécurité du consommateur.

- Toxicologie

Les essais de toxicité sont menés sur les substances actives et/ou les métabolites présents en quantité significative. Les toxicités sont évaluées selon différents critères :

- Toxicité par administration unique : essais investiguant la toxicité aiguë de la substance, donnant des renseignements sur la dose létale médiane (DL50), dose entraînant la mort de 50 % des animaux d'un lot, selon les différentes voies d'administration ;
- Toxicité par administrations répétées : essais investiguant les altérations physiologiques ou pathologiques à la suite d'administrations répétées des substances actives en fonction de la posologie. Cela donne un renseignement sur la dose sans effet nocif (DSE) et aide à l'identification des organes cibles nécessaires pour les LMR ;
- Tolérance chez l'animal de destination : ces essais ne sont pas nécessaires pour l'évaluation de la sécurité du consommateur mais si des données sont décrites dans la littérature scientifique, elles peuvent être incluses dans le dossier ;
- Toxicité au niveau de la reproduction et pour le développement : essais investiguant les effets néfastes possibles sur la fonction reproductrice mâle et femelle ainsi que les effets néfastes pour la descendance, notamment pour permettre d'évaluer la sécurité du consommateur lors de souhait de conception, lors d'une gestation ou encore d'une lactation et afin de garantir le développement normal de leur progéniture ;
- Génotoxicité : essais portant sur le potentiel des substances actives, ou métabolites si nécessaire, à modifier le matériel génétique d'une cellule et à ce que cette altération du matériel génétique se transmette d'une cellule mère à une cellule fille ;
- Cancérogénicité : essais réalisés lors de suspicions suite aux essais de génotoxicité ou des essais à doses répétées, afin d'évaluer sur une plus longue période le potentiel oncogène.

Ces essais permettent d'établir la DJA toxicologique à partir des DSE toxicologiques définies.

- Immunotoxicité, neurotoxicité

Lors de suspicion d'effets immunotoxiques ou neurotoxiques au cours des essais par administrations répétées ou d'autres essais toxicologiques, des essais supplémentaires sont nécessaires.

- Propriétés microbiologiques des résidus

Pour les substances actives présentant une action antimicrobienne, des essais supplémentaires doivent être menés afin de garantir une dose pour laquelle il n'y a pas d'effet antimicrobien sur la flore intestinale humaine. Cela permet d'établir la DJA microbiologique.

- Observations chez l'Homme

Dans ce paragraphe du dossier LMR, les données de la littérature scientifique disponibles concernant les effets observés sur la santé de l'Homme lors de l'exposition à la substance étudiée doivent être fournies. Cela peut être lors d'une exposition intentionnelle (substance active existant dans la médecine humaine) ou non.

- Détermination d'une Dose Journalière Admissible (DJA)

Pour l'obtention de la DJA pharmacologique, toxicologique ou microbiologique, un facteur d'incertitude est appliqué par rapport à une DSE proposée lors de la revue des propriétés de la substance. Le choix du facteur d'incertitude dépend des essais réalisés ainsi que de leurs résultats. L'hypothèse de base étant que l'homme peut être dix fois plus sensible que l'espèce animale utilisée lors des essais et qu'il y a également une variabilité entre les animaux. Ainsi un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité inter-espèce et 10 pour la variabilité intra-espèce) est habituellement utilisé. Un facteur supplémentaire peut également être appliqué selon la qualité des études utilisées pour obtenir la DJA. Lorsque la substance présente des effets nocifs de type tératogène ou encore cancérigène mais sans génotoxicité associée, un facteur d'incertitude pouvant aller jusqu'à 1 000 est alors envisagé. Enfin lorsque des DJA sont définies sur la base de données observées chez l'Homme, un facteur d'incertitude de 10 est utilisé, prenant seulement en compte la variabilité interindividuelle uniquement.

A l'issue de cette partie, une DJA globale en $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ou $\mu\text{g}/\text{personne}$ pour un adulte de 60 kg) est proposée à partir de la plus petite DJA calculée à l'issue des essais pharmacologiques, toxicologiques ou microbiologiques (Figure 2).

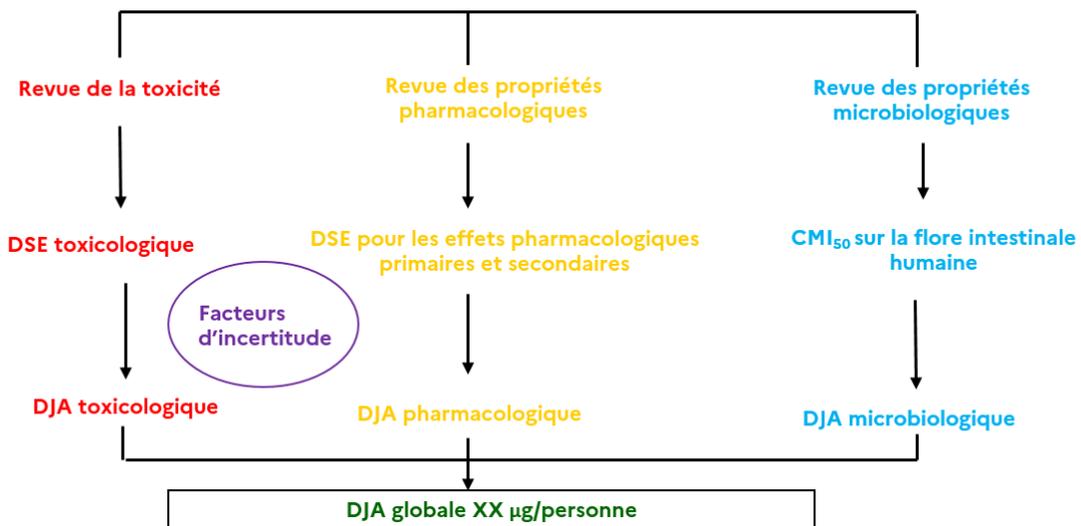


Figure 2- Evaluation de l'innocuité de la substance par voie orale (Jacques and Anses, 2023)

Certains scénarios ne sont pas adaptés à l'établissement d'une DJA:

- Pour une substance entrant dans l'alimentation humaine et pour laquelle des niveaux d'apports recommandés ont été établis, ces niveaux remplacent la DJA (exemple : minéraux, vitamines, oligo-éléments...)
- Pour une substance entrant dans l'alimentation humaine ou dans l'environnement de l'Homme mais qui ne possède pas de niveau d'apport recommandé, si l'impact de l'utilisation de la substance dans des médicaments vétérinaires peut être considéré comme négligeable alors l'établissement d'une DJA n'est pas nécessaire. Une estimation de cette exposition pour le consommateur doit être réalisée. Cette approche alternative à l'établissement de DJA peut être adaptée aux médicaments à base de plantes.
- Pour une substance active similaire à une substance endogène chez l'Homme (les hormones par exemple) et pour laquelle l'impact de l'exposition à cette substance active *via* le médicament vétérinaire est négligeable par rapport aux niveaux endogènes, une DJA n'est pas établie.
- Pour une substance avec une biodisponibilité nulle, par exemple lors de substances non absorbées par voie orale, l'exposition systémique est négligeable. Une DJA n'est pas établie mais une évaluation des effets locaux doit être envisagée.

- Partie concernant les résidus

La partie sur les résidus est basée au départ sur l'étude de la pharmacocinétique (ADME) de la substance chez l'espèce cible. En effet, contrairement à la partie précédente qui base ses essais chez les animaux de laboratoire, la partie sur les résidus cherche à connaître le devenir de la substance chez l'animal traité. Selon la réalisation des études chez l'animal cible, des limitations d'usage pourront être ajoutées à la conclusion du dossier LMR, par exemple pour la voie d'administration autorisée chez l'animal traité.

Les données relatives aux résidus sont présentées sous forme d'une étude de déplétion des résidus après administration du futur médicament chez l'espèce productrice de denrées ciblée. Ces études fournissent des données quantitatives sur le devenir de la substance ainsi que des métabolites principaux dans les denrées animales. Cela peut se faire à l'aide de la radioactivité, les essais permettant alors de suivre au cours du temps le devenir de la substance préalablement marquée et de ses métabolites depuis l'administration jusqu'à leur excrétion et proposer un résidu marqueur.

Un résidu marqueur est défini comme « un résidu dont la concentration est dans un rapport connu avec la concentration des résidus totaux dans une denrée animale » d'après le règlement (UE) n°2018/782.

Une méthode analytique physicochimique est mise au point pour le dosage du résidu marqueur dans les denrées. Cette méthode doit être validée. Menée en accord avec la ligne directrice VICH GL49 (EMA, 2015), cette validation se base sur une répétition du dosage du résidu marqueur en concentrations connues correspondant à la gamme $[0.5*LMR ; 1*LMR ; 2*LMR]$, plusieurs fois par jour et pendant plusieurs jours afin de vérifier la précision et l'exactitude du dosage du résidu marqueur. La ligne directrice indique un pourcentage de variabilité acceptable. La stabilité du résidu marqueur doit également être testée car les dosages sont souvent réalisés après congélation de la denrée.

iii. *Considérations relatives à la gestion des risques*

Enfin la partie relative à la gestion des risques utilise les données de sécurité et de résidus obtenues dans la partie précédente afin de les intégrer dans un contexte plus large en prenant en compte l'exposition globale du consommateur à cette substance. Elle permet de prendre en compte la santé publique en intégrant une analyse du risque en fonction des différents usages de la substance et des temps d'attente qui pourraient lui être associés.

Elle propose l'élaboration de LMR numériques lorsque cela est approprié. Les LMR se définissent pour différentes denrées selon les espèces cibles. L'hypothèse d'un « panier alimentaire standard de denrées animales » est appliquée (Tableau 1). Elle permet ainsi d'étudier le scénario le plus défavorable possible afin de garantir au maximum la sécurité du consommateur.

Tableau 1 – Panier alimentaire standard selon les denrées animales (Jacques and Anses, 2023)

Viandes et abats	Mammifères	Muscle 300 g Foie 100 g Rein 50 g Graisse (et peau pour les porcs) 50 g
	Volailles	Muscle 300 g Foie 100 g Rein 10 g Graisse et peau 90 g
Poissons (Muscle et peau)		300 g
Lait		1,5 kg
Œuf		100 g
Miel		20 g

Ainsi à partir de l'étude de déplétion des résidus et des quantités indiquées dans le panier alimentaire standard, la quantité totale de résidus ingérable par l'homme est définie tout au long de la déplétion des résidus. Il est alors recherché que cette quantité en résidus totaux soit inférieure à la DJA définie. Les concentrations correspondantes en résidu marqueur serviront à l'établissement des LMR ; c'est l'approche de l'Apport Journalier Maximum Théorique (AJMT).

A ce stade, il est également possible de proposer une classification « aucune LMR requise » pour la substance. Cela peut se faire lorsque l'exposition du consommateur reste en permanence sous les seuils de DJA. Il y a différents cadres où ce scénario est observable :

- Une substance d'origine endogène pour laquelle l'ingestion des denrées animales a un impact négligeable sur l'exposition du consommateur
- Une substance constituant habituellement l'alimentation humaine ou animale
- Une substance avec une activité pharmacologique sans impact pertinent sur l'homme
- Une substance avec une très faible toxicité démontrée
- Une substance présentant une absorption négligeable chez l'homme
- Une substance qui est rapidement et entièrement excrétée
- Une substance ne présentant pas de résidus dans les denrées animales pertinentes selon l'espèce cible.

La disponibilité de traitement semblable, le devenir de la denrée animale dans les transformations industrielles d'aliments comme pour les produits fromagers avec des substances présentant des propriétés microbiologiques, la probabilité d'un mauvais usage ou encore une quantité de résidus au site d'injection supérieure à l'évaluation sont également des éléments à prendre en compte lors de l'établissement d'une LMR. Les usages de la substance sous d'autres classes de produits (biocide, pesticide, complément alimentaire) sont également pris en compte car cela peut impacter l'exposition du consommateur.

A l'issue de l'évaluation du dossier, le CVMP propose selon les informations fournies :

- Une inscription au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 regroupant les substances autorisées chez les animaux producteurs de denrées sous deux statuts possibles :
 - Statut avec une LMR chiffrée ± limitation d'usage
 - Statut avec aucune LMR requise ± limitation d'usage
- Une inscription au tableau 2 du règlement (UE) n°37/2010 regroupant les substances interdites chez les animaux producteurs de denrées car aucune LMR ne peut être fixée.
- Une inscription sur la liste, définie par le CVMP, des substances biologiques n'ayant pas besoin d'une évaluation LMR selon le règlement n°2018/782.
- Une inscription sur la liste « out of scope » définie par le CVMP correspondant aux substances pharmacologiquement inactives

b. [Inadaptabilité des dossiers LMR aux substances végétales limitant leurs possibilités d'usage dans un médicament vétérinaire à base de plantes destiné aux animaux producteurs de denrées](#)

Pour les animaux producteurs de denrées, le nombre de plantes autorisées réglementairement par un statut LMR pour un usage en phytothérapie est limité. Cela se répercute sur la pratique de la phytothérapie vétérinaire à destination des animaux producteurs de denrées. En effet, la restriction des substances autorisées pour l'usage chez des animaux producteurs de denrées (125 substances végétales sont autorisées dans le tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 et la liste « out of scope » du CVMP contient 19 substances végétales), limite fortement le développement en pratique vétérinaire rurale.

La complexité de l'élaboration d'un dossier LMR, du fait des données à fournir par substance, ne facilite pas l'inscription de nouvelles plantes au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010. En effet, l'activité pharmacologique d'une drogue végétale est associée à une notion de « totum » ou de synergie entre une association complexe de substances actives. Cette multitude de substances actives au sein de la drogue végétale est difficile à gérer lors de l'élaboration du dossier LMR. C'est là un point majeur de l'inadaptabilité des exigences réglementaires autour de l'usage de la phytothérapie chez les animaux producteurs de denrées.

Les dossiers LMR demandent une identification exacte de chaque substance active. Or, une drogue végétale est un ensemble complexe de constituants, dont les proportions sont parfois variables et qui peut présenter des composants non connus. Ainsi dès la partie « Identification précise de la substance faisant l'objet de la demande », des difficultés apparaissent. Ensuite les parties innocuité et résidus,

indispensables dans l'élaboration du dossier LMR, nécessitent une approche substance par substance, ce qui est difficilement réalisable pour une drogue végétale.

De plus, le marché de la phytothérapie étant déjà occupé par les fournisseurs de produits à base de plantes, les industriels ont peu d'intérêt à investir dans la mise sur le marché de médicaments vétérinaires à base de plantes. En effet, le coût des dossiers de demande d'AMM se chiffre souvent autour de plusieurs millions d'euros (SIMV, 2024) auquel s'ajoute le coût d'un dossier LMR lors du développement d'un médicament vétérinaire à base de plantes à destination des animaux producteurs de denrées. Ainsi l'investissement initial à fournir est trop élevé pour un retour sur investissement qui n'est pas garanti car le marché est déjà pris et parce que l'industriel ne pourra pas déposer de brevet sur la substance végétale qui appartient au domaine public. Leur produit pourrait alors facilement être repris par des concurrents afin de formuler des produits génériques limitant le retour sur investissement d'un lancement de médicament à base de plantes (Latreche, 2021b).

4. Présentation de la proposition de l'Anses pour une méthodologie simplifiée lors d'un dépôt de dossier LMR pour une substance végétale

a. Contexte du dossier : l'auto-saisine « 2020-SA-0083 »

L'auto-saisine « 2020-SA-0083 » s'inscrit dans la continuité d'une démarche débutée il y a plusieurs années par l'Agence nationale du médicament vétérinaire (Anses-ANMV) avec le rapport « État des lieux des alternatives aux antibiotiques en vue de diminuer leur usage en élevage » portant sur une saisine de 2013 en lien avec le premier plan EcoAntibio. Ce rapport a mis en avant l'existence d'un nombre important d'options dont des substances végétales qui peuvent être utilisées en alternatives aux antibiotiques (Anses, 2018). Par la suite, l'approche réglementaire autour des médicaments à base de plantes a été initiée avec le rapport « Evaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments à base de plantes » (Anses, 2016). Ce second rapport porte sur un allègement des dossiers d'AMM pour les médicaments à base de plantes et dans lequel la conclusion faisait remonter un point de blocage majeur des dossiers de demande d'AMM : le nombre limité de substances végétales possédant un statut LMR ne facilitant pas la mise en place des dossiers d'AMM allégés. Afin de lever ce blocage, il serait nécessaire d'inscrire rapidement un nombre élevé de substances végétales au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010, ce que ne permet pas la réglementation actuelle.

Suite à l'observation d'un contexte réglementaire non adapté à l'établissement de LMR pour les substances végétales, l'Anses s'est donc saisi du sujet par le biais de l'auto-saisine « 2020-SA-0083 ». Ce travail a eu pour objectif de proposer une méthodologie simplifiée et adaptée aux substances végétales afin d'obtenir un statut LMR. Le statut LMR visé lors de l'élaboration de dossier LMR de substances végétales à l'aide de la méthodologie de l'Anses est un statut « Aucune LMR requise ». Ce statut permet l'utilisation des substances végétales chez les animaux producteurs de denrées ; toutefois « Aucune LMR requise » n'est pas synonyme de temps d'attente de zéro jour. L'utilisation de la substance végétale, si hors AMM, reste toujours réglementée par la cascade de prescription et nécessite l'application de temps d'attente réglementaires. Pour voir plus loin, ce statut « Aucune LMR requise » aurait comme objectif de faciliter la définition de temps d'attente plus courts pour les médicaments de phytothérapie si un système d'enregistrement simplifié venait à être mis en place comme évoqué dans l'article 157 du règlement (UE) n°2019/6. Ces temps d'attente plus courts permettraient enfin au vétérinaire de prescrire de la phytothérapie en accord avec les demandes des éleveurs et en conformité avec la réglementation.

b. Présentation de l'arbre décisionnel : une méthode d'évaluation du risque consommateur adaptée aux médicaments vétérinaires à base de plantes afin d'obtenir un statut LMR

La méthodologie proposée par l'Anses se base sur une recherche de données dans la littérature scientifique existante sur les substances végétales ainsi que sur les statuts déjà existants dans d'autres réglementations. Cette littérature scientifique est extraite de nombreuses bases de données nationales telles que l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), la pharmacopée française ou l'Anses, des bases de données européennes telles que l'EMA, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) ou encore la pharmacopée européenne, ainsi que des bases de données internationales telles que le JECFA, le comité mixte FAO/WHO sur les résidus de pesticides (JMPR) ou encore l'OMS. Les données et conclusions issues de ces publications permettraient alors d'éviter de refaire les études exigées par le règlement (UE) n°2018/782 encadrant les parties d'évaluation et de gestion du risque dans un dossier LMR.

Dans cette méthodologie, le terme « préparation à base de plantes » qui définit habituellement des produits obtenus après traitement d'une plante, est utilisé par simplification pour regrouper les plantes, préparations à base de plantes ainsi que les huiles essentielles.

Pour qu'une préparation à base de plantes soit éligible à l'application de cette méthodologie simplifiée, elle doit correspondre à la définition d'un usage traditionnel tel qu'énoncé dans la directive 2004/24/CE. Ainsi la préparation à base de plantes doit remplir ces critères :

- Les dosages et les posologies sont spécifiés dans le cadre de l'utilisation de la préparation à base de plantes ;
- La préparation à base de plantes est prévue pour une administration par voie orale ;
- La littérature permet d'établir un usage de la préparation à base de plantes d'au moins 30 ans ;
- La littérature scientifique apporte des données concernant l'innocuité de la préparation à base de plantes.

Cette directive a permis la mise en place d'une procédure d'enregistrement simplifiée pour les médicaments à base de plantes utilisés en médecine humaine et sera utilisée afin d'aider à la mise en place d'une méthodologie adaptée au médicament vétérinaire à base de plantes.

Premièrement, il est nécessaire, lors de l'élaboration d'un dossier LMR pour une préparation à base de plantes, de vérifier que cette dernière n'apparaît pas dans le tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010. Son inscription dans ce tableau indiquerait un statut LMR déjà existant. Son usage serait alors autorisé dans le cadre de la cascade de prescription. Si cette dernière n'apparaît pas dans le tableau 1 ou qu'elle présente des restrictions d'usage telles que l'application en voie topique uniquement ou encore l'usage exclusif en homéopathie, l'évaluation de la préparation à base de plantes doit être poursuivie.

Deuxièmement, il est nécessaire de vérifier si la préparation à base de plantes fait partie des « nutriments essentiels ou des constituants normaux de l'alimentation humaine ou animale » sans aucune restriction. Ceci est l'une des motivations possibles à la définition du statut « aucune LMR requise » lors de l'élaboration d'un dossier LMR et permettrait donc un usage en phytothérapie

vétérinaire. Pour l'usage en alimentation humaine, il est possible de se référer à la liste décrite en annexe 1 du règlement (CE) n°396/2005. En revanche, aucune liste prédéfinie regroupant les préparations à base de plantes présentes dans l'alimentation animale usuelle n'existe. L'Anses propose donc de se référer à la présence des plantes à l'état naturel dans les pâtures ou encore à l'usage de la préparation à base de plantes rapportée en alimentation animale en additifs par exemple.

Dans le même principe que le point précédent, une préparation à base de plantes autorisée en tant qu'additif alimentaire selon le règlement (CE) n°1831/2003 ou en tant que substance aromatisante selon le règlement d'exécution (UE) n°872/2012 dans l'alimentation humaine ou animale sans restriction d'usage permet de confirmer son innocuité par rapport au consommateur et donc d'autoriser son usage en médecine vétérinaire. Pour les substances aromatisantes, il est important de vérifier qu'il n'y a pas de préoccupation génotoxique. Sinon le dossier nécessitera des données supplémentaires afin de pouvoir lever ou non le risque génotoxique.

Lorsqu'il existe des restrictions d'usage annoncées dans la littérature scientifique, il est alors nécessaire de vérifier que cela reste compatible avec l'utilisation de la préparation à base de plantes en médecine vétérinaire notamment par rapport aux voies d'administration, à la DJA ou encore aux teneurs maximales possibles dans les aliments. Dans le cas contraire, l'évaluation de la préparation à base de plantes se poursuit.

Dans cette première partie de l'évaluation de la préparation à base de plantes, les données disponibles pour l'usage dans les aliments complémentaires chez l'Homme ne sont pas prises en compte car elles ne disposent pas d'une évaluation complète du risque pour le consommateur lors de leur autorisation. De même, l'usage en médecine humaine ne pourra pas servir de justification dans la première partie de l'évaluation car cela se base sur une exposition ponctuelle et considère une balance bénéfice/risque positive pour le consommateur.

A l'issue de cette première partie, les préparations à base de plantes non préoccupantes, sans aucune restriction, sont donc autorisées pour un usage en médecine vétérinaire. En effet, les étapes précédentes ont bien permis de s'assurer que le produit offrait une sécurité suffisante pour le consommateur, la présence de la substance végétale comme médicament vétérinaire n'augmentant pas l'exposition déjà observée chez l'Homme ou l'animal. Lorsque cela n'est pas le cas, l'évaluation des préparations à base de plantes potentiellement préoccupantes se poursuit substance par substance

L'évaluation présente alors deux possibilités distinctes :

- Des valeurs toxicologiques de référence (VTR) sont connues,
- Aucune VTR pour la préparation à base de plantes ou ses substances préoccupantes n'est connue.

- Evaluation globale lors d'existence de VTR

Cette approche s'applique lorsque des VTR sont disponibles pour la préparation à base de plantes ou pour toutes les substances préoccupantes connues dans cette plante, c'est-à-dire toutes les substances présentant une préoccupation toxicologique majeure, notamment en termes de génotoxicité. Ces composants doivent alors être identifiés et quantifiés. Pour ce qui concerne des VTR, les posologies de médicaments humains ou encore les données de pharmacovigilance et de nutrivigilance peuvent être pris en compte.

L'évaluation sera alors réalisée selon un scénario le plus défavorable possible, simulant la plus forte exposition du consommateur envisageable. La quantité de substances ingérées par le consommateur est ainsi déterminée selon la posologie utilisée chez l'animal sur lequel sera appliquée l'hypothèse d'une biodisponibilité totale. Selon les données de consommation des denrées animales du panier alimentaire standard (décrit en partie I.2.b.iii), l'exposition maximale théorique du consommateur peut être évaluée. Si l'exposition déterminée pour le consommateur est inférieure aux VTR, la préparation à base de plantes peut être utilisée en médecine vétérinaire selon les conditions de l'usage traditionnel.

Si l'exposition du consommateur est supérieure à la VTR la plus faible ou que la préparation à base de plantes présente un risque de génotoxicité, une évaluation plus complète au cas par cas doit être réalisée.

- Evaluation sans données de VTR connues

Lorsqu'aucune VTR n'est disponible dans la littérature scientifique pour la préparation à base de plantes ou pour toutes ses substances préoccupantes, une approche substance par substance est réalisée. L'élaboration du dossier se rapproche alors du dossier LMR comme défini par le règlement d'exécution (UE) n°2017/12.

Premièrement, des données ADME sont recherchées substance par substance. Avec ces données, plusieurs scénarios sont possibles afin d'autoriser l'usage vétérinaire de la préparation à base de plantes :

- Si l'absorption de la substance chez l'animal par la voie d'administration revendiquée est négligeable, l'exposition du consommateur est donc négligeable et la préparation contenant cette substance est autorisée en usage vétérinaire selon la voie d'administration décrite,
- Si l'absorption de la substance par voie orale chez l'Homme est négligeable et qu'il n'y a aucun effet nocif local sur le système digestif connu, alors la préparation contenant cette substance est autorisée en usage vétérinaire,
- Si la substance n'entraîne pas de résidus dans les denrées animales lors de la métabolisation par l'animal, alors la préparation contenant cette substance est autorisée en usage vétérinaire,
- Si la substance est rapidement et complètement excrétée par l'animal, alors la préparation contenant cette substance est autorisée en usage vétérinaire.

Ces scénarios reprennent les conditions énoncées lors de l'élaboration d'un dossier LMR dans le but d'obtenir un statut « aucune LMR requise ».

Si ces conditions ne sont pas remplies, la connaissance du profil toxicologique de la substance voire de ses métabolites doit alors être mieux documentée. Lorsqu'un risque de toxicité est observé ou alors ne peut pas être écarté, l'utilisation de la préparation à base de plantes n'est pas possible sans une évaluation plus complète réalisée au cas par cas.

Lorsque les données toxicologiques sont suffisantes et permettent de définir une VTR pour la substance, notamment la DJA, l'exposition du consommateur est alors vérifiée. Si l'exposition du consommateur est inférieure aux VTR alors la préparation à base de plantes contenant cette substance peut être utilisée en médecine vétérinaire selon les conditions de l'usage traditionnel. Cette évaluation est réalisée sur toutes les substances préoccupantes de la préparation à base de plantes.

Lorsque les critères pour autoriser la préparation à base de plantes tout au long de cette méthodologie simplifiée ne sont pas validés, l'approche LMR doit alors être suivie avec l'élaboration d'un dossier de demande de statut LMR selon le règlement (UE) n°2018/782.

Cette succession d'étapes introduisant de nombreux critères lors de l'élaboration de dossier LMR en suivant la méthodologie adaptée aux plantes établie par l'Anses-ANMV conduit à l'établissement d'un arbre décisionnel (Figure 3 et 4).

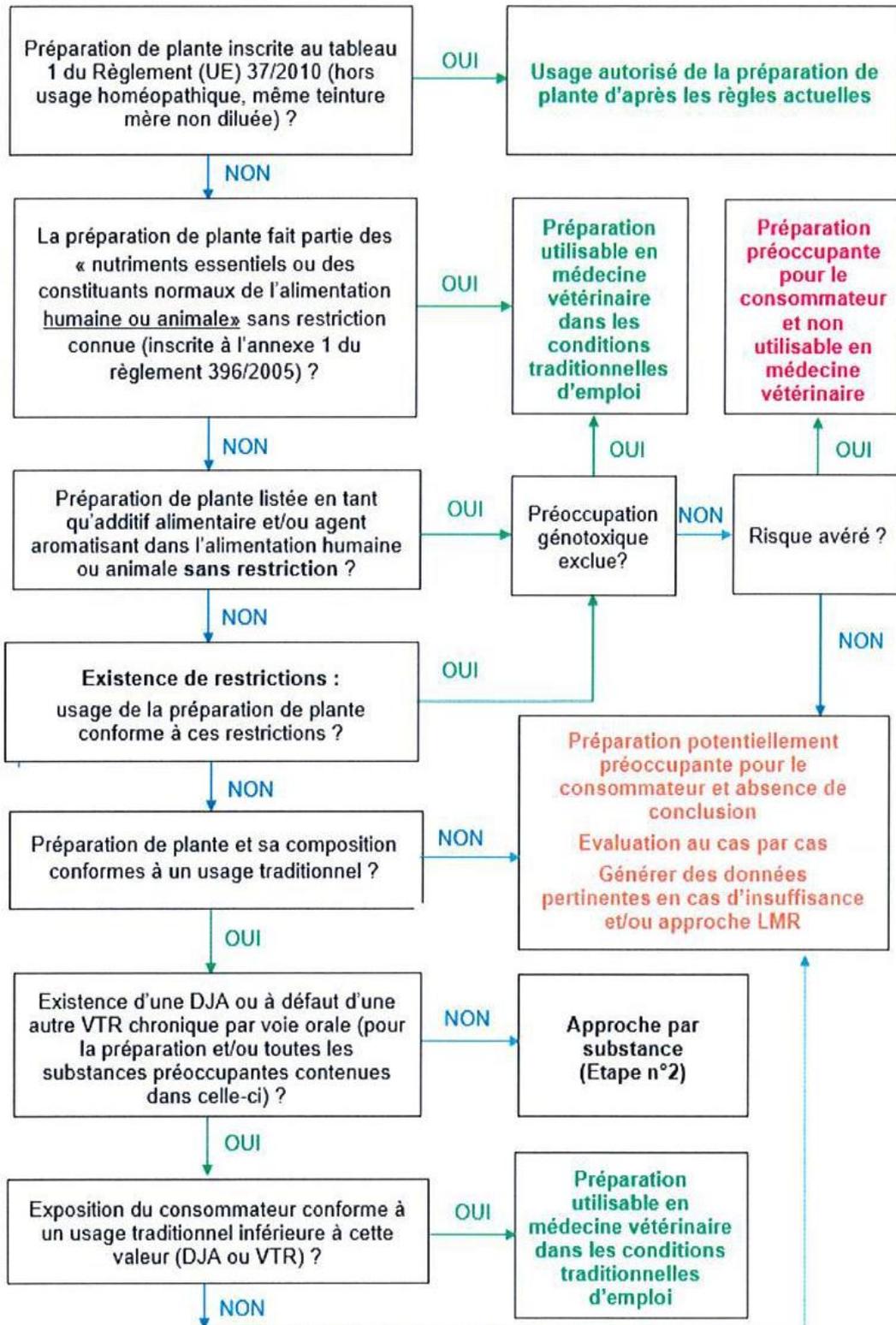


Figure 3 – Arbre décisionnel regroupant l'évaluation globale (étape 1) (Anses 2022)

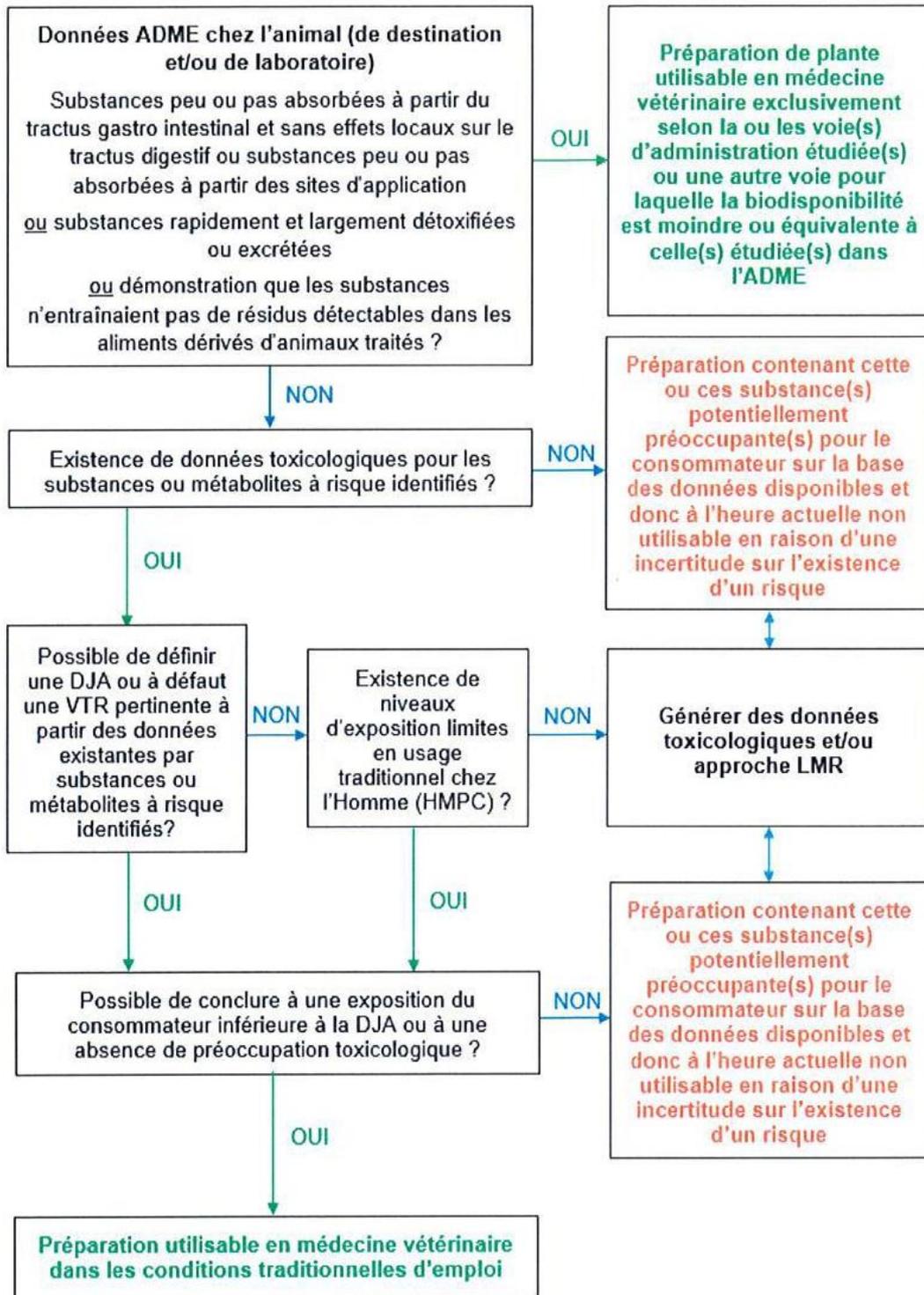


Figure 4 – Arbre décisionnel regroupant l'évaluation substance par substance (étape 2) (Anses 2022)

II- Rédaction d'un dossier LMR en accord avec la méthodologie simplifiée proposée par l'Anses

1. Motivation du choix de la préparation à base de plantes

a. Pré-screening des plantes utilisées en phytothérapie en France

L'Anses travaille, dans le cadre de l'auto-saisine 2020-SA-0083, à une méthodologie adaptée aux plantes pour l'élaboration d'un dossier LMR pour permettre une entrée dans le tableau 1 du règlement (UE) 37/2010 à un plus grand nombre de plantes. Cette inscription dans le tableau 1 permet l'usage des substances végétales dans la pratique de la phytothérapie vétérinaire chez les animaux producteurs de denrées, notamment, à l'aide de la cascade de prescription.

Dans un premier temps, une sélection de plantes utilisées en phytothérapie a été réalisée par l'Anses. Pour cela, des auditions de vétérinaires et de conseillers techniques utilisant la phytothérapie en élevage ont été menées afin d'identifier les plantes les plus utilisées traditionnellement.

Avec cette liste de plantes, une étude préliminaire a été réalisée dans le cadre de l'auto-saisine sur l'« Etat des connaissances sur les huiles essentielles et les plantes d'intérêt pour la phytothérapie et l'aromathérapie chez les animaux producteurs de denrées alimentaires et proposition d'une méthodologie d'évaluation des risques pour la santé humaine » (Anses, 2022). Cette étude préliminaire regroupe, pour chacune des plantes de la liste, les données contenues dans les avis et rapports émis par des autorités compétentes ainsi que dans la littérature scientifique sur :

- Les données générales concernant la plante ;
- Son statut dans les différentes réglementations relatives aux LMR, aux médicaments à usage humain, aux compléments alimentaires, aux nouveaux aliments, aux additifs en alimentation animale et aux substances aromatisantes ;
- Les avis des agences européennes comme le HMPC, le comité pour les médicaments à base de plantes de l'EMA, ou l'EFSA ;
- La composition de la partie de plante concernée ;
- La présence dans l'alimentation humaine ou animale usuelle ;
- L'exposition de l'Homme ;
- L'exposition animale ;
- Les données pharmacocinétiques et toxicologiques issues de la littérature scientifique ;
- Les données sur les résidus ;
- Les effets indésirables recensés.

Cela a permis de mettre en évidence les plantes ne présentant pas de préoccupations pour le consommateur de denrées provenant d'animaux traités à base de préparation avec ces plantes. Ce balayage de nombreuses plantes a également permis d'identifier cinq plantes qui nécessiteraient des données supplémentaires afin de réaliser une évaluation complète de la sécurité du consommateur (Figure 5).

	Absence de préoccupation pour le consommateur	Données supplémentaires nécessaires pour conclure
Plantes	Ail Chardon-Marie Echinacées Pissenlit Ronce	Armoise commune Artichaut Tanaïsie
H.E.	H.E. de lavande vraie et de lavandin H.E. de ravintsara H.E. d'arbre à thé	H.E. de palmarosa
Substances	Carvacrol Cinnamaldéhyde Citral Géranol Linalol Limonène Pinènes	Thuyones

Figure 5 – Synthèse des évaluations réalisées lors de l'étude préliminaire des plantes de phytothérapie utilisées en élevage (Anses 2022)

Pour les substances identifiées sans préoccupation pour le consommateur, un dossier de demande de LMR est préparé selon la méthodologie proposée par l'Anses. L'objectif est dans la mesure du possible, l'inclusion de ces plantes au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 avec le statut « aucune LMR requise ».

b. Choix de l'ail

Lors des entretiens menés par l'Anses, l'ail a été cité par 8 personnes sur les 14 interrogées. Les types de préparations citées pour le bulbe d'ail sont la poudre, l'hydrolat et l'extrait hydro-alcoolique. De plus, l'ail ne représenterait pas de préoccupation pour le consommateur selon l'étude préliminaire réalisée sur la liste de plantes utilisées en élevage. Cela en fait donc un bon candidat pour préparer un dossier LMR à l'aide de la méthodologie développée par l'Anses.

Les actions pharmacologiques rapportées pour le bulbe d'ail sont (Labre, 2023) :

- Des actions antimicrobienne, antivirale, anti-protazoaire, antifongique, anthelminthique ;
- Une action de stimulation de la digestion ;
- Des propriétés hypocholestérolémiantes ;
- Une action vasculaire avec un pouvoir vasodilatateur des artérioles ainsi qu'une action anticoagulante ;
- Une action bronchique avec un pouvoir expectorant ;
- Une activité anticancéreuse.

Les utilisations en élevage sont donc principalement à visée digestive avec une gestion du risque parasitaire, à visée respiratoire avec une action lors de bronchite ou de toux ainsi qu'à visée locomotrice, notamment chez le cheval en cas de fourbure ou de maladie naviculaire avec son action vasculaire et anticoagulante.

Parmi les différents types de préparation possibles pour le bulbe d'ail, le choix s'est porté sur la poudre d'ail comme sujet du dossier LMR. Selon l'enquête menée par l'Anses, l'ail est fréquemment utilisé sur le terrain sous forme de poudre ou de semoulette, une forme d'ail déshydratée proche de la poudre. Cette présentation du bulbe d'ail sous forme de poudre est décrite dans la pharmacopée européenne (monographie n°1216) et dispose donc de normes de contrôle pour la qualité de cette préparation. Cette préparation est de plus une forme rencontrée fréquemment en substance aromatisante dans le régime alimentaire de l'Homme, ce qui aidera lors de l'application de l'arbre décisionnel proposé par l'Anses à l'évaluation du risque consommateur pour la poudre d'ail. Enfin, la poudre d'ail est une présentation moins concentrée par rapport aux présentations sous forme d'huile, d'extrait hydro-alcoolique et d'hydrolat. Cela peut laisser envisager que le traitement de la partie concernant son innocuité pour l'Homme sera moins complexe.

2. Matériels et méthodes

a. Méthode de recherche bibliographique

Des monographies et rapports émis par des autorités compétentes ont été consultés :

- Monographie de la poudre d'ail (n°1216) issue de la 11^{ème} édition de la Pharmacopée européenne ;
- Monographie du bulbe d'ail réalisée par l'OMS en 1999 ;
- Monographie du bulbe d'ail réalisée par l'ESCOP en 2019 ;
- Rapport de l'évaluation du statut GRAS par la « *Food and Drug Administration* » (FDA) ;
- Rapport d'évaluation du risque lors d'utilisation de pesticide à base d'extrait d'ail par l'EFSA ;
- Rapport et monographie du bulbe d'ail réalisés par l'EMA.

Des ouvrages tels que la 5^{ème} édition de « Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales » (Bruneton, 2016) ou encore « Plantes Thérapeutiques (2ème édition) : Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique » (Wichtl and Anton, 2003) ont également été utilisés.

Les bases de données Scopus, PubMed ainsi que CAB Abstracts ont également été interrogées afin d'élaborer ce dossier LMR. Ces différentes bases de données bibliographiques permettent d'explorer la littérature scientifique à travers plusieurs domaines. Scopus est une base de données multidisciplinaire avec un large catalogue de revues, d'articles, d'actes de conférences ou encore d'ouvrages. CAB Abstracts, quant à elle, est une base de données ciblant les sciences de la vie (sciences vétérinaires, zootechnie, alimentation et nutrition, agriculture, environnement, botanique, etc.). Pour finir, PubMed est un moteur de recherche permettant de parcourir la base de données Medline en ciblant les domaines de la biologie et de la médecine.

Ce croisement d'outils de recherche permet un balayage plus complet de la littérature scientifique déjà existante afin de remplir les nombreuses attentes demandées pour le contenu d'un dossier LMR.

Les recherches ont été réalisées à l'aide de différents mots clés : des noms communs anglophones ou encore le nom latin *Allium sativum*, associés entre eux par des opérateurs booléens (AND, OR, AND NOT). Des filtres sur les dates de parution ou encore la disponibilité du texte intégral des articles ont pu être activés afin de réduire le nombre de résultats. Une première pré-sélection des articles est ensuite réalisée par la lecture des titres et des résumés afin de déterminer leur intérêt par rapport à la recherche menée. Les différentes recherches effectuées dans ces trois bases de données sont regroupées dans l'annexe 2.

b. Méthode d'analyse des données

Différents types de données sont recherchés afin de documenter chaque partie du dossier LMR. La partie concernant la sécurité regroupe les données sur la pharmacologie et la toxicité de la poudre d'ail. Ces données sont principalement issues d'essais, *in vitro* ou *in vivo*, réalisés sur les animaux de laboratoire voire chez l'Homme. Les essais doivent porter sur l'ail sous forme de poudre ou bien sur des constituants de la poudre d'ail isolés lorsque les données sur la poudre d'ail sont insuffisantes.

La partie concernant les résidus regroupe les données sur la pharmacocinétique de la poudre d'ail chez les espèces cibles, préférentiellement lors d'essais *in vivo*. De même que pour la partie concernant la sécurité, les essais doivent porter sur la poudre d'ail préférentiellement ou bien sur certains de ses constituants isolés.

La pertinence des résultats obtenus lors de ces recherches bibliographiques a été évaluée dans un premier temps par la lecture des titres et des résumés, puis si besoin par la lecture du document entier.

c. Plan de gestion des données de la recherche

Les références bibliographiques sont enregistrées à l'aide du logiciel Zotero, où elles sont organisées en répertoire selon chaque partie du dossier LMR. L'utilisation des données provenant de publications s'accompagne de la citation des références correspondantes. Ces données issues de la bibliothèque Zotero sont sauvegardées quotidiennement sur le réseau interne de l'Anses, qui bénéficie d'une procédure de sécurité.

Dans sa démarche de science ouverte, l'Anses facilite l'accès aux données de la recherche. Cela permettra par la suite de rendre plus aisés les efforts de collecte de données. Les références des données utilisées sont accessibles dans la bibliographie et la bibliothèque Zotero sera partagée.

d. Elaboration du dossier LMR

L'élaboration du dossier LMR est réalisée selon la trame commune à toutes les substances pharmacologiquement actives. Lors de l'application de la méthodologie adaptée aux préparations à base de plantes proposée par l'Anses, il a été choisi de conserver toutes les parties et sous-parties attendues dans un dossier LMR malgré l'inadéquation des données demandées dans la partie « Identification précise de la substance concernée par la demande » (voir II-3. b. ii).

Ce travail représente seulement la deuxième application de cette méthodologie adaptée aux préparations à base de plantes, laquelle est encore en évaluation. Un premier dossier sur l'huile essentielle d'arbre à thé a été réalisée par l'Anses et a servi de support pour l'élaboration de ce dossier pour la poudre d'ail.

3. Rédaction du dossier LMR à l'aide de la méthodologie simplifiée

a. Renseignements administratifs

Il s'agit d'un document type à compléter qui accompagne tout dépôt de dossier LMR d'une substance pharmacologiquement active contenue dans un médicament vétérinaire. Ce document est disponible en Annexe 3.

b. Données relatives à l'évaluation scientifique des risques

i. Introduction

La substance cible de ce dossier est le bulbe d'*Allium sativum*, communément appelé ail, sous forme de poudre. Cette dernière présente une composition complexe et est issue d'une plante réduite en poudre. Elle possède de multiples usages.

La poudre d'ail est destinée à être utilisée comme substance active dans les médicaments vétérinaires à base de plantes. Elle est utilisée pour son action de prévention et traitement des parasitoses avec un effet notamment anthelminthique et anti-protozoaire, ainsi qu'en anti-inflammatoire et antibactérien chez les animaux producteurs de denrées. La voie d'administration préférentielle est la voie orale. Des usages sont observés chez les bovins, les équidés, les petits ruminants ainsi qu'en élevage avicole et porcin.

Son utilisation est fondée sur un usage traditionnel, comme défini précédemment (voir paragraphe I-4. b.) répondant aux conditions décrites dans la Directive 2004/24/EC concernant les médicaments traditionnels à base de plantes à usage humain.

Les posologies par voie orale communément rencontrées lors de l'usage de la poudre d'ail sont (Brendieck-Worm, Klarer and Stöger, 2021; Zhang *et al.*, 2022; Labre, 2023; Băieș *et al.*, 2024):

- En bovine :
 - o Jusqu'à 5 grammes de poudre d'ail pour un veau, traité deux fois par jour lors d'une cure de 10 jours.
 - o Jusqu'à 15 grammes de poudre d'ail pour un bovin adulte, traité deux fois par jour lors d'une cure de 10 jours.
- En petit ruminant :
 - o Jusqu'à 1 gramme de poudre d'ail pour un agneau par jour lors d'une cure de 10 jours
- En élevage avicole et porcin :
 - o Jusqu'à 1 g de poudre d'ail/kg poids corporel en élevage avicole et porcin
- En équine :
 - o Entre 15 et 20 grammes de poudre d'ail par animal par jour
- En aquaculture :
 - o Entre 0,05 et 40 g de poudre d'ail/kg d'alimentation du lot de poisson

La poudre d'ail peut être proposée seule ou en association avec d'autres plantes.

L'ail sous forme de poudre de bulbe d'ail ne possède pas encore de statut LMR. Elle n'est pas listée dans le règlement (UE) n° 37/2010.

ii. *Partie concernant la sécurité*

1. Identification précise de la substance concernée par la demande

a. Description générale

Selon la monographie décrite dans la Pharmacopée européenne (monographie 01/2019 :1216), la poudre d'ail peut être obtenue après division et cryodessiccation ou encore séchage à une température ne dépassant pas 65°C du bulbe d'*Allium sativum* privé de sa couche cornée externe. Le résultat obtenu est alors réduit en poudre (Pharmacopée européenne, 2019).

La poudre d'ail doit présenter une teneur minimale de 0,45 % d'allicine (C₆H₁₀OS₂ ; M_r 162,3) (drogue desséchée).

b. Dénomination Commune Internationale (DCI)

Aucune DCI n'est mentionnée pour la poudre d'ail.

c. Nomenclature selon l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC)

La poudre d'ail possède une composition complexe et ne rentre donc pas dans les critères de la nomenclature selon l'IUPAC.

La nomenclature IUPAC des composants majeurs de la poudre d'ail est indiquée en Annexe 4.

Les composants de type enzymatique de la poudre d'ail peuvent être retrouvés sous la nomenclature IUBMB (*International Union of Biochemistry and Molecular Biology*).

d. Numéro du Chemical Abstracts Service (CAS)

La poudre d'ail ne possède pas de numéro CAS associé.

Les numéros CAS des composants majeurs de la poudre d'ail sont indiqués en Annexe 4.

Les composants de type enzymatique de la poudre d'ail peuvent également être classés en fonction du numéro EC (*Enzyme Commission number*).

L'ail, sous d'autres formes que la poudre, possède des numéros CAS. Les extraits issus du bulbe d'ail possèdent le numéro CAS 8000-78-0 et l'huile essentielle d'ail possède le numéro CAS 8008-99-9. Ces formes ne correspondant pas aux procédés de production de la poudre d'ail, elles ne sont pas incluses dans le dossier.

e. Classification chimique, pharmacologique et thérapeutique

La poudre d'ail est principalement utilisée pour son action de prévention du risque parasitaire. Elle présente également des actions antimicrobienne, antivirale, antifongique et anti-inflammatoire. La

poudre d'ail présente de plus une action vasculaire et anticoagulante, une action bronchique et une activité anti-cancéreuse (Labre, 2023).

f. Synonymes et abréviations

Les synonymes utilisés dans les références bibliographiques et utilisés dans ce rapport sont :

- Poudre d'ail
- Ail en poudre
- Garlic powder
- Dehydrated garlic powder
- Dried garlic
- Powdered garlic
- *Allium sativum*

g. Composition chimique

D'après la Pharmacopée européenne (monographie 01/2019 :1216), la teneur minimale d'allicine dans la poudre d'ail doit être de 0,45 %.

Des essais trouvés dans la littérature émettent un postulat au sujet de la composition de la poudre d'ail : cette présentation présenterait une composition qualitative similaire à l'ail frais mais avec des concentrations différentes. La poudre d'ail offrirait des concentrations légèrement plus élevées pour ses différents composants en lien avec le processus de déshydratation qui permet d'obtenir la poudre (Qidwai and Ashfaq, 2013; Sobenin *et al.*, 2016).

La poudre d'ail est donc constituée (Wichtl and Anton, 2003; Bruneton, 2016; Anses, 2022) :

- De glucides ;
- D'enzymes (alliinase, peroxydase, myrosinase) ;
- De saponosides ;
- De composés volatils soufrés (Figure 6):
 - Alliine (sulfoxyde de S-allyl-L-(+)-cystéine),
 - Acide 2-propènesulfénique : composé intermédiaire instable lors de la réaction de l'alliine avec l'alliinase pour former de l'allicine,
 - Allicine (diallylthiosulfinate) entre 0,5 et 2,5% dans la poudre d'ail,
 - Ajoènes,
 - Vinyldithiines (2-vinyl-(4H)-1,3-dithiine),
 - Sulfure, disulfure, trisulfure et tétrasulfure de diallyle (marqueurs identifiés dans le rapport émis par l'EFSA) ;
- D'autres composés minoritaires : lectines, fructanes, polysaccharides, glutamylpeptides, sélénium.

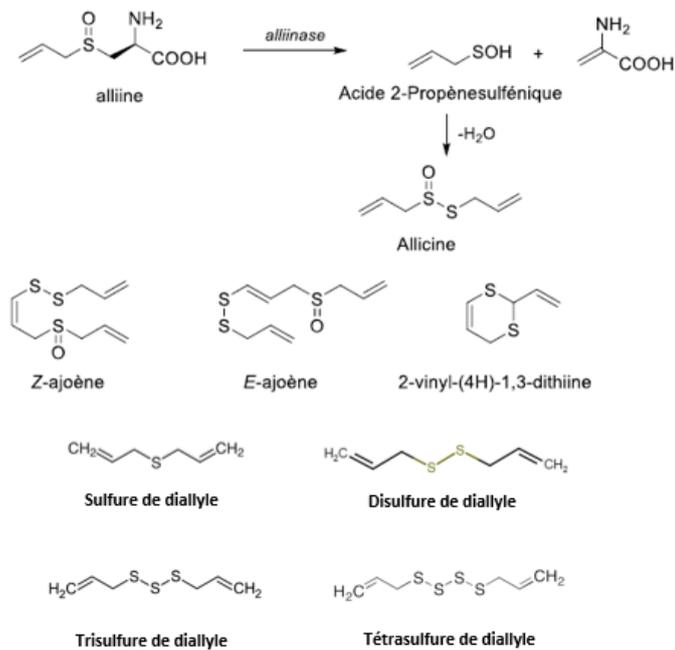


Figure 6 – Composés volatils soufrés de la poudre d’ail inspiré de (Anses, 2022)

En comparant les taux d’allicine dans l’ail frais (0,33 %) et dans la poudre d’ail (au moins 0,45 %), on peut alors envisager que la poudre d’ail présente des concentrations au moins 1,3 fois plus élevées que la poudre d’ail pour ses différents composants.

h. Formule structurale

Non applicable pour la poudre d’ail.

Les formules structurales des composants soufrés de la poudre d’ail sont indiquées dans le paragraphe précédent (Figure 5).

i. Formule moléculaire

Non applicable pour la poudre d’ail.

Les formules moléculaires des composants majeurs de la poudre d’ail sont indiquées en Annexe 4.

j. Poids moléculaire

Non applicable pour la poudre d’ail.

Les poids moléculaires des composants majeurs de la poudre d’ail sont indiqués en Annexe 4.

k. Degré d'impuretés

La bibliographie (EMA, 2017a; Pharmacopée européenne, 2019) ne relève pas d'impuretés particulières présentes dans la poudre d'ail.

La substance doit être conforme aux tests de pureté décrits dans la bibliographie (WHO, 1999).

l. Composition qualitative et quantitative des impuretés

La composition qualitative et quantitative des impuretés contenues dans la poudre d'ail est décrite à travers les critères des tests de pureté présentés dans la monographie du bulbe d'ail de l'OMS (Tableau II).

Tableau II – Tableau récapitulatif des critères de tests de pureté selon la monographie de l'OMS (WHO, 1999)

Impureté	Quantité
Impureté microbiologique	
<i>Salmonella</i> spp.	0 /g
Bactéries aérobies	Inférieur à 10 ⁵ /g
Champignons	Inférieur à 10 ⁴ /g
Entérobactéries et bactéries Gram négatives	Inférieur à 10 ³ /g
<i>Escherichia coli</i>	0 /g
Cendres totales	Inférieur à 5 %
Cendres insolubles dans l'acide	Inférieur à 1 %
Extraits hydrosolubles	Inférieur à 5 %
Extraits solubles dans l'alcool	Inférieur à 4 %
Humidité	Inférieur à 7 %
Résidus de pesticides	
Aldrine	Inférieur à 0,05 mg/kg
Dieldrine	Inférieur à 0,05 mg/kg

m. Description des propriétés physiques

La description des propriétés physiques de la poudre d'ail n'est pas détaillée dans la littérature scientifique.

La monographie de la poudre d'ail présentée dans la pharmacopée européenne ne présente qu'une description macroscopique et microscopique de la poudre. L'aspect de la préparation est une « poudre jaunâtre clair ». Au microscope, des fragments de parenchymes ainsi que des groupes de vaisseaux (spiralés ou annelés) accompagnés de cellules parenchymateuses à paroi mince sont observables (Pharmacopée européenne, 2019).

Des données sur les propriétés physiques de l'ail ne sont fournies que pour l'extrait d'ail (EFSA *et al.*, 2020).

2. Pharmacologie

a. Pharmacodynamique

- Action antiparasitaire

L'action antiparasitaire rapportée pour la poudre d'ail porte sur les familles des nématodes notamment *Ascaris strongyloides* ainsi que des ankylostomes tels que *Ancylostoma caninum* et *Necator americanus* (WHO, 1999; Curry and Whitaker, 2010; Bisen and Emerald, 2016; Zhang *et al.*, 2022). La poudre d'ail présente également une action sur les protozoaires, notamment une action anticoccidienne sur *Eimeria* spp. (Soromou *et al.*, 2022; Băieș *et al.*, 2024). L'allicine apparaît ici comme l'acteur principal de l'effet anthelminthique et anti-protozoaire (WHO, 1999; Zhang *et al.*, 2022; Băieș *et al.*, 2024). Son mécanisme d'action n'est pas développé dans la littérature.

- Action antimicrobienne et antifongique

La poudre d'ail possède une activité antimicrobienne bactériostatique avec un spectre d'activité assez large, inhibant le développement de plus de 300 bactéries (Bender-Bojalil and Bárcenas-Pozos, 2013). Cette activité est associée principalement dans la littérature à l'allicine, un constituant actif majeur de l'ail (WHO, 1999; O'Gara, Hill and Maslin, 2000; Ross *et al.*, 2001).

L'activité de l'allicine est bien documentée *in vitro* (WHO, 1999; Ross *et al.*, 2001; EMA, 2017a) et agirait en inhibant la croissance de bactéries Gram positif (*Bacillus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecalis*, *Candida* spp.) et Gram négatif (*Shigella sonnei*, *Erwinia carotovora*, *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter* spp, *Salmonella typhimurium*). Le principal mécanisme d'action présenté dans la littérature pour l'allicine est la modification de la biosynthèse des lipides et de la synthèse de l'ARN des bactéries (Rahman, 2007; Valenzuela-Gutiérrez *et al.*, 2021). Cette action est due à des interactions avec des enzymes contenant des groupements thiol comme la protéase à cystéine, enzyme présente chez tous les organismes et agissant notamment lors de la synthèse des protéines de surface (Verma, Dixit and Pandey, 2016), ou encore l'alcool déshydrogénase impliquée dans des mécanismes d'oxydoréduction et de résistance au monoxyde d'azote (NO) (Kavanaugh *et al.*, 2022). Ces enzymes participent donc à des mécanismes de résistances des bactéries.

L'allicine présente également une activité antifongique sur *Cryptococcus* spp., *Rhodotorula rubra*, *Torulopsis* spp., *Trichosporon pullulans* et *Aspergillus niger*. Le mécanisme pour cette action se rapproche du mécanisme d'action antibactérienne, en modifiant la synthèse de lipides, protéines et acides nucléiques, fragilisant alors leur membrane (Bender-Bojalil and Bárcenas-Pozos, 2013).

L'ajoène, ainsi que d'autres composés organosulfurés (sulfure, disulfure, trisulfure et tétrasulfure de diallyle), constituants actifs de l'ail dérivés de l'allicine, sont aussi décrits pour avoir une action antibactérienne (O'Gara, Hill and Maslin, 2000; Ross *et al.*, 2001; Bhatwalkar *et al.*, 2021). Le mécanisme d'action de l'ajoène et des autres composants organosulfurés n'est pas décrit dans la littérature.

- Action vasculaire

L'action anti-hypertensive de la poudre d'ail a été mise en évidence *in vivo* et *in vitro* dans divers essais. Cette action se présente majoritairement par un effet vasodilatateur.

Le composant de l'ail majoritairement acteur dans cette action vasculaire ne fait pas l'unanimité dans la littérature scientifique (WHO, 1999; EMA, 2017a). Toutefois le rôle de l'allicine et de ses métabolites apparaît primordial à la vasodilatation (Ku *et al.*, 2002). Le mécanisme de cette action vasodilatatrice n'a pas encore été entièrement élucidé mais pourrait provenir d'une réponse de l'endothélium vasculaire à une stimulation par du monoxyde d'azote (NO) (Chan *et al.*, 2013; EMA, 2017a). Un mécanisme de vasodilatation, indépendant du NO, est également envisagé et ferait intervenir un comportement semblable à un inhibiteur calcique, activant les canaux potassiques et/ou inhibant l'ouverture des canaux calciques des cellules des muscles lisses des vaisseaux entraînant une vasorelaxation et une vasodilatation (Ku *et al.*, 2002; Turner, Mølgaard and Marchmann, 2005).

L'ail présente également une action anti-hypercholestérolémiant (EMA, 2017a). L'ail agirait sur la réduction de la synthèse de cholestérol en inhibant l'activité des enzymes 3-hydroxy-3-méthylglutaric (HMG)-CoA réductase et 14- α -déméthylase (Yeh and Yeh, 1994; Rana *et al.*, 2011) ; l'ail réduit ainsi l'hyperlipidémie.

L'ail réduirait également l'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP). Cette protéine, synthétisée par le foie, régule les lipoprotéines de basse densité (LDL-C ou encore « mauvais cholestérol ») et les lipoprotéines de haute densité (HDL-C ou « bon cholestérol ») en facilitant le transfert des cholestérols estérifiés des HDL-C vers les LDL-C. Ainsi, la réduction de l'activité de la CETP serait en faveur d'une plus grande proportion de HDL-C (Siegel *et al.*, 1999; Rehman *et al.*, 2024).

L'hyperlipidémie, notamment la forte proportion de LDL-C, ainsi que l'hypertension représentent des facteurs de risque pour le développement et l'évolution de l'athérosclérose, une affection touchant les artères de moyen et grand diamètre et caractérisée par des dépôts de lipides dans les parois de ces artères (MSD Manuals, 2022). Ainsi, l'ail par ses actions sur ces facteurs de risque, hypertension et hyperlipidémie, limite l'aggravation voire même le développement de l'athérosclérose (Kwon *et al.*, 2003; Zeng *et al.*, 2012).

- Action antiagrégant plaquettaire

Les données de la littérature scientifique mettent en avant une action de la poudre d'ail comme agent anti-thrombotique. Plusieurs voies d'action sont présentées pour l'ail lors de cette inhibition de l'agrégation plaquettaire ; toutefois il n'y a pas de consensus dans la littérature afin de déterminer quel mécanisme est effectivement responsable de cette action (Andrianova *et al.*, 1997; WHO, 1999; Qidwai and Ashfaq, 2013; EMA, 2017a).

L'ail inhiberait la coagulation ou la formation de thrombus en agissant sur plusieurs molécules intervenant dans le processus de l'agrégation plaquettaire : l'adénosine diphosphate (ADP), le collagène, l'acide arachidonique, l'épinéphrine, la thromboxane A2 et la thrombine (WHO, 1999; Hiyasat *et al.*, 2009). Plusieurs molécules actives de l'ail présenteraient ce potentiel anti-thrombotique ou anticoagulant telles que l'allicine, l'ajoène et les trisulfures de diallyle (WHO, 1999; Qidwai and Ashfaq, 2013; Nouruzi *et al.*, 2022).

Les mécanismes d'action proposés dans la littérature impliqueraient l'inhibition de la cyclooxygénase stoppant la synthèse de la thromboxane A2 à partir de l'hydrolyse de l'acide arachidonique, la thromboxane A2 servant ensuite d'agoniste à la liaison des plaquettes entre-elles (WHO, 1999; Qidwai and Ashfaq, 2013; Nouruzi *et al.*, 2022).

- Action antioxydante

L'action antioxydante de l'ail a été documentée dans des essais *in vitro* et *in vivo*, utilisant l'ail sous plusieurs formes (EMA, 2017a). Des préparations à base de poudre d'ail peuvent présenter une action inhibitrice de l'oxydation des LDL induite par le Cu²⁺ et ont également la capacité de capter les radicaux OH[•], les ions superoxydes (O₂⁻), le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ainsi que l'ion peroxydite (ONOO⁻) (Siegers, Röbbke and Pentz, 1999; Pedraza-Chaverri *et al.*, 2006; Pedraza-Chaverri, Medina-Campos and Segoviano-Murillo, 2007; Pedraza-Chaverri *et al.*, 2008; EMA, 2017a). Ces actions ne sont pas inhibées lors d'un traitement par la chaleur. L'action antioxydante ne proviendrait donc pas des molécules obtenues suite à la réaction de l'alliine avec l'allinase, cette enzyme étant sensible à la chaleur. L'action pourrait provenir de l'alliine (Pedraza-Chaverri, Medina-Campos and Segoviano-Murillo, 2007).

Ce potentiel antioxydant est associé à un effet protecteur général qui pourrait s'associer aux différentes actions de l'ail et ainsi entrer en jeu dans les actions vasculaires de l'ail et offrir un effet cardioprotecteur.

Un extrait aqueux obtenu à partir d'un milligramme de poudre d'ail présenterait une action antioxydante semblable à 30 nmol d'acide ascorbique (Siegers, Röbbke and Pentz, 1999; EMA, 2017a).

- Action anti-inflammatoire

L'action anti-inflammatoire de la poudre d'ail a été mise en évidence dans des essais *in vivo* et *in vitro*. Cet effet a pu être constaté chez l'Homme comme chez l'animal (Mascolo *et al.*, 1987; Keiss *et al.*, 2003; Asgharpour *et al.*, 2021)

L'action anti-inflammatoire de la poudre d'ail est principalement associée aux ajoènes et au disulfure de diallyle. Ces composés dérivés de l'alliine présenteraient une action inhibitrice sur les enzymes cyclooxygénase et 5-lipoxygénase intervenant dans la synthèse de prostaglandines, médiateurs dans les mécanismes d'inflammation (Wagner, Wierer and Fessler, 1987; WHO, 1999).

La poudre d'ail présenterait également une action inhibitrice indirecte sur le facteur nucléaire κB par la modulation de l'expression de cytokines pro et anti-inflammatoires dans un essai réalisé *in vitro* sur du sang humain. Ce facteur nucléaire joue un rôle de régulateur dans l'expression de gènes pro-inflammatoires (Keiss *et al.*, 2003).

b. Pharmacocinétique

Il n'y a pas de données sur la pharmacocinétique de la poudre d'ail. Des données de cinétique sont disponibles pour quelques composants de la poudre d'ail notamment l'allicine, un composant à l'action pharmacologique importante (EMA, 2017a; Lawson and Hunsaker, 2018).

De l'alicine est contenue dans la poudre d'ail et l'alliine est, de plus, rapidement transformée (0,5 minute) en alicine par l'alliinase lorsque la poudre d'ail est en contact de l'eau. L'alliinase responsable de la formation d'une partie de l'alicine disponible est inactivée dans des milieux acide (pH < 3,5), pH pouvant être atteint dans l'estomac de l'Homme et des animaux de laboratoire. Cela réduit alors la part d'alicine pouvant être absorbée chez l'Homme ou les animaux de laboratoire. Toutefois, le pH de l'estomac augmente lors d'un repas et peut alors atteindre une valeur suffisante pour permettre l'activité de l'alliinase. Des données ont été obtenues sur des essais réalisés sur l'Homme indiquant une bonne biodisponibilité (F>65%) par voie orale de l'alicine (Lawson and Hunsaker, 2018).

La pharmacocinétique a également été étudiée lors d'un essai utilisant de l'alliine, de l'alicine et de la vinylthiine marquées radioactivement (³⁵S) sur un suivi de 72 heures chez des rats (Lachmann *et al.*, 1994; ESCOP, 2019). Cet essai est réalisé sur trois lots composés de trois rats exposés oralement à 8 mg/kg pc pour les trois composants de la poudre d'ail. Le niveau d'activité radioactive dans le sang pour chaque groupe ainsi que l'activité radioactive dans les urines, les fèces et l'air expiré ont été suivis pendant 72 heures.

Pour l'alliine, la concentration sanguine maximale est atteinte en 10 minutes et son élimination est complète après 6 heures. Pour l'alicine, la concentration maximale dans le sang est atteinte en 30 à 60 minutes et une excrétion de 85,5 % de l'alicine est obtenue après les 72 heures, majoritairement par voie rénale. L'alicine subit une métabolisation importante. La pharmacocinétique de ces métabolites n'a pas été étudiée dans cette étude. Pour la vinylthiine, la concentration maximale dans le sang est obtenue après 120 minutes et une excrétion de 92,3 % de ce composé est observée après 72 heures, majoritairement par voie rénale également.

L'alicine, un composant de la poudre d'ail présentant des actions pharmacologiques diverses, est donc rapidement absorbée lors d'ingestion et présente une excrétion presque complète assez rapidement chez le Rat. Ces données peuvent être extrapolées à l'Homme qui présenterait alors une absorption et une excrétion rapide de l'alicine. Toutefois, ces données sont décrites à partir de composants isolés contenus dans la poudre d'ail et ne permettent pas de décrire la pharmacocinétique pour la poudre d'ail dans sa globalité.

c. Conclusions sur les données pharmacologiques, pharmacodynamie et pharmacocinétique

La poudre d'ail présente diverses actions :

- L'action antiparasitaire pour les helminthes et protozoaires ;
- L'action antimicrobienne et antifongique ;
- L'action vasculaire ;
- L'action anti-agrégante plaquettaire ;
- L'action antioxydante ;
- L'action anti-inflammatoire.

Les actions de la poudre d'ail ont été décrites dans la littérature dans des études *in vitro* ou *in vivo*, chez des animaux de laboratoire voire chez l'Homme. Les mécanismes liés à ces actions se rapportent aux constituants actifs contenus dans la poudre d'ail et non à la poudre d'ail en tant que telle. Ces mécanismes ne font pas toujours consensus et ne sont pas entièrement connus.

Il n'existe pas de données de pharmacocinétique sur la poudre d'ail. Des données ont été obtenues sur certains éléments actifs de la poudre d'ail, notamment l'allicine. Chez le Rat, l'allicine présente une forte métabolisation et est excrétée rapidement, par voie rénale majoritairement.

3. Essais toxicologiques

a. Toxicité par administration unique

Peu d'essais ont été réalisés pour l'ail, et aucun n'a été réalisé avec une préparation d'ail en poudre, en terme de toxicité après une administration unique. Des données sont toutefois disponibles sur la toxicité après administration unique de deux composants présents dans la poudre d'ail, l'allicine et le sulfure de diallyle. Ces données ne sont pas obtenues suite à des essais par administration par voie orale.

▪ Souris (EMA, 2017a)

Pour l'allicine :

- Raghunandana (1949) – Voie sous-cutanée : DL50 = 50 mg/kg
- Raghunandana (1949) – Voie intrapéritonéale : DL50 = 20 mg/kg
- Cavallito (1944) – Voie intraveineuse : DL50 = 60 mg/kg
- Cavallito (1944) – Voie sous-cutanée : DL50 = 120 mg/kg

Pour le sulfure de diallyle :

- Christensen (1972) – Voie intrapéritonéale : DL50 = 500 mg/kg

Les données portant sur l'allicine, notamment les DL50 définies pour les voies sous-cutanée et intrapéritonéale par Raghunandana en 1949, ont été citées dans l'évaluation de l'ail par l'agence américaine (FDA) pour obtenir un statut « *Generally Recognized As Safe* » (GRAS).

Ainsi lors de l'évaluation de l'ail par la FDA en 1973, le statut GRAS a été accordé à l'ail avec la conclusion que les données disponibles ne permettent pas de suspecter un risque pour le consommateur (FDA, 1973).

▪ Conclusion sur la toxicité par administration unique

Aucune étude sur la toxicité de la poudre d'ail après administration unique n'a été trouvée dans la littérature scientifique.

Des DL₅₀ ont été établies pour l'allicine et le sulfure de diallyle ; toutefois ces données ne représentent pas la toxicité globale de la poudre d'ail qui contient ces composés dans de faible proportion. De plus, les données de DL₅₀ fournies les moins élevées (Raghunandana Rao and Natarajan, 1949) ont été utilisées afin d'argumenter le statut GRAS de l'ail, indiquant la sécurité du consommateur.

Les données de toxicité par administration unique montrent le faible risque de toxicité aiguë chez l'Homme.

b. Toxicité par administrations répétées

- Toxicité par administrations répétées (28 jours)

Il n'y a pas, dans la littérature, d'essais explorant la toxicité par administrations orales répétées sur 28 jours pour la poudre d'ail.

- Toxicité par administrations répétées (subchronique - inférieur à 90 jours)
 - Essais sur des souris (FASEB, 1973; EMA, 2017a):
 - 1- EMA 2017 (d'après Jubb, 1947 - Effects of diets containing foods with possible antibiotic properties on the growth and development of white rats)

Peu de détails sont disponibles pour cet essai assez ancien. Cet essai a été réalisé sur des rats Wistar auxquels il a été administré par voie orale, sur une durée inconnue, de la poudre d'ail à 2,5 % (indiqué comme équivalent à 10 % d'ail frais) et 5 % (indiqué comme équivalent à 20 % d'ail frais).

Les rats auxquels la poudre d'ail a été administrée à 2,5 % montrent de légers signes d'anémie avec une diminution du taux d'hémoglobine et de la numération d'hématies.

Pour le lot auquel la poudre d'ail a été administrée à 5 %, il est seulement indiqué que la deuxième génération de rats était stérile.

- 2- EMA 2017 (d'après Dixit VP, Joshi S., 1982 - Effects of chronic administration of garlic (*Allium sativum* Linn) on testicular function)

Cet essai met en évidence une reprotoxicité lors de l'administration orale répétée de poudre d'ail. Il sera détaillé dans la partie dédiée à la toxicité au niveau de la reproduction et pour le développement (voir II-3.b.ii.3. d – Toxicité au niveau de la reproduction et pour le développement).

- Toxicité par administrations répétées (chronique – 90 jours)

Il n'y a pas, dans la littérature, d'essai explorant la toxicité par administrations répétées sur 90 jours pour la poudre d'ail.

- Conclusion sur la toxicité par administrations répétées

Peu de données de toxicité sont disponibles par administrations répétées. De plus, ces données proviennent d'essais assez anciens.

Les effets rapportés touchent principalement au domaine de la reprotoxicité et seront donc détaillés dans cette partie.

c. Tolérance chez l'animal de destination

L'ail est autorisé comme additif dans l'alimentation animale sous forme d'huile, d'oléorésine et de teinture en tant qu'arôme favorisant l'appétence (catégorie 2b définie par l'annexe 1 du règlement (CE) n° 1831/2003). De nombreux constituants de la poudre d'ail se retrouvent dans les compositions des différentes formes de préparations d'ail autorisées en alimentation animale, tels que l'allicine, les ajoènes ou encore les sulfure, disulfure, trisulfure et tétrasulfure de diallyle. Ainsi la tolérance de ces composés peut être extrapolée à la poudre d'ail chez les animaux cibles.

Sur les cinq dernières années, de nombreux essais cliniques ont été réalisés, sur des espèces cibles de destination afin d'explorer l'influence des régimes alimentaires supplémentés à la poudre d'ail sur le développement des animaux et leur immunité. Des essais sur des veaux (Özkaya *et al.*, 2023), des chèvres (Al-Suwaiegh B., 2023), des poulets (Noruzi and Aziz-Aliabadi, 2024) et également des poissons (Valenzuela-Gutiérrez *et al.*, 2021) n'ont pas soulevé de problématique de tolérance chez ces espèces.

d. Toxicité au niveau de la reproduction et pour le développement

- Essais sur la toxicité pour la fonction de reproduction

Aucun essai sur la toxicité de la poudre d'ail pour la fonction de reproduction n'a été retrouvé dans la littérature scientifique correspondant aux critères décrits dans la ligne directrice VICH 22, c'est-à-dire un essai multigénérationnel réalisé sur une espèce d'animal de laboratoire.

- 1- EMA 2017 (d'après Dixit VP, Joshi S., 1982 - Effects of chronic administration of garlic (*Allium sativum* Linn) on testicular function)

Cet essai a été réalisé sur trois groupes de rats d'effectif inconnu (EMA, 2017a) : un groupe témoin et deux groupes exposés par voie orale à 50 mg de poudre d'ail par animal et par jour, soit l'équivalent de 312,5 mg/kg pc/jour, le premier pendant 45 jours et le second pendant 70 jours.

Après une administration orale de la poudre d'ail pendant 45 jours, les rats présentent une évolution dégénérative au niveau des testicules. Une diminution de la taille des cellules de Leydig et des cellules du tube séminifère a été observée. Toutefois le développement des spermatozoïdes, des spermatogonies aux spermatides, ne présente pas d'anomalie.

Après administration orale de la poudre d'ail pendant 70 jours, les rats présentent des lésions testiculaires. La spermatogénèse était stoppée à la première génération de spermatocytes et les cellules de Sertoli, tapissant la paroi des tubes séminifères, avaient dégénérées.

Cet essai n'a pas permis la détermination d'une dose sans effet nocif observable (NOEL).

En s'appuyant sur les données de toxicité subchronique présentées dans le rapport de l'EMA se basant sur un essai réalisé sur le rat par Dixit et Joshi en 1982 (EMA, 2017a), une dose minimale avec effets observés (LOEL) sur la fonction reproductrice mâle d'environ 300 mg d'ail en poudre/kg pc/jour a été retenue par le Comité des médicaments à base de plantes (HMPC).

La dose équivalente en humaine pour cette LOEL correspond à environ 50 mg d'ail en poudre/kg pc/jour soit 3 g par jour pour un adulte de 60 kg de poids corporel. Ainsi ces effets néfastes rapportés dans la littérature sur la fertilité masculine sont observés pour une consommation de poudre d'ail deux fois supérieure à la consommation quotidienne maximale (1,2 g par jour (WHO, 1999) ou 1,38 g par jour (EMA, 2017b) observée chez l'Homme pour la poudre d'ail.

Des essais mettant en évidence cet effet de toxicité sur la reproduction chez le mâle ont également été réalisés pour d'autres formes de préparation de l'ail, comme pour l'ail frais par exemple.

2- (Hammami *et al.*, 2008) - *The inhibitory effects on adult male reproductive functions of crude garlic (Allium sativum) feeding*

Cet essai a été réalisé durant 30 jours, sur 30 rats Wistar mâles divisés en 5 lots de 6 rats :

- Lot témoin
- Lot dont l'alimentation a été complétementée avec 5% d'ail frais
- Lot dont l'alimentation a été complétementée avec 10% d'ail frais
- Lot dont l'alimentation a été complétementée avec 15% d'ail frais
- Lot dont l'alimentation a été complétementée avec 30% d'ail frais

L'impact sur la fonction reproductrice mâle a alors été étudié en mesurant le poids des organes reproducteurs, la testostérone et le cholestérol dans les tissus testiculaires, et en réalisant des analyses biochimiques au sein des testicules (l'activité de l'acide phosphatase), de l'épididyme (l'activité de l'alpha-glucosidase), de la prostate et des vésicules séminales (acide citrique et fructose). La densité du sperme a également été observée et des analyses histopathologiques ont été réalisées sur les testicules.

L'administration d'ail frais a provoqué dans cet essai des effets significatifs dans les lots dont l'alimentation avait été complétementée avec au minimum 10% d'ail frais. Cela s'est traduit par une baisse de la testostérone dans le sang et dans les tissus testiculaires associés avec des taux de LH élevés pouvant suggérer un effet de l'ail frais sur les cellules de Leydig. Cette baisse de testostérone impacte la spermatogénèse en modifiant les jonctions entre les spermatides et les cellules de Sertoli et en empêchant leur maturation. L'ail frais induit donc un arrêt de la spermatogénèse dans cet essai également.

3- (Hammami *et al.*, 2009) – *Chronic crude garlic-feeding modified adult male rat testicular markers: mechanisms of action.*

Cet essai a été réalisé durant 30 jours sur 24 rats Wistar mâles répartis en 4 groupes de 6 rats (lot témoin et lot présentant une alimentation complétementée avec 5 %, 10 % ou 15 % d'ail frais).

L'impact de l'ail frais sur la reproduction chez le mâle a été évalué en mesurant des marqueurs testiculaires. L'ail modifie l'expression des marqueurs testiculaires par les cellules de Sertoli et cela pourrait entraîner une apoptose des spermatides et spermatozoïdes.

Ces deux essais indiquent que les effets reprotoxiques observés pour la poudre d'ail se retrouvent également dans des essais faisant intervenir d'autres formes de préparations d'ail.

- Essais sur la toxicité pour le développement

Aucune étude sur la toxicité pour le développement de la poudre d'ail n'a été trouvée dans la littérature scientifique.

- Conclusion sur la toxicité pour la reproduction

L'EMA a retenu une LOEL de 50 mg/kg pc/jour concernant la toxicité pour la reproduction masculine. Cette VTR correspond à une consommation d'ail en poudre d'environ 3 grammes par jour pour un adulte de 60 kg, soit deux fois supérieure à la consommation quotidienne maximale (1,38 g par jour) estimée par l'EMA.

e. Génotoxicité

Aucun essai sur la génotoxicité n'a été trouvé dans la littérature scientifique correspondant aux critères décrits dans la ligne directrice VICH 23, c'est-à-dire des essais incluant les 3 tests recommandés pour examiner la génotoxicité des médicaments vétérinaires :

- Un test sur les mutations génomiques sur des bactéries ;
- Un test *in vitro* sur les mutations chromosomiques ;
- Un test *in vivo* sur les mutations chromosomiques.

Toutefois, un essai *in vivo* est disponible pour la poudre d'ail évaluant le potentiel génotoxique par voie orale chez la souris :

1- (Abraham and Kesavan, 1984) - Genotoxicity of garlic, turmeric and asafoetida in mice

Cet essai évalue le potentiel effet inducteur de micronucléus dans les érythrocytes polychromatiques provenant de la moelle osseuse de la poudre d'ail afin de rechercher un potentiel génotoxique. Il est réalisé sur quatre lots de souris (2 mâles et 2 femelles par lot) exposés à une administration orale unique d'ail en poudre contenu dans de la gomme arabique à des doses différentes (lot témoin ; 2,5 g/kg pc ; 5 g/kg pc ; 7,5 g /kg pc).

Le résultat de ce test *in vivo* sur les mutations chromosomiques est négatif, aucun effet génotoxique de la poudre d'ail n'étant mis en évidence par cet essai.

Des données *in vitro* sont également disponibles sur la génotoxicité de deux composants de la poudre d'ail, le sulfure et disulfure de diallyle, chez le hamster.

2- (Musk, Clapham and Johnson, 1997) - Cytotoxicity and genotoxicity of diallyl sulfide and diallyl disulfide towards chinese hamster ovary cells

Cet essai évalue le potentiel inducteur d'aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes d'hamster des composants de l'ail : les sulfure et disulfure de diallyle. Les cellules ovariennes sont exposées à une gamme de concentrations allant de 0 à 600 µg/mL pour le sulfure de diallyle et allant de 0 à 25 µg/mL pour le disulfure de diallyle.

Le résultat de ce test *in vitro* sur les mutations chromosomiques est positif. Une induction d'aberrations chromosomiques est observée à partir de 300 µg/mL pour le sulfure de diallyle et à partir de 10 µg/mL pour le disulfure de diallyle. Le disulfure de diallyle présente un potentiel génotoxique plus important que le sulfure de diallyle. Toutefois, lors de la discussion de cet essai, les auteurs mettent en avant que, remis dans le contexte de l'ingestion d'ail (sous forme d'ail frais), ces valeurs de sulfure et disulfure de diallyle ne devraient pas être atteintes lors d'une consommation quotidienne maximale estimée à 5,5 g d'ail frais. Cette consommation quotidienne maximale est en accord avec les données de l'OMS.

- Conclusion sur la génotoxicité

Les données de la littérature n'indiquent pas de potentiel génotoxique pour la poudre d'ail.

Des composants de la poudre d'ail, sulfure et disulfure de diallyle, présentent un potentiel génotoxique lors d'un essai *in vitro*. Les auteurs de cet essai n'expriment cependant pas de précautions particulières une fois replacé dans le contexte de l'ail frais. La consommation quotidienne maximale étant estimée à une dose moins élevée que celle pour laquelle ces effets génotoxiques ont été décrits. De plus, une étude *in vivo* sur la poudre d'ail permet d'écarter un risque de génotoxicité.

Les avis de l'EFSA, de l'EMA ainsi que de la FDA sur l'ail n'émettent pas de précautions particulières concernant la génotoxicité. Il est acceptable de dire, au regard des avis émis par ces autorités compétentes ainsi que des essais précédents, que la poudre d'ail ne présente pas de potentiel génotoxique chez l'Homme dans son contexte d'utilisation en phytothérapie chez l'animal.

f. Cancérogénicité

Aucune étude sur la cancérogénicité n'a été trouvée dans la littérature scientifique.

Au contraire, des essais *in vivo* ont été menés afin de mettre en évidence une action antiproliférative et anti-cancéreuse de la poudre d'ail (FASEB, 1973; Lau, Tadi and Tosk, 1990; Lee *et al.*, 2021; Farhat *et al.*, 2023). L'activité anticancéreuse ou encore antiproliférative de la poudre d'ail a été mise en évidence par des essais chez des rats lors d'induction de carcinomes hépatiques (Samaranayake *et al.*,

2000; Bergès *et al.*, 2004) ou encore lors d'induction de carcinomes mammaires (Schaffer, Liu and Milner, 1997; Tsubura *et al.*, 2011).

La poudre d'ail est peu susceptible de présenter un effet cancérigène.

g. Conclusion sur les essais toxicologiques

En prenant en considération les données issues de la littérature scientifique mentionnées dans les sections précédentes, les données de toxicité de la poudre d'ail sont synthétisées dans le Tableau III.

Tableau III – Tableau récapitulatif des données toxicologiques de la poudre d'ail

Essais toxicologiques	Observations	Conclusions
Toxicité après administration unique (aiguë)	Pas de données pour la poudre d'ail DL50 définies pour l'allicine [20 à 120 mg/kg] et le sulfure de diallyle (500 mg/kg), composants de la poudre d'ail	Ail en poudre classifié comme GRAS selon la FDA La poudre d'ail est peu susceptible de présenter une toxicité aiguë
Toxicité après administrations répétées (subchronique ou chronique)	Voir Reprotoxicité	Voir reprotoxicité
Tolérance chez l'animal de destination	Pas de données sur la tolérance Essais menés avec de la poudre d'ail sur des espèces cibles (bovin, caprin, aviaire) sans problème de tolérance	Autres formes de préparation de l'ail autorisées en additif alimentaire chez l'animal avec de nombreux composants en commun avec la poudre d'ail Hypothèse acceptable d'une bonne tolérance de la poudre d'ail chez les espèces cibles
Reprotoxicité et toxicité développementale	Effets sur la spermatogénèse chez le rat dans des essais rapportés par l'EMA: <ul style="list-style-type: none"> - Régime alimentaire avec 5 % d'ail : deuxième génération stérile - 50 mg/j pendant 45 jours: évolution dégénérative des testicules (diminution taille cellules de Leydig et tubes séminifères) - 50 mg/j pendant 70 jours: lésions testiculaires (dégénération des cellules de Sertoli) et arrêt de la spermatogénèse 	LOEL = 300 mg/kg pc/jour chez le rat Dose équivalente en humaine = 50 mg/kg pc/jour soit 3 g d'ail en poudre/jour pour un individu de 60 kg Equivalence de la LOEL chez l'homme > consommation quotidienne maximale d'ail en poudre chez l'Homme (1,2 ou 1,38 g) La poudre d'ail est peu susceptible de présenter une reprotoxicité

Génotoxicité	Poudre d'ail ne présente pas de potentiel génotoxique Composants de la poudre d'ail possédant un potentiel génotoxique (induction d'aberrations chromosomiques <i>in vitro</i>)	Essai <i>in vivo</i> avec la poudre d'ail montrant l'absence d'effet mutagène La poudre d'ail est peu susceptible de présenter un potentiel génotoxique
Cancérogénicité	Pas de données de cancérogénicité Essais cliniques <i>in vivo</i> sur les effets anti-cancéreux de la poudre d'ail	La poudre d'ail est peu susceptible de présenter un effet cancérogène.

A partir de la LOEL définie dans la partie traitant de la reprotoxicité, il est possible d'estimer une DJA toxicologique. Pour cela, un premier facteur de 10 est appliqué afin de traduire cette LOEL en NOEL chez l'Homme. Ensuite, un facteur de sécurité de 10, représentant la variation inter-individuelle, est appliqué. Ainsi le facteur de sécurité global appliqué à la LOEL est un facteur de 100 ; la DJA toxicologique proposée est donc de 0,5 mg d'ail en poudre/kg pc/jour. Le facteur de sécurité appliqué pour obtenir cette DJA est très conservateur.

4. Autres essais

a. Essais spécifiques (immunotoxicité, neurotoxicité)

Aucun essai supplémentaire n'est nécessaire en regard des résultats des essais toxicologiques précédents.

b. Propriétés microbiologiques des résidus

La poudre d'ail possède une activité antibactérienne. De nombreux essais ont été réalisés sur l'effet antibactérien de la poudre d'ail, notamment sur son effet sur les bactéries commensales de l'Homme. Plusieurs concentrations minimales inhibitrices (CMI), obtenues dans la littérature sur la poudre d'ail, sont regroupées dans le Tableau IV.

Tableau IV - Tableau récapitulatif des valeurs de MIC pour la poudre d'ail

Bactérie	CMI (mg/mL)	Référence
Bactéries entériques pathogènes		
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25	(O'Gara, Hill and Maslin, 2000)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,5	(Kundaković <i>et al.</i> , 2011)
<i>Micrococcus flavus</i>	2,5	
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	
<i>Bacillus subtilis</i>	5	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	
<i>Candida albicans</i>	1,25	

<i>Streptococcus iniae</i>	0,63	(Guo <i>et al.</i> , 2012)
<i>Escherichia coli</i> O55	12,5	(Ross <i>et al.</i> , 2001)
<i>Escherichia coli</i> O128	12,5	
<i>Escherichia coli</i> O112	3,13	
<i>Shigella boydii</i>	6,25	
<i>Shigella flexneri</i>	6,25	
<i>Shigella sonnei</i>	12,5	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	6,25	
<i>Listeria monocytogenes</i>	6,25	
<i>Salmonella enterica</i> serovar <i>Enteritidis</i>	6,25	
<i>Salmonella enterica</i> serovar <i>Infantis</i>	6,25	
<i>Salmonella enterica</i> serovar <i>Senftenberg</i>	12,5	
<i>Salmonella enterica</i> serovar <i>Typhimurium</i>	6,25	
<i>Campylobacter jejuni</i>	3,13	
<i>Campylobacter coli</i>	3,13	
<i>Campylobacter lari</i>	1,59	
Bactéries entériques commensales		
<i>Bacteroides fragilis</i>	6,25	(Ross <i>et al.</i> , 2001)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6,25	
<i>Escherichia coli</i>	3,13	
<i>Klebsiella aerogenes</i>	12,5	
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	6,25	

En accord avec la ligne directrice 36 du VICH, une DJA microbiologique est calculée :

$$DJA = \frac{CMI \text{ calculée} \times \text{Volume de contenu dans le colon}}{\text{Fraction de la dose ingérée disponible pour les bactéries} \times \text{Poids moyen d'un Homme}}$$

Il est, dans notre cas, choisi de déroger à la ligne directrice car les CMI de toutes les souches requises dans la ligne directrice ne sont pas disponibles dans les données de la littérature. De plus, la plupart des CMI obtenues dans les essais ne correspondent pas à des CMI₅₀. En effet, les essais n'ont pas été réalisés sur suffisamment d'isolats pour permettre de calculer une CMI₅₀.

De nombreuses valeurs de CMI sont disponibles pour la poudre d'ail, notamment pour son action sur la flore bactérienne commensale. Afin de définir la DJA microbiologique en suivant le scénario le plus défavorable, la CMI la plus faible parmi les CMI définies pour les bactéries commensales est utilisée avec l'application d'un facteur d'incertitude de 100. La plupart des souches commensales utilisées dans cet essai proviennent du Royaume-Uni et ont été isolées chez l'Homme. Aucune information n'est disponible dans la littérature sur la proportion de résidus de poudre d'ail ingéré qui arrive jusqu'au colon. Pour le calcul de la DJA microbiologique, l'hypothèse d'un passage de la totalité des résidus jusqu'au colon sera réalisée ; de plus tous les résidus seront considérés actifs microbiologiquement.

$$DJA \text{ microbiologique} = \frac{3,13 \frac{mg}{ml} \times \frac{1}{100} \times 500 \frac{ml}{jour}}{1 \times 60 kg}$$

$$DJA \text{ microbiologique} = 0,26 \text{ mg/kg/jour}$$

c. Observations chez l'Homme

Il y a peu d'effets indésirables rapportés suite au contact avec de la poudre d'ail chez l'Homme. Peu de données sont disponibles pour la forme d'ail en poudre. Le principal effet indésirable pour la poudre d'ail est une réaction de type asthme après inhalation de la substance (WHO, 1999; EMA, 2017a; EFSA *et al.*, 2020).

Quelques rares effets sont rapportés après la consommation d'ail, sans précision de la forme et de la quantité ingérée. Ils se présentent principalement sous forme d'inconfort digestif (irritation gastro-intestinale, flatulence) (EMA, 2017a; ESCOP, 2019).

De plus, quelques rares cas de saignements spontanés sont rapportés dans la littérature à la suite d'une ingestion d'ail en grande quantité (Rose *et al.*, 1990; Burnham, 1995; German, Kumar and Blackford, 1995; EMA, 2017a). Deux des trois cas de saignements spontanés sont liés à un contexte post-opératoire ; une prévention sur la consommation d'ail 7 jours avant une chirurgie est mise en place (EMA, 2017a).

Les quantités ingérées d'ail ayant entraîné ces effets indésirables chez l'Homme n'ont pas été précisées.

d. Détermination d'une DJA

Selon l'avis de l'EFSA sur l'évaluation des risques lors de l'utilisation de l'extrait d'ail comme pesticide (EFSA *et al.*, 2020), l'ail faisant partie du régime alimentaire de l'Homme, il n'est pas nécessaire de déterminer des valeurs toxicologiques de référence. De plus, l'exposition provenant de résidus dans l'alimentation de l'Homme n'a pas été quantifiée et est jugée non nécessaire face à la consommation d'ail dans le régime alimentaire de l'Homme.

Toutefois, une DJA toxicologique de 0,5 mg de poudre d'ail/kg pc/jour a été proposée dans la partie traitant des risques de reprotoxicité, et, suite à l'étude de la littérature sur les effets antibactériens de la poudre d'ail, une DJA microbiologique de 0,26 mg de poudre d'ail/kg pc/jour a été calculée. La DJA toxicologique proposée lors de l'étude des données toxicologiques n'est pas retenue dans le cadre du dossier LMR car elle est supérieure à la DJA microbiologique.

La DJA retenue dans le cadre de ce dossier pour la poudre d'ail est :

- **DJA = 0,26 mg de poudre d'ail/kg pc/jour** soit 15,6 mg d'ail en poudre pour un individu de 60 kg.

iii. Partie concernant les résidus

1. Données de pharmacocinétique et métabolisme relatives aux résidus chez les espèces cibles

En considérant la présence de l'ail dans le régime alimentaire de l'Homme, l'EFSA n'a pas jugé nécessaire d'étudier la pharmacocinétique de l'ail chez l'animal.

a. Pharmacocinétique chez les espèces productrices de denrées

Il n'y a pas, dans la littérature, de données pharmacocinétiques chez les espèces productrices de denrées pour la poudre d'ail.

Un passage dans le lait maternel est indiqué chez l'Homme. Un essai utilisant un panel sensoriel a examiné les modifications organoleptiques du lait maternel après ingestion d'ail. La modification organoleptique du lait atteint son maximum deux heures après ingestion, puis l'odeur due aux résidus d'ail diminue rapidement. Cette modification de l'odeur du lait présenterait un effet appétant pour le nouveau-né (Mennella and Beauchamp, 1991; EMA, 2017a).

b. Etude de déplétion des résidus

Il n'y a pas, dans la littérature, d'études sur le devenir de la poudre d'ail après administration à des espèces productrices de denrées.

2. Données d'exposition

La poudre d'ail ne fait pas partie du régime standard des animaux producteurs de denrées. Toutefois, des préparations à base d'ail telles que l'huile, l'oléorésine ainsi que la teinture d'ail sont autorisées sans restriction en additif dans l'alimentation animale. Ces additifs ont fait l'objet d'une évaluation par l'EFSA au cours de laquelle le risque consommateur face aux résidus d'additifs présents dans les denrées animales est pris en compte. L'huile, l'oléorésine ainsi que la teinture d'ail n'avaient pas suscité de préoccupations, ce qui a conduit à leur autorisation sans restriction. De nombreux composants de ces différentes préparations se retrouvent dans la poudre d'ail, notamment les composants pharmacologiquement actifs (allicine, ajoènes, disulfure de diallyle, etc.). De plus, ces composants sont présents en concentration plus élevée dans l'huile, l'oléorésine et la teinture d'ail par rapport à la poudre d'ail. Cela conforte l'idée que la présence de ces composants dans la poudre d'ail ne poserait pas de risque pour le consommateur. En effet, l'animal est déjà exposé sans restriction aux autres préparations à base d'ail ; ainsi un traitement phytothérapeutique avec de la poudre d'ail n'augmenterait pas significativement le risque pour un consommateur de ces denrées.

L'ail fait partie du régime alimentaire de l'Homme, notamment sous forme de poudre. Il est considéré comme GRAS par la FDA (FDA, 1973). De plus l'ail et ses préparations, notamment la poudre d'ail, sont listés comme ingrédients et arômes naturels de l'alimentation humaine considérés sans risque pour la santé humaine, sans restriction d'usage.

3. Méthode analytique

Non adapté car le statut « aucune LMR requise » est proposé pour la poudre d'ail.

c. Considérations relatives à la gestion des risques

Afin de réaliser la partie gestion des risques pour la poudre d'ail, la méthode simplifiée proposée par l'Anses (Anses, 2022) pour évaluer le risque consommateur dans le cas de substances végétales est appliquée. Le cheminement suit les critères présentés dans l'arbre décisionnel élaboré dans le cadre de cette méthodologie (Figure 7).

Premièrement, il est nécessaire de vérifier que la poudre d'ail est éligible à l'application de la méthodologie simplifiée. Pour cela, la poudre d'ail doit répondre aux critères d'une préparation rentrant dans le cadre de l'usage traditionnel tel qu'énoncé dans la 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 (Article 16).

La poudre d'ail remplit les critères suivants :

- Les dosages et posologies sont spécifiés dans le cadre de l'utilisation d'ail en poudre (voir II.2.b.i Introduction) ;
- La poudre d'ail est prévue pour être administrée par voie orale ;
- La littérature permet d'établir un usage de la poudre d'ail d'au moins 30 ans ;
- La littérature scientifique apporte des données concernant l'innocuité de la poudre d'ail.

Les critères de décision de l'arbre proposé par l'Anses seront ensuite développés :

- La préparation à base de plantes est-elle inscrite au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 (sans prendre en compte une inscription exclusivement pour usage homéopathique, même sous forme de teinture mère) ?

Non, la poudre d'ail n'est actuellement inscrite ni au tableau 1, ni au tableau 2 du règlement (UE) n°37/2010. Son usage en phytothérapie chez les animaux producteurs de denrées n'a pas été autorisé.

Aucune des substances composant la poudre d'ail n'est inscrite au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010.

- La préparation à base de plantes fait-elle partie des nutriments essentiels et composants normaux de l'alimentation humaine et animale ? (Inclus dans l'annexe I du règlement (CE) n°178/2006 de la Commission de 1^{er} février 2006 modifiant le règlement (CE) n° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil par l'établissement d'une annexe I énumérant les denrées alimentaires et aliments pour animaux dans la teneur en résidus de pesticides est soumise à des limites maximales)

Oui, l'ail est inclus dans l'annexe I du règlement (CE) n°178/2006 sous forme de « produit entier après enlèvement des pelures facilement détachables » avec le numéro de code 0220010.

Ainsi, selon l'arbre décisionnel, la poudre d'ail peut être incluse au tableau 1 avec « aucune LMR requise » pour toutes les espèces productrices de denrées. Cela permettra son utilisation en médecine vétérinaire chez les animaux producteurs de denrées dans le cadre de l'utilisation traditionnelle via la cascade de prescription.

La poudre d'ail étant également reconnue comme substance aromatisante dans les denrées animales, et afin de conforter la conclusion de ce dossier, nous présenterons ci-dessous les arguments permettant de vérifier le critère suivant de l'arbre décisionnel.

- La préparation à base de plantes est-elle listée comme additif dans l'alimentation animale et/ou comme substance aromatisante dans les denrées alimentaires ou aliments pour animaux sans restriction ?

Oui, l'ail et ses préparations, notamment la poudre d'ail, sont considérés comme substances aromatisantes sans restriction pour son usage dans les denrées alimentaires au niveau européen (European council, 2007).

De plus, l'ail (sous forme fraîche ou en huile) est reconnu comme sûr par la FDA pour un usage en tant que substance aromatisante. L'ail (sous forme d'huile, d'oléorésine et de teinture) est également autorisé sans restriction au niveau européen comme additif dans l'alimentation animale en accord avec le règlement (CE) n° 1831/2003 du parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation animale. Cela ajoute un gage d'innocuité de l'ail sous des formes considérées comme plus concentrées que la poudre d'ail.

Cette reconnaissance de sécurité sans restriction d'utilisation indique que, même en ajoutant des résidus d'ail lors de la consommation de denrées animales, la sécurité du consommateur n'est pas remise en compte.

- Le risque de potentiel génotoxique de la préparation à base de plantes peut-il être exclu ?

Oui, la poudre d'ail est peu susceptible de présenter un potentiel génotoxique.

Un essai *in vivo* sur des souris avec de la poudre d'ail permet d'écarter un potentiel génotoxique. De plus, les avis de l'EFSA et de la FDA sur l'ail n'émettent pas de précautions particulières concernant la génotoxicité.

Selon les avis émis par ces agences et les essais précédents, il est acceptable de dire que la poudre d'ail ne présente pas de potentiel génotoxique.

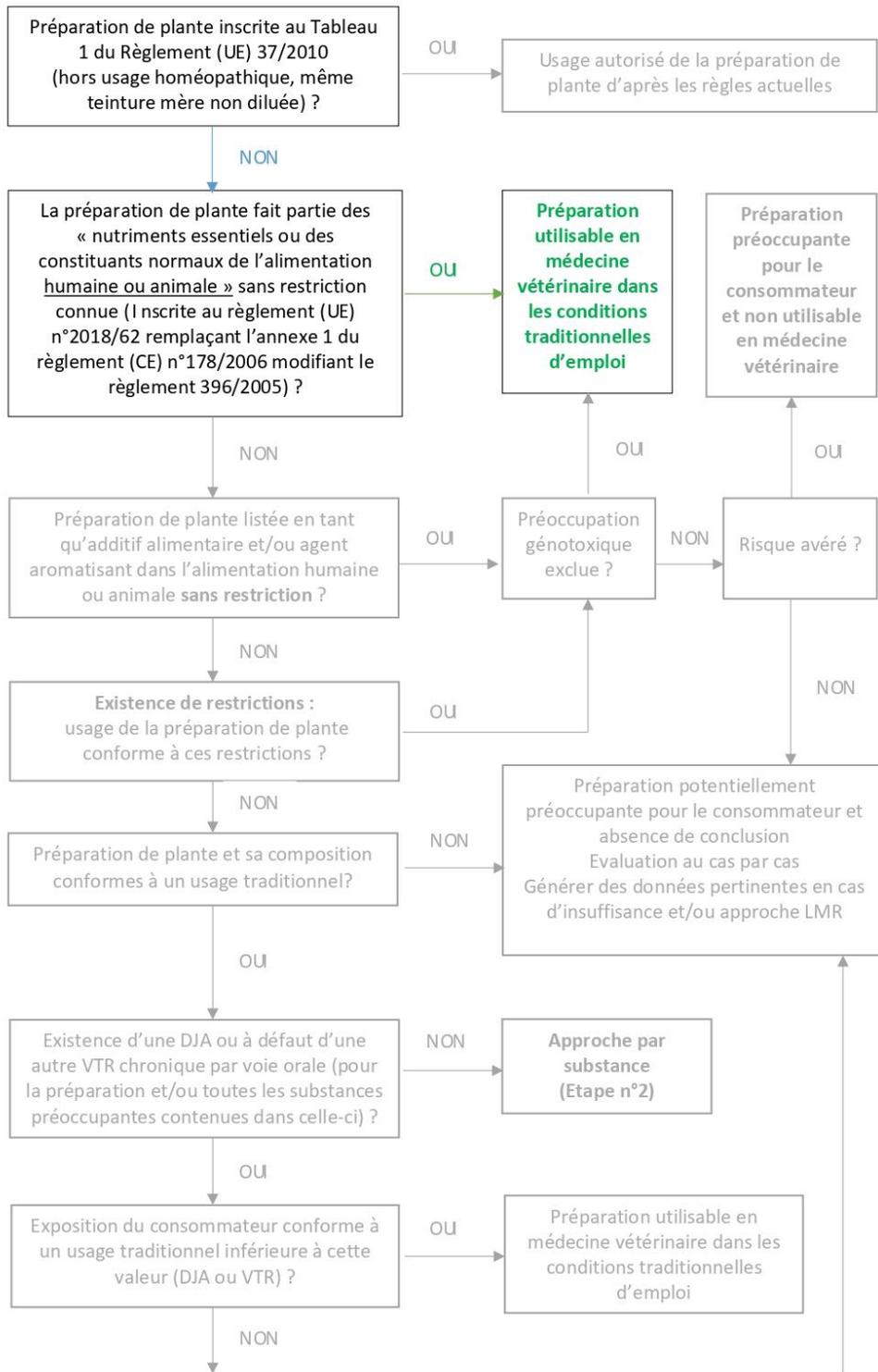


Figure 7 – Arbre décisionnel appliqué à la poudre d'ail inspiré de (Anses, 2022)

Une DJA a été proposée pour la poudre d'ail, il est alors nécessaire de poursuivre la réflexion autour de cette DJA et de vérifier l'exposition du consommateur :

- La DJA la plus faible, c'est-à-dire la DJA microbiologique, a été retenue : **0,26 mg/kg pc/jour** soit 15,6 mg/jour pour un individu de 60 kg.

Des données de consommation usuelle de l'Homme sont fournies pour l'extrait d'ail par l'EFSA. Elles sont établies sur la base de 36 régimes différents représentant l'exposition globale de la population européenne. L'exposition de la population à l'extrait d'ail rapportée à une exposition à l'ail frais dans la population se situe entre 30 et 460 mg/kg pc/jour soit entre 1 800 et 27 600 mg d'ail frais par jour pour un individu de 60 kg. L'exposition maximale rencontrée parmi ces 36 régimes est de 640 mg/kg pc/jour soit 38 400 mg d'ail frais par jour pour un individu de 60 kg (EFSA *et al.*, 2020). La poudre d'ail étant issue d'un processus de déshydratation, cette dernière est plus concentrée que l'ail frais.

Si on prend l'exemple de l'allicine, un des composés actifs de la poudre d'ail, la poudre est 1,5 fois plus concentrée en allicine que l'ail frais. Même en prenant en compte que la poudre d'ail est 1,5 fois plus concentrée que l'ail frais, l'estimation de l'exposition quotidienne du consommateur se situe alors entre 1 200 et 18 400 mg d'ail en poudre.

Ainsi l'exposition quotidienne du consommateur (1200 mg/jour) est au moins 75 fois supérieure à la valeur de la DJA proposée (15,6 mg/jour). L'exposition de l'Homme est déjà fortement supérieure à la DJA par son régime alimentaire usuel. L'intérêt de cette DJA est donc questionnable.

De ce fait, il ne nous semble pas opportun de vérifier l'exposition de l'Homme liée à la consommation des denrées provenant d'animaux traités par rapport à la DJA.

Il est cependant possible d'estimer la proportion représentée par la consommation de denrées animales provenant d'un animal traité à la poudre d'ail par rapport à la consommation usuelle de l'Homme. La part d'exposition à la poudre d'ail à travers la consommation de denrées animales par l'Homme peut être estimée comme suit :

Les posologies maximales par voie orale lors d'un traitement d'un animal producteur de denrées sont :

- Chez le bovin : jusqu'à 30 g de poudre d'ail par jour pour un individu adulte soit une dose de 50 mg/kg pc pour un poids estimé à 600 kg ;
- Chez les petits ruminants : jusqu'à 1 g de poudre d'ail pour un agneau estimé à 35 kg soit une dose d'environ 28 mg/kg pc ;
- Chez les porcs : jusqu'à 1 g/kg pc de poudre d'ail pour un porc adulte ;
- Chez les volailles : jusqu'à 1 g/kg pc de poudre d'ail pour une volaille adulte.

En l'absence de données disponibles sur la pharmacocinétique de la poudre d'ail chez les espèces cibles, une estimation est réalisée en suivant le scénario le plus défavorable possible. Les paramètres retenus pour ce scénario sont : une absorption totale de la poudre d'ail par l'espèce cible, une distribution intégrale des résidus dans les muscles et les abats, ainsi qu'une absence d'excrétion de la préparation à base de plantes par l'espèce cible.

Si on considère la consommation en denrées animales de l'Homme en prenant les 500 g de viande et abats correspondant au panier alimentaire standard, à une concentration d'1 g de poudre d'ail/kg, l'Homme est alors exposé à 500 mg d'ail en poudre. Cette valeur représente entre 2,7 et 41 % de la consommation usuelle de l'Homme.

Les valeurs proposées ici sont issues du scénario le plus défavorable possible où, chez un animal n'éliminant pas du tout les résidus de la poudre d'ail, ces résidus se retrouveraient concentrés dans les viandes et abats. De plus, cela nécessiterait que toute la viande ingérée par le consommateur provienne d'animaux traités à l'aide de poudre d'ail. Il est peu probable, en prenant cela en compte, que la part d'exposition à la poudre d'ail à travers les denrées animales atteigne les 41 % de l'exposition déjà rencontrée par l'Homme dans son alimentation usuelle.

En conclusion, la part représentée par la consommation de denrées animales par l'Homme dans son exposition à la poudre d'ail reste faible par rapport à sa consommation quotidienne d'ail en poudre. La présence de résidus d'ail en poudre dans des denrées animales n'augmente pas significativement l'exposition de l'Homme.

III- Discussion

1. L'adaptabilité de la méthodologie simplifiée proposée par l'Anses à l'élaboration d'un dossier LMR d'une préparation végétale
 - a. Rappel sur les objectifs de la méthodologie simplifiée

En s'appuyant sur de l'observation de l'utilisation déjà bien implantée des plantes, notamment dans des produits encadrés par d'autres réglementations (pesticides, additifs alimentaires, compléments alimentaires), les rapports émis par des autorités compétentes et la littérature scientifique existante sur ces plantes doivent pouvoir être utilisés afin d'élaborer un dossier LMR. La méthodologie adaptée aux plantes proposée par l'Anses s'appuie sur une revue des rapports et données scientifiques disponibles et utilise comme hypothèse sous-jacente que l'innocuité de la préparation à base de plantes peut découler de son usage traditionnel ainsi que de sa présence dans le régime alimentaire de l'Homme ou de l'animal.

La méthodologie adaptée aux plantes proposée par l'Anses s'inscrit suite au constat d'une utilisation fortement présente en élevage des produits à base de plantes et d'une volonté des réglementaires (la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), responsable du contrôle des allégations thérapeutiques lors du contrôle de l'étiquetage et la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL), responsable de la sécurité sanitaire des aliments) de mieux encadrer ces usages et le marché des produits à base de plantes qui en découle.

Le marché des produits à base de plantes est majoritairement dominé par les fournisseurs de produits à base de plantes (*e.g.* produits biocides ou compléments alimentaires à base de plantes). Ce sont, aujourd'hui, les interlocuteurs principaux des éleveurs lorsqu'ils souhaitent intégrer les plantes dans la gestion de leur troupeau. Par le biais des fournisseurs de produits à base de plantes, les éleveurs ont accès à diverses formations les encourageant à développer leur autonomie vis-à-vis des vétérinaires quant à l'utilisation de ces produits. Dans cette dynamique déjà bien établie entre l'éleveur et le fournisseur, le vétérinaire, qui n'a accès qu'à un panel réduit de plantes autorisées chez les animaux producteurs de denrées, voit son implication diminuer dans la gestion thérapeutique du troupeau.

Intégrer un nombre important de plantes et préparations à base de plantes au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 permettrait d'avoir un impact significatif sur la pratique de la phytothérapie vétérinaire. L'objectif de la méthodologie adaptée aux plantes proposée par l'Anses est de permettre d'élaborer un nombre important de dossiers LMR pour des substances végétales en un temps le plus réduit possible, afin d'élargir la gamme de plantes disponibles aux vétérinaires lors de l'usage de la phytothérapie.

Lors de l'élaboration de ce dossier LMR pour la poudre d'ail, il a été possible de mettre en évidence des points limitants de cette méthodologie. Ces points freinent-ils l'élaboration rapide des dossiers LMR pour les préparations à base de plantes ? La méthodologie adaptée aux plantes répond-elle à l'objectif qui lui est associé ?

- b. Points limitants lors de l'élaboration du dossier LMR

Un critère essentiel pour l'élaboration de dossiers LMR selon la méthodologie de l'Anses est la disponibilité de rapports émis par d'autres autorités compétentes dans le cadre d'autres

règlementations sur la substance végétale choisie. Pour la poudre d'ail, la substance est décrite dans une monographie de la pharmacopée européenne (01/2019:1216). La poudre d'ail est de plus représenté dans le rapport émis par l'EMA-HMPC sur l'évaluation du bulbe d'ail. L'ail sous différentes formes (frais, extrait, huile, teinture) est également traité dans des rapports émis par l'OMS, la FDA, l'EFSA. Cela permet de regrouper un premier corpus de données scientifiques de bonne qualité.

Les principaux points limitants mis en avant dans ce dossier découlent de la quantité et de la qualité des données disponibles dans les différents rapports et la littérature scientifique consultée.

Ce manque de données adaptées a pu être observé dans plusieurs parties du dossier :

- Partie concernant la sécurité
- Introduction : les données concernant les posologies réellement utilisées sur le terrain ne sont pas faciles à trouver. Elles découlent parfois d'une utilisation empirique de la plante ou d'habitudes de pratiques sur le terrain et ne sont pas rapportées dans la littérature scientifique. Cela limite le raisonnement notamment lors de l'estimation de l'exposition du consommateur aux résidus contenus dans les denrées issues d'un animal traité avec de la phytothérapie.
- Identification précise de la substance : La description chimique exhaustive d'une plante peut être un point limitant lorsque celle-ci n'est détaillée ni dans une monographie de la pharmacopée européenne ou d'une autre Pharmacopée ni dans une autre norme (comme la norme ISO). La composition d'un type de préparation à base de plantes tel que l'ail en poudre est détaillée de façon moins exhaustive dans la littérature et nécessite parfois quelques approximations. De plus, les proportions des différents composants d'une préparation à base de plantes peuvent varier selon la méthode de production et ne facilitent pas une identification précise de la plante. De plus, le choix de conserver la trame commune à toutes les substances pharmacologiquement actives apporte de la lourdeur lors du processus d'identification de la plante ou de la préparation. De nombreuses sous-parties ne sont pas adaptées à la formulation complexe d'une préparation à base de plantes (par exemple la formule structurale, la formule moléculaire et le poids moléculaire).
- Pharmacologie : les données de pharmacocinétiques sont rares dans la littérature. Elles sont pourtant cruciales dans la considération de la gestion du risque consommateur.
- Toxicologie : le manque de données de toxicologie est un point majeur limitant la facilité d'élaboration d'un dossier LMR. De plus, lorsque les données sont disponibles, la qualité des essais ayant permis d'obtenir ces données est également un point qui peut freiner la démarche d'élaboration du dossier LMR. Les essais réalisés sur la forme adéquate de préparation de la plante, ici la forme de poudre, sont peu nombreux et les essais disponibles sont parfois d'une qualité qui peut être discutée. En effet, la majorité des essais utilisés pour la poudre d'ail remonte à plus de 25 ans et a été réalisée sur un nombre limité d'animaux (Tableau V).

Tableau V – Tableau récapitulatif des essais de toxicité retrouvés dans la littérature et menés sur la poudre d’ail

Essais recherchés	Données disponibles
Toxicité par administration unique	Aucune donnée pour la poudre d’ail n’a été trouvée.
Toxicité par administration répétée	2 essais rapportés dans le rapport émis par l’EMA (EMA, 2017a) sur la poudre d’ail dont un en commun avec la reprotoxicité : <ul style="list-style-type: none"> - Daté de 1947 et peu d’informations sur la conduite de l’essai sont disponibles ; - Daté de 1982 → essai utilisé dans la partie « toxicité au niveau de la reproduction et pour le développement ».
Toxicité au niveau de la reproduction et pour le développement	1 essai provenant du rapport émis par l’EMA sur la poudre d’ail : <ul style="list-style-type: none"> - Daté de 1982 avec un essai réalisé sur un nombre inconnu de rats
Génotoxicité	1 essai sur la poudre d’ail : <ul style="list-style-type: none"> - Daté de 1984 et conduit sur quatre lots de 2 femelles et 2 mâles
Cancérogénicité	Aucune donnée sur la poudre d’ail n’a été trouvée

Détermination d’une DJA : La détermination de DJA toxicologique sur des données parfois anciennes implique l’application d’un facteur de sécurité élevé. De même, pour la détermination de la DJA microbiologique, les données de la littérature scientifique n’ayant pas permis l’application de la ligne directrice 36 du VICH, cela a nécessité une approximation de l’évaluation de la DJA microbiologique. Cette DJA calculée à partir de la CMI la plus faible observée sur une bactérie commensale de l’Homme a nécessité l’application d’un facteur de sécurité. Les différentes DJA sont donc obtenues en appliquant des facteurs de sécurité très conservateurs. Cela conduit à une évaluation du risque consommateur selon un scénario encore plus défavorable.

- Partie concernant les résidus

Aucune donnée sur la pharmacocinétique relative à la poudre d’ail et ses résidus chez les espèces cibles n’a été trouvée. Ce manque de données ne facilite pas l’évaluation réaliste de l’exposition du consommateur lors de la consommation de denrées provenant d’un animal traité avec la préparation à base de plantes. Ce point limitant a pour conséquence une surévaluation de l’exposition du consommateur avec l’utilisation du scénario le plus défavorable possible.

- Considérations relatives à la gestion du risque

L’application de l’arbre de décision proposé par l’Anses dans cette partie ne représente pas un point limitant. Les critères de décision afin d’autoriser l’utilisation de l’ail en poudre dans les conditions traditionnelles d’emploi sont rapidement remplies. En effet, l’ail en poudre faisant partie des constituants normaux de l’alimentation de l’Homme, il répond au deuxième critère de décision.

Les difficultés qui peuvent être rencontrées dans la partie « considérations relatives à la gestion du risque » se retrouvent lors de l'intégration de la DJA au raisonnement sur la sécurité du consommateur. Ces difficultés découlent des points limitants qui ont été relevés dans les paragraphes précédents.

Les DJA sont issues de calculs intégrant des facteurs de sécurité ; cela conduit à des valeurs de DJA faibles. Ainsi, le risque lié à la toxicité ou encore le risque microbiologique apparaissent important avec une exposition de l'Homme déjà plus élevée que les DJA lorsqu'on considère uniquement son alimentation usuelle. La prise en compte des DJA ne semble pas adaptée lorsque la préparation à base de plantes est présente dans le régime alimentaire de l'Homme sans restriction.

Dans le rapport émis par l'EFSA sur l'évaluation du risque lié à l'emploi de pesticide avec de l'extrait d'ail en substance active (EFSA *et al.*, 2020), aucune valeur toxicologique de référence (VTR) n'a été établie. La comparaison entre les différentes sources d'exposition de l'Homme à la substance a été jugée suffisante pour assurer la sécurité du consommateur quant à l'utilisation de l'extrait d'ail en pesticide. Il est alors possible de se questionner sur la nécessité de définir une DJA lors de l'élaboration d'un dossier LMR pour une plante ou préparation à base de plantes présente dans le régime alimentaire de l'Homme ou de l'animal.

La nécessité de disposer de données sur les posologies utilisées sur le terrain et le devenir des résidus devient cruciale. Le manque de telles données conduit à la surestimation de l'exposition de l'Homme aux résidus provenant de denrées issues d'un animal traité par de la phytothérapie. Toutes ces données permettent d'affiner l'estimation de l'exposition de l'Homme liée à la pratique de la phytothérapie, facilitant ainsi une évaluation plus réaliste de la contribution des résidus provenant de la phytothérapie à l'exposition totale de l'Homme.

Le raisonnement adapté aux plantes proposé par l'Anses est donc un outil permettant l'élaboration d'un dossier LMR simplifié pour les préparations à base de plantes puisqu'il se base sur des données de la littérature et des conclusions émanant d'autorités compétentes. L'application de l'arbre décisionnel s'est faite aisément dans le cadre de la poudre d'ail et a permis d'arriver à la proposition de l'inclusion de la poudre d'ail au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 avec le statut « Aucune LMR requise ». Cette inclusion au tableau 1 de l'ail en poudre permettrait son utilisation en médecine vétérinaire dans le cadre de son utilisation traditionnelle via la cascade de prescription.

c. Stratégie dans le choix des plantes afin de traiter un nombre important de dossiers LMR utile au développement de la phytothérapie en élevage

Le nombre de plantes couramment utilisées qui nécessiteraient l'élaboration d'un dossier LMR représente un challenge colossal. Le traitement d'un nombre aussi important de plantes et préparations à base de plantes est impossible et représente un point limitant majeur à la bonne réalisation de l'objectif. De plus, il n'est pas réaliste d'envisager que toutes les plantes nécessitant l'élaboration d'un dossier LMR soient traitées par des agences compétentes au sein de l'Union européenne telle que l'ANMV puis évaluées par le CVMP. Toutefois, cette méthodologie adaptée aux plantes est un outil permettant l'inscription d'un nombre non négligeable de préparations à base de plantes au tableau 1 du règlement (UE) n° 37/2010. Cela aura un impact réel sur la pratique de la phytothérapie vétérinaire.

L'application de l'arbre se fait facilement lorsqu'il s'agit d'une préparation à base de plantes qui est présente dans l'alimentation humaine ou animale. Un critère principal du choix des préparations à base de plantes traditionnellement utilisées en phytothérapie vétérinaire pourrait alors être leur présence dans l'alimentation usuelle de l'Homme.

Le travail de pré-screening réalisé dans la saisine 2020-SA-0083 permet d'orienter sur le choix des plantes à traiter en priorité.

Lorsque la préparation à base de plantes ne fait pas partie du régime alimentaire normal de l'Homme et qu'il y a des lacunes dans les données scientifiques disponibles, l'élaboration du dossier LMR est complexifiée. L'identification précise de ces manques de données est déjà un point important et pourrait permettre de mobiliser le domaine scientifique, à travers des organismes tels que l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (Inrae), l'Institut technique de l'agriculture biologique (ITAB) ou encore les écoles vétérinaires afin de générer des données scientifiques supplémentaires pour apporter une évaluation suffisante du risque pour le consommateur.

Le RéPAAS (Réseau de Phyto-aromathérapie de l'AFVAC, AVEF et SNGTV) peut également être un interlocuteur préférentiel afin de disposer des posologies utilisées sur le terrain et représenter au mieux l'exposition de l'animal lors d'un traitement de phytothérapie.

Il est également possible, lors de l'évaluation du dossier LMR par le CVMP, que le comité juge acceptable d'élargir la portée du dossier. Une recherche d'extrapolation à toutes les espèces productrices de denrées est effectuée systématiquement. De plus, dans la partie relative à la gestion du risque, il serait peut-être envisageable d'extrapoler les conclusions du dossier à d'autres formes de présentations de la plante, telles que l'ail frais, qui présente une composition similaire à la poudre d'ail mais à des concentrations moins élevées, à condition que cela ne mette pas en jeu la sécurité du consommateur. Cette possibilité d'extrapolation peut aider à l'objectif global qui reste de traiter le plus de plantes et préparations à base de plantes possibles afin de permettre leur disponibilité pour la phytothérapie vétérinaire en élevage.

2. [Elaboration de dossiers LMR et perspectives sur la pratique de la phytothérapie vétérinaire en élevage et sur le marché des produits à base de plantes](#)
 - a. [Impact des dossiers LMR dans la pratique de la phytothérapie vétérinaire pour les animaux producteurs de denrées](#)

Les dossiers LMR pour les préparations à base de plantes sont élaborés dans le but d'inscrire ces substances végétales dans le tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010. L'augmentation du nombre de substances végétales autorisées chez les animaux producteurs de denrées permettrait d'apporter plus de possibilités au vétérinaire rural dans sa pratique de la phytothérapie vétérinaire. L'usage de la phytothérapie chez les animaux producteurs de denrées sera alors possible avec des préparations extemporanées, conformément au principe de la cascade de prescription défini dans le règlement (UE) n°2019/6.

Les préparations extemporanées devront être réalisées selon les bonnes pratiques de préparation et des temps d'attente règlementaires, doublés dans le cadre de l'élevage biologique, seront appliqués selon l'article 115 du règlement (UE) n°2019/6.

▪ Point sur les Bonnes Pratiques de Préparation d'une préparation extemporanée vétérinaire

Les bonnes pratiques de préparation à mettre en place lors de l'usage de phytothérapie par un vétérinaire sont décrites dans l'annexe de l'arrêté du 9 Juin 2004 relatif aux bonnes pratiques de préparation extemporanée des médicaments vétérinaires. Un document de recommandations pour les préparations extemporanées vétérinaires à base de plantes selon l'arrêté correspondant a été rédigé et mis à disposition par le RéPAAS. Ce document offre un guide pour les vétérinaires afin de respecter le cadre réglementaire.

Les bonnes pratiques de préparation permettent de prévenir les risques de défaut d'innocuité et d'efficacité ainsi que les risques pour le préparateur et l'utilisateur au cours des manipulations du produit et les risques pour le consommateur lors de l'administration à une espèce productrice de denrées. Les points d'attention mis en avant dans ce document portent sur :

- La phase préparatoire : local adapté avec matériels réservés à la réalisation des préparations extemporanées et les procédures de nettoyage qui leurs sont associées ;
- Le personnel qualifié : nécessité d'un responsable qualité vétérinaire pour la réalisation des préparations extemporanées avec possibilité de déléguer les étapes de réalisation à des personnes formées ; tenue adaptée à la réalisation de préparations extemporanées ;
- L'approvisionnement en matières premières : utilisation en première intention de Matières Premières d'Usage Pharmaceutique (MPUP) ; conservation des documents liés à la qualité des matières premières ; enregistrement des matières premières lors de leur réception et stockage dans un local spécifique ;
- La réalisation de la préparation : conditions de préparation adaptées (local, tenue, aération, nettoyage entre les lots) ; mode opératoire inscrit dans une fiche descriptive détaillée ; modalité d'étiquetage et d'enregistrement des préparations extemporanées et stockage adapté.

L'usage de MPUP et la réalisation de préparations extemporanées ne sont pas considérés comme un frein au développement de la phytothérapie vétérinaire par les professionnels. Ces bonnes pratiques de préparation sont déjà appliquées lors de la fabrication de préparations extemporanées à base de plantes pour les animaux de compagnie.

L'accès à un plus grand nombre de préparations à base de plantes (car inscrites au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010) apporterait de la légitimité aux vétérinaires dans leur relation avec l'éleveur. Ils pourront ainsi réaliser et prescrire un plus grand nombre de préparations extemporanées.

Il leur sera alors possible de reprendre leur place en tant que conseiller actif dans la gestion thérapeutique du troupeau. De plus, cela permettra également aux vétérinaires de se détacher des fournisseurs de produits à bases de plantes et de concevoir leurs médicaments vétérinaires sans s'appuyer sur des produits, tels que les aliments complémentaires ou diététiques, avec des compositions prédéfinies et parfois présentées de façon non exhaustive.

b. Impact des dossiers LMR pour les éleveurs dans la gestion thérapeutique de leur troupeau

L'inclusion au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 d'un plus grand nombre de préparations à base de plantes permettrait de replacer l'utilisation de la phytothérapie dans le cadre réglementaire et ainsi d'apporter de la légalité aux pratiques de phytothérapie que l'éleveur souhaiterait mettre en place avec son vétérinaire. Les éleveurs sont conscients du statut réglementaire de leur pratique et des conséquences légales que cela implique dans leur travail. En 2019, un collectif d'éleveurs s'est créé autour de cette problématique afin de présenter un manifeste à destination du ministre de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire mettant en lumière ce problème réglementaire tout en acceptant leur responsabilité (Plantes en élevage, 2019). Ce manifeste, regroupant en 2019 1053 signataires, rassemble aujourd'hui plus de 44 000 signatures.

L'élaboration de dossiers LMR vient donc répondre à une des attentes des éleveurs concernant la possibilité de se conformer au cadre réglementaire entourant la phytothérapie vétérinaire en élevage. Les traitements réalisés sur leurs animaux ainsi que les temps d'attente appliqués pourront donc être inscrits dans le carnet sanitaire et les élevages seront conformes à la réglementation en cas de contrôle de leur registre d'élevage.

Une des motivations présentées par les éleveurs à la pratique de la phytothérapie est le facteur économique (Latreche, 2021b). Sur ce point-là, l'apport de nouvelles substances végétales autorisées chez les animaux producteurs de denrées utilisables par le vétérinaire remplirait l'objectif en élevage allaitant notamment. En effet, les temps d'attente réglementaires pour les viandes et abats, qui doivent être doublés en élevage biologique, s'élèvent à 28 jours en élevage conventionnel et 56 jours en élevage biologique. Cela ne présente pas un frein à ces thérapeutiques chez des animaux destinés à produire de la viande qui seront élevés sur une plus longue durée.

Dans le contexte d'un élevage laitier, l'application de temps d'attente réglementaires représente encore un frein quant à l'utilisation de la phytothérapie vétérinaire sous forme de préparation extemporanée. Cela oblige les éleveurs à écarter le lait pendant 7 jours en élevage conventionnel. En comparaison, les aliments complémentaires et autres produits à base de plantes pour lesquels aucun temps d'attente n'est applicable restent économiquement avantageux.

Au travers des formations réalisées par les éleveurs introduisant l'usage de la phytothérapie, ceux-ci cherchent à acquérir une autonomie dans la gestion de leur troupeau (Latreche, 2021b). La prescription de préparations extemporanées à base de plantes dans un cadre hors AMM conserve toutefois un statut de traitement exceptionnel réalisé sous la responsabilité du vétérinaire traitant. De ce fait, il n'est alors pas envisageable d'intégrer la phytothérapie aux protocoles de soins réalisés dans le cadre du suivi sanitaire de l'élevage par le vétérinaire. Malgré l'autorisation de l'usage de plantes chez les animaux producteurs de denrées dans un cadre thérapeutique, cela ne répondra pas à la recherche d'autonomie qu'expriment les éleveurs.

Du point de vue de l'éleveur, l'élaboration des dossiers LMR pour les préparations à base de plantes ne permettra pas de répondre à l'ensemble de ses attentes (facteur économique en laitier et autonomie). Toutefois, le fait de pouvoir agir en conformité avec la réglementation, en faisant intervenir le vétérinaire pour qu'il prescrive de la phytothérapie, représente déjà un élément majeur.

c. Réponse aux attentes des règlementaires dans la régulation de la phytothérapie

Les attentes des règlementaires (DGCCRF et DGAL) concernant l'utilisation de la phytothérapie dans le cadre vétérinaire sont multiples. Tout d'abord, en accord avec la tendance sociétale actuelle de vouloir consommer plus sainement, avec des denrées issues d'animaux ayant reçu le moins de traitements chimiques possibles, le gouvernement souhaite encourager le développement de thérapeutiques alternatives comme la phytothérapie. Ce développement du recours à la phytothérapie pour les animaux producteurs de denrées doit toutefois être encadré afin d'assurer la sécurité du consommateur. Ce point correspond à une attente essentielle du gouvernement, et participe également à améliorer l'opinion sociétale autour de l'élevage. L'objectif principal d'un dossier LMR étant de considérer les facettes de sécurité et d'exposition afin de garantir la sécurité du consommateur, l'élaboration de dossiers LMR pour les préparations à base de plantes utilisées en phytothérapie répond parfaitement à cette attente.

A plus long terme, les attentes autour de la réglementation de la phytothérapie se portent sur la régulation et l'assainissement de ce marché, notamment concernant l'usage détourné des aliments complémentaires et diététiques dans un cadre thérapeutique. Cette volonté d'assainir le marché de la phytothérapie à plus long terme est partagé par le Conseil National de l'Ordre Vétérinaire (CNOV) ainsi que le Syndicat de l'Industrie du Médicament et Diagnostic Vétérinaires (SIMV) (Latreche, 2021b). Remplacer le vétérinaire comme interlocuteur privilégié au sein de l'utilisation de la phytothérapie en élevage permettra à plus long terme de pouvoir mieux réguler les allégations utilisées pour les produits à base de plantes et apporter de la clarté au sein du marché. Ce travail de régulation des allégations utilisées pour les produits à base de plantes reste une tâche fastidieuse. En effet, les allégations thérapeutiques sont véhiculées à travers les discours de vente et arguments que peut apporter le délégué à l'oral et sont donc difficilement contrôlables par la DGCCRF.

d. Impact des dossiers LMR sur les dynamiques au sein du marché des produits à base de plantes

L'impact de l'élaboration de dossiers LMR sur le marché des produits à base de plantes se manifestera principalement par la place plus importante prise par le vétérinaire lors des échanges avec l'éleveur. Les fournisseurs de produits à base de plantes ne seront au départ que peu influencés par l'arrivée du vétérinaire sur le marché car la dynamique éleveur-fournisseur est bien installée. Toutefois, avec cette volonté de la part des acteurs règlementaires d'apporter plus de clarté quant à l'utilisation des produits à base de plantes et à leurs allégations, les rapports entre vétérinaires, éleveurs et fournisseurs tendront à s'équilibrer.

L'élaboration de dossiers LMR pour les préparations à base de plantes pourrait également inciter les industriels à se mobiliser sur le marché des médicaments à base de plantes. La première partie des

démarches règlementaires serait prise en charge en amont par l'Anses-ANMV ou d'autres autorités compétentes des états membres de l'UE, ainsi que d'autres organismes ou filières souhaitant développer la phytothérapie, économisant des frais aux industriels. Le développement de médicaments vétérinaires avec AMM en phytothérapie vétérinaire reste néanmoins une évolution peu probable au sein du marché de la phytothérapie. En effet, les freins économiques au développement d'un médicament dont les substances actives appartiennent au domaine public sont toujours présents et le besoin de médicament vétérinaire avec AMM en phytothérapie est compensé par la possibilité pour les vétérinaires de prescrire des préparations extemporanées.

3. Importance de la formation des éleveurs et vétérinaires afin de faire évoluer les pratiques de la phytothérapie vétérinaire

La sensibilisation de l'éleveur et du vétérinaire est essentielle pour garantir de bonnes pratiques en phytothérapie vétérinaire et assurer la sécurité du consommateur.

a. Formation du vétérinaire

Il existe deux profils de vétérinaires exerçant au quotidien avec des produits de phytothérapie et des produits à base de plantes (Latreche, 2021b). La première catégorie rassemble des vétérinaires qui n'ont pas suivi de formation sur la phytothérapie. Ces professionnels abordent presque exclusivement cette thérapeutique à travers les produits à base de plantes formulés par les fournisseurs. Leurs connaissances découlent en grande partie des discours de vente des fournisseurs de produits à base de plantes et cette catégorie de professionnels n'a pas toujours conscience des problématiques règlementaires sous-jacente à leurs pratiques.

La deuxième catégorie rassemble des vétérinaires ayant fait une démarche de formation dans le domaine de la phytothérapie. Les parcours de formation peuvent être multiples. Elles peuvent avoir lieu dans le cadre universitaire (DIE au sein des écoles vétérinaires nationales, DU, etc.), se faire sur la base de recherches bibliographiques personnelles ou encore lors d'une transmission de connaissances entre vétérinaires (Michel DERVAL et Gilles GROSMOND sont cités lors des entretiens de vétérinaires pratiquant la phytothérapie, réalisés par l'Anses-ANMV) (Latreche, 2021b). Selon le parcours de formation, la sensibilisation du vétérinaire aux enjeux règlementaires de cette pratique n'est pas toujours homogène.

Pour ces deux catégories, la connaissance du cadre règlementaire dans lequel le vétérinaire évolue est primordiale. Il serait pertinent d'envisager un approfondissement de la formation sur le cadre règlementaire, que ce soit pendant le cursus vétérinaire initial ou lors des formations complémentaires. Cette démarche mettrait en avant l'importance de la responsabilité du vétérinaire dans sa pratique de la phytothérapie, notamment avec l'utilisation de la cascade de prescription et l'application des temps d'attente règlementaires. De plus, cela donnerait l'occasion d'aborder les problématiques liées à l'utilisation des produits frontières. En fournissant toutes ces informations, cela permettrait au vétérinaire de jouer un rôle de conseiller auprès de l'éleveur. Ce rôle de conseiller contribuerait également à sensibiliser les éleveurs lors de la manipulation et de l'utilisation des médicaments à base de plantes.

Avec l'augmentation du nombre de préparations à base de plantes inscrite au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 et l'utilisation de la phytothérapie sous forme de préparation extemporanée, un rappel sur les bonnes pratiques de préparation sera essentiel lors de la formation. Ce point peut se révéler crucial lors d'une inspection de la pharmacie vétérinaire au sein d'une clinique, les préparations extemporanées étant fortement encadrées.

b. Formation des éleveurs

La formation à l'utilisation des produits à base de plantes pour l'éleveur est en majorité dispensée par les fournisseurs de produits à base de plantes. Elle peut également avoir lieu par l'intermédiaire des chambres d'agriculture ou groupements techniques agricoles. Le contenu des formations faites aux éleveurs peut ainsi varier selon l'organisme qui les proposent. A travers ces formations, les freins réglementaires qui existent lors d'un usage chez un animal producteur de denrées ainsi que les notions de risque pour l'utilisateur et le consommateur ne sont pas toujours perçus.

La sensibilisation des éleveurs qui souhaitent utiliser des produits à base de plantes ou des médicaments vétérinaires de phytothérapie est à renforcer tout au long de leur parcours de formation. L'automédication n'est pas autorisée ; l'intervention du vétérinaire doit être systématiquement requise lorsqu'un traitement phytothérapeutique est envisagé chez un animal producteur de denrées.

Cette sensibilisation renforcera la légitimité du vétérinaire en tant qu'interlocuteur principal dans la pratique de la phytothérapie et l'usage des produits à base de plantes.

Conclusion

Aujourd'hui, le marché des produits à base de plantes est presque entièrement représenté par des produits frontières (biocides, aliments complémentaires et aliments diététiques), peu de médicaments vétérinaires avec AMM étant disponibles sur le marché. Les laboratoires pharmaceutiques ne souhaitent pas se lancer dans l'élaboration de dossiers LMR et AMM très coûteux et donc ne développent pas de médicaments vétérinaires à base de plantes. En effet, les substances végétales appartenant au domaine public, il n'est pas possible de déposer de brevet afin de sécuriser un retour sur investissement lors du développement d'un médicament vétérinaire à base de plantes. Toutefois, les plantes étant utilisées traditionnellement dans de nombreux domaines (*e.g.* pesticides, additifs alimentaires, médicaments chez l'Homme), des évaluations ont déjà été réalisées par des autorités compétentes dans le cadre d'autres réglementations, et des données existent également dans la littérature scientifique.

En raison du nombre limité de médicaments vétérinaires à base de plantes disposant d'une AMM, la phytothérapie vétérinaire est actuellement pratiquée dans le cadre de la cascade de prescription avec l'utilisation de préparations extemporanées. Toutefois, l'inscription au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 de la substance végétale reste nécessaire lorsqu'on souhaite prescrire un traitement pour un animal producteur de denrées. Cette inscription au tableau 1 se fait à la suite d'une évaluation du dossier LMR conformément au règlement (CE) n°470/2009. Le statut LMR est donc un requis pour assurer une pratique de la phytothérapie vétérinaire en élevage conforme à la réglementation du médicament vétérinaire. Cependant, les exigences de ce dossier, commun à toutes les substances pharmacologiquement actives d'un médicament vétérinaire, ne sont pas adaptées aux plantes et préparations à base de plantes.

Dans le cadre de la saisine 2020-SA-0083, l'Anses propose une méthodologie visant à adapter le dossier LMR aux substances végétales. Afin de répondre aux attentes du dossier LMR, cette méthodologie s'appuie sur les rapports émis par des autorités compétentes ainsi qu'une revue de la littérature scientifique. Une proposition d'arbre décisionnel, rassemblant les exigences d'évaluation d'une substance végétale mises en avant dans la méthodologie de l'Anses, est également faite afin de réaliser la partie « gestion du risque consommateur ». Une première utilisation de la méthodologie ayant été réalisée pour une huile essentielle, le choix de la substance pour un second dossier s'est donc dirigé vers une forme de préparation différente toujours dans le cadre de plantes traditionnellement utilisées en phytothérapie vétérinaire. Le travail fourni dans cette thèse a donc consisté à appliquer cette méthodologie afin d'élaborer le dossier LMR pour la poudre d'ail. Ce dossier s'inscrit à la suite du dossier pour l'huile essentielle d'arbre à thé afin de confirmer l'adaptabilité de l'arbre décisionnel aux substances végétales.

L'élaboration du dossier LMR pour la poudre d'ail selon la méthodologie proposée par l'Anses a permis de mettre en lumière des points limitants. Ces difficultés concernent principalement un manque de données suffisamment robustes, notamment en termes de qualité des essais, concernant l'évaluation toxicologique de la substance végétale ainsi qu'un manque de données sur l'identification et le devenir des résidus chez l'espèce cible. Malgré ce manque de données adaptées, entraînant une évaluation très conservatrice du risque consommateur, la présence de la poudre d'ail dans le régime alimentaire de l'Homme a permis de poursuivre le raisonnement dans le but de garantir la sécurité du consommateur.

Un questionnement sur la légitimité de l'établissement de DJA dans le cadre d'une préparation à base de plantes a été soulevé, notamment lorsque la substance végétale est présente dans le régime alimentaire normal de l'Homme. Lors de l'élaboration de ce dossier, une DJA toxicologique et une DJA microbiologique ont été proposées. Du fait de la qualité des données disponibles, des facteurs de sécurité élevés ont été appliqués conduisant à des DJA assez faibles. Cependant, l'exposition de l'Homme par son régime alimentaire sans tenir compte de l'exposition du consommateur aux résidus lors de la consommation de denrées provenant d'un animal traité avec de la phytothérapie est déjà fortement supérieure à la DJA estimée dans le dossier. La comparaison de l'exposition de l'homme avec la DJA n'est donc pas pertinente dans ce dossier.

L'application de l'arbre décisionnel à la poudre d'ail s'est révélée appropriée. La présence de l'ail, notamment sous forme de poudre, dans le régime alimentaire de l'Homme a constitué le critère principal permettant de proposer son inscription au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 avec le statut « Aucune LMR requise » pour toutes les espèces productrices de denrées. Cette observation offre une piste afin d'établir une stratégie en vue du traitement de futurs dossiers LMR. En effet, l'objectif final de cette méthodologie est de permettre d'inscrire au tableau 1 de nombreuses substances végétales afin de pouvoir les intégrer dans la pratique de la phytothérapie vétérinaire en élevage. Les futures propositions de statut LMR pourront dans un premier temps concerner les préparations à base de plantes appartenant au régime alimentaire de l'Homme afin de faciliter l'application de l'arbre décisionnel.

Pour une meilleure estimation de l'exposition du consommateur, il pourra de plus être envisagé de réaliser une enquête auprès de vétérinaires praticiens afin de recueillir les posologies utilisées concrètement sur le terrain, qui restent encore difficiles à obtenir.

L'extension de la liste des plantes et préparations à base de plantes possédant un statut LMR a pour objectif, à long terme, de replacer le vétérinaire comme interlocuteur privilégié pour les éleveurs souhaitant utiliser la phytothérapie. En effet, avec le nombre limité de plantes et préparations à base de plantes figurant au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010, le vétérinaire exerçant en élevage dispose de peu d'options pour réaliser des préparations extemporanées. Il peut lui être difficile de jouer son rôle de conseiller dans la gestion thérapeutique du troupeau face aux fournisseurs de produits à bases de plantes. L'inscription de davantage de préparations à base de plantes au tableau 1 élargirait la gamme des prescriptions phytothérapeutiques possibles. Cela permettrait aux professionnels de se détacher de l'utilisation de produits frontières, tels que les aliments complémentaires ou diététiques, dont les compositions ne sont parfois pas communiquées de manière exhaustive.

Enfin, pour contribuer à atteindre cet objectif, un approfondissement de la formation des vétérinaires sur le cadre réglementaire de la phytothérapie pourrait être bénéfique. Cela permettrait de développer les problématiques liées à l'utilisation des produits frontières et de rappeler les enjeux autour de la cascade de prescription et des temps d'attente réglementaires. Un renforcement de la sensibilisation des éleveurs lors de leurs formations permettrait également de consolider la relation éleveur-vétérinaire en mettant en avant la nécessité de l'intervention d'un vétérinaire lorsqu'un traitement phytothérapeutique est envisagé.

Bibliographie

Abraham, S.K. and Kesavan, P.C. (1984) 'Genotoxicity of garlic, turmeric and asafoetida in mice', *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 136(1), pp. 85–88. Available at: [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(84\)90138-1](https://doi.org/10.1016/0165-1218(84)90138-1).

AFCA-CIAL (2021) *Communiqué de Presse 'L'utilisation des allégations en alimentation animale : un cadre précisé pour les entreprises du secteur'*, AFCA-CIAL. Available at: <https://afca-cial.fr/documentation/communiques-de-presse/cp-allegations-17-08-2021/> (Accessed: 5 June 2024).

Al-Suwaiegh B., S. (2023) 'Effect of Dietary Supplementation of Ginger and Garlic Mixture on Performance of Ardi Goats under Stressful Conditions', *Indian Journal of Animal Research*, 57(7), pp. 889–894. Available at: <https://doi.org/10.18805/IJAR.BF-1619>.

Andrianova, I.V. *et al.* (1997) 'Effect of allicor on platelet aggregation in vitro and ex vivo', *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 124(1), pp. 706–708. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF02445068>.

Anses (2016) 'Évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires à base de plantes. (auto-saisine 2014 SA-0081). Maisons-Alfort : Anses, 105 p'.

Anses (2018) 'État des lieux des alternatives aux antibiotiques en vue de diminuer leur usage en élevage. (saisine 2013 SA-0122). Maisons-Alfort : Anses, 184 p.'

Anses (2019) 'Note de l'ANMV sur le statut juridique des produits frontières "Statut juridique des produits frontières : Relèvent-ils de la réglementation du médicament vétérinaire ?". Maisons-Alfort : Anses'. Available at: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-notedepositionqualificationdesproduitsfrontieres.pdf>.

Anses (2022) 'Etat des connaissances sur les huiles essentielles et les plantes d'intérêt pour la phytothérapie et l'aromathérapie des animaux producteurs de denrées alimentaires et proposition d'une méthodologie d'évaluation des risques pour la santé humaine (saisine 2020 SA-0083). Maisons-Alfort : Anses, 284 p.'

Anses (2024) *iRCP - Index des RCP, Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*. Available at: <https://www.ircp.anmv.anses.fr/results.aspx> (Accessed: 4 April 2024).

Asgharpour, M. *et al.* (2021) 'Efficacy of Oral Administration of Allium sativum Powder "Garlic Extract" on Lipid Profile, Inflammation, and Cardiovascular Indices among Hemodialysis Patients', *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021(1), p. 6667453. Available at: <https://doi.org/10.1155/2021/6667453>.

Băieș, M.-H. *et al.* (2024) 'In vivo assessment of the antiparasitic effects of Allium sativum L. and Artemisia absinthium L. against gastrointestinal parasites in swine from low-input farms', *BMC Veterinary Research*, 20, p. 126. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12917-024-03983-3>.

Bender-Bojalil, D. and Bárcenas-Pozos, M.E. (2013) 'El ajo y sus aplicaciones en la conservación de alimentos', in *Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos*, pp. 25–36. Available at: <https://studylib.es/doc/6165647/el-ajo-y-sus-aplicaciones-en-la-conservación-de-alimentos> (Accessed: 10 June 2024).

Bergès, R. *et al.* (2004) 'Comparison of the chemopreventive efficacies of garlic powders with different alliin contents against aflatoxin B1 carcinogenicity in rats', *Carcinogenesis*, 25(10), pp. 1953–1959. Available at: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh200>.

Bhatwalkar, S.B. *et al.* (2021) 'Antibacterial Properties of Organosulfur Compounds of Garlic (*Allium sativum*)', *Frontiers in Microbiology*, 12, p. 613077. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.613077>.

Bisen, P.S. and Emerald, M. (2016) 'Nutritional and therapeutic potential of garlic and onion (*Allium Sp.*)', *Current Nutrition and Food Science*, 12(3), pp. 190–199. Available at: <https://doi.org/10.2174/1573401312666160608121954>.

Brendieck-Worm, C., Klarer, F. and Stöger, E. (2021) *Soigner les animaux avec les plantes médicinales*. Les Editions Ulmer. ISBN : 978-2-37922-085-2.

Bruneton, J. (2016) *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales (5ème édition)*. Edition Lavoisier TEC&DOC.

Burnham, B.E. (1995) 'Garlic as a Possible Risk for Postoperative Bleeding', *Plastic and Reconstructive Surgery*, 95(1), p. 213.

Chan, J.Y.-Y. *et al.* (2013) 'A Review of the Cardiovascular Benefits and Antioxidant Properties of Allicin', *Phytotherapy Research*, 27(5), pp. 637–646. Available at: <https://doi.org/10.1002/ptr.4796>.

Curry, A. and Whitaker, B. (2010) 'Garlic as an Alternative Anthelmintic in Sheep', *Virginia Journal of Science*, 61(1). Available at: <https://doi.org/10.25778/5sfw-ze15>.

EFSA, E.F.S.A. *et al.* (2020) 'Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance garlic extract', *EFSA Journal*, 18(6), p. e06116. Available at: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6116>.

EMA (2015) *VICH GL49: Studies to evaluate the metabolism and residues kinetics of veterinary drugs in human food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies*. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl49-studies-evaluate-metabolism-and-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals-validation-analytical-methods-used-residue-depletion-studies_en.pdf.

EMA (2017a) 'HMPC - Assessment report on *Allium sativum* L., bulbus. EMA/HMPC/7686/2013'. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-allium-sativum-l-bulbus_en.pdf.

EMA (2017b) 'HMPC - European Union herbal monograph on *Allium sativum* L., bulbus'. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-allium-sativum-l-bulbus_en.pdf.

ENVA (2022) *Le jardin botanique, de 1766 à 1900*, ENVA. Available at: <https://www.vet-alfort.fr/domaine-d-alfort/jardin-botanique/histoire-du-jardin/historique-de-1766-creation-de-l-ecole-et-du-jardin-a-1900> (Accessed: 26 March 2024).

ESCAP (2019) 'ESCAP Monographs - The scientific foundation for Herbal Medicinal Products "Allii sativi bulbus"'. Available at: <https://www.escap.com/downloads/allii-sativi-bulbus-garlic/>.

European council (2007) *Natural sources of flavourings - Report No. 2*. Available at: <https://book.coe.int/en/health-protection-of-the-consumer/3746-natural-sources-of-flavourings-report-no-2.html> (Accessed: 14 June 2024).

Experton, C. and Bouy, M. (2017) 'Plantes à usage thérapeutique en élevage, utilisables en automédication par les éleveurs, en première intention, sous conditions de compétences des utilisateurs. ITAB, 4 p.'

Farhat, Z. *et al.* (2023) 'Antioxidant and Antiproliferative Activities of Several Garlic Forms', *Nutrients*, 15(19), p. 4099. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu15194099>.

FASEB (1973) *Evaluation of the Health Aspects of Garlic and Oil of Garlic as a Food Ingredient*. PB223838. Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, Md. Life Science Research Office., p. 18. Available at: <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/PB223838.xhtml> (Accessed: 13 June 2024).

FDA (1973) *GRAS Substances (SCOGS) Database - Select Committee on GRAS Substances (SCOGS) Opinion: Garlic and Oil of Garlic*. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Available at: <http://wayback.archive-it.org/7993/20171031062835/https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/SCOGS/ucm260417.htm> (Accessed: 12 June 2024).

German, K., Kumar, U. and Blackford, H. n. (1995) 'Garlic and the risk of TURP bleeding', *British Journal of Urology*, 76(4), pp. 518–518. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1995.tb07766.x>.

Guilbault, C. (2020) *Aromathérapie vétérinaire : établissement du profil toxicologique en vue d'une évaluation du danger pour le consommateur de denrées alimentaires d'origine animale*. Thèse de doctorat vétérinaire. Nantes : Oniris, 90 p.

Guo, J.J. *et al.* (2012) 'The effects of garlic-supplemented diets on antibacterial activity against *Streptococcus iniae* and on growth in orange-spotted grouper, *Epinephelus coioides*', *Aquaculture*, 364–365, pp. 33–38. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2012.07.023>.

Hammami, I. *et al.* (2008) 'The inhibitory effects on adult male reproductive functions of crude garlic (*Allium sativum*) feeding', *Asian Journal of Andrology*, 10(4), pp. 593–601. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1745-7262.2008.00358.x>.

Hammami, I. *et al.* (2009) 'Chronic crude garlic-feeding modified adult male rat testicular markers: mechanisms of action', *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 7, p. 65. Available at: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-65>.

Hiyasat, B. *et al.* (2009) 'Antiplatelet Activity of *Allium ursinum* and *Allium sativum*', *Pharmacology*, 83(4), pp. 197–204. Available at: <https://doi.org/10.1159/000196811>.

Jacques, A.-M. and Anses (2023) 'EVALUATION & GESTION DU RISQUE CONSOMMATEUR: Limite maximale de résidus & temps d'attente', 54 p.

Kavanaugh, D.W. *et al.* (2022) 'The pathogenic biomarker alcohol dehydrogenase protein is involved in *Bacillus cereus* virulence and survival against host innate defence', *PLoS ONE*, 17(1), p. e0259386. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259386>.

- Keiss, H.-P. *et al.* (2003) 'Garlic (*Allium sativum* L.) Modulates Cytokine Expression in Lipopolysaccharide-Activated Human Blood Thereby Inhibiting NF- κ B Activity', *The Journal of Nutrition*, 133(7), pp. 2171–2175. Available at: <https://doi.org/10.1093/jn/133.7.2171>.
- Ku, D.D. *et al.* (2002) 'Garlic And Its Active Metabolite Allicin Produce Endothelium- And Nitric Oxide-Dependent Relaxation In Rat Pulmonary Arteries', *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 29(1–2), pp. 84–91. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2002.03596.x>.
- Kundaković, T.D. *et al.* (2011) 'Antimicrobial activity of the lozenges with garlic bulb powder', *Hemjska industrija*, 65(5), pp. 607–610. Available at: <https://doi.org/10.2298/HEMIND110414048K>.
- Kwon, M.-J. *et al.* (2003) 'Cholesteryl ester transfer protein activity and atherogenic parameters in rabbits supplemented with cholesterol and garlic powder', *Life Sciences*, 72(26), pp. 2953–2964. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(03\)00234-0](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(03)00234-0).
- Labre, P. (2023) *Phytothérapie et aromathérapie chez les Ruminants & le Cheval, 4ème Edition*. 4ème Edition. FEMENVET (L'élevage autrement). ISBN : 2-9516515-X.
- Lachmann, G. *et al.* (1994) 'The pharmacokinetics of the S35 labeled garlic constituents alliin, allicin and vinyldithiine', *Arzneimittel-Forschung*, 44(6), pp. 734–743. ISSN : 0004-4172.
- Latreche, F. (2021a) *Phytothérapie et aromathérapie vétérinaires: Analyse des pratiques et mode de régulation*. Mémoire pour l'obtention du CEAV en Santé Publique Vétérinaire. Lyon : ENVF, 50 p.
- Latreche, F. (2021b) *Phytothérapie et aromathérapie vétérinaires : choix thérapeutique et équilibre professionnel de l'élevage bovin*. Mémoire pour l'obtention du Master Politiques de l'Alimentation et Gestion des Risques Sanitaires. Lyon : ENVF, 90 p.
- Lau, B.H.S., Tadi, P.P. and Tosk, J.M. (1990) 'Allium sativum (Garlic) and cancer prevention', *Nutrition Research*, 10(8), pp. 937–948. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(05\)80057-0](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(05)80057-0).
- Lawson, L.D. and Hunsaker, S.M. (2018) 'Allicin Bioavailability and Bioequivalence from Garlic Supplements and Garlic Foods', *Nutrients*, 10(7), p. 812. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu10070812>.
- Lee, J. *et al.* (2021) 'Effects of garlic intake on cancer: a systematic review of randomized clinical trials and cohort studies', *Nutrition Research and Practice*, 15(6), pp. 773–788. Available at: <https://doi.org/10.4162/nrp.2021.15.6.773>.
- Mascolo, N. *et al.* (1987) 'Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity', *Phytotherapy Research*, 1(1), pp. 28–31. Available at: <https://doi.org/10.1002/ptr.2650010107>.
- Mennella, J.A. and Beauchamp, G.K. (1991) 'Maternal diet alters the sensory qualities of human milk and the nursling's behavior', *Pediatrics*, 88(4), pp. 737–744.
- Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires (2024) *Produits biocides, Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires*. Available at: <https://www.ecologie.gouv.fr/produits-biocides> (Accessed: 12 April 2024).
- Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire (2019) *Plan EcoAntibio 2012-2017 : lutte contre l'antibiorésistance, Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire*. Available at: <https://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lantibioresistance> (Accessed: 2 April 2024).

Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire (2022) *Le plan Écoantibio 2 (2017-2021)*, Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. Available at: <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2021> (Accessed: 2 April 2024).

Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire (2023) *Le plan Écoantibio 3 (2023-2028)*, Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. Available at: <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-3-2023-2028> (Accessed: 2 April 2024).

MSD Manuals (2022) *Athérosclérose - Troubles cardiaques et vasculaires, Manuels MSD pour le grand public*. Available at: [https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/athérosclérose/athérosclérose](https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/atherosclerose/atherosclerose) (Accessed: 11 June 2024).

Musk, S.R.R., Clapham, P. and Johnson, I.T. (1997) 'Cytotoxicity and genotoxicity of diallyl sulfide and diallyl disulfide towards chinese hamster ovary cells', *Food and Chemical Toxicology*, 35(3), pp. 379–385. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(97\)00120-8](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(97)00120-8).

Noruzi, H. and Aziz-Aliabadi, F. (2024) 'Garlic (*Allium sativum*) and mushroom (*Agaricus bisporus*) powder: Investigation of performance, immune organs and humoral and cellular immune response in broilers', *Veterinary Medicine and Science*, 10(2), p. e31367. Available at: <https://doi.org/10.1002/vms3.1367>.

Nouruzi, S. *et al.* (2022) 'Platelet Aggregation Inhibition: An Evidence-Based Systematic Review on the Role of Herbs for Primary Prevention Based on Randomized Controlled Trials', *Iranian Journal of Medical Sciences*, 47(6), pp. 505–516. Available at: <https://doi.org/10.30476/IJMS.2021.91328.2247>.

O'Gara, E.A., Hill, D.J. and Maslin, D.J. (2000) 'Activities of Garlic Oil, Garlic Powder, and Their Diallyl Constituents against *Helicobacter pylori*', *Applied and Environmental Microbiology*, 66(5), pp. 2269–2273. Available at: <https://doi.org/10.1128/AEM.66.5.2269-2273.2000>.

Ordre national des vétérinaires (2022) *Liste des titres et diplômes dont peut se prévaloir un vétérinaire / L'Ordre national des vétérinaires*. Available at: <https://www.veterinaire.fr/je-suis-veterinaire/quelles-demarches-aupres-de-lordre/liste-des-titres-et-diplomes-dont-peut-se-prevaloir-un-veterinaire> (Accessed: 4 June 2024).

Özkaya, S. *et al.* (2023) 'Effects of garlic powder-supplemented milk on growth and health indicators in Holstein calves', *Animal Biotechnology*, 34(8), pp. 3819–3826. Available at: <https://doi.org/10.1080/10495398.2023.2230475>.

Pedraza-Chaverri, J. *et al.* (2006) 'Reactive oxygen species scavenging capacity of different cooked garlic preparations', *Life Sciences*, 78(7), pp. 761–770. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.075>.

Pedraza-Chaverri, J. *et al.* (2008) 'Protective effects of garlic powder against potassium dichromate-induced oxidative stress and nephrotoxicity', *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), pp. 619–627. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.088>.

Pedraza-Chaverri, J., Medina-Campos, O.N. and Segoviano-Murillo, S. (2007) 'Effect of heating on peroxynitrite scavenging capacity of garlic', *Food and Chemical Toxicology*, 45(4), pp. 622–627. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.10.010>.

Pharmacopée européenne (2019) *Ail (poudre d') - European Pharmacopoeia 11.5*. Available at: <https://pheur.edqm.eu/app/11-5/content/11-5/1216F.htm?highlight=on&terms=ail%20%28poudre&terms=poudre&terms=poudre%20d%E2%80%99ail> (Accessed: 7 May 2024).

Plantes en élevage (2019) *Plantes en élevage: manifeste des 1053 éleveurs et éleveuses hors-la-loi, Plantes en élevage*. Available at: <https://plantesenelevage.fr/manifeste.php> (Accessed: 25 March 2024).

Qidwai, W. and Ashfaq, T. (2013) 'Role of Garlic Usage in Cardiovascular Disease Prevention: An Evidence-Based Approach', *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*, 2013, p. 125649. Available at: <https://doi.org/10.1155/2013/125649>.

Raghunandana Rao, R. and Natarajan, S. (1949) 'Toxicity of pterygospermin and allicin', *Proceedings / Indian Academy of Sciences*, 29(4), pp. 148–154. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF03049967>.

Rahman, M. (2007) 'Allicin and Other Functional Active Components in Garlic: Health Benefits and Bioavailability', *International Journal of Food Properties*, 10, pp. 245–268. Available at: <https://doi.org/10.1080/10942910601113327>.

Rana, S.V. *et al.* (2011) 'Garlic in health and disease', *Nutrition Research Reviews*, 24(1), pp. 60–71. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0954422410000338>.

Rehman, W. *ur et al.* (2024) 'Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 11(5), p. 152. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcdd11050152>.

Rose, K.D. *et al.* (1990) 'Spontaneous Spinal Epidural Hematoma with Associated Platelet Dysfunction from Excessive Garlic Ingestion: A Case Report', *Neurosurgery*, 26(5), p. 880. Available at: <https://doi.org/10.1097/00006123-199005000-00026>.

Ross, Z.M. *et al.* (2001) 'Antimicrobial Properties of Garlic Oil against Human Enteric Bacteria: Evaluation of Methodologies and Comparisons with Garlic Oil Sulfides and Garlic Powder', *Applied and Environmental Microbiology*, 67(1), pp. 475–480. Available at: <https://doi.org/10.1128/AEM.67.1.475-480.2001>.

Samaranayake, M.D.P. *et al.* (2000) 'Inhibition of chemically induced liver carcinogenesis in wistar rats by garlic (*Allium sativum*)', *Phytotherapy Research*, 14(7), pp. 564–567. Available at: [https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200011\)14:7<564::AID-PTR664>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200011)14:7<564::AID-PTR664>3.0.CO;2-Z).

Schaffer, E.M., Liu, J. and Milner, J.A. (1997) 'Garlic powder and Allyl sulfur compounds enhance the ability of dietary selenite to inhibit 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary DNA adducts', *Nutrition and Cancer*, 27(2), pp. 162–168. Available at: <https://doi.org/10.1080/01635589709514519>.

Siegel, G. *et al.* (1999) 'Pleiotropic effects of garlic', *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 149(8–10), pp. 217–224. ISSN : 0043-5341.

Siegers, C.-P., Röbbke, A. and Pentz, R. (1999) 'Effects of garlic preparations on superoxide production by phorbol ester activated granulocytes', *Phytomedicine*, 6(1), pp. 13–16. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(99\)80029-4](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(99)80029-4).

SIMV (2024) *AMM, SIMV*. Available at: <https://www.simv.org/amm> (Accessed: 11 April 2024).

- Sobenin, I.A. *et al.* (2016) 'Anti-atherosclerotic effects of garlic preparation in freeze injury model of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits', *Phytomedicine*, 23(11), pp. 1235–1239. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.10.014>.
- Soromou, L. *et al.* (2022) 'Evaluation of the antiparasitic properties of *Allium sativum* L. (Alliaceae) in the treatment of intestinal coccidiosis in broilers', *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 12, pp. 73–77. Available at: <https://doi.org/10.22270/jddt.v12i6-S.5708>.
- Tsubura, A. *et al.* (2011) 'Anticancer effects of garlic and garlic-derived compounds for breast cancer control', *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 11(3), pp. 249–253. Available at: <https://doi.org/10.2174/187152011795347441>.
- Turner, B., Mølgaard, C. and Marchmann, P. (2005) 'Effect of dried garlic powder tablets on postprandial increase in pulse wave velocity after a fatty meal: preliminary observations', *Food & Nutrition Research*, pp. 21–26. Available at: <https://doi.org/10.3402/fnr.v49i1.1516>.
- Valenzuela-Gutiérrez, R. *et al.* (2021) 'Exploring the garlic (*Allium sativum*) properties for fish aquaculture', *Fish Physiology and Biochemistry*, 47(4), pp. 1179–1198. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10695-021-00952-7>.
- Verma, S., Dixit, R. and Pandey, K.C. (2016) 'Cysteine Proteases: Modes of Activation and Future Prospects as Pharmacological Targets', *Frontiers in Pharmacology*, 7, p. 107. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00107>.
- Wagner, H., Wierer, M. and Fessler, B. (1987) 'Effects of Garlic Constituents on Arachidonate Metabolism', *Planta Medica*, 53(3), pp. 305–306. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-2006-962719>.
- WHO (1999) *WHO monographs on selected medicinal plants*. World Health Organization (premier volume). Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/42052> (Accessed: 3 May 2024).
- Wichtl, M. and Anton, R. (2003) *PLANTES THERAPEUTIQUES (2ème édition): Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. Edition TEC & DOC. ISBN: 978-2-7430-0631-0.
- Wynn, S.G. and Fougère, B.J. (2007) 'CHAPTER 4 - The Roots of Veterinary Medicine', in S.G. Wynn and B.J. Fougère (eds) *Veterinary Herbal Medicine*. Saint Louis: Mosby, pp. 33–49. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-02998-8.50005-6>. ISBN: 978-0-3230-2998-8.
- Yeh, Y.Y. and Yeh, S.M. (1994) 'Garlic reduces plasma lipids by inhibiting hepatic cholesterol and triacylglycerol synthesis', *Lipids*, 29(3), pp. 189–193. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF02536728>.
- Zeng, T. *et al.* (2012) 'A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials for the effects of garlic on serum lipid profiles', *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92(9), pp. 1892–1902. Available at: <https://doi.org/10.1002/jsfa.5557>.
- Zhang, R. *et al.* (2022) 'Dietary Garlic Powder Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response and Oxidative Stress through Regulating the Immunity and Intestinal Barrier Function in Broilers', *Animals: an Open Access Journal from MDPI*, 12(17), p. 2281. Available at: <https://doi.org/10.3390/ani12172281>.

Législation et réglementation

Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal officiel n°0311, page 67 à 128 du 28 novembre 2001.

Règlement (CE) n°1831/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux. Journal officiel n°0268, page 29 à 43 du 18 octobre 2003.

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 n°0136, page 85 à 90 du 30 avril 2004.

Directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). Journal officiel n°0136, page 58 à 84 du 30 avril 2004.

Arrêté du 9 juin 2004 relatif aux bonnes pratiques de préparation extemporanée des médicaments vétérinaires. Journal officiel n°0160, Texte n°8, page 39 à 58 du 11 juillet 2004.

Règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. Journal officiel n°0070, page 1 à 16 du 16 mars 2005.

Règlement (CE) n°178/2006 de la Commission du 1^{er} février 2006 modifiant le règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil par l'établissement d'une annexe I énumérant les denrées alimentaires et aliments pour animaux dont la teneur en résidus de pesticides est soumise à des limites maximales. Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. Journal officiel n°0029, page 3 à 25 du 2 février 2006.

Règlement (CE) n°889/2008 de la Commission du 5 septembre 2008 portant modalités d'application du règlement (CE) n°834/2007 du Conseil relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques en ce qui concerne la production biologique, l'étiquetage et les contrôles. Journal officiel n°0250, page 1 à 84 du 18 septembre 2008.

Règlement (CE) n°470/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 établissant des procédures communautaires pour la fixation des limites de résidus des substances pharmacologiquement actives dans les aliments d'origine animale, abrogeant le règlement (CEE) n°2377/90 du Conseil et modifiant la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil. Journal officiel, n°0152, page 11 à 22 du 16 juin 2009.

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 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). Journal officiel n°0229, page 1 à 28 du 1^{er} septembre 2009.

Règlement (UE) n°37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale. Journal officiel n°0015, page 1 à 72, du 20 janvier 2010.

Règlement (UE) n°528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides. Journal officiel n°167, page 1 à 123 du 27 juin 2012.

Règlement d'exécution (UE) n°872/2012 de la Commission du 1^{er} octobre 2012 portant adoption de la liste de substances aromatisantes prévue par le règlement (CE) n°2232/96 du Parlement européen et du Conseil, introduction de ladite liste dans l'annexe I du règlement (CE) n°1334/2008 du Parlement européen et du Conseil et abrogation du règlement (CE) n°1565/2000 de la Commission et de la décision 1999/217/CE de la Commission. Journal officiel n°0267, page 1 à 161 du 2 octobre 2012.

Règlement (UE) n°122/2013 de la Commission du 12 février 2013 modifiant le règlement (CE) n°1950/2006 établissant, conformément à la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, une liste de substances essentielles pour le traitement des équidés. Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. Journal officiel n°0042, page 1 à 17 du 13 février 2013.

Décret n°2013-752 du 16 août 2013 portant diverses dispositions relatives aux médicaments vétérinaires et aux établissements pharmaceutiques vétérinaires. Journal officiel n°0191, texte n°2 du 18 août 2013.

Règlement d'exécution (UE) n°2017/12 de la Commission du 6 janvier 2017 en ce qui concerne la forme et le contenu des demandes de fixation des limites maximales de résidus conformément au règlement (CE) n°470/2009 du Parlement européen et du Conseil. Journal officiel n°0004, page 1 à 7 du 7 janvier 2017.

Règlement (UE) n°2018/62 de la Commission du 17 janvier 2018 remplaçant l'annexe I du règlement (CE) n°396/2005 du Parlement européen et du Conseil. Journal officiel n°0018, page 1 à 73 du 23 janvier 2018.

Règlement (UE) n°2018/782 de la Commission du 29 mai 2018 établissant les principes méthodologiques applicables à l'évaluation du risque et aux recommandations pour la gestion du risque visés dans le règlement (CE) n°470/2009). Journal officiel n°0132, page 5 à 30 du 30 mai 2018.

Règlement (UE) n°2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE. Journal officiel n°0004, page 43 à 167 du 7 janvier 2019.

Règlement (UE) 2020/354 de la Commission du 4 mars 2020 établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers et abrogeant la directive 2008/38/CE. Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. Journal officiel n°0067, page 1 à 26 du 5 mars 2020.

Décret n°2023-1079 du 22 novembre 2023 portant adaptation des dispositions du code de la santé publique et du code rural et de la pêche maritime au droit de l'Union européenne dans le domaine des médicaments vétérinaires. Journal officiel n°0272, Texte 16 du 24 novembre 2023.

Annexes

Annexe 1 - Liste des lignes directrices associées à l'élaboration d'un dossier LMR

- Partie relative aux données pharmacologiques

EMA/ CVMP/SWP/355689/2006 - *Approach to establish a pharmacological acceptable daily intake (ADI)*

- Partie relative aux données toxicologiques

VICH GL 22 - *Safety studies for veterinary drug residues in human food: reproduction studies*

VICH GL 23 - *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: genotoxicity testing*

VICH GL 28 - *Studies to evaluate the safety of veterinary drugs in human: carcinogenicity testing*

VICH GL 31 - *Safety studies for veterinary drug residues in human food: repeat-dose (90) toxicity testing*

VICH GL 32 - *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: developmental toxicity testing*

VICH GL 37 - *Safety of veterinary drugs in human food repeat-dose (chronic) toxicity testing*

OCDE 424 – Etude de neurotoxicité

- Partie relative aux propriétés microbiologiques des résidus

VICH GL 36 - *Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: General approach to establish a microbiological ADI*

- Partie concernant les résidus

VICH GL 46 - *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues*

VICH GL 47 - *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: laboratory animal comparative metabolism studies*

VICH GL 48 - *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods*

VICH GL 49 - *Studies to evaluate the metabolism and residues kinetics of veterinary drugs in human food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies*

VICH GL 56 - *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing species: study design recommendations for residue studies in honey for establishing MRLs and withdrawal periods*

VICH GL 57 - *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing species: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods in aquatic species*

- Considérations relatives à la gestion des risques

EMA/CVMP/516817/2009 - *Data to be provided in support of a request to include a substance in the list of substances considered as not falling within the scope of regulation (EC) No 470/2009*

- Liste "out of scope"

EMA/CVMP/SWP/591282/2021 - *Guideline on determination of the need for an MRL evaluation for chemical-unlike biological substances*

- Liste des substances biologiques
- EMA/CVMP/SWP/90250/2010 - *Risk characterisation and assessment of maximum residue limits (MRL) for biocides*
- LMR pour les produits biocides
- EMA/CVMP/SWP/345236/2020 - *Guideline on safety and residue data requirements for the establishment of Maximum Residue Limits in minor species*
- LMR & espèce mineure
- EMA/CVMP/SWP/735325/2012 Rev.2- *Guideline on determination of withdrawal periods for edible tissue*
- Temps d'attente pour les viandes & abats
- EMA/CVMP/SWP/735418/2012 Rev.1- *Guideline on determination of withdrawal periods for milk*
- Temps d'attente lait
- EMA/CVMP/SWP/185470/2004 Rev.1- *Guideline on injection site residues*
- Considération des risques au site d'injection
- EMA/CVMP/345237/2020 - *Guideline on safety and residue data requirements for applications for non-immunological veterinary medicinal products intended for limited markets submitted under Article 23 of Regulation (EU) 2019/6*
- Spécificités des demandes concernant les marchés limités

Annexe 2 - Interrogation des bases de données

Partie du dossier LMR	Base de données interrogées	Recherche effectuée	Date	Nombre de résultats obtenus	Nombre de publications utilisées
Pharmacologie					
Action antiparasitaire	Scopus	TITLE-ABS-KEY (("garlic powder") AND (anthelmintic OR antiparasitic OR "pest control"))	08/05/2024	4	5
	PubMed	("garlic powder") AND (anthelmintic OR antiparasitic OR "pest control") Filters: Free full text, Full text	08/05/2024	6	
	CAB Abstracts	"garlic powder" AND (anthelmintic OR antiparasitic OR "pest control")	13/05/2024	38	
Action antibactérienne et antifongique	Scopus	TITLE-ABS-KEY ("garlic powder" AND "Allium sativum" AND (antimicrobial OR antibacterial))	12/05/2024	29	8
	PubMed	"garlic powder" AND (antimicrobial OR antibacterial) Filters: Free full text, Full text	15/05/2024	14	
	CAB Abstracts	garlic powder AND allium sativum NOT oil AND ((antibacterial activity OR antimicrobial))	03/06/2024	74	
Action vasculaire	Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("garlic powder" AND "Allium sativum") AND TITLE-ABS-KEY ((antihypertensive) OR ("lowered cholesterol") OR (atherosclerosis)))	03/06/2024	19	8
	PubMed	("garlic powder" AND "Allium sativum") AND ((antihypertensive) OR ("lowered cholesterol") OR (atherosclerosis))	03/06/2024	2	
	CAB Abstracts	("garlic powder" AND "Allium sativum") AND ((antihypertensive) OR ("lowered cholesterol") OR (atherosclerosis))	06/06/2024	20	
Action antiagrégant plaquettaire	Scopus	(TITLE-ABS-KEY (garlic AND powder) AND TITLE-ABS-KEY ("platelet aggregation"))	08/06/2024	15	5
	PubMed	garlic powder AND "platelet aggregation" Filters: Free full text, Full text	10/06/2024	2	
	CAB Abstracts	"garlic powder" AND "platelet aggregation"	08/06/2024	8	

Action antioxydante	Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("garlic powder" AND "Allium sativum") AND TITLE-ABS-KEY (antioxidant OR "oxydative stress" OR radical))	10/06/2024	52	5
	PubMed	("garlic powder" AND "Allium sativum") AND (antioxidant OR "oxydative stress" OR radical) Filters: Free full text, Full text	10/06/2024	6	
	CAB Abstracts	("garlic powder" AND "Allium sativum") AND (antioxidant OR "oxydative stress")	11/06/2024	79	
Action anti-inflammatoire	Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("garlic powder" AND "Allium sativum") AND TITLE-ABS-KEY (inflammation OR anti-inflammatory OR antiinflammatory))	11/06/2024	11	3
	PubMed	("garlic powder" AND "Allium sativum") AND (anti-inflammatory OR anti-inflammatory OR inflammation) Filters: Free full text, Full text	11/06/2024	2	
	CAB Abstracts	("garlic powder" AND "Allium sativum") AND (antiinflammatory or inflammation)	12/06/2024	14	
Pharmacocinétique	Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("garlic powder") AND TITLE-ABS-KEY (pharmacokinetics))	12/06/2024	0	1
	PubMed	("garlic powder" OR "powdered garlic") AND pharmacokinetics Filters: Free full text, Full text	12/06/2024	1	
	CAB Abstracts	garlic powder AND pharmacokinetics	12/06/2024	1	
Toxicologie					
Toxicité par administration unique	Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("garlic powder") AND TITLE-ABS-KEY ("acute toxicity"))	12/06/2024	2	0
	PubMed	("garlic powder" OR "powdered garlic") AND ("acute toxicity" OR toxicity) Filters: Free full text, Full text	12/06/2024	2	
	CAB Abstracts	garlic powder AND acute toxicity	12/06/2024	9	
Toxicité par administrations répétées	Scopus	TITLE-ABS-KEY (("garlic powder" OR "powdered garlic" OR "dried garlic") AND ("repeat dose toxicity" OR "chronic toxicity" OR "subchronic toxicity" OR "risk assessment"))	12/06/2024	9	0
	PubMed	("garlic powder" OR "powdered garlic" OR "dried garlic") AND ("repeat dose toxicity" OR "chronic toxicity" OR "subchronic toxicity" OR "risk assessment")	12/06/2024	1	
	CAB Abstracts	("garlic powder" OR "powdered garlic") AND ("repeat-dose toxicity" OR "chronic toxicity" OR "subchronic toxicity" OR "risk assessment")	12/06/2024	1	

Tolérance chez les espèces cibles	Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("garlic powder") AND TITLE-ABS-KEY (bovine OR goat OR poultry)) AND PUBYEAR > 2018 AND PUBYEAR < 2025	13/06/2024	11	3
	PubMed	"garlic powder" AND (bovine OR goat OR poultry) Filters: Free full text, Full text, from 2019 - 2024	13/06/2024	6	
	CAB Abstracts	"garlic powder" AND (bovine OR goat OR poultry) Publication Year: 2019 01 01-2024 12 31	13/06/2024	117	
Toxicité au niveau de la reproduction et pour le développement	Scopus	TITLE-ABS-KEY (("garlic powder" OR "powdered garlic" OR "dried garlic") AND ("reproductive toxicity" OR "spermatogenesis" OR "reproduction"))	13/06/2024	5	2
	PubMed	("garlic powder" OR "powdered garlic" OR "dried garlic") AND ("reproductive toxicity" OR "spermatogenesis" OR "reproduction")	13/06/2024	1	
	CAB Abstracts	("garlic powder" OR "powdered garlic" OR "dried garlic") AND ("reproductive toxicity" OR "spermatogenesis" OR "reproduction")	13/06/2024	22	
Génotoxicité	Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("garlic powder" OR allicin OR "garlic compounds") AND TITLE-ABS-KEY (genotoxicity))	13/06/2024	24	2
	PubMed	("garlic powder" OR allicin OR "garlic compounds") AND (gentoxicity OR genotoxic) Filters: Free full text, Full text	13/06/2024	4	
	CAB Abstracts	("garlic powder" OR allicine OR "garlic compounds") AND (genotoxicity Or genotoxic)	13/06/2024	2	
Cancérogénicité	Scopus	TITLE-ABS-KEY ("garlic powder" AND (carcinogenesis OR anticarcinogenic OR "tumor prevention"))	13/06/2024	25	7
	PubMed	"garlic powder" AND (carcinogenesis OR anticarcinogenic OR "tumor prevention") Filters: Free full text, Full text	13/06/2024	6	
	CAB Abstracts	"garlic powder" AND ((carcinogenesis OR anticarcinogenic OR "tumor prevention"))	13/06/2024	10	
Propriété microbiologique	Scopus	TITLE-ABS-KEY ("garlic powder" AND (mic OR "minimum inhibitory concentration"))	13/06/2024	8	4
	PubMed	"garlic powder" AND (mic OR "minimum inhibitory concentration")	13/06/2024	3	
	CAB Abstracts	"garlic powder" AND (mic OR "minimum inhibitory concentration")	13/06/2024	6	

Résidus					
Résidus	Scopus	TITLE-ABS-KEY (("garlic powder" OR "powdered garlic" OR "dried garlic") AND ("residue"))	13/06/2024	6	1
	PubMed	("garlic powder" OR "powdered garlic" OR "dried garlic") AND ("residue")	13/06/2024	2	
	CAB Abstracts	("garlic powder" OR "powdered garlic" OR "dried garlic") AND (residue)	13/06/2024	6	

Annexe 3 - Formulaire de demande d'établissement d'une ou de plusieurs LMR pour une substance pharmacologiquement active destinée à être utilisée dans les médicaments vétérinaires conformément à la réglementation (CE) n°470/2009

APPLICATION FORM

APPLICATION FOR THE ESTABLISHMENT OF MRL(s) FOR A PHARMACOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE TO BE USED IN VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS IN ACCORDANCE WITH REGULATION (EC) No. 470/2009

PART I: Administrative Data

Name of substance for review, using INN (where attributed):	Bulbus powder of Allium sativum (garlic)					
Name and address of applicant:	Anses					
Name, address, telephone number and fax number of company contact point for all correspondence arising in connection with the application:						
Type of application (please tick):	Full	<input checked="" type="checkbox"/>	Extension	<input type="checkbox"/>	Modification	<input type="checkbox"/>
Legal basis (please tick):	Article 3	<input type="checkbox"/>	Article 15	<input type="checkbox"/>	Article 9a ¹	<input type="checkbox"/>
	Article 9b	<input checked="" type="checkbox"/>	Article 11	<input type="checkbox"/>	Article 27 ²	<input type="checkbox"/>
Marketing authorisation of veterinary medicinal products in the EU (please tick):	<p>Does the applicant hold a marketing authorisation in the EU for a veterinary medicinal product containing the substance?</p> <p>Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>, or</p> <p>Has the applicant submitted a marketing authorisation application in the EU for a veterinary medicinal product containing the substance?</p> <p>Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>If the response to both questions above is "No":</p> <p>Has the applicant the intention to submit an application for a marketing authorisation containing the substance and concerned species in the EU</p> <p>Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p>					
Rapporteur:						
Co-rapporteur:						

1 Requests from the European Commission or Member States only.
2 Requests from the European Commission or Member States only.

PART II: SUMMARY OF THE EVALUATION PROPOSED BY THE APPLICANT

Name of Substance for review, using INN (where attributed):			
Is the substance used in veterinary medicinal products as (please tick):	Active ingredient?	<input checked="" type="checkbox"/>	Excipient, preservative, etc? <input type="checkbox"/>
Please summarise the anticipated pattern of veterinary use:			
Target Species	Major indications	Dose regimen	
all food producing species			
Overall NOEL used for the determination of ADI (mg/kg bw/day):			
Reference to relevant study (including location in the dossier):			
Uncertainty factor proposed:	100		
ADI proposed (µg/kg bw):	260		
ADI proposed (µg/60 kg person):	15 600		
MRL required? (Please tick)	Yes <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	
If yes, what is the marker residue proposed:	/		
Food commodity	Proposed MRLs (µg/kg)		
Muscle	/	/	
Fat/Skin+Fat	/	/	
Liver	/	/	
Kidney	/	/	
Milk	/	/	
Eggs	/	/	
Honey	/	/	
Description of the proposed analytical method:			
Limit of quantification (LOQ)			
Reference (including location in the dossier):			
Evaluations performed by other EU or international bodies:	Has the substance been evaluated by other EU or international bodies? Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> If the response to the above question is "yes", please indicate the name of the EU body(ies), the date(s) of evaluation(s) and the outcome(s)		

--	--

I hereby certify that all information relating to the establishment of MRLs for the above-mentioned substance, whether favourable or unfavourable, has been submitted with this application.

Date:		Signature:	
-------	--	------------	--

https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/application-form-establishment-maximum-residue-limits-active-substance-be-used-veterinary-medicinal-products-accordance-regulation-ec-no-4702009_en.pdf

Annexe 4 - Composants de la poudre d'ail : identification précise

Composé de type enzyme	Numéro CAS	Numéro EC	Nomenclature IUBMB	Classe d'enzyme
Alliinase	9031-77-0	EC. 4.4.1.4	S-alkyl-L-cysteine S-oxide alkyl-sulfenate-lyase	Carbone-sulfure lyase
Peroxydase	9003-99-0	EC. 1.11.1.7	hydrogen-peroxide oxidoreductase	Oxydoréductase agissant sur un peroxyde (rôle receveur)
Myrosinase	9025-38-1	EC. 3.2.1.147	thioglucoside glucohydrolase	Glycosylase agissant sur les liaisons O-glycosidiques ou S-glycosidiques

Composé soufrés	Numéro CAS	Nomenclature IUPAC	Formule chimique	Masse moléculaire (g .mol ⁻¹)
Alliine	556-27-4	acide (2R)-2-amino-3-[(S)-prop-2-énylsulfanyl]propanoïque	C ₆ H ₁₁ NO ₃ S	177,22
Acide 2-propènesulfénique	32157-29-2	1-sulfanylpropane	C ₃ H ₆ OS	90,14
Allicine	539-86-6	prop-2-ène-1-sulfinothioate de S-prop-2-én-1-yle	C ₆ H ₁₀ OS ₂	162,27
Ajoène	92285-01-3	3-(3-allyldisulfanylprop-2-énylsulfanyl)prop-1-ène	C ₉ H ₁₄ OS ₃	234,40
Vinyldithiine	80028-57-5	2-Vinyl-4H-1,3-dithiine	C ₆ H ₈ S ₂	144,26
Sulfure de diallyle	592-88-1	3-(prop-2-èn-1-ylsulfanyl)prop-1-ène	C ₆ H ₁₀ S	114,21
Disulfure de diallyle	2179-57-9	3-(prop-2-èn-1-ylsulfanyl)prop-1-ène	C ₆ H ₁₀ S ₂	146,27
Trisulfure de diallyle	2050-87-5	3-(prop-2-èn-1-yltrisulfanyl)prop-1-ène	C ₆ H ₁₀ S ₃	178,34
Tétrasulfure de diallyle	2444-49-7	3-(prop-2-èn-1-yltetrasulfanyl)prop-1-ène	C ₆ H ₁₀ S ₄	210,40

Maëlle GATEAU

TITRE DE LA THÈSE :

Phytothérapie vétérinaire : Proposition d'un statut LMR pour *Allium sativum, bulbos* (poudre)

Veterinary phytotherapy: Proposal for an MRL status for *Allium sativum, bulbos* (powder)

Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 6 Septembre 2024

RESUME

La phytothérapie vétérinaire est une approche naturelle qui vise à traiter un large éventail de symptômes. Son utilisation est encadrée par la réglementation du médicament vétérinaire, notamment en matière de Limite Maximale de Résidu (LMR) dans les denrées alimentaires d'origine animale. Chaque substance végétale contenue dans un médicament vétérinaire destiné aux animaux producteurs de denrées doit être inscrite au tableau 1 du règlement (UE) n°37/2010 selon le règlement (CE) n°470/2009.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a développé une méthodologie plus adaptée pour proposer des statuts LMR des substances végétales utilisées en phytothérapie vétérinaire. Elle vise à intégrer plus de nouvelles substances végétales dans la pratique de phytothérapie vétérinaire tout en assurant la sécurité du consommateur et ainsi renforcer, à long terme, la place du vétérinaire en élevage. Cependant, le manque de données toxicologiques robustes, la complexité de la composition des préparations et celle à estimer avec précision l'exposition des consommateurs aux résidus sont des freins au dépôt de dossier LMR pour les préparations à base de plantes.

Dans ce travail, un dossier LMR pour la poudre d'ail a été élaboré. La présence sans restriction de la poudre d'ail dans le régime usuel de l'Homme a permis l'application facile de la méthodologie de l'Anses et la proposition d'inscription au tableau 1 de la poudre d'ail avec le statut « Aucune LMR requise ». Un questionnement autour de l'adaptabilité des DJA établies a été soulevé dans ce dossier, notamment lorsque l'exposition de l'Homme est déjà élevée dans son régime usuel.

MOTS CLES :

- Médecine vétérinaire
- Phytothérapie
- Production animale
- Toxicologie
- Résidu
- LMR
- *Allium sativum*

DATE DE SOUTENANCE : 6 Septembre 2024