



Propositions pour une démarche
d'évaluation de substances
ou de **produits « nouveaux »**
destinés à
l'alimentation animale

Cas particulier des substances et produits à base de plantes



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

**Propositions pour une démarche d'évaluation de substances
ou de produits « nouveaux » destinés à l'alimentation animale
Cas particulier des substances et produits à base de plantes**

- Février 2007 -

Composition du groupe de travail

- **Présidents**

Monsieur Jean-Pierre JOUANY
Monsieur Jean-Michel REPERANT

- **Membres du Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale »**

Madame Isabelle BOUVAREL
Monsieur Georges BORIES
Monsieur Philippe BRUNSCHWIG
Monsieur Michel ETIENNE
Monsieur Jean-François GUILLOT
Monsieur Michel LARBIER
Monsieur Bernard Marie PARAGON
Monsieur Daniel SAUVANT
Monsieur Philippe SCHMIDELY
Monsieur Yves SOYEUX

- **Rapporteurs auprès du Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale »**

Madame Marie-Françoise GUILLEMER
Madame Christine BUREL
Monsieur Jean-Pierre MELCION

- **Représentants des administrations**

Madame Dominique GIRAULT (DGCCRF)
Monsieur Jean-Pierre ORAND (DGAI)

- **Coordination scientifique**

Madame Sandrine VALENTIN
Madame Carine DUBUISSON
Madame Caroline BOUDERGUE
Madame Emmanuelle BOURGEOIS
Madame Anne-Marie HATTENBERGER

1. Contexte et objectif du présent document	9
2. Les différentes utilisations des substances et produits à base de plantes chez différentes espèces animales	11
2.1 Cadre général	11
2.2 Volailles.....	12
2.3 Porcs	13
2.4 Lapins	14
2.5 Poissons et crustacés	14
2.6 Ruminants	16
2.7 Animaux de compagnie et chevaux	18
2.8 Effets indésirables ou toxiques de certaines substances à base de plantes	21
3. Définitions, statut réglementaire et problématique des matières premières, des additifs et des substances et produits à base de plantes	23
3.1 Les matières premières	23
3.2 Les additifs alimentaires	26
3.3 Cas particulier des substances et produits à base de plante.....	27
4. Propositions de règles de décision en vue de l'affectation d'une substance et d'un produit nouveau à un statut réglementaire	31
5 Propositions de critères d'évaluation des matières premières traditionnelles à effet revendiqué et des matières premières non traditionnelles avec ou sans effet revendiqué et des substances et produits à base de plantes entrant dans ce cadre	33
5.1 Identité, caractéristiques, conditions d'emploi et méthodes de contrôle	33
5.2 Efficacité	34
5.3 Sécurité/innocuité	34
6. Critères d'évaluation pour les substances et produits à base de plantes en tant qu'additif	37
6.1 Le groupe fonctionnel des substances aromatiques : proposition de redéfinition.....	37
6.2 Les autres groupes fonctionnels ou catégories d'additifs	37
7. Conclusions et recommandations	39
Annexe 1 Produits ou substances à base de plantes utilisés dans les formulations des suppléments nutritionnels les plus fréquemment rencontrés pour les animaux de compagnie et les chevaux	42
Annexe 2 Substances et produits à base de plantes en tant que médicament	46
Annexe 3 Médicaments pour usage vétérinaire à base de plantes disposant d'une autorisation de mise sur le marché	54
Annexe 4 Arbre de décision concernant l'évaluation des additifs et autres produits et substances utilisés en alimentation animale	55
Références bibliographiques	57

SPNAA : substances et produits nouveaux ou avec effet revendiqué destinés à l'alimentation des animaux de rente, de compagnie et de loisirs

AESA : Agence européenne de sécurité sanitaire

Afssa : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

HE : huiles essentielles

AMM : autorisation de mise sur le marché

OGM : organisme génétiquement modifié

MPTSR : les matières premières traditionnelles sans effet revendiqué

MPRAR : les matières premières traditionnelles avec effet revendiqué

MPNTR : les matières premières non traditionnelles sans effet revendiqué

MPNTAR : les matières premières non traditionnelles pour lesquelles un effet est revendiqué

SCAN : Scientific Comitee for Animal Nutrition

AGENCE FRANÇAISE DE SECURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS

**Décision n° 2004/12/486
relative au groupe de travail « Substances et produits nouveaux, ou à effet
nouveau revendiqué, destinés à l'alimentation des animaux »**

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments,

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L.1323-4 et R.1323-22 ;

Vu l'arrêté du 23 août 2000 relatif aux comités d'experts spécialisés placés auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

Vu l'arrêté du 4 juillet 2001 portant nomination au comité d'experts spécialisé « encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles » placé auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

Vu la décision du 17 juillet 2003 établissant une liste d'experts auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

Vu l'arrêté du 3 septembre 2003 portant nomination aux comités d'experts spécialisés placés auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

Vu l'arrêté du 15 octobre 2003 modifiant l'arrêté du 3 septembre 2003 portant nomination aux comités d'experts spécialisés placés auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ;

Vu le règlement intérieur de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments,

DECIDE :

Article premier. Il est créé sur proposition du Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale » lors de la réunion du 11 février 2004 un groupe de travail dénommé « Substances et produits nouveaux, ou à effet nouveau revendiqué, destinés à l'alimentation des animaux ». Il sera chargé d'évaluer les risques liés à l'utilisation croissante en alimentation animale de substances et produits nouveaux, notamment à base de plantes, pour l'animal et le consommateur ; ce type de produit n'ayant pas à l'heure actuelle de cadre réglementaire.

Article 2. Le groupe de travail mentionné à l'article premier est composé des membres suivants :

- Membres du comité d'experts spécialisé « Alimentation animale » :
M. Brunschwig, Etienne, Guillot, Jouany, Larbier, Paragon, Repérant, Sauvart, Schmidely et Soyeux,
Mme Bouvarel.
- Autres experts :
Mme Burel (Afssa Ploufragan), Guillemer (ANMV, Afssa Fougères)

Article 3. M.Jouany et Repérant sont nommés présidents du groupe de travail mentionné à l'article premier.

Article 4. Les conclusions du groupe de travail seront présentées au Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale » dans un délai d'1 an.

Article 5. Le secrétariat du groupe de travail mentionné à l'article premier est assuré par la Direction de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires.

Fait à Maisons-Alfort, le **22 DEC. 2004**

Le Directeur général de l'Agence française de
sécurité sanitaire des aliments



Martin HIRSCH

1. Contexte et objectif du présent document

Le 12 janvier 2000, la Commission des Communautés européennes a rendu public le Livre blanc sur la sécurité alimentaire. Ce document traduit la priorité de veiller au plus haut niveau de sécurité sanitaire de la chaîne alimentaire dans l'Union européenne. Il présente plus de 80 actions distinctes envisagées pour les toutes prochaines années suivant sa publication. Cette refonte annoncée de la législation communautaire alimentaire pour la rendre plus cohérente, plus complète et plus actuelle concerne les secteurs de l'alimentation humaine et de l'alimentation animale.

Pour ce dernier secteur, le Livre blanc expose qu'une clarification des différentes catégories de produits utilisés dans l'alimentation animale (additifs, produits pharmaceutiques, compléments) est nécessaire pour éviter les zones d'ombre et préciser les dispositions applicables dans chaque cas.

La réglementation sur les additifs relève du règlement (CE) 1831/2003 du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation animale entré en vigueur le 18 octobre 2004 et abrogeant la directive 70/524/CEE⁽¹⁾ du 23 novembre 1970 modifiée. Elle repose sur le principe d'une liste positive avec homologation préalable des produits sur la base de dossiers d'évaluation exigeant la démonstration de la qualité, de l'innocuité pour l'animal, le consommateur et l'environnement, et de l'efficacité de l'additif. L'autorisation délivrée à l'issue de l'évaluation s'assortit de certaines conditions d'utilisation telles que des conditions de conservation et de stockage, des minima et/ou maxima d'incorporation, des délais de retrait avant abattage ou récolte des denrées, de la fixation de limites maximales résiduelles d'un composé dit « marqueur » dans les denrées.

Des substances et produits nouveaux⁽²⁾ ou avec effet revendiqué destinés à l'alimentation des animaux de rente, de compagnie et de loisirs (SPNAA) ont fait leur apparition depuis quelques années et sont majoritairement incorporées dans les aliments composés, en particulier dans les suppléments nutritionnels⁽³⁾, notamment suite aux suspensions d'autorisation de certains additifs de la catégorie des antibiotiques⁽⁴⁾ et des anticoccidiens qui ont favorisé leur émergence. Il peut s'agir soit de matières premières non traditionnelles (ex : fructo-oligosaccharides...), soit de produits à base de plantes (ex : extraits, huiles essentielles). Le libellé, explicite ou implicite, des revendications qui les accompagnent peut les faire relever des réglementations actuelles relatives aux additifs (s'agissant notamment de la revendication « aromatiques » désormais introduite dans la catégorie des additifs sensoriels créée par le règlement CE 1831/2003) ou aux médicaments vétérinaires. Dans le cas de revendications ne mettant en avant ni effet « additifs » ni effet « médicaments », les SPNAA relèvent de la réglementation relative aux matières premières : celle-ci impose que ces revendications soient vérifiables, mais aucune démarche adaptée à leur évaluation n'y est actuellement définie.

Dans ce contexte et compte tenu de la refonte attendue de la législation communautaire alimentaire, le Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale » s'est auto-saisi d'une réflexion sur ces substances et produits « nouveaux » ou avec effet revendiqué.

Le présent document propose une démarche qui peut permettre leur évaluation. Il pourra alimenter les réflexions européennes pour l'évaluation des additifs destinés à l'alimentation des animaux. Il s'inscrit dans une réflexion élargie sur la sécurité d'emploi pour l'animal, le consommateur et sur l'impact environnemental de substances et produits utilisés en alimentation animale. Cette réflexion a conduit l'élaboration de deux autres documents distincts :

- des éléments de réflexion proposés à l'AESA en vue de la révision des lignes directrices pour l'évaluation des additifs destinés à l'alimentation animale⁽⁵⁾. La réflexion a porté sur les critères d'efficacité et de tolérance qui nécessitaient d'être revus ou précisés en raison de l'évolution des pratiques d'élevage et des revendications des produits ;

(1) Directive 70/524/CEE du Conseil, du 23 novembre 1970, concernant les additifs dans l'alimentation des animaux.

(2) Dans le présent document, on entend par produit nouveau toute matière première non traditionnelle (cf. 3.1.1) non génétiquement modifiée.

(3) Code de bonnes pratiques des suppléments nutritionnels pour les animaux, 1997. AFCA-CIAL, SNIA, SIMV, SYNPA, SYNCOPAC.

(4) Depuis le 1^{er} janvier 2006, les additifs antibiotiques sont interdits en alimentation animale, à l'exception de ceux qui sont autorisés en tant que coccidiostatiques et histomonostatiques (règlement (CE) n° 1831/2003, article 11.2).

(5) Éléments de réflexion concernant la révision des lignes directrices pour l'évaluation des additifs destinés à l'alimentation animale, efficacité et tolérance des additifs chez les animaux d'élevage, de compagnie et de loisirs (document Afssa, 2005).

- une proposition de démarche d'évaluation visant à identifier les données nécessaires pour l'emploi d'auxiliaires technologiques⁽⁶⁾ en alimentation animale dans des conditions garantissant la sécurité du consommateur. Les auxiliaires technologiques utilisés au cours de la transformation de matières premières pour aliments des animaux ou la préparation d'aliments des animaux pour répondre à un objectif technologique sans être pour autant des additifs, ne disposent ni d'un statut réglementaire particulier ni de critères d'évaluation qui leur soient propres⁽⁷⁾.

Les matières premières non traditionnelles paraissant encore peu utilisées sur le terrain, le présent document s'est focalisé sur les substances et produits à base de plantes.

Ce rapport ne se prononce pas sur la licéité des conditions de mise sur le marché des différentes présentations évoquées au regard de la réglementation du médicament vétérinaire ou des additifs notamment, ni sur l'évaluation scientifique des effets rapportés dans les publications citées.

(6) Définis comme « Toute substance qui n'est pas consommée comme un aliment pour animaux en tant que tel, utilisée délibérément dans la transformation d'aliments pour animaux ou de matières premières pour aliments des animaux pour répondre à un certain objectif technologique pendant le traitement ou la transformation et pouvant avoir pour résultat la présence non intentionnelle mais techniquement inévitable de résidus de cette substance ou de ses dérivés dans le produit final, à condition que ces résidus n'aient pas d'effet néfaste sur la santé animale, la santé humaine ou l'environnement et n'aient pas d'effets technologiques sur le produit fini. » Règlement (CE) N 1831/2003 (article 2,h).

(7) Guide pratique à destination des professionnels de l'alimentation animale : Lignes directrices pour l'emploi d'auxiliaires technologiques en alimentation animale (document Afssa, 2007).

2. Les différentes utilisations des substances et produits à base de plantes chez différentes espèces animales

Dans le cadre de l'évaluation des substances et produits nouveaux ou avec effet nouveau revendiqué, il est apparu pertinent de réaliser un état des lieux des différentes utilisations des substances et produits à base de plantes actuellement rapportées chez les animaux de rente, de compagnie, et de loisirs. A cette fin, il a été procédé à une revue de la bibliographie et des pratiques de terrain pour différentes espèces. Les conclusions présentées ici se fondent principalement sur celles rapportées par les auteurs des études citées, l'imprécision sur les substances et les produits ainsi que sur les protocoles utilisés dans certaines études ne permettant pas une validation scientifique des résultats.

En effet, si une bibliographie abondante suggère que des plantes ou extraits de plantes très variés, purs ou en mélanges, pourraient améliorer l'état sanitaire et/ou les performances des animaux de rente, une majorité des essais rapportés portent sur des mélanges de plantes entières ou de parties de plantes (feuilles, bourgeons, écorce, bulbes, racines), d'extraits ou décoctions de plantes dont la proportion ou le mode d'extraction ne sont pas précisés. Il est alors difficile de connaître la nature des extraits et les composés qui sont à l'origine des effets rapportés. Par ailleurs, les conditions expérimentales (type d'animaux, conditions d'élevage, matières premières alimentaires utilisées, équilibre nutritionnel, niveau de production, état sanitaire, pathologies courantes), pas toujours précisées, sont extrêmement diverses et souvent, éloignées de celles qui prévalent dans les systèmes d'élevage français. Les conséquences ne sont pas toujours répétables, et pour autant que l'on puisse en juger, la conduite des expérimentations ne semble pas souvent optimale (effectifs d'animaux insuffisants), les effets constatés sont faibles et n'ont qu'une signification statistique limitée.

Ces études font le plus souvent mention d'une efficacité variable qui interdit l'extrapolation des résultats éventuellement observés d'une présentation à une autre et d'une espèce cible à une autre, surtout en l'absence de mention de la quantité du ou des traceur(s) supposé(s) être le support de cette efficacité. Ce rapport ne se prononce pas sur la licéité des conditions de mise sur le marché des différentes présentations évoquées au regard de la réglementation du médicament vétérinaire ou des additifs notamment, ni sur l'évaluation scientifique des effets rapportés dans les publications citées.

2.1 Cadre général

L'interdiction d'utiliser les antibiotiques comme facteurs de croissance dans l'alimentation des animaux d'élevage, la possible disparition à terme des anticoccidiens dans les filières volailles⁽⁸⁾, et la demande croissante de produits « naturels » ont réanimé l'intérêt pour les études sur les produits susceptibles de les remplacer, en particulier des plantes ou extraits de plantes, des huiles essentielles (toutes espèces de rente), voire des composés comme les saponines ou les tanins (ruminants). L'activité antimicrobienne, antibiotique, fongicide ou fongistatique de certains de ces produits (huiles essentielles notamment) est démontrée, au moins *in vitro*.

Chez les volailles, le développement des coccidies dont la prévalence reste élevée en élevage de volaille, conduit à des diarrhées, de la mortalité, des pertes de poids, et une dégradation des indices de consommation. Il peut être limité grâce à l'apport d'additifs alimentaires contenant des substances chimiques (traitement préventif) ou de médicaments vétérinaires (traitement curatif). Les traitements curatifs (médicaments vétérinaires) ne sont pratiquement pas utilisables en élevage de poulet de chair, standard ou certifié, du fait de temps de retrait avant abattage très longs. Ils restent très utilisés dans d'autres productions comme la dinde. En élevage conventionnel, les temps de retrait des anticoccidiens entraînent une période de risque de coccidiose en fin d'élevage pendant laquelle les oiseaux ne sont plus couverts. L'ensemble de ces facteurs incite donc les éleveurs à faire appel à l'utilisation de produits à base de plantes.

L'utilisation des substances et produits à base de plantes est rapportée pour toutes les espèces d'oiseaux, notamment les espèces orphelines d'anticoccidiens (pintade, caille, perdrix, faisans) et les productions sous label, biologiques ou standard. Elles seraient utilisées chez la poule pondeuse pour laquelle les anticoccidiens sont interdits. Ces substances sont souvent associées à des acidifiants ce qui contribuerait à renforcer leur efficacité. Néanmoins, une efficacité équivalente à celles des antibiotiques facteurs de croissance n'est généralement pas retrouvée dans les publications examinées.

(8) Règlement (CE) N°1831/2003, article 11, point 1.

Ces extraits et huiles essentielles peuvent agir dans l'aliment et tout le long du tractus digestif et avoir une influence sur les performances zootechniques et la qualité des produits. En effet, leur odeur et leur activité antimicrobienne et anti-fongique peuvent avoir un impact positif sur la prise alimentaire et la charge bactérienne de l'aliment. Au niveau du tube digestif, leur action anti-microbienne se traduit par une réduction des populations de certains micro-organismes : coliformes, salmonelles, clostridies... Des molécules responsables ont été identifiées : thymol, carvacrol, artémisine...et leur effet a été démontré *in vitro*.

Chez les porcins, les antibiotiques étaient principalement introduits dans les aliments distribués avant et après le sevrage. En effet, les porcelets sont particulièrement sensibles aux affections digestives pendant cette période en raison du changement brutal de leur alimentation, du stress social provoqué par la séparation de la mère, le mélange avec des individus de portées différentes et le changement de milieu. Ces troubles digestifs se traduisent par des diarrhées qui réduisent leurs performances et leur survie. De plus, les porcelets mobilisent généralement leurs réserves corporelles pendant les jours qui suivent le sevrage en raison d'une consommation spontanée d'aliment sec insuffisante. Cette situation favorise l'introduction dans leur aliment de sevrage de substances ayant des propriétés apéritives pour stimuler leur appétit, et des effets stabilisateurs sur leur flore digestive.

Chez les ruminants, la principale limite à l'expression optimale du potentiel génétique des ruminants est l'apport de nutriments. La couverture des besoins nutritionnels des animaux les plus performants passe par l'utilisation d'aliments concentrés et par une augmentation du niveau d'ingestion des ruminants. Cette situation peut conduire à l'apparition de troubles digestifs qui justifient l'emploi d'additifs destinés à réguler le fonctionnement de l'écosystème microbien ruminal et à stimuler l'ingestion des aliments par les animaux.

La dégradation dans le rumen des protéines alimentaires conduit à des pertes d'azote dans l'urine ou le lait qui limitent l'efficacité alimentaire et/ou qui polluent l'environnement. L'utilisation de substances comme les tanins ou les saponines capables de complexer les protéines alimentaires, permet d'augmenter le flux intestinal des acides aminés et de réduire les rejets d'azote soluble dans l'environnement. Des études récentes montrent que les tanins végétaux peuvent également être utilisés pour lutter contre les infestations de nématodes qui parasitent le tube digestif des ruminants, en particulier au pâturage.

Les rejets de méthane produit dans le rumen, de l'ordre de 500 à 700 litres par jour chez la vache laitière haute productrice, ont un double impact négatif. D'une part, ils réduisent l'efficacité du métabolisme énergétique des animaux et, d'autre part, ils contribuent à augmenter la concentration du méthane dans l'atmosphère ce qui, compte tenu du pouvoir de réchauffement élevé de ce gaz (20 fois celui du CO₂), tend à aggraver l'effet de serre sur notre planète. Plusieurs types d'extraits de plantes ont été testés dans le but de réduire les émissions de CH₄ digestif par le ruminant.

2.2 Volailles

Diverses publications font état d'études d'efficacité des substances et produits à base de plantes sur la prévention des coccidioses.

Dans une étude en batterie, étudiant l'efficacité de 2 anticoccidiens chimiques et de l'extrait d'ail contre la cryptosporidiose, l'extrait d'ail à la concentration de 7 ml/l aurait permis de réduire l'excrétion d'oocystes de *Cryptosporidium baileyi* de 24,4 % chez des poulets. *Cryptosporidium* est une coccidie à cycle monoxène, insensible à plusieurs anticoccidiens efficaces sur *Eimeria* (Sreter *et al.*, 1999). L'étude conclut qu'aucun de ces produits ne permet de lutter efficacement contre la cryptosporidiose du poulet. Dans une autre étude effectuée au Pakistan, deux préparations à base de plantes locales, le bakin (*Melia azedarach*) et le karela (*Momordica charantia*), comparées à la salinomycine sur des poulets infectés avec 50 000 oocystes d'un mélange de coccidies auraient permis d'améliorer les performances (gain de poids et indice de consommation) par rapport aux oiseaux infectés non traités, mais pas de récupérer les performances optimales des oiseaux du lot non infecté non traité (Hayat *et al.*, 1996). Les excréments d'oocystes ont été fortement réduites. Toutefois, les concentrations des produits, les espèces de coccidies, les dates de suivi ne sont pas précisées. Des niveaux d'excrétion avec une précision à l'oocyste près semblent douteux étant donné que la lecture est difficile avec une précision de 100 oocystes / gramme.

Plusieurs études ont été menées sur la bêtaïne obtenue de la betterave sucrière. La bêtaïne améliore les conditions osmotiques dans l'entérocyte (Allen *et al.*, 1998) et lorsqu'elle est donnée avec un coccidiostat, elle semble réduire l'intensité des lésions coccidiennes et améliorer les performances des oiseaux. Cependant, elle n'a aucun effet direct sur les lésions (Finnfeeds, 1996). Par ailleurs, la bêtaïne associée à la salinomycine permettrait la réduction de l'infection par *E. acervulina* et *E. tenella* (Augustine *et al.*, 1997) et améliorerait le gain

de poids et l'indice de consommation chez les oiseaux recevant l'association des produits, 7 jours après une infection expérimentale. Trente et un jours après l'infection, ces différences sont moins marquées. La bêtaïne associée à la salinomycine réduirait l'invasion d'*E. tenella* et *E. acervulina*. Toutefois, le développement d'*E. tenella* n'est pas affecté par la suite, alors que celui d'*E. acervulina* l'est (0,075 % de bêtaïne et 66 ppm de salinomycine). Il faut remarquer que la bêtaïne seule n'a pas d'effet dans cet essai. Inversement, Waldenstedt *et al.* (1999) n'ont pas montré de bénéfice lors de l'association de la bêtaïne et du narasin. La bêtaïne, en tant qu'osmolyte, potentialiserait l'action de coccidiostats, mais elle ne peut les remplacer. Dans une précédente étude, cette équipe avait montré que la bêtaïne, incorporée dans la ration, a un effet positif sur le gain de poids d'oiseaux infectés ou non avec des coccidies, mais n'a pas d'influence en administration avec le narasin. De manière générale, les coccidies n'ont pas été affectées par les différents facteurs étudiés de l'aliment (Waldenstedt, 1998).

Des extraits de 15 plantes différentes ont également été évalués dans le contrôle de la coccidiose à *Eimeria tenella* chez des poussins infectés à l'âge de un jour. Les essences rapportées comme les plus efficaces sont *Sophora flavescens*, *Pulsatilla koreana*, *Sinomenium acutum*, *Ulmus macrocarpa* et *Quisqualis indica*. *Artemisia annua*, testée aussi, semble moins efficace (Youn et Noh, 2001). Cependant, l'infection à un jour pratiquée au cours du test, qui a lieu généralement en troisième ou quatrième semaine, est très différente des conditions d'infection naturelles, ce qui limite la pertinence des résultats observés.

De nombreuses études ont été réalisées pour étudier l'influence de ces substances végétales sur les performances zootechniques du dindon ou de la poule pondeuse, mais la majeure partie des travaux porte sur le poulet de chair à croissance rapide. Ces substances sont souvent comparées à un additif classique : antibiotique, acidifiant... La plupart des essais révèle des différences non significatives entre aliment témoin négatif et aliment supplémenté en extrait végétal. D'une façon générale, ces substances végétales semblent avoir une efficacité inférieure à celle d'un antibiotique régulateur de flore.

Pour expliquer les résultats favorables observés, des améliorations de la digestibilité des nutriments : lipides en particulier mais aussi protéines et acides aminés sont enregistrées.

Enfin, ces extraits végétaux pourraient avoir des effets positifs sur la qualité des produits en particulier en limitant l'oxydation des lipides corporels et en épargnant des anti-oxydants, en particulier la vitamine E. À l'inverse, l'accumulation d'huile essentielle dans les tissus des animaux pourrait avoir des effets négatifs qu'il conviendrait de prendre en considération.

En conclusion, les plantes, les extraits végétaux et les huiles essentielles peuvent avoir des effets favorables sur les performances des volailles, la santé et le fonctionnement du tube digestif, la qualité des produits. Ces effets positifs sont souvent inférieurs à ceux des antibiotiques et il conviendrait de les quantifier plus précisément. Il convient aussi de quantifier leurs éventuels effets négatifs. Enfin ces extraits végétaux, ces huiles essentielles contiennent une multitude de composés chimiquement actifs qui peuvent être incorporés dans les tissus animaux et avoir un impact sur le produit final.

2.3 Porcs

L'introduction d'extraits d'origan et de yucca dans les aliments a été la plus étudiée. Certains essais montreraient que des extraits d'origan peuvent améliorer les performances des porcs (vitesse de croissance, efficacité alimentaire) pendant les périodes de post-sevrage (Günther et Bossow, 1998) et d'engraissement (Tsinas *et al.*, 1998 ; Walter et Bilkei, 2004). La fréquence des diarrhées pourrait également être réduite après le sevrage (Kyriakis *et al.*, 1998). Des essais réalisés dans de grands troupeaux de truies montreraient que l'origan améliore leur fertilité et diminue leur taux de réforme, essentiellement en raison d'une moindre fréquence des problèmes sanitaires *peri partum* (Amrik et Bilkei, 2004 ; Mauch et Bilkei, 2004) et des *anœstrus* (Kis et Bilkei, 2003). Une oxydation moindre de la viande au cours de sa conservation aurait été observée chez des porcs qui avaient consommé de l'origan (Bauer *et al.*, 2001). En ce qui concerne les extraits de yucca, leurs effets sur les performances de croissance des porcelets ou des porcs en engraissement sont davantage controversés (Cromwell *et al.*, 1985 ; Yen et Pond, 1993). Quelques essais montreraient une diminution de la mortalité et de la mortalité post-natale des porcelets lorsque leurs mères consomment des extraits de yucca en fin de gestation et en lactation (Cline *et al.*, 1996 ; Herpin et Demaegd, 2000), mais les effets sont beaucoup trop faibles et les résultats demandent à être confirmés. En diminuant l'activité uréasique dans l'intestin ou en fixant les produits toxiques, l'introduction d'extraits de yucca dans l'aliment permettrait parfois de réduire la teneur en ammoniacque des effluents des porcs (Colina *et al.*, 2001). Une diminution de la teneur en scatole des viandes aurait également été constatée (Ender *et al.*, 1993). D'autres extraits (ail, raifort, racine de rhubarbe chinoise) utilisés chez les porcelets sevrés amélioreraient parfois les performances de croissance (Sika et Bilkei, 2003 ; Staub *et al.*, 2005).

Plusieurs expériences sont consacrées aux effets de certains extraits de plantes sur les réactions des porcelets ayant subi une infection virale (SDRP) ou bactérienne (*Salmonella*). Parmi les produits testés, seule la génistéine, un flavonoïde trouvé par exemple dans le soja, réduirait la charge virale et augmenterait la réponse immunitaire (Greiner *et al.*, 2001a). Des extraits de *Quillaja* (Turner *et al.*, 2002a) d'*Echinacea* (Hermann *et al.*, 2003) ou d'*Ascophyllum nodosum* (Turner *et al.*, 2002b), ou la daidzéine (Greiner *et al.*, 2001b), qui ont des propriétés antimicrobiennes *in vitro*, ont eu peu d'effet *in vivo*.

2.4 Lapins

La filière cunicole est fortement affectée depuis 1997, par l'apparition de l'entérocolite, pathologie qui s'est répandue rapidement dans les élevages et occasionnent de fortes mortalités. Pour l'instant, aucune solution définitive n'a été proposée pour y remédier. Dans ce contexte, l'usage des antibiotiques est encore dominant mais l'usage des substances et produits à base de plantes tend actuellement à se développer. Il s'agit notamment d'huiles essentielles, d'extraits de plantes et de prébiotiques.

2.5 Poissons et crustacés

Il ne semble pas qu'il y ait à l'heure actuelle, de substances et produits à base de plantes utilisées de manière courante et systématique en aquaculture en France, que ce soit *via* une incorporation dans l'alimentation ou dans l'eau des bassins d'élevage. Toutefois des extraits végétaux font l'objet d'essais d'application en aquaculture en France, mais il s'agit généralement de démarches effectuées à titre préliminaire par des structures d'élevage. Cela concernerait, plus particulièrement, les huiles essentielles.

2.5.1 Utilisation comme anti-bactérien, anti-fongique et anti-parasitaire

Plusieurs études en station expérimentale ou au cours d'essai terrain (Sopojnikov et Egozi, 1999; Martins *et al.*, 2002; Boxaspen et Holm, 1992) ont permis de montrer que des extraits d'ail présenteraient des propriétés antiparasitaires (contre le poux des mers, par exemple) et antibactériennes, essentiellement chez les salmonidés mais pas chez le bar (Colorni *et al.*, 1998). Par ailleurs, l'incorporation d'oignon brut dans des aliments pour saumon en Norvège (Boxaspen et Holm, 1992), n'aurait pas eu les effets escomptés contre les poux de mer. Il faut noter que l'ail incorporé dans l'aliment modifie la saveur de la chair des poissons. Par ailleurs, le caractère très instable de ces molécules impose des conditions de préparation et de conservation des aliments peu compatibles avec la contrainte des élevages (conservation entre 1 et 5°C, délai d'utilisation très court après incorporation).

Le potentiel antibactérien et antifongique d'une émulsion préparée à base de graines de neems a également été exploité dans un produit commercialisé et utilisé en Asie en aquaculture (poissons et crevettes) pour prévenir les infections à *Aeromonas hydrophila*, *Pseudomonas fluorescens*, *Escherichia coli* et *Myxobacteria* spp (Das *et al.*, 1999). Cependant, quelques années plus tard, il a été montré que l'extrait de neem à dose faible était toxique chez différentes carpes indiennes (Das *et al.*, 2002) ou chez le barbeau de rivière (Anjaneyulu et Mishra, 1998). L'extrait d'une autre souche de graine de neem (*Azadirachta siamensis*) posséderait une activité antifongique contre un champignon oomycète parasite et pathogène chez les poissons (*Aphanomyces invadans*). L'huile de l'arbre à thé (*Melaleuca alterniflora*) serait également active *in vitro* contre un champignon parasite (*Aphanomyces invadans*) (Campbell *et al.*, 2001). L'activité antibactérienne de l'extrait de curcumin (Chakraborty et Chattopadhyay, 1998) ainsi qu'une résine utilisée couramment comme épice en Inde (*Ferula assafoetida*) (non référencé) ont été testées chez le poisson chat.

Au Niger (Ekanem *et al.*, 2004), un extrait méthanolique brut de feuilles de *Mucuna pruriens* et un extrait à l'éther de pétrole de graines de *Carica papaya* aurait eu des effets *in vitro* et *in vivo* chez le poisson rouge contre *Ichthyophthirius multifiliis*, un protozoaire cilié pathogène chez les poissons d'élevage.

Toro *et al.* (2003) ont testé l'activité de constituants de la résine de pin (*Pinus elliottii*) pour contrôler *Lernaea cyprinacea*, parasite dont l'infestation est un problème majeur pour l'aquaculture brésilienne depuis les années 80. Les résultats auraient montré que les huiles essentielles et les oléorésines extraites de la résine de pin sont efficaces, alors que les composés purs des huiles essentielles sont moins actifs.

2.5.2 Utilisation comme immuno-modulateur

Chez la truite Arc-en-ciel, ses alevins et ses juvéniles, des mélanges d'extraits d'algues (*Laminaria digitata* et *Ascophyllum nodosum*) par voie intra péritonéale (Peddie *et al.*, 2002) ou de la farine de tige de maca (*Lepidium meyenii*, Lee *et al.*, 2004) présenteraient des propriétés d'immunostimulation. Ces produits sont commercialisés (Andes, Angleterre) et ils sont présentés comme des ingrédients alimentaires naturels. Un rôle immunostimulateur est également attribué à la farine d'algue *Spirulina*, produite à Hawaï et utilisée en aquaculture pour augmenter la résistance des poissons aux maladies, mais également comme source de pigment.

2.5.3 Utilisation comme « stimulateur métabolique »

Des études (revue de Nakagawa, 1997) ont montré que certaines algues utilisées comme additifs alimentaires accélèrent l'absorption de l'acide ascorbique chez les poissons. En conséquence, le métabolisme des lipides, particulièrement la lipolyse, serait amélioré. Les effets des algues alimentaires sur l'amélioration du métabolisme des lipides peuvent être en partie expliqués par un effet synergique avec la vitamine C.

2.5.4 Utilisation comme source de pigments

La farine d'algue *Haematococcus* (cellules déshydratées d'*Haematococcus pluvialis*) est efficace pour pigmenter les poissons (peau et chair) d'ornement mais elle est également utilisée chez d'autres poissons, comme les salmonidés, grâce à son contenu en esters d'astaxanthine. La farine d'algue *Spirulina* est utilisée en aquaculture, pour les élevages de poissons et de crevettes, en tant qu'agent de pigmentation, grâce à sa teneur élevée en pigments caroténoïdes et xanthophylles.

Par ailleurs, des pigments naturels (lutéine et zéaxanthine) issus de farine ou d'extraits de pétales d'œillet d'inde (*Tagetes erecta*) (estérifiés et saponifiés) ont permis de modifier significativement la coloration de crevettes blanches du Pacifique (Vernon-Carter *et al.*, 1996) ou du Tilapia (Boonyaratpalin et Unprasert, 1989). Dans cette dernière espèce, des extraits de curcumin (turmeric) se sont également révélés efficaces (Boonyaratpalin et Unprasert, 1989). Enfin, des extraits saponifiés et estérifiés de piment se sont révélés moins efficaces que l'astaxanthine de synthèse pour accroître la couleur rouge de la peau et du muscle de la truite Arc-en-ciel (Carter *et al.*, 1994).

2.5.5 Utilisation comme capteur d'ammoniac et de nitrites

L'extrait de *Yucca schidigera* est utilisé dans l'eau ou dans les aliments en Asie pour capter l'ammoniac et les nitrites dans l'eau des élevages de crevettes. Le mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé. En particulier, il semblerait que ce ne sont pas les saponines de l'extrait mais plutôt une fraction non extractible au butanol et qui contiendrait des glucides et des stilbènes qui induirait cet effet (Killeen *et al.*, 1998). Des résultats positifs auraient également été obtenus chez le poisson chat (Tidwell *et al.*, 1994) élevé en circuit fermé.

2.5.6 Utilisation pour modifier le sex ratio

Une étude allemande (Francis *et al.*, 2002) a montré que les saponines de l'extrait de *Quillaja saponaria* peut modifier le *sex ratio* des juvéniles de Tilapia du Nil (*Oreochromis niloticus*) en faveur des mâles, bien que le mécanisme d'action ne soit pas déterminé.

2.6 Ruminants

2.6.1 Les huiles essentielles (HE)

Oh *et al.* (1967, 1968), Nagy et Tengerdy (1968), Fernandez *et al.* (1997) et Losa *et al.* (2002) indiquent un effet délétère de différentes HE sur les bactéries et leur activité hydrolytique et fermentaire dans le rumen. Suite à ces premiers résultats, de nombreux essais ont été conduits dans des rumens artificiels pour tester l'action de différents extraits de plantes (Greathead 2003 ; Newbold *et al.*, 2004 ; Wallace 2004 ; Macheboeuf *et al.*, 2004 ; Busquet *et al.*, 2005 a,b,c ; Cardozo *et al.*, 2005). McIntosh *et al.* (2003) rapportent qu'un apport de 1 g par jour d'un mélange d'HE comprenant du thymol, de l'eugénole, de la vanilline et du limonène fixés sur une matrice organique, inhiberait la désamination des acides aminés dans le rumen des bovins. Les auteurs ont montré que les bactéries responsables de la production d'ammoniaque dans le rumen ainsi que les champignons anaérobies sont particulièrement sensibles à ces HE. La concentration moindre en ammoniaque dans le rumen qui en résulte induirait une diminution de l'excrétion d'azote uréique dans l'urine et de la teneur en urée du lait chez les ruminants en lactation. Outre le double effet positif sur l'environnement et la qualité des produits, la fourniture d'acides aminés aux ruminants serait également augmentée par l'ajout de ces HE qui sembleraient bien adaptées au cas de rations riches en azote soluble, à la mise à l'herbe par exemple. Il est important de noter que les effets positifs sur la digestion et le métabolisme de l'azote peuvent être contrebalancés par des effets négatifs sur la dégradation de la fraction fibreuse des aliments du ruminant (Fernandez *et al.*, 1997), ce qui réduit fortement leur intérêt pour les rations riches en composés cellulosiques. L'administration d'HE extraites de *Chenopodium ambrosioides* à des agneaux aurait entraîné une réduction de la concentration des œufs de parasites intestinaux comme *Trichostrongylus* spp., *Haemonchus contortus* et *Teladorsagia* spp. dans les fèces des animaux, mais elle n'a pas modifié l'excrétion des œufs de *Strongyloides* et de *Nematodirus* (Kato *et al.*, 2000).

2.6.2 Les saponines

Les saponines issues de *Yucca schidigera*, de *Quillaya saponaria* et de *Sapindus saponaria* ou *S. rarak* ont fait l'objet d'études chez le ruminant.

Au niveau ruminal, les saponines diminueraient significativement la concentration en ammoniaque dans le rumen, (en particulier dans le cas de régimes riches en azote soluble) du fait de leur effet inhibiteur direct sur les protozoaires (Wallace *et al.*, 1994 ; Cheeke 1996 ; Makkar et Becker, 1996 ; Makkar *et al.*, 1998 ; Wina *et al.*, 2006), ces derniers étant impliqués dans l'hydrolyse ruminale des protéines alimentaires et bactériennes (Jouany 1996), et de la formation possible de complexes « protéine-saponine » indégradables dans le rumen (Hristov *et al.*, 1999). Le flux d'acides aminés dans l'intestin serait ainsi augmenté et les rejets urinaires d'azote seraient diminués (Jouany, 1996). Dans l'intestin, les saponines sont censées augmenter la perméabilité de la muqueuse et l'absorption des nutriments (Johnson *et al.*, 1986). Les saponines amélioreraient donc à la fois la bilan nutritionnel (en particulier celui de l'azote) des ruminants et elles réduiraient les rejets d'azote dans l'environnement. En revanche, elles auraient un effet négatif dans les fonctions où le rôle des protozoaires est primordial (cellulolyse, détoxication, élimination des pathogènes).

Il faut noter que les saponines peuvent être dégradées par les microorganismes du rumen en sapogénines et en glucides qui sont ensuite fermentés (Flaoyen et Wilkins, 1997). Leur activité se maintiendrait toutefois pendant au moins six heures dans ce compartiment digestif (Makkar et Becker, 1997 ; Mathison *et al.*, 1998). Leur impact au niveau intestinal serait donc plus faible chez les ruminants que chez les monogastriques. Elles sont métabolisées dans l'intestin grêle et le foie en épismilagénine et épisarsasapogénine qui sont conjugués et évacués par la voie biliaire, et en smilagénine et sarsasapogénine qui ne sont pas conjugués. Enfin, les dérivés conjugués sont hydrolysés par la flore du gros intestin en épisapogénines libres. On ne retrouve pas de saponines ni leurs métabolites dans l'urine (Flaoyen et Wilkins, 1997).

Des produits à base de saponines sont actuellement commercialisés **pour traiter les mauvaises odeurs des lisiers**. Ils agiraient en fixant certains composés volatils comme l'ammoniaque et en réduisant la dégradation de certaines protéines ou bases azotées.

2.6.3 Les tanins

Les tanins condensés sont plus répandus et plus abondants que les tanins hydrolysables qui n'existent pas chez les gymnospermes et les monocotylédones. Les tanins sont surtout abondants dans les végétaux ligneux, dans

l'écorce des pins, des chênes, du châtaignier, de l'acacia. Leur production industrielle est faite surtout à partir du Quebracho en Amérique du sud, principalement pour leur capacité à former des complexes insolubles stables avec les protéines.

Les tanins ont été testés comme conservateur lors des processus d'ensilage. L'ajout de tanins (5 à 50 g/kg) à du ray-grass pérenne au moment de la mise en silo réduirait les teneurs en azote soluble et en ammoniacque de l'ensilage (Salawu *et al.*, 1999, 2000). Une diminution de la dégradation des protéines de l'ensilage dans le rumen a également été constatée. Toutefois les effets sont inférieurs à ceux observés après addition de formol et d'acide formique.

Dans le rumen, les tanins naturels sont utilisés pour réduire la dégradabilité des protéines alimentaires (McDonald et Hall 1957 ; Mangan 1982) et les pertes d'azote par la voie urinaire et pour augmenter le flux d'acides aminés dans l'intestin grêle des animaux (Zelter *et al.*, 1970 ; Barry 1989 ; Waghorn *et al.*, 1987a, 1987b). Les tanins sont ajoutés à l'aliment au moment de sa distribution aux animaux ou bien mélangés aux aliments sous forme de suspension ou de solution aqueuse pendant plusieurs heures avant d'être distribués. Les complexes insolubles formés entre les protéines et les tanins sont stables entre les pH 4 et 7 qui correspondent aux pH extrêmes du rumen. En revanche, ils sont détruits et les protéines sont libérées aux pH 2,5 de la caillette et pH 8 des sécrétions pancréatiques dans l'intestin. Certains tanins, en particulier les tanins hydrolysables de légumineuses arbustives, peuvent avoir un effet défavorable sur les protozoaires du rumen (Odenyo *et al.*, 1997) qui expliquerait en partie la diminution de la protéolyse ruminale. Il faut signaler que les microorganismes du rumen peuvent hydrolyser les tanins hydrolysables en acide gallique qui est ensuite décarboxylé et réduit. Les métabolites formés peuvent être absorbés et éliminés, soit directement, soit sous forme de glucurono-conjugués (Martin *et al.*, 1983 ; Murdiati *et al.*, 1992 ; Zhu et Philippich, 1995). Les tanins condensés sont faiblement dégradés dans le rumen (Makkar *et al.*, 1995) et sont excrétés dans les fèces sans modification majeure.

Bien que la météorisation ait plusieurs origines, il semble que la protéine foliaire F1 qui est très soluble et qui est rapidement fermentée soit à l'origine de l'augmentation de la viscosité du contenu ruminal responsable de la séquestration des microbulles de gaz issues des fermentations. On parle alors de météorisation spumeuse. Les tanins limiteraient la digestion microbienne de ce type de protéines ainsi que la viscosité du milieu. Ils diminueraient également la production de gaz, de méthane en particulier (Woodward *et al.*, 2001). Les espèces de légumineuses non météorisantes comme le sainfoin ou le lotier renferment toutes des tanins dans leur appareil végétatif, alors que les espèces météorisantes comme la luzerne, le trèfle blanc et le trèfle violet n'en contiennent pas.

Une augmentation de l'hormone de croissance et une baisse simultanée de la triiodothyronine auraient été reliées à une consommation de tanins par des moutons au cours d'une seule expérience (Barry *et al.*, 1986). En conséquence, des carcasses d'agneau moins grasses ont été obtenues avec des régimes riches en tanins (Purchas et Keogh 1984).

2.6.4 Utilisation de plantes entières pour leurs propriétés pharmacologiques

L'effet de la chicorée (*Cichorium intybus*) implantée dans certains pâturages ou ajoutée à la ration de ruminants a été testé au cours d'un essai réalisé en élevage biologique pour contrôler le parasitisme interne des animaux (Athanasidou *et al.*, 2005). Un seul essai a également indiqué que la laitue (*Lactuca sativa*) ou l'ortie urticante (*Urtica dioica*) utilisée à l'état brut sec, à raison de 100 mg/g d'aliment, pourrait stabiliser le pH du rumen et éviter le risque d'acidose chez les ruminants à potentiel de production élevé (Kliem *et al.*, 2005).

Certaines plantes riches en composés biologiquement actifs peuvent être utilisées sous forme entière au lieu d'extraits. Ainsi, un broyat sec de *Yucca schidigera* aurait eu les mêmes effets sur les protozoaires et la production d'ammoniacque dans le rumen de génisses que les saponines extraites (Hristov *et al.*, 1999). De même, l'ajout du péricarpe de la graine de *Sapindus saponaria* (Diaz *et al.*, 1993) aurait permis de retrouver les effets de saponines sur l'écosystème microbien ruminal et son activité. Nisbet et Martin (1990) ont montré que l'ajout d'acide malique à la ration de ruminants stimule l'utilisation du lactate par les bactéries du rumen, en particulier par *Selenomonas ruminantium*, ce qui réduit le risque d'acidose lactique dans le cas de régimes riches en amidon fermentescible. La supplémentation peut se faire sous forme d'acide malique pur ou, pour des raisons économiques, par de la luzerne récoltée à un stade tardif ou du *Cynodon dactyle* dont les teneurs en malate sont suffisantes (de 4 à 33 g/kg de matière sèche) pour atteindre une concentration ruminale efficace comprise entre 4 et 12 mM (Martin *et al.*, 2000). Les tanins peuvent être apportés par certaines espèces de légumineuses arbustives de la famille des acacias (*A. angustissima*, *A. aneura*) ou par des légumineuses fourragères comme le sainfoin (*Onobrychis viciifolia*), le lotier (*Lotus sp.*), la coronille (*Coronilla varia*) et la calliandra (*Calliandra sp.*) pour limiter les risques de météorisation, pour réduire la dégradation des protéines dans le rumen (Odenyo *et al.*, 1997 ; Julier *et al.*, 2003 ; Athanasidou et Kyriazakis, 2004 ; Mueller-Harvey *et al.*, 2005).

2.7 Animaux de compagnie et chevaux

Les plantes et extraits sont d'utilisation traditionnelle dans le suivi sanitaire des animaux de compagnie (carnivores domestiques) et de loisirs (équidés). Cet usage se rapproche généralement plus de la phytothérapie (produits de confort, de soutien fonctionnel, voire de soins) (Gibellin, 2003) et de l'accompagnement du sportif que du suivi zootechnique (croissance et reproduction).

Peu de préparations à base de plantes médicinales sont dotées d'une autorisation de mise sur le marché (pour usage externe et pour usage interne par voie orale). Elles font appel à un trentaine de plantes ou d'extraits de plantes différents dans des conditions de préparations et d'usage définies dans le cadre de l'AMM (cf. annexe 3).

En revanche, de nombreux produits sont utilisés en dehors de toute prescription et de toute réglementation spécifique en tant que suppléments nutritionnels et sans dossier scientifique probant, évalué, justifiant de leur réelle efficacité (au moins 200 présentations recensées sont disponibles sur le marché en vente directe, notamment *via* Internet).

Tant en ce qui concerne les équidés que les carnivores domestiques, les différents produits commercialisés font appel le plus souvent à des mélanges complexes de plantes ou d'extraits de plantes en association ou non avec différents nutriments. Il s'avère ainsi difficile (pour ne pas dire impossible) de faire la part de l'intérêt réel respectif de chaque composant. Certaines présentations justifient le recours à ces associations par l'existence d'une synergie entre les différents constituants d'une même plante ou de plusieurs d'entre elles, les effets biologiques d'une plante étant, aux dires des formulateurs, supérieurs à la somme des effets de ses constituants étudiés isolément. Si quelques rares études expérimentales peuvent être identifiées, trop souvent ces cocktails de plantes ou d'extraits ne reposent sur aucun fondement scientifique et s'inscrivent dans une démarche hasardeuse. Un des risques est en effet inhérent à l'existence d'interférences entre les substances actives des plantes et extraits de plantes avec les médicaments conventionnels (Poppenga, 2002, Means, 2002), au-delà des risques d'effets indésirables ou toxiques de certaines substances.

Le développement de ce secteur, pour lequel une forte demande existe chez les propriétaires du fait de la mode de l'engouement pour « les produits naturels donc sans risque », ne peut se concevoir sans un minimum de justification tant en ce qui concerne l'identité des produits (nom, partie utilisée, modalités d'obtention, chémotype, traceur(s)), leur innocuité et leur efficacité par rapport à l'objectif affiché. Un niveau d'exigence spécifique et sans doute adapté, doit en tout état de cause être recherché, au risque sinon d'une légitime suspicion sur l'intérêt de ces produits et de doute sur leur innocuité.

Pour l'avenir, si certaines pistes semblent prometteuses, une validation scientifique des allégations revendiquées ou suggérées (notamment par le nom commercial) reste cependant à réaliser.

2.7.1 Une offre de plantes et d'extraits très diversifiée

Plus d'une centaine de plantes ou d'extraits de plantes utilisés chez les animaux de compagnie et de loisirs ont été recensées à partir des observations faites sur le terrain.

Les plantes rapportées dans le tableau en Annexe 1 sont les plus fréquemment présentes dans les formulations de suppléments nutritionnels utilisés aussi bien chez les carnivores domestiques que chez les équidés (hors médicaments et produits d'hygiène à usage externe).

Il est particulièrement intéressant de constater que quasiment aucune des propriétés rapportées ne relève d'un objectif strictement nutritionnel ou zootechnique alors que ces produits sont présentés comme des suppléments nutritionnels.

2.7.2 Une efficacité trop rarement démontrée

De nombreux ouvrages de vulgarisation existent pour encourager l'usage des plantes tant chez les animaux de compagnie (par exemple : Wulff-Tilford, 1999) que chez les équidés (par exemple : Self, 1996). Si les allégations revendiquées (ou suggérées) sont nombreuses⁽⁹⁾, peu d'essais cliniques ou zootechniques publiés viennent les étayer sérieusement aussi bien pour les carnivores domestiques que pour les équidés.

(9) amaigrissant - soutien de la fonction digestive – amélioration de l'arôme fécal et réduction des flatulences - aide à la reproduction – soutien de la fonction ostéo-articulaire – récupération musculaire après effort – soutien de la fonction cardio-respiratoire – stimulation de la fonction immunitaire – soutien de l'homéostasie glycémique – maîtrise de la cristallurie – dépuratif – diurétique – laxatif – sédatif...

Les quelques données publiées dans des revues à comité de lecture relatives spécifiquement aux carnivores domestiques et aux équidés ont été rassemblées ci-dessous. Ont été écartées les publications à caractère général ne portant pas sur ces deux espèces cibles. Il est intéressant de souligner que pour nombre d'articles concernant l'espèce canine, les essais qui portent sur le Chien, ne s'intéressent le plus souvent pas à cette espèce pour elle-même, mais en tant que modèle animal de pathologies intéressant l'Homme.

Le choreito est classiquement décrit dans la littérature orientale comme une alternative dans la prévention du risque d'urolithiases. Le choreito est un mélange, à parts égales, d'un champignon *Polyporus umbellatus*, de *Wolforia cocos*, d'*Alisma orientale*, de gélatine et de silicate de magnésium (Buffington, 2002). Compte tenu de la grande sensibilité de l'espèce féline aux désordres du bas appareil urinaire, il était tentant de tester l'efficacité de cette alternative sur une cohorte de chats. En additionnant à un aliment humide du commerce du choreito de façon à apporter 500 mg/kg P, il ne serait observé aucun changement significatif au niveau du pH et de la densité urinaire, mais une réduction du nombre de cristaux urinaires de struvite et de l'index de supersaturation (Buffington *et al.*, 1994). Avec le même apport de choreito, mais réalisé cette fois sur un aliment humide du commerce additionné parallèlement de 0,5 % de magnésium inorganique (un taux suffisant pour induire à coup sûr une précipitation dans les urines de cristaux de phosphate-ammoniac-magnésien (struvite), et la survenue d'un syndrome urologique félin), il serait observé une réduction du nombre de cristaux urinaires de struvite dans les urines des chats traités (n=6) par rapport aux chats témoins non supplémentés (n=6) mais surtout une réduction de l'incidence et la gravité des signes urologiques (Buffington *et al.*, 1997a). Dans un travail complémentaire, les mêmes auteurs montreraient que parmi les composants du choreito, c'est l'extrait d'*Alisma orientale* (dénommé takushya par les japonais) qui constitue la part la plus efficace pour abaisser le pH urinaire et réduire la formation des cristaux à raison de 100 mg/kg P (Buffington *et al.*, 1997b). Une préparation commerciale de choreito disponible au Japon a fait l'objet d'un essai clinique multicentrique sur quelques semaines et a conduit à la recommandation d'un dosage efficace de 300 mg/kg P. Un essai à plus long terme serait cependant indispensable pour une réelle évaluation de l'efficacité et de la sécurité de cette préparation (Buffington, 2002).

Plusieurs plantes ou extraits de plantes revendiquent une efficacité anti-cancéreuse. C'est notamment le cas pour les extraits de *Serenoa repens* pour ce qui est de la prévention du risque de cancer de la prostate. Vingt chiens atteints d'une hyperplasie prostatique bénigne ont été répartis en 3 groupes 1) témoin sans traitement 2) traité avec 1500 mg/j en 3 prises d'extrait végétal 3) traité avec 300 mg/j en 3 prises d'extrait végétal. Après 91 jours d'essai, l'apport d'extrait végétal n'induirait aucune réponse tant en ce qui concerne le poids, le volume ou le score histologique de l'organe, pas plus que sur les caractéristiques de la semence ou le taux de testostérone (Barsanti *et al.*, 2000).

Le lycopène (caroténoïde anti-oxydant présent notamment dans les tomates) n'a fait l'objet d'aucune étude clinique chez le Chien si ce n'est la démonstration que cet animal peut constituer, du fait des caractéristiques pharmacologiques et de la distribution tissulaire du lycopène au sein de son organisme, un bon modèle d'étude. En effet, le lycopène se retrouverait tant au niveau plasmatique que dans la prostate à des concentrations similaires chez le Chien et chez l'Homme (Korytko *et al.*, 2003).

Si les données relatives à la relation nutrition-immunité sont nombreuses (*cf.* par exemple la revue de Hayek, 1998 pour les carnivores), une attention plus particulière est portée actuellement sur l'impact des caroténoïdes sur le renforcement de la réponse immunitaire des animaux (Chew et Park, 2004). L'absorption digestive de lutéine alimentaire et son transfert aux leucocytes circulants chez le chien et le chat ont été décrits (Park *et al.*, 1999 ; Chew *et al.*, 1998). Chez le chien, l'apport de lutéine induirait une réponse de type immunité cellulaire (hypersensibilité retardée) (Chew *et al.*, 1998). Chiens et chats absorbent également le β carotène alimentaire et transfèreraient ce nutriment dans les organites des cellules de l'immunité (lymphocytes) (Chew *et al.*, 2000a et b). Une réponse positive serait ainsi rapportée tant en ce qui concerne l'immunité humorale (IgG) que cellulaire (CD4 et ratio CD4/CD8) notamment chez le chien (Chew *et al.*, 2000c).

La qualité de la fourrure et l'intégrité cutanée des carnivores domestiques constituent souvent une préoccupation des propriétaires. Parmi les signes observés conduisant à une demande de suivi vétérinaire, le prurit est le plus couramment rapporté. Une préparation à base d'extraits de plantes et d'oligo-éléments a été testée sur 22 chiens dans un contexte de dermatose prurigineuse (Despéramont, 1991). La préparation est constituée d'extrait sec d'*Hapagophytum procumbens* (racine), de *Viola tricolor* (plante entière), de *Fumaria officinalis* (plante entière) et de *Glycyrrhiza glabra* (racine) ainsi que de gluconate de manganèse, de zinc et de thiosulfate de sodium. Un traitement de 10 jours par mois a été mis en place, en association au traitement spécifique de la cause de la maladie associée, lorsqu'il existe. La réponse anti-prurigineuse aurait été plutôt favorable que ce soit dans un contexte aigu (cheylétiellose et impétigo) ou chronique. L'effet de la préparation serait dû, selon l'auteur, aux activités anti-inflammatoires des racines d'*Hapagophytum procumbens*, et de *Glycyrrhiza glabra*, à l'activité analgésique des racines d'*Hapagophytum procumbens*, à l'effet dépuratif et draineur de *Viola tricolor* et de *Fumaria officinalis*, ainsi qu'à l'activité réparatrice du zinc.

Les manifestations prurigineuses sont également une dominante du tableau clinique des dermatites atopiques. Nagle *et al.* (2001) ont conduit une étude aléatoire durant 2 mois en double aveugle sur 50 chiens atteints de dermatite atopique avec une préparation pour usage interne à base de *Glycyrrhiza uralensis*, *Paeonia lactiflora* et *Rehmannia glutinosa*. Neuf chiens sur 24 du groupe traité contre 3 sur 23 du groupe témoin auraient vu leur état s'améliorer sur la durée de l'essai ($p = 0,09$), mais il est à noter un taux de retrait de l'essai très élevé et significatif dans le lot témoin dû à une détérioration sensible de l'état des animaux.

La maîtrise de la qualité des fèces et notamment de leur odeur est un problème important pour les propriétaires d'animaux de compagnie. L'addition d'extraits de *Yucca schidigera* (YSE) à des aliments secs pour chiens ou pour chats amélioreraient sensiblement les caractéristiques aromatiques des fèces (Lowe et Kershaw, 1997). Cet effet découlerait de la modification du profil des fermentations microbiennes (inhibition des germes sulfite-réducteurs), avec réduction de la production des métabolites aromatiques impliqués dans la perception d'odeurs désagréables, mais aussi de leur fixation sur le support végétal (Lowe *et al.*, 1997). L'efficacité de cette plante dans la réduction de la production d' H_2S dans le gros intestin du chien, le principal composant responsable du caractère malodorant des épisodes de flatulence, aurait été confirmée ultérieurement (Giffard *et al.*, 2001).

Plus ponctuellement, certaines plantes ou extraits de plantes ont été testés chez le chien afin d'étudier certaines propriétés pharmacologiques. C'est notamment le cas :

- de la capsaïcine extraite du piment (*Capsicum annuum*) pour ses propriétés vaso-actives (Porszasz *et al.*, 2002) et ses effets sur la motricité gastro-intestinale (Shibata *et al.*, 1999b et 2002a et b), mais également son activité hypoglycémisante et insulino-sécrétoire (Tolan *et al.*, 2001) ;
- du fruit du Bois piquant (*Zanthoxylum americanum*) pour son action stimulante de la motricité du duodénum et du jéjunum et du rhizome de gingembre (*Zingiber officinale*) pour son action stimulante de la motricité de l'antré gastrique, tous deux étant des ingrédients majeurs de la préparation chinoise dite « dai-kenchu-tou » (Shibata *et al.*, 1999a ; Jin *et al.*, 2001) ;
- de différents dérivés de phénols monoterpéniques (thymol, eugénol, carvacrol) pour leur activité cardiorégulatrice (Magyar *et al.*, 2004).

Le seul essai publié réalisé chez les équidés concerne l'usage d'*Harpagophytum procumbens* dans le cadre de ses propriétés anti-inflammatoires et anti-douleur articulaires dans un modèle d'inflammation chronique : l'éparvin (Montavon, 1994). La préparation phytothérapeutique (PP) utilisée contenait également du cassis (*Ribes nigrum*), de la prêle (*Equisetum arvense*) et du saule blanc (*Salix alba*). À côté des dix chevaux traités par la PP (150 g de la préparation -soit 20 g de poudre d'*Harpagophytum procumbens*- pendant 10 jours par mois durant 3 mois), 10 témoins positifs ont reçu un traitement classique à base de phénylbutazone. L'amélioration de l'état clinique des chevaux serait sensible pour les deux groupes dès J15 et deviendrait significativement positive en faveur de la PP de J30 à J90. À J120 c'est-à-dire 30 jours après l'arrêt du traitement, seule la PP permettrait de conserver un avantage significatif par rapport à la situation initiale. On peut cependant regretter qu'aucune information ne soit donnée sur la richesse de la PP en harpagoside, composé associé à l'effet anti-inflammatoire chez l'homme (Chrubasik *et al.*, 2004). L'efficacité éventuelle de ce type de produit n'est pas extrapolable à d'autres produits faisant appel à des plantes ou extraits de plantes du même type sans étude expérimentale et sans vérification de la concentration en substance(s) active(s) (Chrubasik *et al.*, 2003). Plusieurs suppléments nutritionnels destinés au chien contiennent de la racine d'*Harpagophytum*, mais aucune publication ne vient étayer cet usage.

2.7.3 Perspectives

Le recours aux plantes et extraits de plantes pour les aliments ou les suppléments nutritionnels destinés aux animaux de compagnie ou de loisirs s'accompagne d'un affichage plus ou moins explicite d'allégations à caractère santé, voire à visée thérapeutique. Une telle pratique ne peut être acceptée que si elle est associée à l'existence d'une démonstration d'efficacité scientifiquement validée sur les espèces cibles. Or pour les carnivores domestiques et les équidés, les d'études publiées sont rares et peu probantes.

2.8 Effets indésirables ou toxiques de certaines substances à base de plantes

Tout produit biologiquement actif, naturel ou non, peut avoir des effets indésirables ou toxiques lorsqu'il est administré au-delà de la dose de tolérance ou lorsque des interactions de nature synergique existent avec d'autres substances naturellement présentes ou volontairement ajoutées dans la ration alimentaire.

Chez les ruminants

Divers composés purs d'huiles essentielles peuvent moduler l'ingestion. Ainsi, Estell *et al.* (1998) ont mis en évidence un effet négatif proportionnel à leur concentration, du camphre et de l' α -pinène sur l'ingestion de luzerne déshydratée agglomérée, par des agneaux, tandis que la réponse au bornéol était de type quadratique. Le limonène, la cis-jasmonone et le β -caryophyllène n'ont pas eu d'action significative sur le niveau d'ingestion des animaux.

Les saponines peuvent provoquer des lésions de la muqueuse intestinale (Story *et al.*, 1984) et entraîner des réactions de type allergique (Gee *et al.*, 1993) lorsqu'elles sont consommées en excès. Ces conditions provoquent une augmentation des pertes d'énergie et d'azote sous forme de protéines endogènes. Les saponines peuvent se lier aux acides biliaires et modifier la formation des micelles lipidiques. Ce mécanisme explique probablement la diminution de la biodisponibilité des vitamines liposolubles A et E (Jenkins et Atwal, 1994). Elles sont soupçonnées de limiter l'absorption de certains minéraux comme le sodium et peuvent fixer certains composés pouvant avoir des effets toxiques comme les tanins (Freeland *et al.*, 1985). Par ailleurs, des réactions de photosensibilisation ont été observées sur des ruminants ayant ingéré des saponines (Graydon *et al.*, 1991 ; Kellerman *et al.*, 1991 ; Miles *et al.*, 1992, 1994 ; Munday *et al.*, 1993 ; Smith et Miles 1993). Ce phénomène serait dû à l'accumulation dans le sang de phylloérythrine issue du métabolisme de la chlorophylle. Une altération des fonctions hépatiques ou des canaux biliaires pourrait être à l'origine d'une mauvaise évacuation de la phylloérythrine par les voies biliaires et de sa présence dans le sang.

Certains tanins présentent une toxicité avérée ; les tanins hydrolysables sont en général plus toxiques que les tanins condensés et ceux présents dans le matériel végétal sont moins toxiques que ceux extraits et ajoutés à la ration alimentaire (Jean-Blain, 1998). Ils provoquent des nécroses hépatiques et accessoirement des néphrites (Singleton et Kratzer 1969). Les ruminants qui sont adaptés à la consommation de phénols végétaux, sont cependant moins sensibles que les monogastriques. Toutefois, des cas cliniques ont été décrits chez les bovins et également le cheval (Jean-Blain *et al.*, 1976) et chez la chèvre (Begovic *et al.*, 1978). Les animaux brouteurs comme la chèvre et certains ruminants sauvages ont une salive riche en protéines qui leur permet d'utiliser efficacement les végétaux contenant des tanins (Silanikove *et al.*, 1996) et de limiter les dépenses énergétiques associées aux mécanismes de détoxication (Lason et Murray, 1996). Une diminution de la digestibilité des constituants pariétaux des plantes (Salawu *et al.*, 1997) accompagnée d'une réduction de production d'acides gras à chaîne courte, de gaz et de la synthèse microbienne dans le rumen a pu être décelée en présence de tanins (Tagari *et al.*, 1965). La dose et la nature des tanins sont autant de facteurs dont il faut tenir compte pour éviter un effet négatif sur le bilan nutritionnel des animaux.

Des résidus d'huiles essentielles peuvent être présents dans les produits des animaux ayant reçu ces substances, et qui sont destinés à la consommation humaine. En effet, compte tenu de leur caractère plutôt hydrophobe, les HE ont tendance à se concentrer dans les matières grasses animales. Il a ainsi été montré qu'une fraction des HE ingérées par les ruminants est transférée vers le lait, ce qui peut en altérer le goût (Molnar *et al.*, 1997 ; Ando *et al.*, 2001). La présence de ces composés dans le lait pourrait également modifier la conduite des procédés technologiques et la qualité des produits transformés (laits fermentés, yaourts, fromages). Outre le fait que les HE peuvent modifier les caractéristiques sensorielles du lait ou des produits dérivés, le risque sanitaire pour le consommateur de tels produits laitiers est difficile aujourd'hui à apprécier.

Chez les volailles

Dans l'étude d'Ukachukwu *et al.*, six lots de six poulets âgés de 21 jours ont reçu par voie orale des extraits de *M. cochinchinensis*, une légumineuse cultivée notamment en Afrique. Cinq doses allant de 2000 à 2500 mg/kg d'aliment ont été distribuées dans cinq des lots, et le sixième lot recevait un aliment blanc. Avec un suivi de 24 heures, aucune mortalité n'a été observée, mais de la diarrhée et des vertiges ont été observés dans tous les lots recevant les extraits. Ces résultats suggèrent que les extraits de *M. cochinchinensis* présentent une toxicité chez le poulet de chair.

Chez les porcs

Quelques expériences montrent que certains extraits végétaux peuvent interagir négativement avec des médicaments utilisés dans le traitement de quelques maladies de l'homme (Yang *et al.*, 2003 ; Wang *et al.*, 2004).

Chez les poissons et les animaux aquatiques

Les aliments contiennent de grandes quantités de protéines. La farine de poisson demeure la source principale, voire la source unique, de protéines alimentaires. Avec la raréfaction de la farine de poisson, on a recours à des sources végétales de protéines. Mais les produits végétaux contiennent divers composés indésirables dont certains facteurs anti-nutritionnels qui peuvent affecter l'utilisation digestive des aliments ou l'utilisation métabolique des nutriments par les animaux. Les poissons sont plus sensibles que les vertébrés supérieurs aux effets de ces composés. Les facteurs anti-nutritionnels les plus courants sont (Liener, 1980 ; Chubb, 1982) : **i)** des anti-vitamines (anti-vitamines D et B₁₂ du soja, anti-acide nicotinique du maïs, anti-pyridoxine du lin, par exemple), **ii)** des anti-enzymes (anti-trypsine, anti-uréase et anti-amylase du soja, par exemple), **iii)** des substances goïtrogéniques (glucosinolate du colza), **iv)** certains phénols (gossypol du coton, tanins du sorgho). La disponibilité de certains micronutriments tels le phosphore, le zinc, le calcium peut être affectée par la présence de phytate dans les matières premières d'origine végétale (Richardson *et al.*, 1985). De plus, les saponines du pois ou de luzerne affecte la nutrition protéique particulièrement chez les crevettes. D'autres facteurs anti-nutritionnels des produits à base de végétaux utilisés dans les aliments pour poisson sont plus rarement mentionnés (Guillaume *et al.*, 1999). Citons, par exemple, des facteurs anti-œstrogéniques des végétaux qui affectent la maturation sexuelle des femelles, certains acides gras à effet toxique tels que l'acide érucique des crucifères, ou des acides aminés non protéiques (légumineuse *Leucanea glauca*) qui bloquent la synthèse protéique par compétition avec les acides aminés protéiques sur les ARN messagers. Pour l'élimination de ces facteurs anti-nutritionnels, on a recours à divers traitements technologiques des matières premières utilisées (chauffage, auto-clavage, deshuilage) ou à un matériel végétal génétiquement amélioré (graine de colza à faible teneur en glucosynolates, par exemple).

Chez les lapins

Il n'a pas été identifié de publication faisant état d'effets indésirables ou toxiques de substances de plantes observés chez le lapin.

L'ensemble des données bibliographiques examinées montre que les substances et produits à base de plantes potentiellement utilisables en alimentation animale sont extrêmement variés et que les protocoles et les mesures d'efficacité utilisées sont peu précis, ce qui ne permet pas de généraliser les effets rapportés au cas par cas dans les différentes publications.

3. Définitions, statut réglementaire et problématique des matières premières, des additifs et des substances et produits à base de plantes

3.1 Les matières premières

3.1.1 Définitions

Matières premières

Selon le décret 86-1037⁽¹⁰⁾ du 15 septembre 1986 modifié (art 2b), on entend par matières premières pour aliments des animaux :

« Les différents produits d'origine végétale ou animale à l'état naturel, frais ou conservés et les dérivés de leur transformation industrielle, ainsi que les substances organiques ou inorganiques comprenant ou non des additifs, qui sont destinés à être utilisés pour l'alimentation des animaux par voie orale, soit avant, soit après transformation pour la préparation d'aliments composés pour animaux ou en tant que support des prémélanges. »

Les matières premières sont principalement utilisées en tant que vecteur direct ou indirect de nutriments avec comme but primaire la satisfaction des besoins nutritionnels des animaux liés aux grandes fonctions physiologiques d'intérêt zootechnique. Elles permettent de contribuer au respect de la physiologie digestive et métabolique de l'animal et d'orienter seules ou en association au sein de rations, les processus biologiques déterminant la qualité des produits, l'impact sur l'environnement, la santé et le bien-être des animaux.

Matières premières non traditionnelles

Selon la réglementation relative à la nutrition humaine, on entend par matières premières non traditionnelles :

« Tout ce qui n'est pas consacré par l'usage dans l'Union européenne et l'Espace Économique Européen est considéré comme une nouvelle matière première, qu'elle provienne d'un pays européen ou non européen, du génie génétique ou d'une transformation d'un procédé de fabrication ».

Il peut être admis qu'une matière première est considérée comme traditionnelle, pour une espèce animale donnée, après une période d'utilisation d'au moins trente ans, dont au moins quinze ans dans l'Union européenne⁽¹¹⁾.

3.1.2 Statut réglementaire

Contrairement aux additifs, la constitution d'un dossier d'autorisation n'est pas exigée lors de la mise sur le marché d'une matière première. En effet, le régime juridique de l'utilisation des matières premières ou de leur mise sur le marché est, en principe, celui de la liberté. Toutefois, cette liberté n'est ni générale, ni absolue. Elle s'exerce dans le cadre d'une réglementation communautaire ou nationale.

Au plan communautaire, le règlement 178/2002⁽¹²⁾ a fixé dans son article 15 les prescriptions relatives à la sécurité des aliments pour animaux dont font partie les matières premières : selon son 1^{er} alinéa, « aucun aliment pour animaux n'est mis sur le marché ou donné à des animaux producteurs de denrées alimentaires s'il est dangereux », ce dernier terme étant défini par le 2^e alinéa.

Au plan national, l'article L. 212-1 du code de la consommation énonce l'obligation générale de conformité des produits, dont le non respect est sanctionnable pénalement, en vertu de laquelle « dès la première mise sur le marché, les produits doivent répondre aux prescriptions en vigueur relatives à la sécurité et à la santé des

(10) Décret 86-1037 du 15 septembre 1986 portant application de la loi du 1^{er} août 1905 sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services en ce qui concerne les produits et substances destinés à l'alimentation animale.

(11) Démarche retenue pour l'enregistrement de l'usage traditionnel d'un médicament à base de plantes à usage humain (directive 2004/24/CE du 31 mars 2004).

(12) Règlement (CE) N 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires.

personnes, à la loyauté des transactions commerciales et à la protection des consommateurs». L'article L. 221-1 du même code définit l'obligation générale de sécurité selon laquelle « les produits et les services doivent, dans des conditions normales d'utilisation ou dans d'autres conditions raisonnablement prévisibles par le professionnel, présenter la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre et ne pas porter atteinte à la santé des personnes ». Ainsi, tout produit destiné à être commercialisé doit-il être sain, sûr, loyal et marchand. Ces deux obligations générales sont détaillées dans le texte d'application relatif aux aliments pour animaux : le décret 86-1037 précise en effet dans son article 4, 1^{er} alinéa, que « les produits ou substances destinés tels quels ou non à l'alimentation animale ne doivent présenter aucun danger pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, ni provoquer d'altération nocive du produit animal consommé par l'homme».

C'est ainsi qu'il existe des matières premières interdites, inscrites sur des listes négatives établies soit par la législation communautaire directement applicable⁽¹³⁾, soit par la réglementation nationale prise en application de l'article 4-1 du décret 86-1037 disposant que « pour des raisons de protection de la santé humaine ou animale, des arrêtés du ministre chargé de l'agriculture, du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la consommation, pris après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, fixent une liste de matières premières interdites en alimentation animale». Il s'agit notamment de l'arrêté du 16 mars 1989⁽¹⁴⁾ modifié, fixant la liste des 9 groupes de matières premières interdites (article 11-1). Cette liste reprend et complète celle établie par décision de la Commission des Communautés européennes, qui ne comporte que 7 groupes⁽¹⁵⁾.

Par ailleurs, l'arrêté du 24 juillet 1990 modifié⁽¹⁶⁾ interdit ou suspend l'emploi de certains co-produits d'origine animale dans l'alimentation animale pour certaines espèces ou groupes d'espèces.

Les matières premières ne relevant pas de ces interdictions, qui peuvent être qualifiées de primaires, sont donc libres quant à leur utilisation ou à leur commercialisation. Toutefois, elles peuvent être frappées d'une interdiction, qui peut être qualifiée de secondaire, lorsqu'elles ne respectent pas les prescriptions des arrêtés pris en application de l'article 4, 2nd alinéa, du décret 86-1037, selon lequel «des arrêtés du ministre chargé de l'agriculture, du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la consommation pris après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments fixent, en tant que de besoin, les normes suivant lesquelles ces produits et substances sont reconnus propres à l'alimentation animale, notamment les critères microbiologiques et parasitaires qui doivent être observés, les teneurs admissibles en éléments nuisibles et, s'il y a lieu, les conditions dans lesquelles les opérations de dénaturation doivent être exécutées ». Il s'agit alors de matières premières reconnues impropres pour l'alimentation des animaux, notamment lorsque leurs teneurs en substances et produits indésirables sont supérieures aux maxima fixés à l'annexe I de l'arrêté du 12 janvier 2001⁽¹⁷⁾.

Il n'existe pas de liste positive de matières premières utilisables en alimentation animale. Toutefois, le décret 86-1037 dresse dans son annexe I, partie B, une liste non exclusive des principales matières premières pour aliments des animaux (au nombre de 166, d'origine végétale, animale ou minérale, regroupées dans 12 catégories) comportant la dénomination de la matière première, sa description et les déclarations d'étiquetage obligatoires. Dans son annexe I, partie A, point III, il établit un glossaire donnant une définition de 17 procédés mis en œuvre pour l'obtention de ces matières premières.

Il convient de noter que certaines matières premières peuvent toutefois relever de la réglementation relative aux additifs du fait, soit de leur procédé technologique d'obtention (ex : acides aminés de synthèse), soit de leur forme de présentation (ex : acides aminés protégés), soit du risque de toxicité lié à un surdosage dans l'alimentation (ex : vitamines), soit de leur effet physiologique spécifique (ex : substances eupeptiques).

Des interrogations quant à la sécurité sanitaire peuvent apparaître lorsque survient l'utilisation ou la commercialisation de nouvelles matières premières ou de matières premières obtenues à partir de procédés modifiés ou nouveaux.

(13) Règlement (CE) N° 999/2001 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2001 fixant les règles pour la prévention, le contrôle et l'éradication de certaines encéphalopathies spongiformes transmissibles.

(14) Arrêté du 16 mars 1989 portant application du décret n° 86-1037 du 15 septembre 1986 relatif aux produits et substances destinés à l'alimentation animale.

(15) Décision de la Commission du 1^{er} mars 2004 portant adoption d'une liste de matières premières dont la circulation ou l'utilisation aux fins de l'alimentation des animaux est interdite.

(16) Arrêté du 24 juillet 1990 portant interdiction de l'emploi de certaines protéines et graisses d'origine animale dans l'alimentation et la fabrication d'aliments des animaux et fixant des conditions supplémentaires à la commercialisation, aux échanges, aux importations et aux exportations de certains produits d'origine animale destinés à l'alimentation animale et à la fabrication d'aliments des animaux.

(17) Arrêté du 12 janvier 2001 fixant les teneurs maximales pour les substances et produits indésirables dans l'alimentation des animaux, modifié en dernier lieu par l'arrêté du 7 novembre 2005.

S'agissant des nouvelles matières premières, elles peuvent être issues de l'industrie des aliments destinés à l'homme. Or, au sein de l'entreprise du secteur alimentaire⁽¹⁸⁾, ces produits sont d'abord bien souvent considérés juridiquement comme des déchets industriels banals⁽¹⁹⁾. Il s'agit donc de s'assurer qu'en quittant cette catégorie pour rejoindre celle des aliments des animaux, ces produits répondent bien aux exigences réglementaires en matière de sécurité sanitaire. Il serait souhaitable que tout produit issu d'une entreprise du secteur alimentaire soit présumé relever de la chaîne alimentaire (denrées alimentaires et aliments des animaux), s'il respecte ces exigences et qu'il ne puisse plus rejoindre cette chaîne lorsqu'il relève de la catégorie juridique des déchets.

S'agissant des procédés modifiés ou nouveaux, il n'existe pas non plus de procédure d'autorisation préalable. L'épizootie d'encéphalopathie spongiforme bovine, consécutive à la mise en œuvre dans le début des années 80 d'un nouveau procédé d'obtention des farines de viandes et d'os a montré les conséquences sanitaires désastreuses d'une telle innovation. Dans son rapport de juillet 2000⁽²⁰⁾, l'Afssa avait déjà appelé l'attention sur l'intérêt de procéder à un recensement des pratiques et à une évaluation des risques spécifiques. Cette remarque reste d'actualité.

Se fondant sur les exigences sanitaires requises pour tous les aliments pour animaux, y compris les matières premières, le gestionnaire du risque peut ainsi demander qu'un dossier soit constitué lorsqu'une matière première non traditionnelle est commercialisée. Lorsqu'il s'agit d'une matière première, nouvelle ou non, revendiquant un effet, le gestionnaire peut également demander la constitution d'un dossier pour vérifier la véracité de l'allégation, comme le prévoit l'article 11 du décret 86-1037⁽²¹⁾.

3.1.3 Problématique

Puisque que le règlement 1829/2003⁽²²⁾ ne vise que les OGM et leurs dérivés, l'objet de ce paragraphe est de cibler les matières premières non OGM.

Les revendications directes ou indirectes d'action sur l'écosystème microbien digestif (composition, activité), sur le fonctionnement moteur ou sécrétoire du tractus digestif (développement de la muqueuse, modification de l'activité motrice, modification quantitative ou qualitative des sécrétions digestives) ou sur certains récepteurs du tube digestif (modification du transport de certains nutriments ou modulation du système immunitaire de l'animal, prévention de l'adhésion des pathogènes) ou sur toute autre cible (tissus ou organe), pour des substances et produits traditionnels ou non, amènent à distinguer :

- les matières premières traditionnelles sans effet revendiqué (MPTSR) ;
- les matières premières traditionnelles avec effet revendiqué (MPTAR) ;
- les matières premières non traditionnelles sans effet revendiqué (MPNTR) ;
- les matières premières non traditionnelles pour lesquelles un effet est revendiqué (MPNTR).

La revendication ou non d'un effet particulier constitue la base fondamentale de la différenciation entre matières premières à vocation nutritionnelle et celles qui pourraient être appelées **matières premières fonctionnelles**. En plus de l'éventuel apport de nutriments, ces dernières sont alléguées être dotées de propriétés spécifiques permettant à l'animal d'améliorer ses performances, de renforcer sa résistance vis-à-vis de processus morbides infectieux ou non, de limiter les rejets polluants dans l'environnement, d'améliorer son bien-être (ex : certains produits à effet « fibres »).

(18) Au sens du règlement 178/2002 : « toute entreprise publique ou privée assurant, dans un but lucratif ou non, des activités liées aux étapes de la production, de la transformation et de la distribution de denrées alimentaires ».

(19) Isabelle MONIN, mémoire de DESS Droit de l'agriculture et des filières agro-alimentaires, Paris I, septembre 2004 (travail réalisé à l'occasion d'un stage à l'ANIA, membre de Réséda, Réseau des organisations professionnelles et interprofessionnelles pour la Sécurité et la qualité des Denrées Alimentaires). Au sens de l'article L. 541-1 du code de l'environnement « est un déchet (...) tout résidu d'un processus de production, de transformation ou d'utilisation, toute substance, matériau, produit ou plus généralement tout bien meuble abandonné ou que son détenteur destine à l'abandon ». L'article L. 541-2 du même code précise en son 2^o alinéa que « l'élimination des déchets comporte les opérations de collecte, transport, stockage, tri et traitement nécessaires à la récupération des éléments et matériaux réutilisables ou de l'énergie, ainsi qu'au dépôt ou au rejet dans le milieu naturel de tous autres produits dans des conditions propres à éviter les nuisances (...) ».

(20) Rapport « Alimentation animale et sécurité sanitaire des aliments ».

(21) « Lorsque d'autres informations que celles résultant des mentions obligatoires sont portées sur les préemballages, récipients, étiquettes ou documents d'accompagnement, elles doivent être nettement séparées de ces mentions. Elles ne doivent ni les contredire ni en modifier la portée et être vérifiables. »

(22) Règlement (CE) N° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 concernant les denrées alimentaires et les aliments génétiquement modifiés pour animaux.

Une matière première fonctionnelle peut être :

- une matière première non modifiée
- une matière première modifiée
 - . par changement de sa teneur en un ou plusieurs composants,
 - . par ajout d'un produit exogène,
 - . par transformation de la biodisponibilité d'un ou plusieurs composants.

L'effet particulier revendiqué devrait, en tout état de cause, faire l'objet d'une validation sur le fondement d'une démonstration scientifiquement étayée.

Il n'y a pas actuellement d'outils définis par la réglementation permettant de garantir la sécurité d'emploi de matière première nouvelle (non traditionnelle, non OGM) ou présentant des propriétés fonctionnelles se rapprochant de celles des additifs.

3.2 Les additifs alimentaires

3.2.1 Définition

Selon le règlement (CE) N° 1831/2003 (art 2.2a et 5.3), on entend par additifs pour l'alimentation animale : « *Des substances, micro-organismes ou préparations, autres que les matières premières pour aliments des animaux et les prémélanges, délibérément ajoutés aux aliments pour animaux ou à l'eau ayant au moins une des caractéristiques suivantes :*

- avoir un effet positif sur les caractéristiques des aliments pour animaux ;
- avoir un effet positif sur les caractéristiques des produits d'origine animale ;
- avoir un effet positif sur la couleur des poissons ou oiseaux d'ornement ;
- répondre aux besoins nutritionnels des animaux ;
- avoir un effet positif sur les conséquences environnementales de la production animale ;
- avoir un effet positif sur la production, le rendement ou le bien-être des animaux, notamment en influençant la flore gastro-intestinale ou la digestibilité des aliments pour animaux ;
- avoir un effet coccidiostatique ou histomonostatique. »

3.2.2 Statut réglementaire

Il existe actuellement 5 catégories d'additifs (sub-divisées en plusieurs groupes fonctionnels) fixées par le règlement (CE) N° 1831/2003 (art 6) :

- additifs technologiques (conservateurs, anti-oxygènes, émulsifiants, stabilisants, épaississants, gélifiants, liants, substances pour le contrôle de contamination en radionucléides, anti-agglomérants, correcteurs d'acidité, additifs pour l'ensilage, dénaturants) ;
- additifs sensoriels (colorants, substances aromatiques) ;
- additifs nutritionnels (vitamines, oligo-éléments, acides aminés, urée et ses dérivés) ;
- additifs zootechniques (améliorateurs de digestibilité : stabilisateurs de la flore intestinale, substances ayant un effet positif sur l'environnement, autres additifs zootechniques) ;
- coccidiostatiques et histomonostatiques.

Un additif destiné à l'alimentation animale doit faire l'objet d'une autorisation avant toute commercialisation. Un dossier portant sur l'identification de l'additif, son efficacité dans le ou les usages revendiqués, les risques pour l'animal, le consommateur, le manipulateur et l'environnement doit être soumis à une évaluation en vue de l'obtention d'une autorisation de commercialisation.

Le règlement (CE) N° 1831/2003 prévoit que l'Autorité européenne de sécurité alimentaire définisse des lignes directrices détaillées concernant l'élaboration, la présentation⁽²³⁾ et la validation des demandes d'autorisation.

(23) EFSA administrative guidance to applicants on the presentation of applications for the request of authorisation of a feed additive. http://www.efsa.eu.int/science/feedap/authorisations/519/authorise_o1_guide_feedap_v3_en1.pdf

Ces lignes directrices peuvent être adaptées aux différentes catégories d'additif définies.

Dans l'attente de l'achèvement de ces lignes directrices, les dossiers de demande de commercialisation doivent être établis selon les lignes directrices fixées :

- par la directive 2001/79/CE du 17 septembre 2001, pour les additifs autres que les enzymes et micro-organismes ;
- par la directive 95/11/CE du 4 mai 1995, pour les enzymes et microorganismes (lignes directrices modifiées par les lignes directrices du SCAN (1999), ces dernières n'ayant pas de caractère réglementaire).

3.2.3 Problématique

L'essentiel de la réflexion du groupe de travail a porté sur les additifs sensoriels et plus particulièrement sur le groupe fonctionnel des substances aromatiques composées de produits à base de plantes qui sont ajoutées à l'aliment ou à l'eau de boisson.

Selon le règlement (CE) N° 1831/2003, on entend par :

- Additifs sensoriels :

« Toutes les substances qui, ajoutées à l'alimentation animale, améliorent ou modifient les propriétés organoleptiques des aliments pour animaux ou les caractéristiques visuelles des denrées alimentaires issues d'animaux », (article 6-1-b du règlement).

- Substances aromatiques :

« Des substances qui, ajoutées à un aliment pour animaux, en augmentent l'odeur et la palatabilité ». (annexe I-2-b du règlement).

Bien que les substances aromatiques soient des additifs, il n'était jusqu'à présent pas exigé de déposer un dossier de demande de commercialisation puisque la directive 70/524/CEE (abrogée par le règlement (CE) N° 1831/2003) précisait dans son annexe 1 dans la catégorie « substances aromatiques et apéritives » que « tous les produits naturels et les produits synthétiques qui y correspondent » étaient autorisés. De fait, beaucoup de produits à base de plantes ont ainsi été commercialisés dans cette catégorie d'additifs pour une revendication non affichée autre que « aromatique ou apéritive », ce qui les exonérait de l'élaboration d'un dossier d'autorisation. Cette pratique semble s'être développée du fait des propriétés avancées antifongiques et antimicrobiennes de ces substances et de la suspension d'autorisation de certains facteurs de croissance, d'anticoccidiens et d'anti-protozoaires. Leur émergence est particulièrement nette dans les élevages de volailles où leurs propriétés anticoccidiennes sont revendiquées. La totalité des anticoccidiens chimiques autorisés jusqu'alors en tant qu'additifs alimentaires est interdite depuis le 15 mai 2002 pour la pintade, la caille, la perdrix et le faisán. Le positionnement de certains de ces produits à base de plantes, comme substituts aux facteurs de croissance, est également rencontré dans la plupart des productions animales.

Les substances et produits à base de plantes au sein de la catégorie des additifs sensoriels ne font l'objet d'aucune évaluation comme additif et sont, pour certains d'entre eux, utilisés pour des effets allégués sans rapport avec les aspects sensoriels ou aromatiques de cette catégorie.

3.3 Cas particulier des substances et produits à base de plantes

3.3.1 Définition

Les substances et produits à base de plantes sont obtenus selon différentes méthodes et définis selon la norme AFNOR NFT 75-006, février 1998, (ISSN 0335-3931). Ils peuvent être constitués de matières premières de plantes entières ou de parties de plantes utilisées à l'état brut ou modifiées par des procédés technologiques considérés comme « traditionnels » (traitement enzymatique, chauffage, torréfaction, fermentation), d'exsudats de plantes ou d'arbres, ou de produits dérivés. Les produits dérivés sont classés en produits d'extraction, huiles essentielles ou résines selon la norme AFNOR. Les produits d'extraction comportent des teintures alcooliques et différentes autres formes d'extraits. Des nouvelles techniques d'extraction comme l'utilisation de gaz supercritique peuvent être utilisées pour générer des extractions sélectives.

3.3.2 Problématique et risques associés à l'utilisation de substances et produits à base de plantes en alimentation animale

Les additifs autorisés en alimentation animale doivent faire l'objet d'une demande sous forme d'un dossier précisant leurs caractéristiques, leur efficacité et l'évaluation des risques toxicologiques et environnementaux, conformément aux lignes directrices de la directive 87/153/CEE modifiée. Le dépôt d'un dossier de demande d'autorisation n'était pas exigé et n'était pas fourni, pour que les substances et produits à base de plantes soient inscrits dans la catégorie des additifs aromatiques et apéritifs, bien que des risques liés à l'utilisation de ces substances et produits puissent être envisagés. Le nouveau règlement (CE) N° 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil, du 22 septembre 2003, qui abroge et remplace la directive 70/524/CEE concernant les additifs dans l'alimentation des animaux, est applicable depuis le 18 octobre 2004.

Les additifs qui suivent la démarche classique d'autorisation sont bien définis, la nature chimique de leurs constituants est indiquée, et leur stabilité en tant qu'additif dans les prémélanges et les aliments finis est précisée. Ces informations ne sont pas fournies pour les substances aromatiques et apéritives et le nouveau règlement N° 1831/2003 n'obligera la fourniture de ces informations qu'au plus tard le 7 novembre 2010. Après cette date, les éléments seront exigés pour les additifs sensoriels au même titre que pour les autres additifs (article 10.2).

Les substances et produits à base de plantes utilisés en alimentation animale présentent les mêmes difficultés quant à la détermination des critères d'évaluation pour contrôler les matières premières d'origine végétale et les préparations à base de plantes que les médicaments à base de plantes (cf. annexe 2) ou les produits à base de plantes utilisées en alimentation humaine⁽²⁴⁾.

Les principaux facteurs de risques identifiés liés à l'utilisation des substances et produits à base de plantes sont les suivants :

- spécificités propres aux plantes : les profils chimiques des matières premières utilisées pour la préparation des substances et produits à base de plantes peuvent varier, sur le plan qualitatif et quantitatif en fonction de facteurs génotypiques (l'espèce botanique, voire du chémotype ; la partie ou l'organe de la plante), de facteurs phénotypiques (l'origine géographique, le mode de culture, le stade de récolte, la période de récolte), du traitement de la plante (séchage), de son mode de conservation ;
- les plantes peuvent être contaminées par des substances indésirables comme des pesticides, des métaux lourds, des mycotoxines... Les conditions de culture et la qualité environnementale sont donc des facteurs susceptibles d'influencer la qualité des plantes considérées ;
- les traitements d'extraction contribuent de manière capitale à la composition et à la qualité du produit final. La nature des solvants et les conditions d'extraction (concentration du solvant, temps de contact, température...) sélectionnent des composés variables et peuvent conduire à des produits d'activité différente ;
- les substances ou extraits à base de plantes sont des mélanges complexes de nombreux composants dont tous ne sont pas identifiés ou, s'ils sont connus, dont les effets ne sont pas tous analysés. Des composés autres que les principes actifs principaux recherchés peuvent être présents et avoir des effets non souhaités, voire antagonistes avec les substances actives ou les propriétés des aliments. A l'opposé, des composés secondaires peuvent avoir un effet de synergie sur l'activité des composés majeurs. Ainsi, il a été montré que les extraits pouvaient être plus actifs que les composés majeurs utilisés individuellement sous une forme purifiée (ex : résine de pin en aquaculture, Toro *et al.*, 2003) ;
- les extraits végétaux peuvent contenir des molécules volatiles dont les concentrations peuvent diminuer au cours du temps, en fonction des conditions de stockage. Des interactions avec des constituants des prémélanges ou de l'aliment ou l'application de procédés technologiques (chauffage, agglomération...) peuvent conduire à la disparition des principes actifs ou à leur modification ;
- le recours à des solvants organiques de qualité non alimentaire expose à la présence de résidus indésirables dans le produit fini. ;
- parmi les constituants des huiles essentielles, certains sont pharmacologiquement actifs ;

(24) Dans le domaine de la nutrition humaine, l'Afssa a publié en février 2003 une « démarche d'évaluation de la sécurité, de l'intérêt et de l'allégation des denrées alimentaires contenant des plantes, destinées à la consommation humaine ».

- les substances et produits à base de plantes peuvent contenir des molécules susceptibles de s'accumuler dans les tissus ou les liquides biologiques (lait, sang) et peuvent constituer un risque sanitaire potentiel pour l'animal cible ou le consommateur de denrées animales ou d'origine animale. Ces molécules peuvent aussi entraîner des modifications indésirables des propriétés organoleptiques de ces denrées ;
- la plupart des additifs sont autorisés en alimentation animale à une concentration unique ou dans un intervalle de concentrations défini à partir des études d'innocuité et d'efficacité des produits concernés. Les substances aromatiques et apéritives n'étant pas actuellement soumises aux mêmes exigences, les concentrations d'incorporation sont libres et ne sont pas contrôlées. Les doses d'utilisation sont déterminées au cas par cas. Des dosages élevés pourraient, en fonction des produits utilisés, entraîner des effets indésirables ou toxiques.

4. Propositions de règles de décision en vue de l'affectation d'une substance et d'un produit nouveau à un statut réglementaire

Afin d'aider à la catégorisation d'une SPNAA et à la définition des critères d'évaluation qui devraient être satisfaits pour en garantir la sécurité d'emploi, une démarche fondée sur un arbre de décision est proposée en annexe 4.

La SPNAA devra être rationnellement classée par une progression dans l'arbre de décision. Sa situation dans l'arbre définit les lignes directrices qui devraient être suivies pour l'évaluation de la qualité du produit, de l'efficacité revendiquée, du risque pour l'animal et le consommateur de Denrées Alimentaires d'Origine Animale (DAOA), de son éventuel effet nocif pour les personnes placées à son contact et pour l'environnement. L'opérateur désireux de commercialiser une SPNAA ayant une origine naturelle doit pouvoir le faire entrer dans l'une des catégories suivantes :

- **matière première traditionnelle sans effet revendiqué (MPTSR)** qui sera ipso facto autorisée et pour laquelle aucun critère d'évaluation sera exigé ;
- **matière première traditionnelle avec effet revendiqué (MPTAR)**. Les critères « identité » et surtout « efficacité » de la SPNAA devront être renseignés. Le caractère traditionnel de la MP n'impose pas de caractériser sa « sécurité » ;
- **matière première non traditionnelle sans effet revendiqué (MPNTR)**. Les critères « identité » et « sécurité » devront être renseignés. L'objectif recherché par l'incorporation de la SPNAA dans la ration alimentaire des animaux devra être indiqué ;
- **matière première non traditionnelle avec effet revendiqué (MPNTR)** à laquelle s'appliqueront les lignes directrices des additifs précisées dans la directive 2001/79/CE adaptées.

5. Propositions de critères d'évaluation des matières premières traditionnelles à effet revendiqué et des matières premières non traditionnelles avec ou sans effet revendiqué et des substances et produits à base de plantes entrant dans ce cadre

5.1 Identité, caractéristiques, conditions d'emploi et méthodes de contrôle

Pour les produits d'origine végétale (plantes non transformées et produits d'extraction)

Les critères évoqués ci-dessous sont à considérer pour les plantes et produits à base de plantes, en prenant en compte les spécificités des produits considérés au regard de leur mode d'obtention et de la possibilité de caractérisation des substances actives.

Caractérisation de la plante :

Préciser la désignation botanique de la plante (famille, genre, espèce, sous-espèce si nécessaire, variété et auteur) nom vernaculaire, le chémotype, la période et le stade de récolte, les traitements phytosanitaires éventuels au cours de la culture et après la récolte, les parties végétales utilisées (écorces, fleurs, feuilles, tiges, racines, fruit, tubercule, germe, zeste...), le pays de production ou d'origine (pour une plante sauvage) de la plante, les critères d'identification, les modes de préparation et de conservation. Il convient de rechercher la présence éventuelle d'impuretés ou de contaminants biologiques (champignons, bactéries, toxines végétales ou fongiques...) ou chimiques, les substances indésirables dans le produit prêt à l'emploi.

Caractérisation du produit d'extraction :

- indiquer le procédé de production et les solvants utilisés ;
- fournir la composition chimique globale et le dosage des composés actifs lorsqu'ils sont connus, ou des marqueurs, les méthodes utilisées (en référence à des méthodes officielles ou validées quand elles sont disponibles) ;
- présenter les spécifications retenues et les critères de pureté (contaminants, solvants résiduels) ;
- justifier des procédures d'échantillonnage pour contrôler la qualité du produit ;
- présenter des bulletins d'analyse et d'enregistrements chromatographiques ;
- vérifier la stabilité des produits dans les matières premières et les aliments dans différentes conditions de stockage.

Dans tous les cas :

- indiquer le mode d'utilisation du produit (ajout dans l'aliment, l'eau de boisson) ;
- préciser l'aptitude aux mélanges dans l'aliment ou l'eau ;
- préciser les précautions d'emploi et les contre-indications connues ;
- renseigner les effets de l'exposition à la lumière et la température ou à défaut fournir des spécifications sur le stockage à l'abri de la lumière ;
- rechercher les teneurs en substances indésirables (telles que définies par la directive 2002/32/CE modifiée).

Pour les matières premières d'origine minérale, préciser l'origine géographique, le processus d'obtention ou de fabrication, la pureté, la présence possible de contaminants à risques ;

Pour les produits d'origine animale, préciser l'espèce animale, son origine et les conditions d'élevage si celles-ci conditionnent la composition du produit et son efficacité, éventuellement les parties, organes et tissus utilisés, les modes de préparation et de conservation. Il convient de rechercher la présence éventuelle d'impuretés ou de contaminants biologiques ou chimiques, les substances indésirables et les résidus de solvants dans le produit prêt à l'emploi.

5.2 Efficacité

Dans le cas d'un effet revendiqué pour quelque matière première que ce soit, les critères et types d'études pour la démonstration de cet effet chez les espèces animales cibles devront s'inspirer des principes généraux établis pour évaluer l'efficacité des additifs⁽²⁵⁾.

5.3 Sécurité/innocuité

Les aspects sécuritaires doivent inclure les risques liés à l'ingestion de principes endogènes doués d'activité biologique et les risques dus à une possible contamination exogène du produit (résidus de composés phytosanitaires, de solvants d'extraction, de moisissures et de leurs toxines, de bactéries...).

Concernant les substances et produits à base de plantes, l'analyse de la sécurité de l'extrait d'une plante doit prendre en compte la composition de la plante et les composants présents dans l'extrait.

Même si une substance active présente dans l'extrait est connue et sa toxicité documentée, l'examen de la toxicité d'un extrait ne saurait évidemment se restreindre à celle de la substance connue. Des méthodes adaptées doivent alors être utilisées pour garantir une innocuité de l'extrait dans son intégralité.

5.3.1 Études sur les espèces cibles

Il convient de définir la tolérance de l'espèce animale cible en mesurant les effets sur la santé de 10 fois la dose maximale préconisée ou à défaut, de définir la marge de sécurité.

Les risques d'allergie ou d'interaction avec d'autres composants de la ration alimentaire doivent être envisagés. L'altération de l'ingestion et/ou des performances de production constitue le principal critère d'appréciation des effets négatifs du produit dans des conditions d'élevage représentatives de l'Union européenne. Tout autre symptôme ou paramètre clinique révélateur d'un effet néfaste pour la santé animale doit être rapporté.

5.3.2 Études sur des animaux de laboratoire

Les études sur des animaux de laboratoire doivent comprendre au minimum :

- un essai de toxicité aiguë à dose unique par voie orale chez le Rat sous la forme d'un essai limite à la dose de 2 000 mg/kg de poids corporel ;
- un essai de toxicité subchronique à dose répétée par voie orale chez le Rat d'une durée de 90 jours ;
- un essai de mutations géniques *in vitro*, soit sur des bactéries, soit sur des cellules de Mammifères ;
- un essai de mutations chromosomiques *in vitro*, par exemple un essai d'aberrations chromosomiques.

5.3.3 Évaluation de l'innocuité pour le consommateur humain

Les informations concernant les produits ou leurs métabolites dans les DAOA (denrées alimentaires d'origine animale) et les risques associés pour le consommateur devront être documentées. L'absence de ces informations doit être justifiée.

5.3.4 Évaluation de la sécurité pour le manipulateur du produit

Des informations sont fournies sur la manière dont la matière première est susceptible de donner lieu à une réaction pour toutes les voies d'exposition : inhalation, contact avec la peau et les yeux et ingestion. Ces informations incluent une évaluation quantitative, si elle existe, concernant, par exemple, la concentration dans l'air, la contamination cutanée ou oculaire ou l'ingestion. À défaut de données quantitatives, il y a lieu de fournir des informations suffisantes pour permettre une évaluation adéquate de l'exposition.

(25) Éléments de réflexion concernant la révision des lignes directrices pour l'évaluation des additifs destinés à l'alimentation animale, efficacité et tolérance des additifs chez les animaux d'élevage, de compagnie et de loisirs (document Afssa, 2005).

5.3.5 Évaluation du risque pour l'environnement

En l'absence de présentation de données, celle-ci doit être justifiée.

5.3.6 Autres utilisations

Fournir les données présentées dans le cadre d'une autre utilisation que celle destinée à l'alimentation animale.

6. Critères d'évaluation pour les substances et produits à base de plantes en tant qu'additif

6.1 Le groupe fonctionnel des substances aromatiques : proposition de redéfinition

Le règlement (CE) N° 1831/2003 fixe de nouvelles catégories d'additifs pour l'alimentation animale. La catégorie « additifs aromatiques et apéritifs » de la directive 70/524/CEE a ainsi été remplacée par la catégorie des « additifs sensoriels » qui est définie dans l'article 6-1-a comme « *toutes les substances qui, ajoutées à l'alimentation animale, améliorent ou modifient les propriétés organoleptiques des aliments pour animaux ou les caractéristiques visuelles des denrées alimentaires issues d'animaux* ». Elle comporte deux groupes fonctionnels : les colorants et les substances aromatiques.

La mise en place des nouvelles dispositions réglementaires impose de mieux définir les effets qui pourraient être attribués à chacun de ces deux groupes fonctionnels dans leur utilisation comme additifs de l'alimentation animale.

Les produits ou extraits végétaux sont, pour la plupart, classés dans le groupe fonctionnel des substances aromatiques au sein de la catégorie des additifs sensoriels. Aucun dossier n'était exigé par la directive 70/524/CEE pour l'inscription des substances aromatiques. Les lignes directrices pour la constitution de dossiers de demande d'autorisation de substances aromatiques qui entrent dans le cadre du règlement (CE) N° 1831/2003 ne sont pas encore définies.

Le groupe fonctionnel des substances aromatiques est défini par le règlement comme « *des substances qui, ajoutées à un aliment pour animaux, en augmentent l'odeur et la palatabilité* ».

Cette définition soulève plusieurs questions.

A – Qui est censé bénéficier de l'augmentation de l'odeur et de la palatabilité ?

A1- Dans le cas où l'effet aromatique de l'additif cible l'animal qui consomme l'aliment et modifie la palatabilité de l'aliment, on considérera la substance comme apéritive.

Afin de différencier les substances aromatiques « apéritives » des additifs zootechniques destinés à améliorer les performances des animaux, il conviendra de limiter leur effet soit :

- à l'induction d'une préférence de l'aliment supplémenté par rapport à l'aliment ne contenant pas de substance apéritive présenté simultanément ;
- à l'augmentation de la vitesse d'ingestion des aliments contenant ces substances sans effet durable sur la quantité ingérée ;
- aux deux actions simultanées.

A2- Dans le cas où l'additif ne fait que modifier l'odeur de l'aliment, la cible peut alors être l'animal, le propriétaire de l'animal de compagnie ou l'éleveur. On considérera alors la substance comme aromatisante. Cette application est particulièrement développée dans l'industrie de l'alimentation des animaux carnivores, chiens et chats et dans celle de l'alimentation du porcelet.

A3- Il est également possible de concevoir que des substances puissent être incorporées dans les aliments des animaux pour limiter les nuisances olfactives dans l'environnement des fermes d'élevage dues aux ensilages ou aux lisiers par exemple. On peut alors considérer la substance comme étant désodorisante.

La démonstration d'une modification de l'odeur de l'aliment est difficile à faire chez l'animal cible. Elle ne pourra être appréciée qu'à partir des critères proposés pour démontrer l'effet apéritif de la substance (préférence alimentaire ou augmentation de la vitesse d'ingestion). Un effet aromatisant de l'aliment ayant pour cible le propriétaire de l'animal ou l'éleveur, ou un effet désodorisant des produits animaux ou de l'environnement pourront être vérifiés par des tests olfactifs réalisés par des jurys ou par des analyses à l'aide de « nez électroniques ».

B – La conjonction « et » associant l'odeur et la palatabilité dans la définition des substances aromatiques a-t-elle un sens cumulatif ou alternatif ?

Le rédacteur du règlement a vraisemblablement associé l'augmentation de la palatabilité à une amélioration de l'odeur de l'aliment, ce qui permet de comprendre la conjonction « et » au sens cumulatif. Dans l'autre cas, il laisse la possibilité au lecteur d'interpréter le règlement dans le sens d'une modification de l'odeur mesurable chez l'homme et/ou de la palatabilité mesurable chez l'animal cible.

Ces réflexions conduisent à proposer différentes interprétations de la définition des produits ayant la propriété d'agir sur les sens olfactifs de l'homme ou des animaux :

- la substance corrige l'odeur de l'aliment, ce qui ne signifie pas qu'elle l'augmente forcément, et ne cible que l'homme placé au voisinage de l'aliment : le produit est considéré comme aromatisant ;
- la substance augmente la palatabilité de l'aliment et ne cible que l'animal consommateur de l'aliment : le produit est considéré comme apéritif ;
- la substance cumule les deux effets. Elle peut alors être considérée comme aromatisante et apéritive ;
- la substance peut corriger une odeur désagréable des déjections animales : le produit est considéré comme désodorisant. Dans ce cas, le critère « augmentation de l'odeur » ne peut être retenu dans la définition.

La définition des substances aromatiques pourrait alors être « *des substances qui, ajoutées à un aliment pour animaux, modifient l'odeur et/ou la palatabilité de l'aliment, améliorent l'odeur des denrées alimentaires d'origine animale ou réduisent les nuisances olfactives dans l'environnement* ».

6.2 Les autres groupes fonctionnels ou catégories d'additifs

Si des effets autres que sensoriels sont allégués aux substances ou produits à base de plantes, ils doivent alors entrer dans une catégorie d'additifs définie par le règlement (CE) N° 1831/2003 (zootechniques, anticoccidiens, régulateurs de flore, technologique...) ou à créer. Dans ce cas, les critères d'évaluation ne sont pas différents de ceux des additifs déjà autorisés. Leur nature demande toutefois certaines adaptations qui sont précisées au point 5.2.

Les lignes directrices de la directive « additifs » 2001/79/CE s'appliquent à ces substances et produits jusqu'à la publication des lignes directrices qui seront élaborées par la Commission et l'AESA, conformément au règlement (CE) N° 1831/2003. En complément, il peut être exigé la recherche de l'innocuité microbiologique de ces substances et produits. En effet, certains de leurs composés peuvent avoir des vertus antimicrobiennes. Il convient d'évaluer leur aptitude à sélectionner des bactéries résistantes qui croiseraient avec l'antibiothérapie utilisée en santé humaine.

7. Conclusions et recommandations

Le présent document a été établi à partir de la réflexion d'un groupe d'experts, conduite sur une base scientifique relevant des disciplines de la nutrition animale, de la microbiologie, de la toxicologie et de la pharmacologie.

Les substances et produits issus de plantes relèvent pour la plupart de connaissances basées principalement sur la tradition et pour partie seulement sur des connaissances scientifiques. Or la tradition ne peut être prise en compte pour évaluer l'innocuité d'une substance ou d'un produit qu'à la condition expresse que leur utilisation se fasse dans les conditions strictes et uniques de la tradition. **Les substances et produits à base de plantes bénéficient d'une image plutôt favorable associée à leur caractère naturel, ce qui n'implique pas qu'ils soient exempts de tout risque. Le fait qu'ils soient doués d'activité biologique signifie qu'un seuil de toxicité existe et impose qu'il soit estimé.** Par ailleurs, il est essentiel que des informations soient données sur la nature et la composition chimique de ces substances et produits pour garantir leur qualité aux utilisateurs.

Les critères qui seraient nécessaires à l'évaluation de substances ou de produits « nouveaux » ou avec effet revendiqué destinés à l'alimentation animale ont été précisés dans un arbre de décision (annexe 4). Le niveau d'exigence pour chacun des critères est fonction de la nature de la substance ou du produit et de l'allégation qu'il porte (matière première traditionnelle ou non, avec ou sans effet revendiqué ; médicament ; additif).

Sur un plan pratique, les conclusions et les recommandations sont les suivantes :

1. De nouvelles définitions sont proposées pour le groupe fonctionnel des substances aromatiques : « toutes substances qui, ajoutées à un aliment pour animaux, modifient l'odeur et/ou la palatabilité de l'aliment, améliorent l'odeur des denrées alimentaires d'origine animale ou réduisent les nuisances olfactives dans l'environnement ».

2. Les critères d'évaluation de l'efficacité des substances aromatiques dépendront de la cible de l'allégation. Le caractère « apéritif » du produit serait mesuré par des tests de préférence alimentaire ou de mesure de la vitesse d'ingestion, alors que le caractère « aromatisant » ou « désodorisant » serait apprécié par des tests olfactifs impliquant des jurys ou des mesures physiques à l'aide de détecteurs d'odeurs.

3. Toute substance ou produit commercialisé avec une allégation ou toute matière première non traditionnelle devrait faire l'objet d'une évaluation par une autorité reconnue. Seules les matières premières traditionnelles ne nécessiteraient aucune demande particulière, si elles ne revendiquent aucune nouvelle propriété :

- S'il s'agit d'un auxiliaire technologique, le guide pratique à destination des professionnels de l'alimentation animale fixant les lignes directrices pour l'emploi d'auxiliaires technologiques en alimentation animale peut être utilisé ;
- S'il s'agit d'une substance à base de plantes, les critères d'évaluation sont déterminés par la classification justifiée de la substance ou du produit défini à partir de l'arbre de décision présenté en annexe 4. Leur présentation pourrait s'effectuer selon l'ordre suivant :

Chapitre 1 : Identité, caractéristiques et qualité de la substance ou du produit, méthodes de contrôle

Ce chapitre devrait préciser l'origine du matériel végétal utilisé, le procédé d'élaboration du produit décrit de manière détaillée. Il inclurait les différentes étapes de préparation conduisant au produit fini et à son conditionnement. La composition centésimale du produit serait donnée avec une plage définie de variation des constituants majeurs du mélange. Les méthodes utilisées pour caractériser les constituants ou les principes actifs seraient précisées. Dans les cas appropriés, une empreinte analytique réalisée à l'aide de techniques spectrophysiques pourrait être retenue si elle est justifiée. Les substances indésirables (métaux lourds, résidus de solvants, polluants organiques persistants ...) ou microbiologiques (bactéries, champignons) seraient indiqués, ainsi que la présence de mycotoxines. La stabilité au cours du temps du produit ou des principes actifs dans le conditionnement final serait précisée.

Chapitre 2 : Efficacité

L'efficacité des plantes ou de leurs dérivés serait démontrée pour chaque allégation. Pour des allégations ne portant pas sur les performances zootechniques des animaux, il conviendrait de définir de manière argumentée un (ou des) critères principal (aux) objectif(s) et quantifiable(s) qui serait(aient) testé(s) au cours des expérimentations animales. Au moins 3 essais (dans 2 pays différents dont les conditions d'élevage sont représentatives de celles de l'UE) montrant des effets positifs significatifs ($p < 0,05$ en général ; $p < 0,10$ pour les ruminants et chevaux) devraient être réalisés.

La démarche consistant à définir l'identité et à évaluer la sécurité d'un extrait de plante ou d'un produit à base de plantes pose des problèmes difficiles de mesure d'effets biologiques multiples, mais le plus souvent tenus alors que la nature du composé responsable de l'effet observé n'est pas toujours connu. Elle pose aussi le problème du repérage et de la mesure de la variabilité phénotypique et de l'interprétation de cette variabilité en termes d'efficacité et de risque toxique éventuel. L'ajustement plus précis, en termes opérationnels, des contours méthodologiques et réglementaires à donner à cette démarche de qualification d'un extrait à base de plantes devrait pouvoir faire l'objet de recherches coordonnées.

Chapitre 3 : Sécurité de la substance ou du produit pour le manipulateur, pour l'animal, pour le consommateur de produits animaux, pour l'environnement

S'agissant de la sécurité à l'égard de l'animal, un test de tolérance pour l'espèce cible réalisé avec 10 fois la dose ingérée serait recommandé ou, à défaut, une limite maximale d'incorporation devrait être justifiée.

Les substances pouvant entraîner la présence de résidus indésirables dans les produits animaux destinés à la consommation humaine seraient soumises à une étude de sécurité identique à celle des additifs. Le choix de ne pas instruire cette rubrique devrait être argumenté. La sécurité à l'égard des manipulateurs serait déterminée selon des critères définis par la directive 2001/79/CE prenant en compte la nature du produit (poudre, liquide).

L'étude de la sécurité pour l'environnement ne serait imposée que pour les substances ou produits présentant un danger potentiel à ce niveau. Le choix éventuel de ne pas renseigner cette rubrique devrait être justifié.

Toutes les rubriques devraient être renseignées. L'absence d'information devrait être justifiée comme étant sans objet. La justification s'appuierait sur des données reconnues par la communauté scientifique.

Annexe 1

Produits ou substances à base de plantes utilisés dans les formulations des suppléments nutritionnels
les plus fréquemment rencontrés pour les animaux de compagnie et les chevaux 42

Annexe 2

Substances et produits à base de plantes en tant que médicament 46

Annexe 3

Médicament pour usage vétérinaire à base de plantes disposant
d'une autorisation de mise sur le marché 54

Annexe 4

Arbre de décision concernant l'évaluation des additifs et autres produits et substances 55

Annexe 1

Produits ou substances à base de plantes utilisés dans les formulations des suppléments nutritionnels les plus fréquemment rencontrés pour les animaux de compagnie et les chevaux

Ce recensement est dressé à titre indicatif, les informations évoquées dans cette liste n'ont pas fait l'objet d'une évaluation particulière de la part de l'Afssa.

Nom Latin	Nom vernaculaire	Principales propriétés revendiquées
<i>Achillea millefolium</i>	Achillée millefeuille	Anti-inflammatoire, cicatrisante, cholérétique, emménagogue
<i>Acorus calamus</i>	Acore vraie	Antispasmodique, anti-inflammatoire (gastro-entéro-rénale), stomachique
<i>Aesculus hippocastanum</i>	Marronnier d'Inde	Tonique veineux, astringente, anti-inflammatoire, anti-oxydante
<i>Agrimonia eupatoria</i>	Aigremoine	Astringente, diurétique
<i>Agropyrum repens</i>	Chiendent	Diurétique, émolliente
<i>Alisma orientale</i>	Takushya	Diurétique, antipyrétique, hypotenseur, antibactérienne, galactagogue
<i>Allium sativum</i>	Ail	Antiseptique pulmonaire et intestinal, tonique, fluidifiant sanguin, stomachique, eupnéique
<i>Allium cepa</i>	Oignon	Désinfectante, diurétique
<i>Aloe vera</i>	Aloe vera	Anti-inflammatoire, cicatrisante, stimulante immunitaire, stomachique, laxative
<i>Althaea officinalis</i>	Guimauve	Emolliente, anti-acide
<i>Ananassa comosus</i>	Ananas (tige)	Eupeptique, anti-inflammatoire, anti-oedémateuse
<i>Angelica archangelica</i>	Angélique	Fortifiante, stomachique, eupeptique, carminative, stimulant circulatoire périphérique, expectorant
<i>Anthemis nobilis</i>	Camomille romaine	Stomachique, antispasmodique, anti-inflammatoire
<i>Arctium lappa</i>	Bardane	Dépurative hépatorénal, diurétique, antibiotique, antiseptique, sudorifique
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	Busserole	Antiseptique urinaire, diurétique
<i>Artemisia vulgaris</i>	Armoise	Antispasmodique, emménagogue
<i>Betula alba</i>	Bouleau	Diurétique, anti-lithiasique, anti-rhumatismale, dépurative
<i>Boswellia serrata</i>	Boswellie	Anti-inflammatoire, anti-rhumatismale
<i>Calendula officinalis</i>	Souci	Antiseptique, anti-inflammatoire, astringente, cicatrisante
<i>Calluna vulgaris</i>	Bruyère	Antiseptique urinaire, diurétique, cholérétique
<i>Camellia sinensis</i> ou <i>Thea sinensis</i>	Thé vert	Stimulante, diurétique
<i>Capsella bursa-pasteuris</i>	Capselle bourse à Pasteur	Hémostatique, cicatrisante, circulatoire, diurétique
<i>Capsicum annuum</i>	Piment	Vasoactive, eupeptique
<i>Carlina officinalis</i>	Carline	Diurétique, cholagogue
<i>Cassia spp</i>	Séné	Laxative
<i>Centella asiatica</i>	Hydrocotyle	Cicatrisante, anti-ulcéreuse
<i>Chrysantellum indicum</i> et <i>C. americanum</i>	Chrysantelle	Hépatoprotectrice, anti-oxydante, protection vasculaire

Nom Latin	Nom vernaculaire	Principales propriétés revendiquées
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Cannelle	Stimulante
<i>Citrus aurantium</i>	Orange amère	Tonique capillaire
<i>Convolvulus scammonia</i>	Scammonée	Purgative
<i>Corylus avellana</i>	Noisetier	Astringente, tonique veineux
<i>Crataegus oxyacantha</i>	Aubépine	Eréthisme cardiaque, vasodilatatrice, sédative, antispasmodique, anti-oxydante, hypotensive
<i>Cupressus sempervirens</i>	Cyprès	Angioprotectrice, antispasmodique, fortifiante, anti-tussive, anti-rhumatismale
<i>Curcuma longa</i>	Curcuma (racine)	Protection hépatique, anti-inflammatoire, anti-oxydante, anti-bactérienne
<i>Cynara scolymus</i>	Artichaut	Hépto-protectrice, dépurative, cholagogue, cholérétique, anti-oxydante
<i>Drosera rotundifolia</i>	Drosera officinale	Antitussive
<i>Echinacea purpurea</i>	Echinacea	Anti-infectieuse, immunostimulante
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	Eleuthérocoque	Stimulante, anti-inflammatoire, immunomodulatrice
<i>Equisetum arvense</i>	Prêle (tige)	Astringente, diurétique, reminéralisante
<i>Erigeron canadensis</i>	Vergerette	Diurétique, anti-inflammatoire
<i>Eschscholzia californica</i>	Eschscholtzia	Anti-spasmodique, sédative
<i>Eucalyptus globus</i>	Eucalyptus	Antiseptique, expectorant
<i>Fraxinus excelsior</i>	Frêne	Astringente, laxative, diurétique, anti-inflammatoire
<i>Fumaria officinalis</i>	Fumeterre	Dépurative digestif, apéritive, tonique stomacique, cholérétique, cholagogue, diurétique
<i>Galium aparine</i>	Gaillet gratteron	Diurétique
<i>Garcinia cambodgia</i>	Garcinia	Anorexigène, anti-adipogénétique
<i>Gentiana lutea</i>	Gentiane	Stimulante de l'appétit
<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgo	Stimulante circulatoire, anti-spasmodique, anti-oxydante, anti-inflammatoire,
<i>Glechoma hederacea</i>	Lierre terrestre	Expectorante, antitussive
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Réglisse	Anti-inflammatoire, expectorante, adoucissante, laxative douce, sudorifique
<i>Grindelia robusta</i>	Grindelia	Antispasmodique, expectorante
<i>Hamamelis virginia</i>	Hamamélis	Tonique veineux, protectrice capillaire
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Harpagophytum ou Griffes du diable	Anti-inflammatoire, antalgique
<i>Hieracium pilosella</i>	Piloselle	Astringente, antiseptique urinaire, stimule la toux, diminue la production de mucosités
<i>Humulus lupulus</i>	Houblon	Sédative, stomacique, oestrogénique
<i>Hypericum perforatum</i>	Millepertuis	Antidépressive, anti-oxydante, cicatrisante, anti-inflammatoire
<i>Hyssopus officinalis</i>	Hysope	Expectorante, antitussive
<i>Illicium verum</i>	Badiane	Carminative, stomacique, eupeptique, tonique, diurétique
<i>Inula helenium</i>	Inule aunée	Expectorante, cholagogue, stomacique, diurétique

Nom Latin	Nom vernaculaire	Principales propriétés revendiquées
<i>Juniperus communis</i>	Genévrier	Diurétique, antiseptique urinaire, analgésique articulaire
<i>Lavendula spp</i>	Lavande	Antibactérienne, antiseptique, neurosédative
<i>Lespedeza capitata</i>	Lespedeza	Diurétique
<i>Linum usitatissimum</i>	Lin	Expectorante, laxative, calmante, anti-inflammatoire.
<i>Malpighia punicifolia</i>	Acerola	Tonique (riche en vitamine C)
<i>Malva sylvestris</i>	Mauve	Béchique, émolliente
<i>Marrubium vulgare</i>	Marrube blanc	Stomachique, diurétique, tonique, expectorante, désinfectante, antiseptique des voies bronchiques, cholagogue, cardiotonique, emménagogue, fébrifuge.
<i>Medicago sativa</i>	Luzerne	Œstrogène like
<i>Melaleuca viridiflora</i>	Niaouli	Antiseptique, expectorante
<i>Melilotus officinalis</i>	Mélicot officinal	Anti-oedémateuse, fluidifiante sanguin, tonique veineux
<i>Melissa officinalis</i>	Mélisse	Relaxante, antispasmodique
<i>Mentha piperita</i>	Menthe	Eupeptique, cholérétique, antispasmodique, tonique du système nerveux
<i>Origanum vulgare</i>	Origan ou marjolaine sauvage	Antibactérienne, antispasmodique,
<i>Orthosiphon stamineus</i>	Orthosiphon ou thé de Java	Diurétique, cholérétique, cholagogue, protectrice capillaire
<i>Panax ginseng</i>	Ginseng	Tonique, favorise la résistance au stress
<i>Passiflora incarnata</i>	Passiflore	Sédative, antispasmodique, tranquillisante
<i>Paeonia lactiflora</i>	Pivoine	Antispasmodique, hépato-protectrice
<i>Peumus boldus</i>	Boldo	Eupeptique, cholérétique, cholagogue, diurétique, anti-oxydante
<i>Picrane exelsa</i>	Quassia	Eupeptique, antiparasitaire
<i>Pimpinella anisum</i>	Anis vert	Carminative, expectorante, antispasmodique
<i>Pinus sylvestris</i>	Pin sylvestre	Antiseptique, béchique, décongestionnant, expectorante
<i>Piper methysticum</i>	Kava ou Kawa	Anxiolytique, sédative, analgésique
<i>Plantago major</i>	Plantain	Antibactérienne, antitussive
<i>Quercus robur</i>	Chêne pédonculé	Astringent
<i>Rhamnus frangula</i>	Bourdaie	Laxative
<i>Rhamnus purshiana</i>	Cascara sagrada (écorce sacrée)	Laxative
<i>Rehmannia glutinosa</i>	Digitale chinoise	Diurétique, cardiotonique, hypotensive, hypoglycémique, laxative, tonique
<i>Rheum palmatum et R. officinale</i>	Rhubarbe dite de Chine ou officinale	Laxative, anti-inflammatoire, astringente,
<i>Ribes nigrum</i>	Cassis	Diurétique, protectrice vasculaire
<i>Rosa canina</i>	Cynorrhodon ou églantier	Tonique (vitamine C)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Romarin	Stimulante, cicatrisante, astringente, cholérétique, anti-inflammatoire, analgésique, revitalisante
<i>Ruscus aculeatus</i>	Petit houx	Veinotonique

Nom Latin	Nom vernaculaire	Principales propriétés revendiquées
<i>Ruta graveolens</i>	Rue puante	Tonique des fibres lisses (utérus), angioprotectrice
<i>Salix alba</i>	Saule blanc (écorce)	Anti-rhumatismale, anti-pyrétique
<i>Salvia officinalis</i>	Sauge officinale	Tonifiante, apéritive, stomachique, cholérétique, antisudorale, antispasmodique
<i>Sambucus nigra</i>	Sureau	Anti-inflammatoire, antirhumatismale
<i>Cytisus scoparius</i>	Genêt à balai	Diurétique cardiaque, neurotonique
<i>Satureja montana</i>	Sarriette	Stimulante digestive
<i>Securidaca longepedunculata</i>	Pela ou Arbre à serpent	Anti-fibrosante, hépatoprotectrice, anti-inflammatoire
<i>Serenoa repens</i>	Palmier nain	Traitement symptomatique des troubles de la miction liés à l'hypertrophie prostatique bénigne
<i>Silybum marianum</i>	Chardon-Marie	Cholérétique, hépatoprotecteur
<i>Smilax spp.</i>	Salsepareille	Anti-inflammatoire, dépurative cutanée
<i>Solanum dulcamara</i>	Douce-amère	Diurétique, dépurative
<i>Spirea ulmaria</i>	Ulmaire ou Reine des prés	Anti-inflammatoire, anti-rhumatismale, diurétique
<i>Symphytum officinale</i>	Consoude	Consolidation de fracture, cicatrisante
<i>Taraxacum officinalis</i>	Pissenlit	Diurétique, dépurative, tonique amère
<i>Thuja occidentalis</i>	Thuya occidental	Expectorante, anti-microbienne, diurétique, astringente
<i>Thymus vulgaris</i>	Thym	Antiseptique, antispasmodique, expectorante, anti-oxydante
<i>Tilia spp.</i>	Tilleul	Antispasmodique, sédative, sudorifique
<i>Trigonella foenum graecum</i>	Fenugrec	Aromatique, émolliente, expectorante, antiseptique
<i>Tussilago farfara</i>	Tussilage	Emolliente, expectorante, anti-inflammatoire, antispasmodique
<i>Ulmus fulva</i>	Orme rouge	Laxative, anti-oxydante, antiulcéreux
<i>Urtica dioica</i>	Ortie	Diurétique, tonique, astringente, anti-hémorragique, anti-inflammatoire, décontracturante, anti-oxydante
<i>Vaccinium myrtillus</i>	Myrtille	Anti-oxydante, protecteur capillaroveineux
<i>Vaccinium vitis-idea</i>	Airelle rouge	Anti-oxydante, protecteur capillaroveineux
<i>Valeriana officinalis</i>	Valériane	Sédative, relaxante, antispasmodique, hypotensive
<i>Verbana officinalis</i>	Verveine officinale	Stomachique, eupeptique, stimulante digestive
<i>Verbascum thapsus</i>	Bouillon blanc	Antitussive, pectorale, calmante, adoucissante
<i>Vinca minor</i>	Petite pervenche	Astringente, hémostatique, stimule la circulation cérébrale
<i>Viola tricolor</i>	Pensée sauvage	Drainage cutané, antipruritique, expectorante, diurétique
<i>Vitis vinifera</i>	Vigne rouge	Tonique capillaire, protecteur capillaroveineux
<i>Withania somnifera</i>	Ashwagandha	Sédative, anti-inflammatoire, anti-oxydante, immunomodulatrice
<i>Yucca schidigera</i>	Yucca	Contrôle des fermentations intestinales
<i>Zanthoxylum americanum</i>	Bois piquant ou clavaler	Antirhumatismale, diurétique, sudorifique, stimulante de la motricité digestive
<i>Zingiber officinale</i>	Gingembre	Anti-émétique, anti-inflammatoire, hypocholestérolémiant, cholagogue, hépatoprotecteur, antispasmodique

Annexe 2

Substances et produits à base de plantes en tant que médicament

1. Définition du médicament

La définition juridique actuelle du médicament figure à l'article L. 5111-1 du code de la santé publique avec une extension pour le médicament vétérinaire à l'article L. 5141-1.

Art. L. 5111-1. – *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.*

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutiques diététiques, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Art. L. 5141-1 – On entend par médicament vétérinaire tout médicament destiné à l'animal tel que défini à l'article L. 5111-1.

2. Statut réglementaire

Les médicaments doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché en France ou au niveau européen avant leur commercialisation. Cette autorisation entre dans le cadre de deux textes réglementaires selon qu'il s'agit d'une procédure d'autorisation centralisée ou décentralisée :

- Directive 2001/82 du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001 transposée dans les parties législative et réglementaire du code de la santé publique notamment l'article L.5141-5 et R. 5141-2 à R. 5141-54 (procédure nationale et de reconnaissance mutuelle) ;
- Règlement (CE) N° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne des médicaments (procédure centralisée).

Cette autorisation (AMM) est délivrée après évaluation de la qualité, de la sécurité d'emploi et des effets thérapeutiques revendiqués pour le médicament. L'évaluation de la sécurité d'emploi des médicaments vétérinaires destinés à l'animal de rente conduit à la détermination de temps d'attente entre le traitement et l'abattage ou la mise sur le marché des productions de lait et d'œuf et la fixation de LMR dans les denrées d'origine animale.

3. Problématique

Les médicaments à base de plantes doivent faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché au même titre que les médicaments allopathiques. Toutefois, l'évaluation des médicaments à base de plantes a conduit les autorités européennes à procéder à des adaptations de la réglementation pour les médicaments à usage humain. D'une part l'annexe du code communautaire (directive n° 2001/83 modifiée) comporte des dispositions spécifiques pour le dossier d'autorisation de mise sur le marché et plus particulièrement pour la partie descriptive du mode de fabrication et des différentes spécifications et contrôles applicables aux matières premières et produit fini. D'autre part une deuxième directive sur les médicaments traditionnels à base de plantes (n° 2004/24/CE) a permis des allègements, dans des conditions bien définies, sur les autres aspects de l'évaluation, en particulier les aspects cliniques qui sous-tendent les allégations thérapeutiques. La réflexion est en cours pour des adaptations au domaine du médicament vétérinaire. L'Agence européenne du médicament vétérinaire a publié un certain nombre de lignes directrices pour la présentation des dossiers sur les aspects qualité et l'évaluation des médicaments à base de plantes (EMA/HMPWP/9/99⁽²⁶⁾ et CPMP/HMPWP/19/99⁽²⁷⁾).

(26) Note for guidance on quality of herbal medicinal products, 2001.

(27) Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal drugs, herbal drug preparation and herbal medicinal products, 2001.

En outre la Pharmacopée européenne comporte des monographies générales et des monographies spécifiques qui fournissent des renseignements sur la qualité, les méthodes de fabrication et d'analyse à appliquer lors du développement des formulations, dans le cadre de l'expérimentation préalable à l'AMM et par la suite lors de la production industrielle de cette catégorie de médicaments.

L'identification de ces produits n'est pas toujours réalisable de façon certaine et absolue. Les composants actifs ne sont pas toujours connus, caractérisés ou quantifiables et peuvent être à l'origine de contaminations. Il peut s'agir de plantes, de parties de plantes, de mélanges de plantes ou de préparations à base de plantes très diverses.

Les substances et produits à base de plantes utilisés en alimentation animale ne peuvent porter une revendication de type préventif ou curatif à l'égard des maladies sans rentrer dans le domaine du médicament et donc de ce fait nécessiter l'élaboration d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché.

4. Les critères d'évaluation des substances et produits à base de plantes en tant que médicament (document interne / AFSSA-ANMV)

Problématique

La détermination des critères d'évaluation pour contrôler les matières premières d'origine végétale et les préparations à base de plantes est difficile car l'identification de ces produits n'est pas toujours réalisable de façon certaine et absolue. Les composants actifs ne sont pas toujours connus, caractérisés ou quantifiables et peuvent être à l'origine de contaminations. Il peut s'agir de plantes, de parties de plantes, de mélanges de plantes ou de préparations à base de plantes très diverses. Aussi, il n'est pas envisageable de déterminer une liste exhaustive de tests à réaliser lors de la réception des plantes avant leur transformation.

Les drogues végétales font l'objet de monographies dans la pharmacopée européenne. Les unes figurent dans la rubrique « monographies générales » sous la dénomination drogues végétales, huiles grasses végétales, plantes pour tisanes ou préparations à base de drogues végétales. Il existe par ailleurs, des monographies spécifiques pour une plante donnée, une huile essentielle, etc. Ces monographies ont pour avantage de déterminer au cas par cas une série de tests permettant l'identification et le contrôle de la qualité de ces plantes ou huiles essentielles. Elles servent de référence internationale dans le domaine de la pharmacie. Il existe en outre des monographies décrivant les différentes formes pharmaceutiques utilisables pour l'administration des substances actives (comprimés, poudres, solutions pour la voie orale etc.).

Par ailleurs, l'évaluation des médicaments à base de plantes a conduit les autorités européennes à procéder à des adaptations de la réglementation. D'une part l'annexe du code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (directive n° 2001/83 modifiée) comporte des dispositions spécifiques pour le dossier d'autorisation de mise sur le marché et plus particulièrement pour la partie descriptive du mode de fabrication et des différentes spécifications et contrôles applicables aux matières premières et produit fini. D'autre part une deuxième directive sur les médicaments traditionnels à base de plantes (n° 2004/24/CE) a permis des allègements sur les autres aspects de l'évaluation, en particulier les aspects cliniques qui sous-tendent les allégations thérapeutiques. La réflexion est en cours pour des adaptations au domaine du médicament vétérinaire.

Les critères qui sont à prendre en compte pour accepter les plantes et préparations à base de plantes destinées à entrer dans la fabrication de médicaments sont présentés ci-dessous. La majorité de ces critères peuvent être appliqués pour toute préparation à base de plantes à but thérapeutique ou non.

4.1 Qualité du médicament

Le dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à base de plantes va comporter dans la partie relative à la qualité du médicament, la description des substances actives, des procédés de fabrication des substances actives et du produit fini, des méthodes analytiques ainsi que les essais de développement et les validations nécessaires à la justification des performances attendues lors de la fabrication en routine.

4.2 Plantes ou parties de plantes

Spécifications

Le fabricant doit s'attacher à rédiger pour chaque plante entrant dans la fabrication du médicament des spécifications ou données mettant en lumière les caractéristiques de la plante :

- description de la plante ;
- critères d'identification (qualitatifs et quantitatifs) ;
- instructions pour l'échantillonnage et le contrôle de la qualité ;
- conditions de stockage.

Les *spécifications* donnent donc la liste des caractéristiques, des contrôles techniques analytiques, biologiques et physico-chimiques (etc.) avec les limites d'acceptation qui permettent d'accepter qu'une plante ou une substance ou un produit à base de plantes soit utilisée pour la fabrication ultérieure d'une préparation.

Lorsqu'il existe une monographie de la pharmacopée, il convient de prendre la monographie comme référence de base pour la rédaction des spécifications. Seules certaines analyses (*introduire la notion de « méthode validée ou officielle » si elle existe*) et renseignements complémentaires seront ajoutés afin de vérifier certains critères de qualité indispensables pour les opérations de fabrication (la teneur en eau notamment).

Il est envisageable de ne pas réaliser la totalité des analyses décrites ci-dessous pour chaque lot réceptionné. Dans ce cas il conviendra de définir et justifier la périodicité avec laquelle certaines analyses seront mises en œuvre.

Informations générales pour l'identification et la caractérisation

Les plantes et parties de plantes doivent être identifiées par :

- la dénomination scientifique à deux mots de la plante (genre, espèce, variété et auteur) et le chémotype le cas échéant ainsi que les autres dénominations (synonymes mentionnés dans d'autres pharmacopées) ;
- la partie de la plante utilisée (feuille, fruit, racine etc.) ;
- la forme physique, le cas échéant ;
- la description des composants ;
- les caractéristiques organoleptiques (aspect, couleur odeur, saveur) ;
- les caractéristiques macroscopiques (critères botaniques morphologiques caractéristiques, feuilles, tiges, pétales etc.) ;
- les caractéristiques microscopiques (observations microscopiques de broyat d'une partie de la plante additionnée d'hydrate de chloral le plus souvent. Description des types de cellules de l'épiderme du parenchyme à observer pour effectuer la diagnose etc.) ;
- la caractérisation phytochimique : essais d'identification portant sur les composants ayant une activité thérapeutique connue ou des marqueurs (formule moléculaire, masse moléculaire relative, formule structurale, y compris la stéréochimie relative et absolue, la formule moléculaire et la masse moléculaire relative) par des essais physico-chimiques, par chromatographie etc ;
- les caractéristiques physico-chimiques de la plante : (humidité).

Il est intéressant de préciser si la plante peut faire l'objet d'une falsification ou d'une confusion avec une autre plante et dans ce cas il convient d'indiquer les critères de différenciation spécifiques existants.

Des informations sur le fabricant ou fournisseur (nom, adresse), le site de fabrication ou l'installation, les sous-traitants ou contractants éventuels peuvent utilement compléter les informations sur la plante.

Procédé de fabrication

Le dossier d'autorisation de mise sur le marché doit démontrer que les substances actives ou les intermédiaires de fabrication sont conformes aux normes appropriées pour l'usage auxquels ils sont destinés. Il comporte la description du procédé de fabrication de la substance active et du contrôle de ce procédé. Il s'agit pour les plantes, de décrire la production et la collecte, l'origine géographique, les conditions de culture, de récolte, de séchage et de stockage, et d'indiquer les traitements divers éventuels subis.

La description du développement du procédé de fabrication comporte le développement de la substance en prenant en compte la voie d'administration et l'utilisation proposées. Il s'agit de présenter et d'évaluer les résultats comparant la composition phytochimique de la plante en tant que matière première et de cette même plante une fois incorporée dans le médicament. Il comporte également, les essais et les critères d'acceptation pour chaque étape critique, l'information sur la qualité et le contrôle des produits intermédiaires, la validation du processus et/ou les études d'évaluation.

Si le procédé induit de manière inévitable la présence d'agents adventices potentiellement pathogènes, l'étape ou le matériel correspondant ne sont conservé ou utilisé que dans le cas où la suite du traitement assure leur élimination et/ou leur inactivation.

4.3 Contrôle de la substance active

Une information détaillée est fournie sur les méthodes analytiques utilisées pour les essais permettant de vérifier les spécifications de la substance lors du contrôle en routine de la plante, avec une justification du choix de ces spécifications (méthodes analytiques et leur validation, y compris des données expérimentales). Les méthodes décrites par la Pharmacopée sont des méthodes officielles que le demandeur doit mettre en œuvre après une validation opérationnelle sur les sites de fabrication et de contrôle.

Le contrôle de la qualité des plantes et extraits de plantes se fait par :

- le dosage des composants actifs lorsqu'ils sont connus (méthodes physico-chimiques, chromatographiques etc.) ;
- les critères physico-chimiques généraux (cendres totales, cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique, matières extractibles, taille des particules, teneur en eau, etc.) ; La vérification de l'absence de contaminations se fait par :
 - la détermination d'éventuelles contaminations fongiques, microbiennes (flore totale, *Listeria*, *Campylobacter*, etc.) par des mycotoxines, notamment les aflatoxines et les infestations parasitaires,
 - la détermination d'éventuelles contaminations par les pesticides, produits fumigation avec les limites admises,
 - la recherche des métaux lourds et impuretés.

Lorsque la substance ou plante fait l'objet d'une monographie, le demandeur peut demander un certificat de conformité à la monographie spécifique. Ce certificat est délivré par la Direction européenne pour la qualité des médicaments.

L'application intégrale des méthodes ou essais pharmacopée n'est imposée que lors des phases expérimentales. En fabrication industrielle, seuls certains essais sont effectués en routine, l'exonération de certains essais est demandée avec justification par le pétitionnaire et doit être acceptée par l'autorité compétente. Pour permettre ces allègements et mettre en place un programme d'analyse adapté au lot réceptionné, d'orienter la recherche de certains contaminants (pesticides, microbiologiques).

À titre d'exemple, il est intéressant de disposer :

- d'indications sur la source de la plante (pays d'origine, contaminations par d'éventuelles autres plantes dont on indiquera la toxicité) ;
- d'indications sur le type de culture, l'époque de la récolte, les méthodes de cueillette, les pesticides éventuellement utilisés, savoir si des bonnes pratiques agricoles ont été observées et si oui lesquelles etc. ;
- de la description du système de séchage ou du procédé de conservation utilisé (conservation dans l'alcool, conditions de stockage, etc.).

4.4 Normes ou substances de référence

Le demandeur puis le fabricant doivent posséder une collection de standards de référence aussi bien des plantes (herbier) que des préparations à base de plantes, surtout dans les cas où il n'existe pas de monographie dans la pharmacopée européenne.

Le cas échéant, la substance de référence chimique et biologique de la pharmacopée européenne est à utiliser. Cas des préparations à base de plantes.

4.4.1 Préparations à base de plantes

Les préparations à base de plantes peuvent être utilisées comme matière première ou être considérées comme le produit fini. Les modalités de contrôle sont similaires à celles prévues pour les drogues végétales. La diversité des préparations à base de plantes est très importante. Il peut s'agir d'huiles essentielles, de résines, de teintures, d'extraits, etc.

Les spécifications décrites par le demandeur et évaluées par l'autorité compétente pour assurer une qualité reproductible des matières premières et du produit mis sur le marché reposent sur une connaissance des produits, étayée par des données scientifiques ou expérimentales.

4.4.2 Définition et caractérisation de la préparation

Essais d'identification

- Contrôles généraux (solvants résiduels, impuretés organiques et inorganiques, teneur en eau, qualité microbiologique, recherches de mycotoxines, pesticides, produits de décontamination).
- Contrôles ou essais spécifiques de la drogue végétale des ses constituants actifs connus ou de marqueurs lorsque ces composants actifs ne peuvent être mis en évidence.

4.4.3 Procédé de fabrication et, identification des composants du produit final, contrôle de la qualité

Procédé de fabrication

Le dossier doit démontrer que les substances actives ou les intermédiaires de fabrication sont conformes aux normes appropriées pour l'usage auxquels ils sont destinés. Il comporte la description du procédé de fabrication de la substance active et du contrôle de ce procédé. Il s'agit pour les plantes, de décrire la production et la collecte, l'origine géographique, les conditions de culture, de récolte, de séchage et de stockage. En qui concerne la préparation, le traitement, les solvants et réactifs, les étapes de purification.

Identification

Les tests d'identification doivent être, si possible, spécifiques et permettre de détecter les substances similaires (la méthode chromatographique éventuellement couplée à la spectrométrie de masse apparaît la plus appropriée lorsqu'elle est possible).

Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité est fondé sur :

- la quantification des substances actives ;
- les caractéristiques organoleptiques (aspect, odeur, couleur, saveur) ;
- la recherche des solvants résiduels ;
- la teneur en eau ;
- la recherche des impuretés en métaux lourds ;
- les tests microbiologiques : flore totale, levures, moisissures, *Listeria* etc. ;
- la recherche des mycotoxines ;
- la recherche des contaminants : pesticides, agents de fumigation ;
- la stabilité.

4.4.4 Contrôle du produit fini

4.4.4.1 Description et composition du produit fini

Le dossier d'autorisation de mise sur le marché comprend la description du produit fini et de sa composition à savoir, la description de la forme pharmaceutique et de tous les composants du produit fini, leur quantité par unité, la fonction des composants :

- la ou les substances actives ;
- du ou des composants de l'excipient, quelle que soit la nature ou la quantité utilisée, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, aromatisants et correcteurs de goût, etc. ;
- les éléments de mise en forme pharmaceutique, destinés à être ingérés ou en général administrés au malade, (capsules dures, capsules molles, capsules rectales, dragées, comprimés pelliculés, pastilles, etc.).

Pour donner la «composition quantitative» de toutes les substances actives du médicament, il est nécessaire, selon la forme pharmaceutique de préciser pour chaque substance active la masse, ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.

Les substances actives à l'état de composés ou de dérivés sont à désigner quantitativement par leur masse globale, et si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.

4.4.4.2 Développement pharmaceutique

Cette partie du dossier regroupe l'information sur les études de développement réalisées pour établir que la composition, la forme pharmaceutique, le procédé de fabrication, le système de fermeture des conditionnements, les paramètres de la qualité microbiologique et les instructions d'utilisation sont appropriés pour l'utilisation prévue.

Les études décrites dans le présent chapitre se distinguent des essais de contrôle de routine réalisés en fonction des spécifications. Les paramètres critiques de la formulation et des attributs du procédé susceptibles d'influencer la reproductibilité des lots, les performances du médicament et la qualité du médicament sont à identifier et à décrire.

À titre d'exemple on peut citer : la compatibilité de la substance active avec des excipients et les caractéristiques physico-chimiques essentielles de la substance active susceptibles d'influencer la performance du produit fini, le choix des excipients, tout surdosage de la ou des formulations, la sélection et l'optimisation du procédé de fabrication ainsi que les différences entre le(s) procédé(s) de fabrication utilisé(s) pour produire des lots cliniques essentiels et le procédé utilisé pour la fabrication du produit fini proposé.

a) La description du mode de fabrication jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché est à présenter de manière à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

À cet effet, cette description comprend au minimum :

- la mention des diverses étapes de la fabrication, y compris des contrôles des opérations et des critères d'acceptation correspondants, permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer l'altération des composants,
- en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini,
- les études expérimentales de validation du procédé de fabrication, lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit,
- pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédures aseptiques et/ou des procédés de stérilisation mis en œuvre,
- une composition détaillée.

Le nom, l'adresse, et la responsabilité de chaque fabricant, y compris les sous-traitants, et chaque site de production proposé ou chaque installation associée à la fabrication et aux essais sont à indiquer.

b) Les renseignements concernant les essais de contrôle du produit qui peuvent être réalisés à un stade intermédiaire du procédé de fabrication, en vue de garantir la cohérence du procédé de production sont à indiquer.

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

Il en va de même lorsque les vérifications effectuées en cours de fabrication conditionnent le contrôle de la qualité du produit fini notamment dans le cas où le médicament est essentiellement défini par son procédé de fabrication.

c) Une description, une documentation et des résultats des études de validation pour les étapes critiques ou les dosages critiques utilisés dans le procédé de fabrication sont à fournir.

4.4.4.3 Contrôle des excipients

a) Toutes les matières nécessaires pour fabriquer l'excipient ou les excipients sont énumérées en identifiant le stade auquel chaque matière est utilisée dans le procédé. Une information sur la qualité et le contrôle de ces matières est à fournir. Une information démontrant que les matières répondent à des normes appropriées pour l'usage prévu est à fournir.

Les colorants satisfont dans tous les cas aux exigences des directives 78/25/CEE et 94/36/CE. En outre, les colorants répondent aux critères de pureté établis dans la directive 95/45/CE modifiée.

b) Pour chaque excipient, les spécifications et leurs justifications sont à détailler. Les procédures analytiques sont à décrire et à valider.

c) Une attention particulière est à accorder aux excipients d'origine humaine ou animale.

S'agissant des mesures spécifiques pour la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales, le demandeur doit démontrer aussi pour les excipients que le médicament est fabriqué conformément à la Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usages humain et vétérinaire et ses mises à jour, publiées par la Commission au Journal officiel de l'Union européenne.

La conformité avec la note explicative précitée peut être démontrée en soumettant, de préférence, un certificat de conformité au regard de la monographie pertinente sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles de la Pharmacopée européenne, ou par la fourniture de données scientifiques démontrant cette conformité.

d) Excipients nouveaux

Pour l'excipient ou les excipients utilisés pour la première fois dans un médicament ou par une nouvelle voie d'administration, il y a lieu de fournir des détails complets de la fabrication, de la caractérisation et des contrôles avec des références croisées à des données de sécurité d'appui, non cliniques et cliniques, conformément au format pour les substances actives décrit plus haut.

Il convient de présenter un document contenant les informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques détaillées.

4.4.4.4 Contrôle du produit fini

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

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur en substance active ne peuvent pas dépasser $\pm 5\%$ dans le produit fini, au moment de la fabrication.

Une information détaillée sur les spécifications, (dissémination et durée de conservation) la justification de leur choix, les méthodes analytiques et leur validation sont à fournir.

Normes ou substances de références

Les préparations et les normes de référence utilisées pour l'essai du médicament fini sont à identifier et à décrire en détail, si elles n'ont pas été déjà indiquées dans la section concernant la substance active.

Stabilité du produit fini

a) Les types d'études réalisées, les protocoles utilisés, et les résultats des études sont à résumer ;

b) Les résultats détaillés des études de stabilité, y compris l'information sur les procédures analytiques utilisées pour dégager les données et la validation de ces procédures, sont à présenter suivant un format approprié ; pour les vaccins, l'information sur la stabilité cumulative est à fournir selon les circonstances ;

c) Le protocole de stabilité post autorisation et l'engagement de stabilité sont à fournir.

Bibliographie

- Directive n°2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
- Directive n°2004/24/CE 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.
- Bonnes Pratiques de Fabrication, ligne directrice n°9, bulletin officiel n°98/5 bis.
- Note for guidance on specifications : tests procedures and acceptance criteria for herbal drugs, herbal drugs preparations and herbal medicinal products (EMA/CVMP/815/00).
- Note for guidance on quality of herbal medicinal products(EMA/CVMP/814/00).
- Monographies générales de la Pharmacopée européenne (Drogues végétales, préparations à base de drogues végétales).

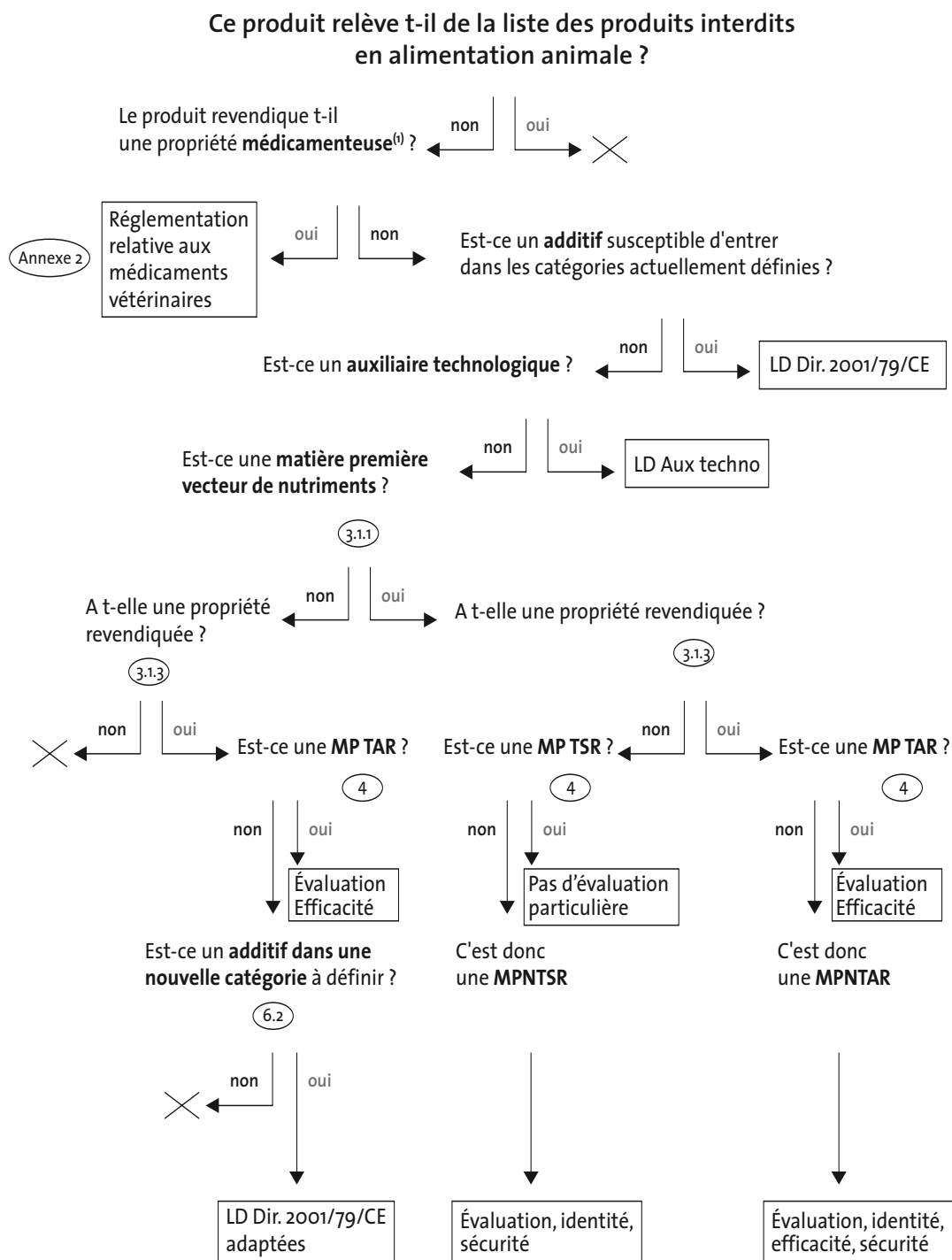
Annexe 3

Médicaments pour usage vétérinaire à base de plantes disposant d'une autorisation de mise sur le marché

Nom du médicament	Forme pharmaceutique	Principe actif	Espèces cibles	Indications d'utilisation
Chophytol comprimés	Comprime	Extrait de feuilles d'artichaut	Chat, chien	troubles hépato-rénaux
Chophytol injectable	Solution injectable	Extrait de feuilles d'artichaut	Bovin, ovin, équin, chat, chien	troubles hépato-rénaux
Phytophale chats chiens nains	Comprimé	<i>Lespedeza capitata</i> extrait sec, artichaut extrait, orthosiphon extrait sec	Chien, chat	diurétique
Phytophale chiens	Comprimé	<i>Lespedeza capitata</i> extrait sec, artichaut extrait, orthosiphon extrait sec	Chien	diurétique
Phytorenal	Solution buvable	<i>Lespedeza capitata</i> teinture, artichaut extrait, orthosiphon extrait fluide	Chien, chat	diurétique
Lespedesia comprimés	Comprimé	Poudre de <i>Lespedeza capitata</i>	Chien, chat	diurétique hypo-azotémiant
Lespedesia ga injectable	Solution injectable	Teinture de <i>Lespedeza capitata</i>	Bovin, ovin, caprin, équin, porc	diurétique hypo-azotémiant
Lespedesia pa buvable	Solution buvable	<i>Lespedeza capitata</i> teinture	Chien, chat	diurétique hypo-azotémiant
Lespedesia pa injectable	Solution injectable	<i>Lespedeza capitata</i> teinture	Chien, chat	diurétique hypo-azotémiant
Ureinal c	Comprimé	<i>Lespedeza capitata</i> extrait sec	Chat, chien	diurétique hypo-azotémiant
Epicalm	Comprimé	<i>Securidaca longepedunculata</i>	Chat, chien	traitement symptomatique des dermatoses cutanées
Laxakan	Comprimé	Sene poudre, résine de scammonée poudre, aloès poudre, bourdaine poudre, réglisse poudre	Chat, chien	constipations rebelles de toutes origines, fermentations putrides, atonie intestinale
Rheolax	Comprimé	Aloès poudre, rhubarbe poudre, cascara poudre	Chien	laxatif
Rheolax felin	Comprimé	Bourdaine poudre, cascara poudre, rhubarbe poudre, aloès poudre	Chat	constipation

Annexe 4

Arbre de décision concernant l'évaluation des additifs et autres produits et substances utilisés en alimentation animale



(1) Les coccidiostatiques et les histomonostatiques relèvent actuellement de la classe des additifs et non pas des médicaments.

Références bibliographiques

- Allen P.C., Lyndo J., Danforth H.D., 1997.** Effects of components of *Artemisia annua* on coccidia infestions in chickens. Poultry Science 76: 1156-1163.
- Amrik B., Bilkei G., 2004.** Influence of farm application of oregano on performances of sows. Can. Vet. J., 45: 674-677.
- Ando S., Nishida T., Ishida M., Kochi Y., Kami A., Se S., 2001.** Transmission of herb essential oil to milk and change in milk flavor by feeding dried herbs to lactating Holstein cows. J. Jap. Soc. Food Sci. Technol. 48, 142-145.
- Anjaneyulu G., Mishra K.D., 1998.** Acute toxicity of neem oil to a freshwater teleost, *Puntius ticto*. J. Env and Poll., 5 (4): 281-284.
- Athanasiadou S, Tzamaloukas O, Kyriazakis I, Jackson F, Coop RL., 2005.** Testing for direct anthelmintic effects of bioactive forages against *Trichostrongylus colubriformis* in grazing sheep. Vet Parasitol. 127(3-4):233-43.
- Athanasiadou S. et Kyriazakis I., 2004.** Plant secondary metabolites: antiparasitic effects and their role in ruminant production systems. Proceedings of the Nutrition Society, 63, 631-639.
- Augustine P.C., Mc Naughton J.L., Virtanen E., Rosi L., 1997.** "Effect of betaine on the growth performance of chicks inoculated with mixed cultures of avian *Eimeria* species and on invasion and development of *Eimeria tenella* and *Eimeria acervulina* *in vitro* and *in vivo*", Poultry Sci., 76 : 802-809.
- Barry T.N., 1989.** Condensed tannins: their role in ruminant protein and carbohydrate digestion and possible effects upon the rumen ecosystem. In The Roles of Protozoa and Fungi in Ruminant Digestion, J.V. Nolan, R.A. Leng, D.I. Demeyer (eds), Armidale NSW 2351, Australia, Penambul Books, pp. 153-169.
- Barry T.N., Allsop T.F., Redekopp C., 1986.** The role of condensed tannins in the nutritional value of *Lotus pedunculatus* for sheep. 5- Effects on the endocrine system and on adipose tissue metabolism. Br. J. Nutr. 56, 607-614.
- Barsanti J.A., Finco D.R., Mahaffey M.M., Fayrer-Hosken R.A., Crowell W.A., Thompson F.N. Jr, Shotts E.B., 2000.** Effects of an extract of *Serenoa repens* on dogs with hyperplasia of the prostate gland. A. M. J. Vet. Res., 61(8), 880-885.
- Bauer F., Siller D., Kleinesse S., Luf W., 2001.** The influence of feeding sage and origano on the oxidative stability of raw belly bacon. In: Biologically-active phytochemicals in food: analysis, metabolism, bioavailability and function. Proc. of the Eurofoodchem. XI Meeting, Norwich, UK, September 26-28, 386-388.
- Begovic S., Duzic E., Sacirbegovic A., Tafro A., 1978.** Examination of variations of tannase activity in ruminal content and mucosa of goats on oak leaf diet and during intraruminal administration of 3 to 10% tannic acid. Veterinaria (Sarajevo) 27, 445-457.
- Boonyaratpalin M., Unprasert, N., 1989.** Effects of pigments from different sources on colour changes and growth of red *Oreochromis niloticus*. Aquaculture, 79 (1-4): 375-380.
- Boxaspen K., Holm J. C., 1992.** New biocides used against sea lice compared to organo-phosphorous compounds. In Depauw, N.;Joyce, J. (eds.), Aquaculture Europe 91, Dublin (Eire), 10-12 June 1991. Spec. Publ. Eur. Aquacult. Soc., 16, 393-402.
- Buffington CA., Blaisdell JL., Komatsu Y. et Kawase K., 1994.** Effects of choreito consumption on struvite crystal growth in urine of cats. Am. J. Vet. Res., 55(7), 972-975.
- Buffington CA., Blaisdell JL., Kawase K. et Komatsu Y., 1997a.** Effects of choreito consumption on urine variables of healthy cats fed a magnesium-supplemented commercial diet. Am. J. Vet. Res., 58(2), 146-149.
- Buffington CA., Blaisdell JL., Komatsu Y. et Kawase K., 1997b.** Effects of choreito and takushya consumption on *in vitro* and *in vivo* struvite solubility in cat urine. Am. J. Vet. Res., 58(2), 150-152.
- Buffington CA., 2002.** Complementary and alternative veterinary medicine and urologic conditions. Clin. Tech. Small Anim. Pract., 17(1), 34-36.

- Campbell R.E., Lilley J.H., Panyawachira V., Kanchanakhan S., 2001.** *In vitro* screening of novel treatments for *Aphanomyces invadans*. *Aquaculture Research*, 32 (3): 223-233.
- Cardozo P.W., Calsamiglia S., Ferret A., Kamel C., 2005.** Screening for the effects of natural plant extracts at different pH on *in vitro* rumen microbial fermentation of a high-concentrate diet for beef cattle. *J. Anim. Sci.*, 83,(11), 2572-2579.
- Carter J.V., Ponce Palafox J.T., Pedroza Islas R., 1994.** Bioassay of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) pigmentation using ancho chili (*Capsicum annuum*) extracts. *Arch Latinoam Nutr.* 44(4): 252-255.
- Cermak R., Landgraf S., Wolfram S., 2004.** Quercetin glucosides inhibit glucose uptake into brush-border membrane vesicles of porcine jejunum. *Br. J. Nutr.*, 91: 849-855.
- Chakraborty C., Chattopadhyay A.K., 1998.** Turmeric (*Curcuma longa*) and neem leaf (*Azadirachta indica*) extract in the management of bacterial infection in African catfish, *Clarias gariepinus* (Burchell). *Fish. Chimes.*, 18 (8): 17-18.
- Cheeke P.R., 1996.** Biological effects of feed and forage saponins and their impacts on animal production. In *Saponins used in Food and Agriculture*, W. Walker and Y. Yamasaki (Eds), New York, USA, Plenum Press, pp 377-385.
- Chew B.P., Wong T.S. & al., 1998.** The role of dietary lutein in the dog and cat. In : *Recent advances in canine and feline nutrition*. Vol II. *Iams Nutrition Symposium Proceedings* (Reinhard G.A. & Carey D.P. Eds), 547-554.
- Chew B. P., Park J. S., Weng B. C., Wong T. S., Hayek M. G., Reinhart G. A., 2000a.** Dietary , β -carotene is taken up by blood plasma and leukocytes in dogs. *J. Nut.*, 130, 1788-1791.
- Chew B.P., Park J.S., Weng B.C., Wong T.S., Hayek M.G., Reinhart G.A., 2000b.** Dietary , β -carotene absorption by blood plasma and leukocytes in domestic cats. *J. Nut.*, 130, 2322-2325.
- Chew B. P., Park J. S., Wong T. S., Kim H. W., Weng B. C., Byrne K. M., Hayek M. G., Reinhart G. A., 2000c.** Dietary , β -carotene stimulates cell-mediated and humoral immune response in dogs. *J. Nut.*, 2000c, 130, 1910-1913.
- Chew B.P. et Park J.S., 2004.** Carotenoid action on the immune response. *J. Nut.*, 134, 2575-2615.
- Chrubasik S., Conradt C. et Black A. 2003.** The quality of clinical trials with *Harpagophytum procumbens*. *Phytomedicine*, 10(6-7), 613-623.
- Chrubasik S., Conradt C. et Roufogalis B.D., 2004.** Effectiveness of *Harpagophytum* extracts and clinical efficacy. *Phytother. Res.*, 18(2), 187-189.
- Chubb, L.G., 1982.** Anti-nutritive factors in animal feedstuffs . *Recent Adv. Ani. Nut.*, 21-37.
- Cline J.L., Fisher B.A., Trottier N.L., Walker R.D., Easter R.A., 1996.** Effect of feeding Micro-Aid on stillbirths, pre-weaning mortality, blood oxygen values of piglets and blood urea nitrogen in sows. *J. Anim. Sci.*, 74 (Suppl. 1): 189 (Abstr.).
- Colina J.J., Lewis A.J., Miller P.S., Fisher R.L., 2001.** Dietary manipulation to reduce aerial ammonia concentrations in nursery pig facilities. *J. Anim. Sci.*, 79: 3096-3103.
- Colorni A., Avtalion R.K.W., Berger E., Colorni B., Timan B., 1998.** Histopathology of sea bass (*Dicentrarchus labrax*) experimentally infected with *Mycobacterium marinum* and treated with streptomycin and garlic (*Allium sativum*) extract. *Aquaculture*, 160: 1-17.
- Cromwell G.L., Stahly T.S., Monegue H.J., 1985.** Efficacy of sarsaponin for weanling and growing-finishing swine housed at two animal densities. *J. Anim. Sci.*, 61 (Suppl. 1): 111 (Abstr.).
- Das B.K., Mukherjee S.C., Sahu B.B., Murjani G., 1999.** Neem (*Azadirachta indica*) extract as an antibacterial agent against fish pathogenic bacteria. *Indian J Exp Biol.* 37(11): 1097-1100.
- Das B.K., Mukherjee S.C., Murjani G., 2002.** Acute toxicity of neem *Azadirachta indica* in Indian major carps. *Journal of Aquaculture in the Tropics*, 17 (1): 23-33.
- Desp eramont B., 1991.** Essai de traitement des dermatoses prurigeuses du chien par une préparation compos e d'extraits végétaux et d'oligo- l ments. Thèse de doctorat vétérinaire, Lyon, 165p.
- Ekanem A.P., Obiekezie A., Kloas W., Knopf K., 2004.** Effects of crude extracts of *Mucuna pruriens* (*Fabaceae*) and *Carica papaya* (*Caricaceae*) against the protozoan fish parasite *Ichthyophthirius multifiliis*. *Parasitol Res.* 92(5): 361-366.
- Ender K., Kuhn G., Nurnberg K., 1994.** Study of the use of yucca extract (De-Odorase) in the fattening of boars. In Lyons T.P. and Jacques K.A. (Ed.), *Biotechnology in the feed industry*, *Proceedings of Alltech's Tenth Annual symposium*, 175-180.

- Estell R.E., Frederickson E.L., Tellez M.R., Havstad K.M., Shupe W.L., Anderson D.M., Remmenga M.D., 1998.** Effects of volatile compounds on consumption of alfalfa pellets by sheep. *J. Anim. Sci.* 76, 228-233.
- Flaoyen A., Wilkins A.L., 1997.** Metabolism of saponins from *Nartheicum ossifragum*, a plant implicated in the aetiology of alved, a hepatogenous photosensitization of sheep. *Vet. Res. Communic.* 21, 335-345.
- Francis G., Levavi-Sivan B., Avitan A., Becker K., 2002.** Effects of long term feeding of *Quillaja saponins* on sex ratio, muscle and serum cholesterol and LH levels in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus* (L)). *Comp Biochem Physiol C* 133(4): 593-603.
- Freeland W.J., Calcott P.H., Anderson L.R., 1985.** Tannins and saponins: interaction in herbivore diets. *Biochemical Systematic Ecology* 13, 189-193.
- Gee J.M., Price K.R., Ridout C.L., Wortley G.M., Hurrell R.F., Johnson I.T., 1993.** Saponins of Quinoa (*Chenopodium quinoa*): effects of processing on their abundance in quinoa products and their biological effects or intestinal mucosal tissue. *J. Sci. Food Agric.* 63, 201-209.
- Gibellin D., 2003.** La phytothérapie en médecine vétérinaire : état des lieux et perspectives. Thèse de doctorat vétérinaire, Alfort, , 201p.
- Giffard CJ, Collins SB, Stoodley NC, Butterwick RF, Batt RM., 2001.** Administration of charcoal, *Yucca schidigera*, and zinc acetate to reduce malodorous flatulence in dogs. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 218(6), 892-896.
- Graydon R.J., Hamid H., Zahari P., 1991.** Photosensibilisation and crystal-associated cholangiohepatopathy in sheep grazing *Brachiaria decumbens*. *Australian Vet. J.* 68, 234-236.
- Greathead H., 2003.** Plants and plant extracts for improving animal productivity. *Proc. Nutr. Soc.*, 62(2), 279-290.
- Greiner L.L., Stahly T.S., Stabel T.J., 2001a.** The effect of dietary soy genistein on pig growth and viral replication during a viral challenge. *J. Anim. Sci.*, 79: 1272-1279.
- Greiner L.L., Stahly T.S., Stabel T.J., 2001b.** The effect of dietary soy daidzein on pig growth and viral replication during a viral challenge. *J. Anim. Sci.*, 79: 3113-3119.
- Guillaume, J., Kaushik, S., Bergot, P., Métailler, R., 1999.** Nutrition et alimentation des poissons et crustacés. INRA Édition, Paris, France, 485 p.
- Günther K.D., Bossow H., 1998.** The effect of etheric oil from *Origanum vulgare* (Ropadiar®) in the feed ration of weaned pigs on their daily feed intake, daily gains and food utilization. Proc. 15th IPVS Congress, Birmingham, England, July 5-9, 223.
- Hayat B., Jabeen F., Hayat C.S., Akhtar M., 1996.** "Comparative prophylactic effects of salinomycin and some indigenous preparations against coccidiosis in broiler chicks". *Pakistan Vet. J.*, 16 (4) : 164-167.
- Hayek M.G., 1998.** Interaction between nutrition and immune response : implications for canine and feline health. In: Recent advances in canine and feline nutrition. Vol II. Iams Nutrition Symposium Proceedings (Reinhard GA. & Carey DP. Eds), 499-512.
- Herpin P., Demaegdts G., 2000.** Yucca gives smaller piglets a better start. *Pig Progress*, 16: 28-29.
- Hristov AN, McAllister TA, Van Herk FH, Cheng KJ, Newbold CJ, Cheeke PR. 1999.** Effect of *Yucca schidigera* on ruminal fermentation and nutrient digestion in heifers. *J Anim Sci.* 77(9):2554-63.
- Iason G.R., Murray A.H., 1996.** The energy cost of ingestion of naturally occurring nontannin plant phenolics by sheep. *Physiological Zool.* 69, 532-546.
- Jean-Blain C., Lorgue G., Delatour P., Keck G., 1976.** Intoxication des bovins par les glands. *Ann. Med., Nancy*, 375-377.
- Jean-Blain C., 1998.** Aspects nutritionnels et toxicologiques des tannins. *Rev. Med. Vet.* 149, 911-920.
- Jenkins K.J., Atwal A.S., 1994.** Effects of dietary saponins on fecal bile acids and neutral sterols, and availability of vitamins A and E in the Chick. *J. Nutr. Biochem.* 5, 134-137.
- Jin XL, Shibata C, Naito H, Ueno T, Funayama Y, Fukushima K, Matsuno S, Sasaki I., 2001.** Intraduodenal and intrajejunal administration of the herbal medicine, dai-kenchu-tou, stimulates small intestinal motility via cholinergic receptors in conscious dogs. *Dig. Dis. Sci.*, 46(6), 1171-1176.
- Johnson I.T., Gee J.M., Price K., Curl C., Fenwyck G.R., 1986.** Influence of saponins on gut permeability and active nutrient transport *in vitro*. *J. Nutr.* 116, 2270-2277.
- Jouany J-P., 1996.** Effect of rumen protozoa on nitrogen utilization by ruminants. *J. Nutr.* 126, 1335S-1346S.

- Julier B., Guines F., Emile J-C., Huyghe C., 2003.** Variation in protein degradability in dried forage legumes. *Anim. Res.*, 52, 401-412.
- Kato S., Bowman D.D., Brown D.L., 2000.** Efficacy of *Chenopodium ambrosioides* as an antihelmintic for treatment of gastrointestinal nematodes in lambs. *J. Herbs, Spices Medicin. Plants* 7, 11-25.
- Kellerman T.S., Erasmus G.L., Coetzer J.A.W., Brown J.A.W., Maartens B.P., 1991.** Photosensitivity in South Africa. VI- The experimental induction of geeldikkop [photosensitive dermatitis] in sheep with crude steroid saponins from *Tribulus terrestris*. *Onserstepoort J. Vet. Res.* 58, 47-53.
- Killeen G.F., Connolly C.R., Walsh G.A., Duffy C.F., Headon D.R., Power R.F., 1998.** The effects of dietary supplementation with *Yucca schidigera* extract or fractions thereof on nitrogen metabolism and gastrointestinal fermentation processes in the rat. *J. Sci. Food Agric.* 76: 91-99.
- Kis R.K., Bilkei G., 2003.** Effect of phytogetic feed additive on weaning-to-estrus interval and farrowing rate in sows. *J. Swine Health Prod.*, 11: 296-299.
- Kliem K.E., Morgan R., Mould F.L., 2005.** The effect of *Lactuca sativa* and *Urtica dioica* on in vitro acidosis. *Proceedings of the British Society of Animal Science*, 188, p226.
- Korytko PJ, Rodvold KA, Crowell JA, Stacewicz-Sapuntzakis M, Diwadkar-Navsariwala V, Bowen PE, Schalch W, Levine BS., 2003.** Pharmacokinetics and tissue distribution of orally administered lycopene in male dogs. *J. Nut.*, 133, 2788-2792.
- Kyriakis S.C, Sarris K., Lekkas S., Tsinas A.C., Giannakopoulos C., Alexopoulos C., Saoulidis K., 1998.** Proc. 15th IPVS Congress, Birmingham, England, 5-9 July, 218.
- Lee K-J, Dabrowski K, Rinchar J, Gomez C, Guz L, Vilchez C, 2004.** Supplementation of maca (*Lepidium meyenii*) tuber meal in diets improves growth rate and survival of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum) alevins and juveniles. *Aquac. Res.*, 35: 215-223.
- Liener, I.E., 1980.** Toxic constituents of plant foodstuffs. Academic Press, New York, USA, 502 p.
- Losa R., Frehner M., Newbold C.J., Wallace R.J., 2002.** Modulation of rumen nitrogen metabolism with essential oil compounds. In *Proceedings of the 4th Korea-Japan Joint Symposium on Rumen Metabolism and Physiology*, May 21-24, Jeju, Korea, p118 (abstract).
- Lowe JA, Kershaw SJ, Taylor AJ, Linforth RS., 1997.** The effect of *Yucca schidigera* extract on canine and feline faecal volatiles occurring concurrently with faecal aroma amelioration. *Res. Vet. Sci.*, 63(1), 67-71.
- Lowe JA. et Kershaw SJ., 1997.** The ameliorating effect of *Yucca schidigera* extract on canine and feline faecal aroma. *Res. Vet. Sci.*, 63(1), 61-66.
- Macheboeuf D., Papon Y., Aturo-Schaan M., Mercier A., Mousset J-L., Jouany J-P., 2004.** A method to screen the dose-response effects of essential oils on the activity of rumen microbial population. *Reproduction Nutrition Development*, 44(Suppl.1), S39.
- Magyar J, Szentandassy N, Banyasz T, Fulop L, Varro A, Nanasi PP., 2004.** Effects of terpenoid phenol derivatives on calcium current in canine and human ventricular cardiomyocytes. *Eur. J. Pharmacol.*, 487, 29-36.
- Makkar H.P.S., Becker K., Abel H., Szegletti C., 1995.** Degradation of condensed tannins by rumen microbes exposed to quebracho tannins (QT) in rumen simulation technique (RUSITEC) and effects of QT on fermentation processes in the Rusitec. *J. Sci. Food Agric.* 69, 495-500.
- Makkar H.P.S., Becker K., 1996.** Effect of *quillaya* saponins on *in vitro* rumen fermentation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 405, 387-394.
- Makkar H.P.S., Becker K., 1997.** Degradation of *quillaya* saponins by mixed culture of rumen microbes. *Lett. Appl. Microbiol.* 25, 243-245.
- Makkar H.P.S., Sen S., Blummel M., Becker K., 1998.** Effects of fractions containing saponins from *Yucca schidigera*, *Quillaya saponaria*, and *Acacia auriculiformis* on rumen fermentation. *J. Agric. Food Chem.* 46, 4324-4328.
- Mangan J.L., 1982.** The nitrogenous constituents of fresh forage. In *Forage Protein in Ruminant Animal Production*, British Society of Animal Production Occasional Publications, D.J. Thompson, D.E. Beever, R.G. Gunn (eds), Thames Ditton, vol 6, pp.25-40.
- Martin A.K., Milne J.A., Moberly P., 1983.** The origin of urinary aromatic compounds by ruminants. *Br. J. Nutr.* 49, 87-99.

- Martins M.L., Moraes F.R., Miyazaki D.M., Brum C.D., Onaka E.M., Fenerick J. Jr., Bozzo F.R., 2002.** Alternative treatment for *Anacanthorus penilabiatus* (*Monogenea: Dactylogyridae*) infection in cultivated pacu, *Piaractus mesopotamicus* (*Osteichthyes: Characidae*) in Brazil and its haematological effects. *Parasite* 9(2): 175-180.
- Mathison G.W., Okine E.K., McAllister T.A., Dong Y., Galbraith J., Dmytruk O., 1998.** Reducing methane emissions from ruminant animals. *J. Appl. Anim. Res.* 14, 1-28.
- Mauch C., Bilkei G., 2004.** Strategic application of oregano feed supplements reduces sow mortality and improves reproductive performance. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 27: 61-63.
- McDonald I.W., Hall R.J., 1957.** The conversion of casein into microbial proteins in the rumen. *Biochem. J.* 67, 400-405.
- McIntosh F.M., Williams P., Losa R., Wallace R.J., Beever D.A., Newbold C.J., 2003.** Effects of essential oils on ruminal metabolism and their protein metabolism. *Appl. Environ. Microbiol.* 69, 5011-5014.
- Means C., 2002.** Selected herbal hazards. *Vet. Clin. Small Anim.*, 32, 367-382.
- Miles C.O., Wilkins A.L., Munday S.C., Holland P.T., Smith B.L., Lancaster M.J., Embling P.P., 1992.** Identification of the calcium salt of epismilagenin β D-glucuronide in the bile crystal of sheep affected by *panicum dichotomiflorum* and *Panicum schinzii* toxicosis. *J. Agric. Food Chem.* 40, 1606-1609.
- Miles CO, Wilkins AL, Erasmus GL, Kellerman TS., 1994.** Photosensitivity in South Africa. VIII. Ovine metabolism of *Tribulus terrestris* saponins during experimentally induced geeldikkop. *Onderstepoort J Vet Res.* 61(4):351-9.
- Molnar A., Lemberkovics E., Spiller S., 1997.** Detection of caraway and camomile components in goat milk. *Tejgazdasag* 57, 22-27.
- Montavon S., 1994.** Efficacité d'une préparation phytothérapeutique à base d'*Harpagophytum procumbens* dans les cas d'éparvin chez le cheval adulte. *Prat. Vet. Eq.*, 26(1), 49-53.
- Mueller-Harvey I., Mlambo V., Smith T., 2005.** Tannins in animal nutrition and health – implications for temperate and tropical feeds. *Proceedings of the British Society of Animal Science*, 188, p72.
- Munday R., Thompson A.M., Fowke E.A., 1993.** A slow release device for facial eczema control in sheep. *N. Z. Vet. J.* 41, 220-221.
- Murdiati T.B., Mc Sweeney C.S., Campbell R.S.F., Stolz D.R., 1992.** Metabolism in sheep of gallic acid, tannic acid and hydrolysable tannin from *Terminalia oblonga*. *Austr. J. Agric. Res.* 43, 1307-1319.
- Nagle TM, Torres SM, Horne KL, Grover R, Stevens MT., 2001.** A randomised, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy and safety of a Chinese herbal product (Po7P) for the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.*, 12, 265-274.
- Nagy J.G. et Tengerdy R.P., 1968.** Antibacterial action of essential oils of *Artemisia* as an ecological factor -II Antibacterial action of the volatile oils of *Artemisia tridentata* (Big Sagebrush) on bacteria from the rumen of mule deer. *Appl. Microbiol.*, 16, 441-444.
- Nakagawa H., 1997.** Effect of dietary algae on improvement of lipid metabolism in fish. *Biomed Pharmacother.* 51(8):345-348.
- Newbold C.J., McIntosh F.M., Williams P., Losa R., Wallace R.J., 2004.** Effects of a specific blend of essential oil compounds on rumen fermentation. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 114, 105-112.
- Nisbet D.J. et Martin S.A., 1990.** Effect of dicarboxylic acids and *Aspergillus oryzae* fermentation extract on lactate uptake by the ruminal bacterium *Selenomonas ruminantium*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 56, 3515-3518.
- Odenyo A.A., Osuji P.O., Adinew K., 1997.** Microbiological evaluation of *Acacia angustissima* as a protein supplement for sheep. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 65, 99-112.
- Oh H.K., Sakai T., Jones M.B., Longhurst W.M., 1967.** Effects of various essential oils isolated from douglas fir needles upon sheep, deer rumen microbial activity. *Appl. Microbiol.* 15, 777-784.
- Oh H.K., Jones M.B., Longhurst W.M., 1968.** Comparison of rumen microbial inhibition resulting from various essential oils isolated from relatively unpalatable plant species. *Appl. Microbiol.* 16, 39-44.
- Park JS., Chew BP. & al., 1999.** Dietary lutein uptake by blood and leukocytes in domestic cats. *FASEB J.*, 13, A552.
- Peddie S., Zou J., Secombes C.J., 2002.** Immunostimulation in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) following intraperitoneal administration of Ergosan. *Vet Immunol Immunopathol.* 86(1-2): 101-113.

- Poppenga R.H., 2002.** Herbal Medicine : Potential for Intoxication and Interaction with Conventional Drugs. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, 17(1), 6-18.
- Porszasz R., Porkolab A. & al. Capsaicin-induced nonneural vasoconstriction in canine mesenteric arteries. Eur. J. Pharmacol. 2002.** 441(3):173-175.
- Purchas R.W., Keogh R.G., 1984.** Fatness of lambs grazed on Grassland Maku lotus and Grassland Huia white clover. *Proc. N. Z. Soc. Anim. Prod.* 44, 219-221.
- Richardson, N.L., Higgs, D.A., Beames, R.M., McBride, J.R., 1985.** Influence of dietary calcium, phosphorous, zinc, and sodium phytate level on cataract incidence, growth, and histopathology in juvenile chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*). *J. Nut.*, 115, 553-567.
- Salawu M.B., Acamovic T., Stewart C.S., 1997.** Quebracho tannins with and without Browse Plus (a commercial preparation of polyethylene glycol) in sheep diets: effect on digestibility of nutrients *in vivo* and degradation of grass hay in sacco and *in vitro*. *Anim. Feed Sci. Technol.* 69, 67-78.
- Salawu M.B., Acamovic T., Stewart C.S., Hvelplund T., Weisbjerg M.R., 1999.** The use of tannins as silage additives: effects on silage composition and mobile bag disappearance of dry matter and protein. *Anim. Feed Sci. Technol.* 82, 243-259.
- Salawu M.B., Warren E.H., Adesogan A.T., 2000.** Fermentation characteristics, aerobic stability and ruminal degradation of ensiled pea/wheat bi-crop forages treated with two microbial inoculants, formic acid or quebracho tannins. *J. Sci. Food Agric.* 81, 1263-1268.
- Self HP, 1996.** A modern horse herbal. Kenilworth Press, Birmingham, UK.
- Shibata C, Sasaki I, Naito H, Ueno T, Matsuno S., 1999a.** The herbal medicine dai-kenchu-tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery*, 1999a, 126(5), 918-924.
- Shibata C, Sasaki I, Naito H, Ueno T, Matsuno S., 1999b.** Intragastric capsaicin stimulates motility of upper gut and proximal colon via distinct pathways in conscious dogs. *Dig. Dis. Sci.*, 44(6), 1083-1089.
- Shibata C, Naito H, Ueno T, Jin XL, Funayama Y, Fukushima K, Matsuno S, Sasaki I., 2002a.** Intraduodenal capsaicin inhibits gastric migrating motor complex via an extrinsic neural reflex in conscious dogs. *Neurogastroenterol. Motil.*, 14(5), 543-551.
- Shibata C, Jin XL, Naito H, Matsuno S, Sasaki I., 2002b.** Intra-ileal capsaicin inhibits gastrointestinal contractions via a neural reflex in conscious dogs. *Gastroenterology*, 123(6), 1904-1911.
- Sika J., Bilkei G., 2003.** Effect of garlic (*Allium sativum*), horseradish (*Aromatica rusticana*) and enrofloxacin in the prevention of periparturient disorders and pre- and post-weaning mortality in swine. *The Pig J.*, 51:83-91.
- Silanikove N., Gilboa N., Perevolotzky A., Nitsan Z., 1996.** Goats fed tannin-containing leaves do not exhibit toxic syndromes. *Small Rumin. Res.* 21, 195-201.
- Singleton V.L., Kratzer F.H., 1969.** Toxicity and related physiological activity of phenolic substances of plant origin. *J. Agric. Food Chem.* 17, 497-511.
- Smith B.L., Miles C.O., 1993.** A role for *Brachiaria decumbens* in hepatogenous photosensitization of ruminants. *Vet. Hum. Toxicol.* 35, 256-257.
- Sopojnikov D., Egozi N., 1999.** Report for the Tel Hai Technological College, department of Engineering Biotechnology.
- Sreter T., Szell Z. et Varga I., 1999.** "Attempted chemoprophylaxis of cryptosporidiosis in chickens, using diclazuril, toltrazuril, or garlic extract", *J. Parasitol.*, 85 (5) : 989-991
- Staub R., Gebert S., Wenk C., Wanner M., 2005.** Growth performance, energy, and nitrogen balance of weanling pigs fed a cereal-based diet supplemented with Chinese rhubarb. *Livest. Prod. Sci.*, 92 (In Press).
- Story J.A., LePage S.L., Petro M.S., 1984.** Interactions of alfalfa plant and sprout saponins with cholesterol *in vitro* and in cholesterol-fed rats. *Am. J. Clin. Nutr.* 39, 917-929.
- Tagari H., Henis Y., Tamir M., Volcani R., 1965.** Effect of carob pod extract on cellulolysis, proteolysis, deamination and protein biosynthesis in an artificial rumen. *Appl. Microbiol.* 13, 437-442.
- Tidwell J.H., Webster C.D., Clark J.A., Yancey D.H., 1994.** Effect of *Yucca shidigera* extract on water quality and fish growth in recirculating water aquaculture systems. *Progressive Fish-Culturist*, 54: 196-201.

- Tolan L., Ragoobirsingh D. et Morrison EY., 2001.** The effect of capsaicin on blood glucose, plasma insulin levels and insulin binding in dog models. *Phytother. Res.*, 15(5), 391-394.
- Toro R.M., Gessner A.A., Furtado N.A., Ceccarelli P.S., de Albuquerque S., Bastos J.K., 2003.** Activity of the *Pinus elliottii* resin compounds against *Lernaea cyprinacea* *in vitro*. *Vet Parasitol.* 118(1-2): 143-9.
- Tsinas A.C., Giannakopoulos C., Papasteriades A., Alexopoulos C., Mavromatis J., Kyriakis S.C., 1998.** Proc. 15th IPVS Congress, Birmingham, England, 5-9 July, 221.
- Turner J.L., Dritz S.S., Higgins J.J., Minton J.E., 2002b.** Effects of *Ascophyllum nondosum* extract on growth performance and immune function of young pigs challenged with *Salmonella typhimurium*. *J. Anim. Sci.*, 80:1947-1953.
- Turner J.L., Dritz S.S., Higgins J.J., Herkelman K.L., Minton J.E., 2002a.** Effects of a *Quillaja saponaria* extract on growth performance and immune function of weanling pigs challenged with *Salmonella typhimurium*. *J. Anim. Sci.*, 80: 1939-1946.
- Ukachukwu, S. N.; Obioha, F. C.; Amechi, N. Toxicity of raw *Mucuna cochinchinensis* extracts on broiler chicks. *Journal of Sustainable Agriculture and the Environment* vol. 1 (1): 123-126 1999.**
- Vernon-Carter E.J., Ponce-Palafox J.T., Pedroza-Islas R., 1996.** Pigmentation of Pacific white shrimp (*Penaeus vannamei*) using Aztec marigold (*Tagetes erecta*) extracts as the carotenoid source. *Arch Latinoam Nutr.* 46(3): 243-6.
- Waghorn G.C., John A., Jones W.T., Shelton I.D., 1987a.** Nutritive value of *Lotus corniculatus* L. containing low and medium concentrations of condensed tannins for sheep. *Proc. N. Z. Soc. Anim. Prod.* 47, 25-30.
- Waghorn G.C., Ulyatt M.J., John A., Fisher M.T., 1987b.** The effect of condensed tannins on the site of digestion of amino acids and other nutrients on sheep fed on *Lotus corniculatus* L. *Br. J. Nutr.* 57, 115-126.
- Waldenstedt L., 1998.** "Coccidial and clostridial infections in broiler chickens - influence of diet composition", *Acta Universitatis Agriculturae Sueciae - Agraria*, (88) : 85 p.
- Waldenstedt L., Elwinger K., Thebo P., Uggla A., 1999.** "Effect of betaine supplement on broiler performance during an experimental coccidial infection", *Poultry Science*, 78 : 182-189
- Wallace R.J., Arthaud L., Newbold C.J., 1994.** Influence of *Yucca shidigera* extract on ruminal ammonia concentrations and ruminal microorganisms. *Appl. Environ. Microbiol.* 60, 1762-1767.
- Wallace R.J., 2004.** Antimicrobial properties of plant secondary metabolites. *Proceedings of the Nutrition Society*, 63, 621-629.
- Walter B.M., Bilkei G., 2004.** Immunostimulatory effect of dietary oregano etheric oils on lymphocytes from growth-retarded, low-weight growing-finishing pigs and productivity. *Tijdschr. Diergeneesk.*, 129:178-181.
- Wang Y.-H., Chao P.-D.L., Hsiu S.-L., Wen K.-C., Hou Y.-C., 2004.** Lethal quercetin-digoxin interaction in pigs. *Life Sci.*, 74:1191-1197.
- Wina E., Muetzel S., Becker K., 2006.** The dynamics of major fibrolytic microbes and enzyme activity in the rumen in response to short- and long-term feeding of *Sapindus rarak* saponins. *J. Appl. Microbiol.*, 100, 114-122.
- Woodward S.L., Waghorn G.C., Ulyatt M.J., 2001.** Early indications that feeding Lotus will reduce methane emissions from ruminants. 61th Conference, Lincoln University, New Zealand, 25-27 June 2001, *Proc. N. Z. Soc. Anim. Prod.* 61, 23-26.
- Wulff-Tilford GL., 1999.** All you ever wanted to know about herbs for pets. Irvine (CA) Bow Tie Press.
- Yang C.-Y., Wang Y.-H., Hou Y.-C., Hsiu S.-L., Chao P.-D.L., 2003.** St. John's wort-cyclosporin interaction in rats and pigs. *Mid. Taiwan J. Med.*, 8:127-133.
- Yen J.T., Pond W.G., 1993.** Effects of Carbadox, copper, or *Yucca shidigera* extract on growth performance and visceral weight of young pigs. *J. Anim. Sci.*, 71:2140-2146.
- Youn H.N., Noh J.W., 2001.** "Screening of the anticoccidial effects of herb extracts against *Eimeria tenella*", *Vet. Parasitol.*, 96 (4) : 257-263.
- Zelter S.Z., LeRoy F., Tissier J.P., 1970.** Protection des protéines alimentaires contre la désamination bactérienne dans le rumen. *Ann Biol. Anim. Bioch. Biophys.* 10, 123-141.
- Zhu J., Filippich L.J., Ng J., 1995.** Rumen involvement in sheep tannic acid metabolism. *Vet. Hum. Toxicol.* 37, 436-440.

27-31, avenue du Général Leclerc
94701 MAISONS-ALFORT cedex
www.afssa.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE