



RAPPORT
de l'Académie nationale de Pharmacie

« *Les compléments alimentaires contenant
des plantes* »

Recommandations adoptées par le Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie le 13 décembre 2017

Rapport adopté par le Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie le 12 décembre 2018

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec ce rapport

SOMMAIRE

<u>RÉSUMÉ</u>	4
<u>ABRÉVIATIONS ET SIGLES</u>	5
<u>RECOMMANDATIONS DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE</u>	6
<u>INTRODUCTION</u>	8
1. <u>Situation juridique des compléments alimentaires</u>	8
2. <u>Intérêt des consommateurs pour les compléments alimentaires</u>	9
3. <u>Impact économique des compléments alimentaires</u>	10
4. <u>Risques liés à l'usage des compléments alimentaires et recueil des effets indésirables</u>	10
<u>CHAPITRE I - SÉCURITÉ SANITAIRE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES A BASE DE PLANTES : APPORTS JURIDIQUES</u>	12
1. <u>Historique</u>	12
2. <u>Données exigées par les textes officiels en vigueur et risques en matière de sécurité sanitaire</u>	12
2.1 <u>Principales exigences de sécurité sanitaire</u>	14
a) <u>Niveau d'exposition</u>	14
b) <u>Données toxicologiques</u>	14
c) <u>Éventuelles données toxicologiques additionnelles</u>	14
2.2 <u>Risques existant en matière de sécurité sanitaire</u>	15
3. <u>Analyse des plantes figurant sur la liste de l'arrêté du 24 juin 2014</u>	16
3.1 <u>Commentaires</u>	17
3.2 <u>Plantes médicinales dans les compléments alimentaires</u>	18
4. <u>Interactions</u>	19
5. <u>Populations particulières à risques</u>	21
6. <u>Frontière entre médicament par fonction et complément alimentaire</u>	21
6.1 <u>Approche pharmacologique</u>	21
6.2 <u>Aspects juridiques</u>	23
<u>CHAPITRE II - COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES CONTENANT DES PLANTES AYANT DES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : EXEMPLE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES CONTENANT DES PLANTES A HÉTÉROSIDES HYDROXYANTHRACÉNIQUES (CAHH)</u>	25
1. <u>Les CAHH sont des médicaments</u>	25
2. <u>Les CAHH ont des effets indésirables</u>	27
3. <u>CAHH et Mésusage</u>	27
4. <u>Allégation « amélioration du transit intestinal » et non prise en compte de l'évaluation de la sécurité</u>	28
5. <u>Contradictions entre la présence de certaines plantes sur la liste et les articles 1, 4 et 11 de l'arrêté du 24 juin 2014</u>	29

<u>Conclusion finale</u>	31
<u>ANNEXE 1 - ÉTUDE JURIDIQUE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES</u>	32
<u>1.1. Rappel historique</u>	32
<u>1.2. Définition des compléments alimentaires</u>	32
<u>1.3. Composition des compléments alimentaires</u>	33
<u>1.4. Étiquetage des compléments alimentaires</u>	34
<u>1.5. Sécurité et adultération des compléments alimentaires</u>	35
<u>1.6. Nouvel aliment : le classement « NOUVEL ALIMENT » une alternative pour assurer la sécurité sanitaire</u>	36
<u>1.7. Allégations des compléments alimentaires</u>	37
<u>ANNEXE 2 – LISTES DES PLANTES POUR LESQUELLES UN USAGE MÉDICAL EST BIEN ÉTABLI « WEU / EMA – 2 FÉVRIER 2016)</u>	40
<u>CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL</u>	42

RÉSUMÉ

L'arrêté du 24 juin 2014 du Ministère de l'Économie, du Redressement Productif et du Numérique établissant « la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi » [1] a étonné et interpellé l'Académie nationale de Pharmacie (AnP) car cette liste :

- comporte des plantes telles que les laxatifs hydroxyanthracéniques qui, d'une part n'ont jamais été utilisés en tant qu'aliment, et d'autre part comportent des risques pour la santé ;
- présente la contradiction, juridique et scientifique, de l'inscription de ces plantes dans l'annexe 1 de cet arrêté avec les articles 1, 4 et 11 de ce même arrêté ; les articles 1 et 4 prévoient, en effet, que les plantes de l'annexe 1 ne sont utilisées dans les compléments alimentaires qu'à des fins nutritionnelles ou physiologiques et l'article 11 indique que ne peuvent notamment pas entrer dans la fabrication des compléments alimentaires les préparations de plantes dans lesquelles « un usage bien établi » a été identifié par le Comité des Médicaments à base de plantes de l'Agence Européenne des Médicaments, ou celles qui exercent une activité pharmacologique ».

L'AnP a donc décidé la mise en place d'un groupe de travail chargé d'examiner la liste dans son environnement réglementaire et, dans un objectif de protection de la santé de la population, d'envisager si nécessaire une demande de la révision de cette liste.

Le présent rapport comporte ainsi, suite à une présentation générale de la situation, deux chapitres plus détaillés et focalisés respectivement sur :

- l'analyse de la sécurité sanitaire des compléments alimentaires au regard des données juridiques de la réglementation ;
- le cas particulier, pris à titre d'exemple, des plantes à hétérosides hydroxyanthracéniques.

Les aspects « *qualité* » des compléments alimentaires étant bien couverts dans la réglementation actuelle, même si les enquêtes de terrain montrent qu'ils ne sont pas totalement respectés pour les produits achetés sur internet (annexe 1.5), l'AnP s'est essentiellement intéressée aux aspects intrinsèques « *sécurité* » estimés insuffisants dans certains domaines.

Enfin, en annexe est présentée pour information une analyse détaillée de la réglementation relative aux compléments alimentaires.

Comme rappelé ci-dessus, la mission de l'AnP visant à la défense de la santé publique, ce rapport donne lieu à des recommandations destinées à améliorer la protection du consommateur français et européen **par une révision de l'arrêté et de la réglementation européenne.**

ABRÉVIATIONS ET SIGLES

AESA : Autorité européenne de sécurité des aliments

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments (remplacée par l'Anses en 2010)

AnP : Académie nationale de Pharmacie

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

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CA : Compléments alimentaires

CAHH : Compléments alimentaires à base de plantes contenant des hétérosides hydroxyanthracéniques

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

EEE : Espace économique européen

EFSA : European Food Safety Authority

EMA : Agence européenne des médicaments / European Medicines Agency (sigle antérieur : EMEA)

ESCOF : European Scientific Cooperative on Phytotherapy

FDA : Food and Drugs Administration (USA)

HH : Hétérosides Hydroxyanthracéniques

ILSI : International Life Science Institute

NDA : Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (EFSA)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SYNADIET : Syndicat national des compléments alimentaires

WEU : Well Established Use

RECOMMANDATIONS DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ENVIRONNEMENTALE

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmaciens de Paris

Personne morale de droit public placée sous la protection du Président de la République

RECOMMANDATIONS SUR L'ARRÊTÉ DU 24 JUIN 2018 RELATIF AUX COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES CONTENANT DES PLANTES

validées par le Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie (13 décembre 2017 et 12 décembre 2018)

Considérant

- qu'une plante doit posséder un effet nutritionnel et/ou un usage alimentaire traditionnel pour entrer dans la composition d'un complément alimentaire (Directive 2002/46/CE-JO CE 12 juillet 2002) ;
- que la liste des plantes annexée à l'arrêté du 24 juin 2014 contient des plantes ayant des effets pharmacologiques reconnus ;
- que la notion de « bénéfico-risk » n'est pas prise en compte dans le développement des compléments alimentaires ;

L'Académie nationale de Pharmacie recommande :

- une révision de la liste jointe à l'arrêté du 24 juin 2014 en éliminant les plantes n'ayant aucun effet nutritionnel ou alimentaire et/ou qui présentent un danger pour les utilisateurs, ce qui est le cas, par exemple, de celles contenant des dérivés hydroxyanthracéniques (aloe-émuline) ;
- la prise en compte du caractère de « nouvel aliment (novel food) » et l'application de la réglementation spécifique correspondant aux préparations d'usage non traditionnel ;
- la modification de la liste des plantes pouvant entrer dans la composition des compléments alimentaires, en retirant celles pour lesquelles il n'existe pas de données de sécurité suffisantes dans la littérature scientifique ;
- la prise en compte de l'ensemble des mises en garde formulées par les agences sanitaires (nationales, européennes et internationales telles que l'Agence Européenne, EMA, l'OMS et la FDA-USA) dans le libellé de la colonne « observations » de l'arrêté : contre-indications, interactions avec des médicaments ;
- le renforcement des moyens de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour le contrôle et l'enregistrement des compléments alimentaires ;
- le renforcement du dispositif de nutrivigilance ;

- la révision de la directive 2002/46/CE afin d'instaurer une distinction entre les compléments alimentaires (produits bien définis et caractérisés, destinés à être utilisés en cas de carence alimentaire ou de déficience) et ceux non destinés à compléter une alimentation normale et qui pourraient être définis comme des suppléments alimentaires ;
- la révision de la réglementation sur les allégations pour la sécurité d'emploi ;
- la mise en place, dans les facultés de pharmacie, d'un programme d'enseignement sur les compléments alimentaires associant toutes les disciplines concernées : nutrition, pharmacognosie,...

* * *

*

INTRODUCTION

1. SITUATION JURIDIQUE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

Les produits mis à disposition de nos concitoyens relèvent à la fois d'un cadre juridique européen et des règles d'application nationale qui sont énumérés dans les paragraphes ci-dessous.

- ❖ La directive européenne du 10 juin 2002 (2002/46/CE) [2], transposée dans le droit français par le décret 2006-352 du 20 mars 2006 [3], définit ainsi les compléments alimentaires :

« *denrées alimentaires* ;

- *dont le but est de compléter le régime alimentaire normal ;*
- *qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ;*
- *ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés ;*
- *commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ».*

La communication sur les allégations nutritionnelles et de santé est, quant à elle, soumise au règlement européen 1924/2006 [4]. (voir annexe 1.7).

- ❖ La Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), dont la mission en France est d'assurer la sécurité des consommateurs ainsi que leur protection économique (loyauté), explicite les caractéristiques des compléments alimentaires en trois points majeurs :

- leur objectif

Ces produits complètent le régime alimentaire : ils ne viennent donc pas se substituer aux aliments courants. Leurs apports nutritionnels s'ajoutent aux apports issus de l'alimentation courante, y compris ceux provenant des aliments enrichis.

- leur composition

Ces produits sont essentiellement constitués d'ingrédients ayant un effet nutritionnel ou physiologique (plantes, nutriments, autres substances...). À la différence des aliments classiques, les compléments alimentaires ne sont pas constitués d'une matrice alimentaire, c'est-à-dire d'une structure physique complexe associant notamment des macronutriments (glucides, lipides et protéines).

- leur présentation

Ces produits sont vendus sous la forme de doses, ce qui implique de définir une unité de prise. Cette unité de prise doit être mesurable et de faible quantité, comparativement aux quantités d'aliments consommées habituellement [5].

- ❖ Transcription nationale pour les compléments alimentaires à base de plantes

Les exigences de la directive européenne ont été transcrites dans le droit français, sous forme de l'arrêté du 24 juin 2014 (JORF, 17 juillet 2014) [1]. Il établit « *la liste des plantes (autres que les champignons) dont certaines parties peuvent être utilisées pour des préparations de plantes et les conditions applicables aux compléments alimentaires contenant ces préparations de plantes* ».

L'arrêté précise les définitions de « matière première végétale » et de « préparation de plante ».

Ainsi, par « matière première végétale » on entend « *la plante entière ou la partie de plante, incluant les cultures de cellules, n'ayant pas encore subi de traitement spécifique et destinée à entrer dans la fabrication d'une préparation de plante* ».

Par « préparations de plantes », on entend « *les préparations obtenues à partir des matières premières végétales, notamment en les réduisant en poudre ou en les traitant par un procédé d'extraction, de distillation, d'expression, de fractionnement, de purification, de concentration ou de fermentation* ».

L'arrêté énumère également les exigences auxquelles doivent satisfaire les responsables de la mise sur le marché de ces préparations de plantes et des compléments alimentaires en contenant.

En annexe de cet arrêté figure la liste de plantes dont l'emploi est autorisé, avec d'éventuelles restrictions.

- ❖ Une liste positive de substances à but nutritionnel ou physiologique a été également publiée par arrêté du 26 septembre 2016 (JORF, 7 octobre 2016) [6]. Elle comporte des molécules d'origine végétale.
- ❖ Cependant, ces listes relatives aux plantes et aux substances à but physiologique ne sont qu'indicatives de la réalité du marché car de nombreux ingrédients végétaux ou molécules d'origine végétale dûment enregistrés par la DGCCRF en tant qu'ingrédients de compléments alimentaires n'y figurent pas [7, 8, 9].
- ❖ Par ailleurs, la DGCCRF a mis à disposition du public et des opérateurs une liste prévisionnelle commune à la Belgique, la France et l'Italie (« Liste BelFrlt »), forte de 1000 espèces végétales, beaucoup plus étendue que la liste publiée dans l'arrêté de 2014, qui en comporte déjà 540 [10].

2. INTÉRÊT DES CONSOMMATEURS POUR LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

Les compléments alimentaires apparaissent comme séduisants pour les consommateurs. Le consommateur de compléments alimentaires est un sujet qui souhaite maintenir ou rétablir un état de santé normal, les déséquilibres qu'il souhaite corriger ou prévenir restant dans une norme physiologique normale, non pathologique.

Ainsi, d'après l'enquête INCA2 (Anses, 2006-2007), en France, un adulte sur cinq et un enfant sur dix consomment des compléments alimentaires. Parmi ces populations d'utilisateurs, 23 et 12 % respectivement en consomment toute l'année [11]. L'enquête Nutrinet santé réalisée sur une large cohorte d'adultes (INSERM, mise en place en 2009 [12]) rapporte qu'en 2012 la consommation de compléments alimentaires est au moins de trois fois par semaine chez 15 % des hommes, 28 % des femmes et que 60 % des utilisateurs ingèrent un complément alimentaire pendant plus d'une année [13].

- ❖ La banalisation de leur consommation est due à la disponibilité de ces produits en grande et moyenne surface ou dans le commerce de proximité et à leur statut alimentaire. Des exigences limitées en termes d'étiquetage et de mise en garde, comparativement aux médicaments, favorisent également leur consommation [14]. (À noter que, dans 55 % des cas, ils sont prescrits par un médecin [12]).
- ❖ Ils viennent parfois se substituer à des médicaments de médication familiale, notamment en automédication¹.
- ❖ Ils sont également consommés par des patients atteints de pathologies lourdes sous traitement médicamenteux, en raison même de leur affection, sans que le soignant en soit, généralement, prévenu [15]. C'est plus particulièrement le cas pour les compléments alimentaires à base de plantes, les français manifestant une grande confiance en la phytothérapie [16, 17].

¹ Bien que les compléments alimentaires soient des produits répondant au statut d'aliment, le terme d'automédication semble le seul adapté à cette démarche.

3. IMPACT ÉCONOMIQUE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

Le chiffre d'affaires généré par l'industrie des compléments alimentaires est éloquent, avec 1,8 milliards d'euros en France en 2017. La France est l'un des principaux pays consommateurs, avec l'Allemagne, l'Italie et le Royaume-Uni. Cela représente 60 % du marché de l'Union Européenne.

La pharmacie est le premier circuit de vente avec 51 % des achats exprimés en chiffre d'affaires TTC.

Environ 29 % de ces compléments alimentaires contiendraient des plantes. Ce dernier type de produits représente un chiffre d'affaires annuel de 6,5 milliards d'euros à l'échelle européenne [18].

4. RISQUES LIÉS À L'USAGE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES ET RECUEIL DES EFFETS INDÉSIRABLES

Malgré leur statut d'aliment, contrairement à ce que beaucoup de personnes croient, et, comme le précise l'Anses, les compléments alimentaires ne sont pas des produits anodins [19].

Avec le développement de la consommation de ces produits, les données relatives aux accidents qu'ils peuvent engendrer, publiées dans la littérature scientifique, sont en nombre croissant.

Des dispositifs de recueil des effets indésirables ont été mis en place :

– En France

Un dispositif de Nutrivigilance chargé de recueillir et d'examiner les signalements relatifs aux compléments alimentaires a été mis en place en 2009 par l'Anses [20]. Un groupe de travail enregistre les effets indésirables qui lui sont signalés ; il a instauré une méthode d'imputabilité et développé une échelle de sévérité des effets indésirables.

Depuis la mise en place de son dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'au 31 décembre 2016, l'Anses a reçu 2 649 signalements d'effets indésirables liés à la consommation d'aliments, de boissons ou de compléments alimentaires. En 2016, 90,2 % des signalements jugés recevables concernaient des compléments alimentaires et dans 15 % des cas il s'agissait de compléments alimentaires « minceur ». De 2009 à 2013, entre 36,6 et 52,2 % des cas déclarés annuellement étaient considérés comme graves.

Si ce nombre de signalements apparaît relativement faible au regard du volume des ventes de ces produits, il est potentiellement lié à une sous-déclaration par les professionnels de santé (pharmaciens d'officine, médecins traitants : 7 % et 5 % des déclarations en 2016, respectivement) [21,22].

Les centres anti-poisons ne semblent pas contribuer de manière systématique au dispositif de nutrivigilance et ne communiquent que peu de données, pour lesquelles les statuts des produits ne sont pas forcément identifiés [23].

En outre, de nombreuses déclarations de nutrivigilance reçues par l'Anses sont non recevables (> 70 %) en raison d'informations manquantes, ne permettant pas ainsi de détermination d'imputabilité.

D'après l'Afssa, d'autres usages ont fait l'objet d'avis [24].

En 2013, 55,5 % des cas ayant pu faire l'objet d'une telle analyse ont été jugés d'imputabilité vraisemblable ou très vraisemblable. Ainsi, l'Anses a publié deux cas d'hépatite pour un complément alimentaire comprenant divers composés chimiques associés à des extraits de *Curcuma longa* et d'*Harpagophytum procumbens* (Saisine n°2014-SA-0192), jugés d'imputabilité très vraisemblable ou vraisemblable [25].

– En Europe

En Europe, l'étude PlantLibra, portant spécifiquement sur la consommation des compléments alimentaires à base de plantes (menée dans 6 pays : Allemagne, Espagne, Italie, Finlande, Royaume-Uni, Roumanie, en

2011-2012), relève un taux de déclaration d'effets indésirables de 3,5 % dans un panel de 2 359 consommateurs de ces produits.

L'étude d'imputabilité relative aux données toxicologiques et cliniques couramment admises indique que 64,4 % des effets indésirables observés sont, de manière possible ou probable, liés au(x) complément(s) alimentaire(s) incriminé(s) par les déclarants [26].

* * *

*

CHAPITRE I - SÉCURITÉ SANITAIRE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES À BASE DE PLANTES : APPORTS JURIDIQUES.

1. HISTORIQUE

Depuis les années 2000, les experts des agences se sont inquiétés de l'approche spécifique, à mettre en place pour garantir la sécurité des compléments alimentaires à base de plantes :

- En 2003, l'Afssa remettait un rapport intitulé : "*Démarche d'évaluation de la sécurité, de l'intérêt et de l'allégation des denrées alimentaires, contenant des plantes, destinées à la consommation humaine*" [27] ;
- dans un article publié en 2005 intitulé: « Les compléments alimentaires à base de plantes : un nécessaire besoin de sécurité », les auteurs se posaient ainsi la question : "*la sécurité du consommateur de compléments alimentaires à base de plantes est-elle assurée ?*" [28] ;
- en 2006, l'Afssa émettait un avis sur un projet d'arrêté concernant la constitution des dossiers relatifs aux substances et aux plantes pouvant être employées dans la fabrication des compléments alimentaires [29] ;
- en 2009, l'EFSA a publié un guide destiné à évaluer la sécurité des plantes et préparations à base de plantes destinées aux compléments alimentaires;
Outre un rappel des données scientifiques nécessaires à l'évaluation de la sécurité, il est proposé une approche scientifique à deux niveaux pour l'évaluation de la sécurité en fonction des connaissances disponibles sur une plante compte tenu de la ou des substance(s) qu'elle contient [30] ;
- en 2011, l'Anses a émis un avis relatif à "*un projet d'arrêté sur l'emploi de plantes autres que les champignons dans les compléments alimentaires*" [31] ;
- en 2003, sous l'égide d'un groupe d'experts rattaché à l'ILSI (International Life Sciences Institute), un guide d'évaluation de la sécurité des plantes et préparations à base de plantes destinées aux aliments ou compléments alimentaires a été publié [32] ;
- en 2014, l'EFSA a publié une "*Scientific Opinion on a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for the safety assessment of botanicals and botanical preparations*" qui complète le guideline de 2009 "*Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use in food supplements*" [33].

Toutefois, l'application de ces textes sur le plan de la sécurité sanitaire laisse à désirer comme le montre l'approbation par l'EFSA de l'allégation santé « amélioration du transit intestinal » pour l'ensemble des plantes à hétérosides hydroxyanthracéniques (voir chapitre II).

2. DONNÉES EXIGÉES PAR LES TEXTES OFFICIELS EN VIGUEUR ET RISQUES EN MATIÈRE DE SÉCURITÉ SANITAIRE

Certains des aspects spécifiques liés à la sécurité des compléments alimentaires sont pris en compte par les nombreuses et diverses réglementations qui leur sont applicables :

- Réglementation alimentaire générale (Règlement CE/178/2002) [34]
- Directive des compléments alimentaires (Dir. 2002/46/CE) [2]
- Hygiène alimentaire (Règlement CE/852/2004) [35]
- Résidus de pesticides (Règlement CE/396/2005) [36]
- Contaminants (Règlement CE/1881/2006) [37]

- Réglementation concernant les additifs (Dir. 89/107/CEE) [38]
- Étiquetage (Directive 2000/13/CE) [39]
- Enrichissement (Règlement CE/1925/2006) [40]
- Allégations de santé (Règlement CE/1924/2006) [4]
- Novel food (Règlement CE/258/97) [41]
- Décret du 20 mars 2006 ((2006-352) [3]
- Décret du 22 août 2008 (2008-841) [42]
- Arrêté du 24 juin 2014 [1].

La mise sur le marché d'un complément alimentaire obéit à un régime de déclaration auprès de la DGCCRF (une procédure de télé-déclaration est proposée). La procédure est différente selon la composition des compléments alimentaires. Ceux dont la composition comprend des substances conformes à la réglementation nationale (substances inscrites sur les listes établies par arrêtés) sont soumis à la procédure de l'article 15 du décret, le responsable de la première mise sur le marché d'un complément alimentaire étant simplement tenu de transmettre à la DGCCRF un modèle d'étiquetage de son produit.

Les compléments alimentaires contenant des substances qui ne figurent pas sur les listes arrêtées par les autorités nationales relèvent des procédures définies aux articles 16 et 17 du décret. Leur commercialisation sur le marché français implique une déclaration préalable à la DGCCRF qui doit conduire :

- soit à la reconnaissance de la conformité du produit à la réglementation d'un autre État membre de l'UE ou d'un État partie à l'accord sur l'EEE garantissant ainsi sa libre circulation au sein du marché intérieur ;
- soit à une demande à l'Anses d'évaluation sanitaire de la substance en cause.

Dans un délai maximal de deux mois après la réception du dossier complet de la déclaration, la DGCCRF fait savoir au déclarant si son produit peut être commercialisé et dans quelles conditions. L'absence de réponse dans ce délai après réception du dossier complet de la déclaration vaut autorisation de mise sur le marché. Le refus d'autorisation de commercialisation doit être motivé soit par l'absence des renseignements requis, soit par des éléments scientifiques, notamment ceux issus de l'Anses, démontrant que le produit présente un risque réel pour la santé, le refus opposé par la DGCCRF pouvant faire l'objet d'un recours devant le tribunal administratif.

Commentaire

Le délai de deux mois, s'il constitue un délai raisonnable pour les opérateurs économiques, apparaît difficilement compatible avec une évaluation valide du risque pour la santé publique.

En effet, l'évaluation du risque doit être établie, selon la jurisprudence de la Cour de justice, à partir des données scientifiques disponibles les plus fiables et des résultats les plus récents de la recherche internationale².

- Cette spécification rejoint la mention du décret du 20 mars 2006 qui précise que des ingrédients ne peuvent être employés dans la fabrication des compléments alimentaires « *que s'ils conduisent à la fabrication de produits sûrs, non préjudiciables à la santé des consommateurs, comme cela est établi par des données scientifiques généralement acceptées* ».
- Dans le cas des ingrédients végétaux et des molécules isolées à partir de ceux-ci, il est fréquent que le corpus de connaissances scientifiques soit particulièrement restreint, comme l'illustrent de nombreux exemples [43, 44].

² CJCE 2 déc. 2004, Commission c/ Pays-Bas, aff. C-41/02; CJCE 5 fév. 2004, Greenham, aff. C-95/01.

-Cela est d'autant plus vrai pour des formes d'emploi qui s'éloignent de la tradition, ou pour de nouvelles associations de plantes à activité biologique. Les avis de l'Anses sont soumis à la DGCCRF pour la décision finale.

2.1 Principales exigences de sécurité sanitaire

Dans son annexe III, l'arrêté du 24 juin 2014 [1] énonce les « *Informations à communiquer par les opérateurs du secteur alimentaire en ce qui concerne **la sécurité** des préparations de plantes* ».

Cette annexe prévoit que les opérateurs du secteur des compléments alimentaires doivent « *évaluer le niveau d'exposition des consommateurs* », en regard des données toxicologiques existantes, avec une « *analyse des risques démontrant l'innocuité dans les conditions proposées* », et éventuellement fournir des « *données toxicologiques additionnelles si des risques spécifiques ont été identifiés* ».

Ainsi doivent être documentés ou fournis :

a) Niveau d'exposition

- Consommation prévisionnelle de la plante et de la préparation de plante, incluant la quantité (exposition maximale et moyenne), fréquence et durée ;
- Consommation potentielle de la plante et de la préparation de plante par le biais d'autres sources alimentaires;
- Modalités d'utilisation de la préparation de plante ;
- Données connues de consommation de la plante et de la préparation de plante.

b) Données toxicologiques

- Constituants responsables d'effets indésirables (identification, dosage) ;
- Données de toxicologie provenant de la bibliographie pour la préparation de plante et des préparations similaires (limites de sécurité ou doses tolérables en substances actives ou en traceurs, limites en métabolites secondaires potentiellement toxiques) ;
- Évolutions dans le procédé de fabrication, notamment par rapport à l'usage traditionnel et conséquences présumées et/ou objectives sur la composition ;
- Analyse des risques démontrant l'innocuité dans les conditions proposées (cible, portion journalière recommandée ...) ;
- Informations recueillies dans le cadre de la surveillance de la survenue d'incidents au niveau mondial. Ces informations concernent également une actualisation des données bibliographiques sur de nouveaux composants identifiés dans la plante et dans les espèces voisines ainsi que sur leurs effets toxiques ;
- Contre-indications éventuelles, notamment pour certaines populations (femmes enceintes, femmes allaitantes, enfants...) ;
- Interactions moléculaires connues et supposées.

c) Données toxicologiques additionnelles **si des risques spécifiques ont été identifiés** :

Si les données de chimiotaxonomie ou d'analyse chimique mettent en évidence l'existence d'un risque spécifique lié notamment à la présence de substances chimiques identifiées, la réalisation d'études toxicologiques s'avère nécessaire selon les cas : toxicocinétique, génotoxicité, toxicité subchronique, autres études en fonction des informations disponibles (reproduction, développement, système nerveux, immunologie, carcinogénicité...) ».

2.2 Risques existant en matière de sécurité sanitaire

Des auteurs suggèrent une approche pragmatique pour l'évaluation de la qualité et de la sécurité des compléments alimentaires en tenant compte de l'historique de l'utilisation [45, 46, 47].

À travers différents exemples, ils soulignent toutefois le fait que des ingrédients issus de plantes, y compris celles ayant un historique d'utilisation comme aliment ou en médecine traditionnelle, **peuvent présenter un risque potentiel** pour le consommateur. Ils rappellent les principales causes à l'origine de ces effets délétères :

- la complexité : au moins 50 000 composés ont été isolés à partir de plantes et le nombre de métabolites est supérieur à 200 000 [48]
 - les différences de composition liées aux variations naturelles selon le lieu de production, les conditions de culture, climatiques, de conservation, les modes de préparation...
 - la présence de constituants potentiellement toxiques
 - la présence de contaminants (microbiens, métaux lourds, mycotoxines, pesticides...)
 - l'existence de falsifications ou d'erreur d'identification
 - les interactions potentielles entre constituants ou vis-à-vis de traitements médicamenteux.
- ❖ Aussi l'Anses a mis en place en 2016 un groupe de travail dont le rôle est d'évaluer les risques liés aux plantes figurant dans des compléments alimentaires [49]. Les accidents les plus sévères sont associés au mésusage (consommation de plusieurs produits, dépassement des doses recommandées), mais ils peuvent également être liés à des problèmes de qualité, aux propriétés pharmacologiques de certains ingrédients aux doses recommandées, ou encore à la consommation concomitante de médicaments ou de substances vénéneuses.

Dans ce cadre, le mésusage des compléments alimentaires à base de plantes est d'autant plus fréquent qu'ils sont considérés comme des produits « naturels », passant aux yeux des utilisateurs, mais également de certains dispensateurs, pour moins dangereux que des médicaments. Une enquête de petite ampleur menée auprès de boutiques « bien-être » et de magasins alimentaires « bio » à Paris intra-muros indiquait que la vente de produits à base de plantes, sur sollicitation des clients, en l'absence d'interrogatoire, menait dans un quart des cas à une interaction médicamenteuse probable, montrant ainsi l'importance du conseil et la compétence du personnel pour la vente de compléments alimentaires [50].

Il est intéressant de noter que lors de sa séance du 25 janvier 2016 la chambre disciplinaire du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens a sanctionné un pharmacien qui avait délivré une quantité importante d'un complément alimentaire destiné à « *stimuler le transit par les plantes* ». La chambre de discipline a considéré « *qu'en l'espèce, le LAXIFOR® renferme dans sa composition du Séné et du Cascara, plantes bien connues de tout pharmacien pour leurs propriétés laxatives irritantes ;qu'il résulte de ces différents éléments que la vente en grandes quantités d'un tel produit, sans aucun conseil ni contrôle, est de nature à favoriser un mésusage de la part de l'acheteur ; qu'en acceptant d'honorer une commande de 300 gélules, correspondant à 10 mois de traitement selon les préconisations du fabricant, sans poser la moindre question à Mlle B. ni lui transmettre le moindre message de précaution, M. A., en sa qualité de pharmacien d'officine, a accompli un acte professionnel sans y apporter le soin et l'attention nécessaires ; que la faute est donc établie*³ ;

De même, une autre jurisprudence rapporte « qu'un pharmacien ne réunissant pas les conditions exigées pour exercer la pharmacie se rend coupable du délit d'exercice illégal de la pharmacie, d'ouverture d'établissement pharmaceutique sans autorisation et de tromperie, dès lors que

³ Décision AD 3586 (CD du CNOP 25 janvier 2016)

l'entreprise qu'il dirige fabrique et exporte, sous le statut de complément alimentaire, une spécialité à base de poudre de séné, présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard d'une maladie humaine »⁴.

- ❖ **Des données publiées rapportent la survenue d'effets indésirables, parfois graves, associés à la consommation de compléments alimentaires à base de plantes, ainsi que celle d'interactions médicamenteuses pouvant avoir des répercussions cliniques.** D'après une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine*, réalisée entre 2004 et 2013 aux USA, 23000 personnes ont été accueillies aux urgences de 63 hôpitaux (soit 71,8% des visites aux urgences) et 2000 ont été hospitalisées suite à la consommation de compléments alimentaires visant à une perte de poids. Les personnes âgées de 20 à 34 ans représentaient 58 % des cas [51].

Une autre étude, publiée dans le *British Journal of Clinical Pharmacology* a porté sur 947 patients hospitalisés dans 4 hôpitaux israéliens. 49 % des patients ont déclaré avoir pris des compléments alimentaires ou des produits de phytothérapie dans l'année. 4 % des consommateurs de ces produits ont connu un événement indésirable attribué à une interaction entre des compléments alimentaires, en particulier à base de plantes, et des médicaments. Pour 1,8 % de ces patients, la cause possible ou probable de l'hospitalisation aurait été cette interaction [52].

3. ANALYSE DES PLANTES FIGURANT SUR LA LISTE DE L'ARRÊTÉ DU 24 JUIN 2014

La liste des plantes figurant dans l'annexe I de l'arrêté du 24 juin autorisées dans les compléments alimentaires comporte 540 espèces végétales, pour plus de 1 000 parties de plantes avec, le cas échéant, leurs conditions d'emploi.

- Si la majorité des plantes répertoriées a un caractère alimentaire ou figure sur la liste A⁵ des plantes médicinales de la pharmacopée française (c'est à dire des plantes médicinales utilisées en allopathie et, pour certaines, en homéopathie), il convient de signaler que cette liste renferme des plantes ou des parties de plantes *dont l'usage alimentaire n'existe pas, dont l'intérêt nutritionnel est nul ou dont l'activité physiologique est sujette à des interprétations distinctes par les États membres de l'Union Européenne ou par les experts scientifiques*. De nombreuses espèces ou parties de plantes se sont vu attribuer un caractère alimentaire distinct des critères usuels d'alimentarité (caractères nutritif ou gustatif), ne prenant manifestement en considération que leur capacité à être ingérées.
- Par ailleurs, il a pu être mis en exergue que la liste comporte une rubrique « substances à surveiller » et une rubrique « restrictions » ; ainsi, 72 de ces plantes font l'objet de restrictions (doses maximales de constituants, interdictions de certaines préparations, contraintes d'étiquetage). Il faut noter que, dans ces restrictions, il a été tenu compte des avis de l'Anses, *mais de façon partielle* [31].

⁴ Crim. 24 nov. 2015, (pourvoi n° 14-87689)

⁵ La 11^e édition de la Pharmacopée (en vigueur depuis le 1^{er} juillet 2012) comprend une liste de 546 plantes médicinales ou de préparations à base de plantes (extraits, huiles essentielles, teintures) qui se divise en deux parties : une liste (A) des plantes médicinales (416) utilisées traditionnellement en allopathie, voire en homéopathie, et une liste (B) des plantes médicinales (130) dont l'évaluation du rapport bénéfice sur risque est négative (effets indésirables potentiels supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu) pour une utilisation traditionnelle en préparation magistrale. La liste A des plantes médicinales identifie celles qui peuvent avoir également des usages alimentaires et/ou condimentaires.

Les restrictions d'utilisation et les contraintes d'étiquetage, voire la requalification du statut de certains produits en regard de leur activité pharmacologique ou des risques qu'ils représentent, sont ainsi à préciser par une évaluation collective du risque.

3.1 Commentaires

- L'Anses (AFSSA) a publié plusieurs saisines générales relatives aux plantes employées en tant qu'ingrédients de compléments alimentaires [24, 43, 53, 54]. Si certaines des recommandations de l'agence ont été suivies, ces dossiers ne font pas l'objet d'un examen préalable à l'enregistrement des produits, mais sont tenus à la disposition des autorités en cas de contrôle. *Il apparaît que la démonstration du caractère non préjudiciable du complément alimentaire repose sur la responsabilité et les moyens des opérateurs qui mettent le produit sur le marché, alors qu'elle nécessiterait une expertise particulière, exercée de manière indépendante, voire des expérimentations spécifiques qui ne sont pas forcément à la portée de ceux-ci.*
- Hors des conditions traditionnelles historiques d'emploi, l'Anses estime qu'une évaluation au cas par cas est nécessaire [31, 43]. Cependant, le fait que certaines préparations de ces plantes aient fait l'objet d'une commercialisation dans des compléments alimentaires avant 1997 n'apparaît pas comme un gage suffisant de sécurité, comme l'indiquent la littérature et des avis d'agences sanitaires [33].
- Ainsi, lors de la constitution de la liste, l'Anses a soulevé divers points relatifs à la sécurité d'emploi des compléments alimentaires à base de plantes [24, 43]. Certaines plantes ayant fait l'objet de signalements de pharmacovigilance étaient présentes dans les projets successifs d'arrêté. Beaucoup figurent dans le texte adopté en 2014, parfois accompagnées de restrictions spécifiques, conformes aux remarques de l'Anses. L'Anses note ainsi que : « *peuvent être présentes dans les préparations de plantes des molécules naturellement présentes dans la plante, responsables à la fois de l'effet physiologique attendu **mais aussi d'un effet pharmacologique, potentiellement délétère** en dehors d'une prescription médicale adaptée, voire toxique en cas de surconsommation ou mésusage ainsi que des molécules naturellement présentes dans la plante, indésirables et sans intérêt physiologique. Dans ces cas, il apparaît important de distinguer ces deux types de molécules et de définir une dose maximale* ».

Pour répondre à ces problèmes, un certain nombre de doses maximales ou de teneurs maximales ont été définies par diverses agences sanitaires (EMA, EFSA, FDA, notamment) pour des constituants à risque de plantes médicinales ou alimentaires autorisées à entrer dans la composition de compléments alimentaires en France. **Or, ces doses ne sont que rarement précisées dans l'arrêté de juin 2014.**

3.2 Plantes médicinales dans les compléments alimentaires

- On rappellera que le décret du 22 août 2008 (2008-841), actant la sortie du strict monopole pharmaceutique de certaines plantes inscrites à la pharmacopée, a précisé, afin d'assurer la sécurité du public, *quelles sont les seules formes autorisées à la vente par des personnes autres que les pharmaciens. Ces préparations correspondent aux formes usuellement consommées, pour lesquelles un recul existe, soit : « en l'état », éventuellement « en poudre », parfois « sous forme d'extraits aqueux »* [42].
- Or, ces restrictions, pour lesquelles il a été estimé qu'elles se heurtaient au principe de libre circulation des compléments alimentaires dans l'espace européen, n'ont pas été reprises dans l'arrêté de 2014. Ce qui explique que de nombreuses préparations de plantes alimentaires ou libéralisées rencontrées dans les compléments alimentaires ne bénéficient **ni d'une tradition alimentaire, ni d'un recul toxicologique** ou d'usage (certains extraits, en particulier).
- Ainsi, **un quart des plantes de la liste de l'arrêté étaient jusqu'alors considérées comme strictement médicinales en France, par inscription à la pharmacopée française.**

Ces plantes sont *a priori* dépourvues d'une tradition d'emploi alimentaire (sauf exception, dans des conditions restreintes et à faible dose, comme aromatisants de certaines boissons ou aliments par exemple).

- Certaines plantes de l'arrêté ont fait l'objet d'un classement sur la liste B des plantes médicinales de la pharmacopée française ; il s'agit de *« plantes dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu »* (*Andrographis paniculata* (Burm. F.) Mur.ex Nees par exemple.

Elles figurent cependant dans l'annexe I de l'arrêté du 24 juin 2014

- Certaines sont des **espèces de la médecine traditionnelle chinoise ou de la médecine ayurvédique**, d'inscription récente à la pharmacopée française, et dont l'emploi en Europe n'est pas significatif et est parfois exempt des modes usuels de préparation et d'utilisation dans ces traditions médicales [55]. Pour plusieurs d'entre elles, les données toxicologiques ne sont pas disponibles.

Dans ce cas également, le faible recul de leur emploi hors d'un cadre traditionnel ne permet pas *a priori* de porter un jugement éclairé sur le caractère *« non préjudiciable à la santé des consommateurs, comme cela est établi par des données scientifiques généralement acceptées »* pour les compléments alimentaires qui contiendraient ces plantes.

- Environ **un sixième des plantes répertoriées dans l'arrêté correspond à des plantes employées à des fins exclusivement médicinales dans des pharmacopées traditionnelles étrangères**, et qui ne sont toujours pas reconnues par l'autorité européenne du médicament.

Pour ces plantes, les données chimiques, pharmacologiques et toxicologiques publiées sont peu claires, voire n'ont pas fait l'objet d'investigations. Beaucoup répondent à la définition réglementaire des « nouveaux aliments », *a fortiori* sous forme de poudres ou d'extraits [41].

- Plusieurs composés faisant l'objet de spécifications ou de recommandations de la part d'agences sanitaires n'ont pas été retenus en tant que « substances à surveiller » dans l'arrêté.

Observation : malgré cette réglementation, l'examen du marché des compléments alimentaires met en évidence une forte proportion de préparations non traditionnelles, d'associations non traditionnelles, ou encore de doses s'éloignant largement de la tradition.

Dans cette configuration, il n'est pas possible de considérer que les compléments alimentaires correspondants sont « *non préjudiciables à la santé des consommateurs* », les « *données scientifiques généralement acceptées* » n'existant pas ou s'avérant insuffisantes (Cf Annexe 1-3).

❖ Rappel succinct de la position des autorités étrangères

- L'analyse du caractère médicinal des plantes entrant dans la composition des compléments alimentaires est demandée par les autorités sanitaires allemandes [56].
- Des analyses bibliographiques réalisées par plusieurs agences sanitaires (EMA, OMS), relatives aux conditions d'emploi de plantes médicinales, publiées dans des monographies spécialisées et/ou des rapports d'évaluation, concernent des plantes médicinales autorisées à figurer dans les compléments alimentaires par l'arrêté du 24 juin 2014. Des données cliniques relatives à des accidents justifient également des obligations d'indication des conditions d'emploi.

Aussi, force est de remarquer que les informations contenues dans les rubriques de l'arrêté sont insuffisantes ou inexistantes dans de nombreux cas, nécessitant un réexamen [14].

Les précisions relatives aux restrictions d'emplois de nombreuses plantes de la liste de l'arrêté méritent d'être ainsi explicitement mentionnées, afin d'assurer au consommateur un niveau suffisant de protection de sa santé et de lui permettre de choisir en toute connaissance de cause [57].

De plus, le corps médical n'ayant généralement pas de formation relative aux compléments alimentaires à base de plantes ou à la phytothérapie, son information par le biais d'obligations spécifiques d'étiquetage semble importante.

4. INTERACTIONS

- ❖ Bien que la définition des compléments alimentaires suppose l'absence d'effet pharmacologique direct, le risque lié aux interactions entre les divers constituants ou avec d'autres traitements demeure, la composition complexe d'un complément alimentaire pouvant augmenter ce risque.

Dans l'arrêté, l'existence d'interactions entre les ingrédients et avec des médicaments [28, 58] n'est pas prise en compte ou est largement négligée. Le dispositif proposé ne semble ainsi pas satisfaisant en termes de santé publique.

- ❖ Si certaines plantes font l'objet d'information sous forme de contraintes d'étiquetage claires (le ginkgo, *Ginkgo biloba* L., par exemple), d'autres plantes nécessiteraient la mise en place de contraintes similaires, actuellement non exigées (le fruit du pamplemoussier, *Citrus maxima*, par exemple) [59]. Plusieurs plantes de la liste sont susceptibles d'engendrer des interactions médicamenteuses, suspectées (sur la base de données précliniques) ou avérées, voire communément reconnues comme majeures. De telles interactions médicamenteuses peuvent entraîner des accidents, parfois sévères, [52, 60, 61]. Dans leur article sur les compléments alimentaires, Pentel *et al* mentionnent des interactions entre médicaments et préparations contenant du millepertuis, ginseng, ginkgo, ail, kava et valériane [28].
- ❖ Aux USA, en 2005, une revue sur les interactions entre médicaments d'origine chimique et plantes fait état de risques d'interactions de type pharmacologique ou pharmacocinétique sur une population de 15 millions d'adultes susceptibles [62].
- ❖ L'exemple du soja : si la consommation de soja *via* l'alimentation ne présente pas d'inconvénient et pourrait même diminuer le risque de mortalité générale lors de traitements avec le tamoxifène ou l'anastrozole, la présence de phytoestrogènes dans le soja, sous forme de complément alimentaire, peut, au contraire, altérer les effets de certains traitements anticancéreux [63, 64, 65, 66]. Les compléments alimentaires à base de soja sont donc déconseillés en cas de cancers hormono-dépendants du sein, de l'utérus ou des ovaires et lors d'un traitement à base de tamoxifène et de létrozole [67].
- ❖ D'une façon plus générale, le risque d'interactions avec les anticancéreux a été rapporté par Sparreboom *et al*. [68].
L'American Society of Anesthesiologists a édité des guides à l'usage des anesthésistes et des patients afin de rechercher la consommation de plantes [69].
En Belgique, la Fondation contre le cancer propose un guide des compléments alimentaires à l'usage des patients qui suivent un traitement anticancéreux [70].

La nécessité de prendre en compte des doses limites d'administration basées sur des données pertinentes de toxicité avait été clairement évoquée dans le rapport commun de l'Afssa et de l'Afssaps sur les phyto-estrogènes [71]; elles doivent être reconsidérées.

- ❖ **Dans le domaine du sport**, un rapport de l'Anses, en 2016 estime que les extraits de plantes utilisés dans les compléments alimentaires par les sportifs ont été peu étudiés et que les données bibliographiques manquent sur le métabolisme de leurs constituants et leur éventuelle toxicité à long terme [72]. Le groupe de travail « Nutrivigilance » et le comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » estiment que des études complémentaires sur le devenir dans l'organisme et la toxicité à long terme des extraits de plantes et de certaines substances présents dans les compléments alimentaires destinés aux sportifs seraient utiles [73].

En conclusion, comme l'ont rappelé H. Lehmann et J.Y. Pabst dans leur article « La phytovigilance : un impératif et une obligation légale », il importe de confronter les données de vigilance répertoriées par les différents acteurs des multiples systèmes de vigilance sanitaire, tant au niveau national qu'eupéen [74].

5. POPULATIONS PARTICULIÈRES À RISQUES

Certaines des plantes de l'arrêté, dont des plantes médicinales placées hors du monopole pharmaceutique, n'ont jamais fait l'objet d'évaluations dans des populations particulières comme les enfants, les femmes enceintes, les femmes allaitantes. Dans le cas d'un tel manque de données, le groupe de travail de l'EMA, statuant sur les médicaments à base de plantes, impose une mention indiquant que la consommation du produit est déconseillée pour ces populations – *a fortiori* pour des préparations non traditionnelles [75].

Une mise en garde apparaît nécessaire pour les plantes et les molécules végétales identifiées comme mutagènes, ocytociques ou traditionnellement employées comme anticonceptionnels ou abortifs.

6. FRONTIÈRE ENTRE MÉDICAMENT PAR FONCTION ET COMPLÉMENT ALIMENTAIRE

6.1 Approche pharmacologique

La distinction entre produit à but physiologique et médicament par fonction est définie dans l'arrêté du 24 juin 2014 par rapport au statut « d'usage bien établi » proposé par l'EMA pour des médicaments à base de plantes.

- ❖ L'arrêté du 24 juin 2014 prévoit en effet, dans son article 11, que : « L'utilisation de préparations issues des parties de plantes figurant sur la liste de l'annexe I dans la fabrication d'un complément alimentaire ne doit pas conduire à ce que celui-ci constitue un **médicament par fonction** tel que défini par l'[article L. 5111-1 du code de la santé publique](#), notamment en exerçant une activité pharmacologique ». À ce titre, ne peuvent notamment pas entrer, dans la fabrication des compléments alimentaires, les préparations de plantes pour lesquelles un **usage médical bien établi** a été identifié par le comité des médicaments à base de plantes de l'Agence européenne des médicaments, dans les conditions de cet usage (établissement de monographies).
- ❖ Rappelons que la directive européenne définit trois catégories de médicaments à base de plantes :
 - ceux pour lesquels sont disponibles les résultats positifs d'essais non cliniques et cliniques (Art R5121, R5121-25 CSP) et dont l'évaluation par l'autorité d'enregistrement permet l'octroi d'une AMM ;
 - ceux dits « *à usage médical bien établi* » ; cet usage médical bien établi est évalué à partir d'un dossier bibliographique de qualité scientifique, démontrant un usage médical bien établi depuis au moins dix ans en France ou dans l'espace économique européen ; les caractéristiques cliniques et toxicologiques sont disponibles et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité ; ces médicaments font également l'objet d'une AMM ;
 - ceux dits « *d'usage traditionnel* », la durée de l'usage à des fins médicales étant d'au moins trente ans avant la demande dont au moins quinze ans dans l'union européenne ; ils font l'objet d'un enregistrement, l'innocuité d'emploi ayant été démontrée dans les conditions d'emploi *spécifiées* et

l'efficacité étant plausible du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience (Art R5121-14-1, R5121-107-3 et suiv.).

Au sein de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), un comité d'experts facilite l'harmonisation de l'enregistrement et de l'autorisation des médicaments à base de plantes par l'établissement de monographies communautaires de plantes médicinales et de préparations et substances à base de plantes.

Le statut de ces médicaments à base de plantes à « usage médical bien établi » ou « d'usage traditionnel » est ainsi lié à un manque de données cliniques solides, mais en aucun cas à une absence d'activité pharmacologique ou thérapeutique, ou encore de risque lié à une activité biologique ou pharmacologique [75, 76, 77, 78]. Les produits bénéficiant de ce statut voient d'ailleurs leur caractère médicamenteux (au sens de « médicament par fonction ») étayé par des données pharmacologiques obtenues chez l'animal, voire par des données cliniques tangibles, bien qu'obtenues sur des petites cohortes de patients [76]. Le statut relatif à l'emploi thérapeutique traditionnel ne préjuge ainsi pas de l'absence d'effets pharmacologiques notables dans des conditions d'emploi « traditionnelles ». Il ne préjuge pas non plus de l'absence d'effets secondaires, dans les conditions d'emploi « traditionnelles » en particulier pour des populations particulières.

Certes, les notions de « propriétés pharmacologiques » et « *d'usage médical bien établi* » sont sujettes à interprétation. Leur prise en considération sous un angle exclusivement administratif est discutable, un seuil d'activité pharmacologique ne pouvant être défini sur la base de l'offre commerciale existante et du dosage de produits de différents statuts présents sur le marché. Le développement des compléments alimentaires a infléchi la frontière usuelle entre produit médicamenteux et produit à caractère nutritionnel ou à visée bien-être. De plus, l'isolement de molécules à partir de végétaux exclut le recul traditionnel existant pour ces végétaux et est susceptible d'entraîner la consommation de ces substances à des doses pharmacologiques ou toxiques.

- ❖ Plusieurs agences sanitaires proposent des modèles spécifiques pour la définition de doses pharmacologiques, ou de doses seuils pour définir une activité « physiologique » par rapport à une activité « pharmacologique » [79]. Mentionnons ci-dessous quelques exemples de décisions d'autorités européennes nationales visant à la protection de la santé de leur population :
 - la Suède exclut du champ des compléments alimentaires des plantes et préparations de plantes à caractère médicamenteux dans la mesure où ils sont similaires à ceux de « l'usage traditionnel » défini par l'EMA [80] ;
 - le Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare italien liste 46 espèces ne pouvant entrer dans la composition de compléments alimentaires en raison de leur caractère médicinal ou de leur absence du registre alimentaire « normal », alors que certaines de ces plantes figurent dans l'arrêté français (*Ledum palustre* L. ou *Melaleuca alternifolia* Koch) [81, 82].

L'approche administrative actuellement proposée en France pour les compléments alimentaires à base de plantes ne repose sur aucun fondement scientifique. Il apparaît donc qu'il est du ressort des autorités sanitaires et du Ministère de la Santé de définir avec clarté les conditions d'emploi des compléments alimentaires afin qu'ils répondent à leur définition réglementaire, en termes de dosages, posologies, but et destination, en s'affranchissant de considérations exclusivement relatives au commerce et au marché.

6.2 Aspects juridiques

Le décret du 20 mars 2006 précise que ses dispositions ne s'appliquent pas aux spécialités pharmaceutiques [3]. Pour autant, si un complément alimentaire répond à la définition du médicament prévue à l'article L. 5111-1 du Code de la santé publique, il se verra appliquer le régime juridique propre aux médicaments et ne pourra revendiquer la dénomination de complément alimentaire.

- **A cet égard, la Cour de cassation a confirmé que doit être considérée comme illégale la vente de plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et réservées aux pharmaciens, alors même que l'emploi de ces plantes serait autorisé dans les compléments alimentaires en application du décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 et que les produits litigieux seraient librement commercialisés dans d'autres États membres en tant que compléments alimentaires⁶. Cette décision faisait également référence à la présentation comme médicaments des produits incriminés.**

- Compte tenu de l'état actuel de l'harmonisation européenne, un produit peut être qualifié d'aliment (complément alimentaire) dans un État membre et de médicament dans un autre État, dès lors qu'il en présente les caractéristiques⁷, et sous réserve que la qualification de médicament repose sur un examen au cas par cas et non sur une approche générale ou systématique⁸. En outre, au niveau européen, des interprétations diverses du caractère médicamenteux des produits à base de plantes médicinales existent⁹.

- **Il convient aussi de tenir compte de la règle supplétoire suivant laquelle, lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament et à celle d'une autre catégorie de produits régie par le droit de l'Union, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament¹⁰.**

Dès lors qu'il répond positivement à la définition du médicament (par présentation et/ou par fonction), le produit en cause devra avoir été fabriqué par un établissement pharmaceutique autorisé¹¹, bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché¹² et sa délivrance au public sera réservée aux pharmaciens légalement habilités à exercer la pharmacie¹³.

⁶ Crim. 20 sept. 2011, pourvoi n° 10-83649.

⁷ CJCE 21 mars 1991, Delattre, aff. C-369/88.

⁸ CJCE 29 avr. 2004, Commission c/ Allemagne, aff. C-387/99 ; CJCE 29 avr. 2004, Commission c/ Autriche, aff. C-150/00 ; CJCE 5 mars 2009, Commission c/ Espagne, aff. C-88/07.

⁹ Arrêt de la Cour (première chambre) du 15 novembre 2007. Commission des Communautés européennes contre République fédérale d'Allemagne. Recours en manquement - Articles 28 CE et 30 CE - Directive 2001/83/CE - Préparation d'ail sous la forme de gélules - Préparation légalement commercialisée comme complément alimentaire dans certains États membres - Préparation classée en tant que médicament dans l'État membre d'importation - Notion de "médicament" - Entrave - Justification - Santé publique - Proportionnalité. Affaire C-319/05.

¹⁰ Article L. 5111-1 CSP.

¹¹ Article L. 5124-1 CSP.

¹² Article L. 5121-8 CSP. Le fait de commercialiser un médicament sans AMM est réprimé par une peine de 5 ans d'emprisonnement et de 375 000 euros d'amende, peine portée, le cas échéant, à 7 ans d'emprisonnement et 750 000 euros d'amende, lorsque les délits sont de nature à entraîner un risque grave pour la santé de l'homme ou lorsqu'ils ont

- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est ainsi compétente pour procéder à la requalification de compléments alimentaires en médicaments et suspendre, sur le fondement de l'article L. 5312-2 du Code de la santé publique, leur commercialisation jusqu'à leur mise en conformité avec la législation et la réglementation pharmaceutiques, cette requalification s'effectuant sous le contrôle du juge administratif¹⁴. Des poursuites correctionnelles sont également susceptibles d'être mises en œuvre, l'issue des litiges étant largement conditionnée par la question de savoir si le produit répond ou non à la définition du médicament, question qui donne lieu, depuis de nombreuses années, à une **jurisprudence prolifique de la Cour de cassation** et dont les meilleurs spécialistes peinent à tenir l'inventaire (cf 4 p 16). C'est dire si les interférences entre la notion de complément alimentaire et celle de médicament sont particulièrement marquées, ce qui ne manque pas de compliquer le rôle des autorités sanitaires.

De très fortes ambiguïtés existent donc quant au caractère médicinal de nombreux compléments alimentaires à base de plantes.

* * *

*

été commis en bande organisée, ou encore lorsqu'ils ont été commis sur un réseau de télécommunication à destination d'un public non déterminé ou par des établissements pharmaceutiques autorisés, des courtiers déclarés, des pharmaciens d'officine titulaires ou des pharmacies à usage intérieur (article L. 5421-2 CSP).

¹³ Article L. 4211-1 CSP. Le fait de se livrer à des opérations réservées aux pharmaciens en application de l'article L. 4211-1 du Code de la santé publique, sans réunir les conditions exigées pour l'exercice de la pharmacie, expose l'auteur du délit à une peine de deux ans d'emprisonnement et de 30 000 euros d'amende et à des peines complémentaires (diffusion de la décision, confiscation des produits, interdiction d'exercice, fermeture d'établissement), les personnes morales pouvant être déclarées pénalement responsables (article L. 4223-1 CSP).

¹⁴ CE 11 juin 2003, *Sté Laboratoire Fénioux Pharm*, req. n° 247736 ; CE 30 nov. 2005, *Sté Floralpina*, req. n° 280457 ; CE 30 nov. 2005, *EURL Claudine Vallée*, req. n° 280481 ; CE 30 nov. 2005, *Sté L'arbre de vie*, req. n° 280115 ; CE 6 fév. 2006, *Sté MGD*, req. n° 282592 ; CE 10 mars 2006, *Sté Euroflore*, req. n° 285635 ; CE 10 mars 2006, *Sté Solgar Vitamin's*, req. n° 283054.

CHAPITRE II - COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES CONTENANT DES PLANTES AYANT DES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : EXEMPLE DES CAHH

L'annexe I de l'arrêté du 24 juin 2014 listant les plantes dont l'emploi est autorisé dans les compléments alimentaires [1] comporte une catégorie spécifique de plantes qui semble particulièrement à risque, en raison de leurs effets secondaires, des conditions usuelles de leur emploi, mais également de l'existence d'une allégation-santé retenue par l'EFSA, mais non encore entérinée en droit européen [83]. Il s'agit des plantes botaniquement très différentes mais contenant toutes des hétérosides hydroxyanthracéniques : aloès (suc), bourdaine (écorce), cascara (écorce), rhubarbes (racines) et séné (fruit, foliole), qui sont des plantes médicinales laxatives stimulantes. S'y ajoutent le cassier (canéfier ; « pulpe » du fruit) et le nerprun, qui contiennent ces composés en moindre quantité, mais dont des préparations spécifiques peuvent générer des apports importants.

1. LES CAHH SONT DES MÉDICAMENTS

- ❖ Il est important de signaler que les plantes à dérivés hydroxyanthracéniques ont jusqu'alors **toujours été utilisées comme médicament compte tenu de leur action pharmacologique marquée** entraînant une irritation de la muqueuse colique et une fuite d'eau et d'électrolytes. [84]. Cette activité pharmacologique explique que ces plantes n'aient jamais été utilisées dans l'alimentation. Au contraire, ce sont des plantes emblématiques de la phytothérapie qui sont utilisées comme laxatifs stimulants [85].
- ❖ Les CAHH sont particulièrement préoccupants. En effet, ils contiennent des principes actifs bien connus de médicaments de la classe des laxatifs stimulants.

Par laxatif stimulant, on entend un laxatif puissant, mais irritant pour le tube digestif, responsable d'une perte de sels minéraux (potassium, etc.) par l'organisme. Son usage prolongé provoque une dépendance : il n'est plus possible d'aller à la selle sans médicament. À long terme, des lésions définitives de la paroi interne de l'intestin peuvent apparaître (maladie des laxatifs). Il augmente les sécrétions et la motricité de l'intestin.

En ce qui concerne le statut juridique au plan international et les conditions d'emploi des CAHH, l'approche des principales agences de santé au niveau international est unanime :

- L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) répertorie ces plantes laxatives stimulantes dans ses monographies consacrées aux plantes médicinales [86, 87] ;
- L'EMA reconnaît un statut médicinal, de médicaments à usage bien établi pour cette classe de produits avec l'indication thérapeutique de « *traitement de courte durée de la constipation occasionnelle* », chez l'adulte, et elle leur consacre des monographies médicalisées [88] ;
- La Food and Drug Administration (FDA) américaine n'a accordé à aucune des espèces employées le statut GRAS (*Generally Recognized as Safe*) [89] ;
- L'EFSA, en 2009, a inscrit toutes ces plantes sur le registre des végétaux contenant des substances toxiques [90] ;
- La *World Gastroenterology Organization* considère les plantes à hétérosides hydroxyanthracéniques comme des **laxatifs de dernière intention**, en raison de leurs effets indésirables, des populations à risque et des précautions nécessaires à leur emploi [91] ;

- L'ANSM, l'EMA et l'OMS définissent de manière stricte leur qualité et leur emploi. Jugeant leur rapport bénéfice-risque défavorable chez l'enfant, ces organismes les réservent strictement à l'adulte et à l'adolescent, et considèrent :
 - que la surveillance médicale de leur emploi est nécessaire, afin d'éviter qu'une étiologie grave ne soit masquée par leur consommation, et pour éviter le mésusage ;
 - que le traitement médicamenteux de la constipation n'est qu'un adjuvant au traitement hygiéno-diététique (enrichissement de l'alimentation en fibres végétales et en eau, conseils d'activité physique et de rééducation de l'exonération) ;
 - que leur utilisation doit demeurer exceptionnelle, en respectant des posologies maximales définies ;
 - qu'elles doivent être évitées chez la femme enceinte, surtout la rhubarbe et l'aloès, en raison de la présence d'émodyne, suspectée de génotoxicité [88] ;
- L'European Scientific Cooperation on Phytotherapy (ESCOP) déconseille l'ensemble de ces plantes au cours du premier trimestre de la **grossesse** [92].
- Pour les agences du médicament (EMA, ANSM) et l'OMS, l'emploi de ces plantes et de leurs préparations n'est justifié que dans **des cas spécifiques** : préparation à des examens radiologiques, à une coloscopie, maintien de selles molles en cas d'intervention chirurgicale ano-rectale, constipation occasionnelle liée à un traitement médicamenteux ou à un changement de mode de vie... pour un emploi de 8 à 10 jours au maximum, « *deux à trois prises en une semaine étant théoriquement suffisantes* ». La posologie définie par l'EMA est la même pour toutes ces plantes : il s'agit de la « *dose minimale nécessaire pour obtenir des selles molles* », exprimée en masse d'hétérosides hydroxyanthracéniques (qui correspond usuellement à 10-15 mg d'hétérosides hydroxyanthracéniques en une prise, certains médicaments bénéficiant d'une AMM en France étant dosés à 7,5 mg) [88].
- ✓ Il existe des **contre-indications** clairement établies pour ces plantes et leurs préparations :
 - syndrome occlusif ou sub-occlusif ;
 - syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée ;
 - colopathies organiques inflammatoires (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn...) ;
 - état de déshydratation sévère ;
 - enfants de moins de 12 ans.
- ✓ Des **interactions médicamenteuses** existent, considérées comme des associations déconseillées ou nécessitant des précautions d'emploi. Elles sont identiques ou similaires pour l'ANSM, l'EMA, l'OMS, l'ESCOP et sont liées au risque d'hypokaliémie et à ses conséquences au niveau cardiaque. En cas d'association, la dose totale d'hétéroside hydroxyanthracénique est prise en compte.
 - dose maximale : 30 mg par jour (pour les rhubarbes : 20-30 mg par jour).

L'arrêté se borne à exiger que l'étiquetage du complément alimentaire comporte un avertissement déconseillant l'emploi aux enfants de moins de 12 ans, aux femmes enceintes et allaitantes et une mention déconseillant l'usage prolongé. S'agissant de l'aloès, seul le mucilage (pulpe) de l'*aloe vera* (aloès des Barbades) est identifié comme pouvant avoir un usage alimentaire et non le suc (sève) provenant des feuilles.

2. LES CAHH ONT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables potentiels sont, dans des conditions normales d'emploi, une diarrhée et des douleurs abdominales. Une utilisation prolongée de laxatifs stimulants peut avoir des conséquences sévères. Elle engendre :

- l'instauration d'une tolérance et d'une dépendance, avec besoin régulier de laxatifs, nécessité d'augmenter la posologie et constipation sévère en cas de sevrage. Un risque d'entrave au fonctionnement normal du réflexe d'exonération existe ;
- un ensemble de symptômes incluant : mélanose recto-colique, colopathie fonctionnelle sévère, anomalies hydroélectriques avec hypokaliémie. Un risque de déshydratation existe. Les données de pharmacovigilance décrivent outre l'hypokaliémie des troubles concomitants : hypocalcémie, acidose métabolique, albuminurie, hématurie, perte de poids, malabsorption. Des troubles cardiaques provoqués par l'hypokaliémie sont mentionnés, y compris chez des patients jeunes.
- Les accidents sont plus particulièrement fréquents chez des patients âgés, susceptibles d'avoir développé une dépendance [93], et en cas d'usage détourné, chez des patients cherchant à conserver un ventre plat et à perdre du poids, notamment en cas de troubles anorexiques [94].
- En outre, l'« Assessment report de EMA n° 76313 (2006) (EMEA/HMPC/76313/2006) » portant sur la toxicité des laxatifs stimulants à hydroxyanthracéniques conclut que l'administration à long terme de ces médicaments entraîne le développement d'une pseudomélanose colique et des changements anatomiques de la muqueuse colique [88].
- On notera de plus que le caractère carcinogène de certains hydroxyanthracénosides fait encore l'objet d'interrogations. Ainsi, la FDA a retiré du marché les produits sans ordonnance à base d'aloès. Le caractère carcinogène de l'aloé-émodine, hydroxyanthracène du suc d'aloès et des préparations à base d'aloès a été mis en évidence dans plusieurs études menées chez l'animal. L'aloé-émodine est présente dans la racine des rhubarbes (la plante, présente dans des compléments alimentaires, a un caractère particulièrement « anodin » pour les consommateurs ; l'ambiguïté relative au gel d'aloès est similaire) [88].
- L'EFSA a publié en janvier 2018 une « scientific opinion » selon laquelle des travaux récents permettent de penser qu'il y a une augmentation des risques de cancer colorectal par l'utilisation habituelle de laxatifs contenant des dérivés hydroxyanthracéniques [95]. Ces composés, plus particulièrement l'émodine, l'aloé-émodine et les substances ayant une structure di-anthrone possèdent une génotoxicité *in vitro*. Cette toxicité se retrouve dans les extraits d'aloès *in vivo* chez la souris ; cela est, pour les auteurs, dû, en partie tout au moins, aux dérivés anthracéniques. Cependant, ces mêmes auteurs notent que les extraits d'aloès dépourvus de dérivés hydroxyanthracéniques contiennent également une substance génotoxique. En outre, il a été démontré *in vivo* que, si l'aloé-émodine était génotoxique, les extraits de feuilles entières d'aloès étaient, par la présence de dérivés à structure di-anthrone, carcinogéniques chez le rat et chez d'autres espèces de rongeurs. La conclusion de cette étude est qu'il n'est pas possible d'affirmer que la prise quotidienne de dérivés hydroxyanthracéniques est sans danger pour la population en général ou pour des personnes plus sensibles.

3. CAHH ET MÉSUSAGE

- Le syndrome occasionné par le mésusage de ces substances est dénommé par une référence directe à leurs actions : on le désigne comme la « maladie des laxatifs ». Ceci illustre le caractère significatif de ces effets secondaires et l'importance qu'il y a eu à restreindre l'accès à ces produits, notamment en interdisant, pour des médicaments les contenant, une indication autre que celle de « laxatif stimulant ». Ainsi, l'EMA qualifie d'obsolète l'emploi traditionnel du

séné pour la « purification des intestins ou d'autres organes » et les autorités sanitaires françaises imposent l'indication « laxatif stimulant » aux mélanges initialement proposés comme dépuratifs ou drainants.

- Les dossiers d'évaluation des plantes laxatives stimulantes constitués par l'EMA font également cas d'effets secondaires graves associés au mésusage engendré par des phénomènes de dépendance.
- L'ampleur et les circonstances du mésusage sont assez bien connues comme le montre la littérature :
 - Un mésusage très fréquent des laxatifs est mis en évidence dans la population générale occidentale (1 à 4 % selon les auteurs) [93, 94, 96, 97, 98].
 - Une enquête réalisée en France (alors que ces plantes ne pouvaient revendiquer qu'un statut médicamenteux) relève que 62 % des utilisateurs de laxatifs emploient des laxatifs stimulants, de manière chronique pour 31,8 % d'entre eux.
 - La constipation chronique et le besoin du produit représentent 44,5 % et 11,7 % des achats de laxatifs ; la perte de poids, 8 % [99].
 - Une enquête menée en Italie relève également des mésusages fréquents, et des conséquences délétères parfois sévères, avec une probable sous-notification des effets secondaires [93].
 - Le suivi d'une cohorte d'adolescents américains (n = 53 229) sur trois ans permet d'estimer à 5 % la consommation de produits OTC dans une optique amaigrissante, avec 1,7 et 1,9 % de consommateurs de laxatifs. Les auteurs ont relevé 0,2 % d'hospitalisations pour troubles électrolytiques et suggèrent une sous-notification des abus de produits OTC au personnel soignant [100]. L'étude d'une population similaire indique, en fonction du groupe ethnique et du sexe, 1,3 à 4 % d'adolescents utilisateurs de laxatifs (n = 81 000) [97].

En conclusion des divers éléments mentionnés ci-dessus, il apparaît que les compléments alimentaires contenant ces plantes inscrites dans la liste de l'arrêté de 2014 répondent forcément au statut de médicament par fonction que ce soit pour leur usage ou pour les risques qu'ils sont susceptibles de provoquer.

4. ALLÉGATION « AMÉLIORATION DU TRANSIT INTESTINAL » ET NON PRISE EN COMPTE DE L'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ

- La réglementation générale relative aux « *allégations* » est détaillée en annexe 1.7.
- Le groupe de travail sur les produits diététiques, la nutrition et les allergies (NDA) de l'EFSA a évalué une demande d'allégation pour un complément alimentaire contenant une association de probiotiques et de plantes digestives, dont des plantes laxatives stimulantes, apportant 10 mg d'hydroxyanthracénosides par jour. La prise en considération des données cliniques fournies par le laboratoire revendiquant cette allégation et des données bibliographiques compilées par l'EMA ont amené l'EFSA à reconnaître l'allégation générique « *amélioration du transit* » pour l'ensemble des plantes à hétérosides hydroxyanthracéniques et de leurs préparations, pour une dose maximale de 10 mg de principes actifs par jour [83]. Malgré les risques connus et démontrés, l'EFSA a validé l'allégation mettant en lien l'utilisation des plantes à dérivés hydroxyanthracéniques et l'amélioration du fonctionnement intestinal. Si elle a émis des restrictions d'emploi, elle n'a pas défini de contrainte de contrôle de la teneur en principes actifs et l'étiquetage ne comporte aucune mention de contre-indication chez l'enfant ni de mise en garde chez la femme enceinte.

En conséquence, cette décision de l'EFSA implique :

- la reconnaissance d'un statut de denrées alimentaires pour les plantes laxatives stimulantes, alors que celles-ci n'appartiennent pas au répertoire alimentaire – et encore moins au régime alimentaire « normal » dont les compléments alimentaires doivent théoriquement couvrir les carences !
 - l'assimilation de l'action pharmacologique de ces drogues à une activité d'ordre physiologique adaptée au sujet sain, malgré la spécificité de l'indication thérapeutique !
 - un caractère superflu du conseil médical ou pharmaceutique, même pour les populations à risque !
- De plus, cet avis, rendu à titre générique, ne prend pas en **considération les problèmes de qualité** inhérents aux compléments alimentaires, **en regard de la teneur en hydroxyanthracénosides**. Un passage en droit communautaire imposerait ces conditions à l'ensemble des partenaires européens, de par les règles communautaires relatives au commerce dans l'Union.
- Le comité en charge des médicaments de phytothérapie de l'EMA (HMPC) a exprimé des réserves à ce sujet [101, 102].
- La Commission européenne a reçu, en décembre 2013, un commentaire de la part d'universitaires français, membres du groupe Nutrivigilance de l'Anses, qui reprécisait la dangerosité qu'un élargissement du statut des laxatifs stimulants présentait pour la population européenne, notamment en l'absence de systèmes de nutrivigilance dans les pays européens autres que la France [85, 103]. Après examen de ces remarques, le groupe de travail NDA de l'EFSA n'a pas modifié ses conclusions, en précisant explicitement que son **rôle n'était pas d'évaluer la sécurité** des ingrédients (*"the assessment of the safety of the food which is the subject of a claim is outside the scope of the scientific evaluation carried out by EFSA [...] It is the task of risk managers to take into account in the authorisation process other legitimate factors relevant to the matter, such as the safety of a substance. [...] The comments received do not require any change to the conclusions of the NDA Panel"*) [104].

En conclusion, l'assertion du groupe de travail indiquant que l'évaluation des risques ne relève pas de l'évaluation de l'allégation et qu'il revient aux autorités sanitaires nationales compétentes d'écarter ces produits du marché laisse apparaître un grave défaut de sécurité sanitaire dans la législation européenne des allégations auquel il conviendrait de remédier !

5. CONTRADICTIONS ENTRE LA PRÉSENCE DE CERTAINES PLANTES SUR LA LISTE ET LES ARTICLES 1, 4 ET 11 DE L'ARRÊTE DU 24 JUIN 2014

- Les articles 1 et 4 de l'Arrêté du 24 juin 2014 précisent que l'arrêté « *établit les règles applicables aux plantes (...) dont les préparations peuvent être utilisées à des fins nutritionnelles ou physiologiques dans les compléments alimentaires.* »
- Il est de plus indiqué dans l'article 11 que « *l'utilisation de préparations issues de parties de plantes figurant sur la liste et son annexe 1 dans la fabrication d'un complément alimentaire ne doit pas conduire à ce que celui-ci constitue un médicament par fonction tel que défini par l'article L.5111-1 du code de la santé publique, notamment en exerçant une activité pharmacologique. À ce titre, ne peuvent notamment pas entrer, dans la fabrication des compléments alimentaires, les préparations de plantes pour lesquelles un usage bien établi a été identifié par le comité des médicaments à base de plantes de l'agence européenne dans les conditions de cet usage* » [1].

Or, si l'on se reporte à la liste des plantes pour lesquelles un usage médical est bien établi (Well Established Use ou WEU, EMA 02 February 2016, cf annexe 2) rédigée par ce comité, on peut relever une liste de 19 plantes figurant sur l'annexe I de l'arrêté du 24 juin 2014 parmi lesquelles figurent les plantes contenant des glycosides hydroxyanthracéniques qui sont utilisées dans l'indication « traitement symptomatique de la constipation de courte durée et occasionnelle » [105].

L'usage des hétérosides hydroxyanthracéniques est donc bien établi en thérapeutique avec des doses maximales fixées (EMA : dose maximale 30 mg par jour de glycosides hydroxyanthracéniques, avec des préparations contenant de 10 à 30 mg à prendre le soir, 2 à 3 fois par semaine, traitement de 1 à 2 semaines maximum) (cf annexe 2, tableau EMA, WEU).

- Le constat de l'incohérence juridique de l'arrêté du 24 juin 2014 présenté ci-dessus nous conduit aux questionnements suivants :

1) « Pourquoi une plante qui a toujours été utilisée pour ses propriétés pharmacologiques peut-elle être considérée comme un nutriment ou un aliment ? »

Nous n'avons pas de réponse à cette question.

2) « Le même principe actif peut-il avoir un double statut de médicament et de complément alimentaire ? » En se référant aux définitions des termes « complément alimentaire » et « médicament », la réponse est positive. Un actif reconnu comme médicament peut aussi être un complément alimentaire dès lors :

a) qu'il est inscrit dans une liste positive de compléments alimentaires ;

b) que l'apport quotidien correspond à la correction d'une carence réelle ou supposée (lorsque cette notion est pertinente ce qui n'est pas le cas des plantes qui nous intéressent ici) ;

c) que l'allégation portée est de nature nutritionnelle ou vise au maintien d'un bon état de santé, ou encore à la prévention d'un risque de maladie.

Or, dans le cas présent, il est évident que la constipation, pour le traitement de laquelle les plantes en question sont utilisées, n'est pas un état physiologique normal ; la constipation est une pathologie du transit intestinal. Le fécalome est sa complication. L'expression « **souffrir de constipation** » n'est-elle pas consacrée dans le langage courant ? Il s'agit d'une maladie, même si elle est généralement bénigne. Il apparaît donc juridiquement inconséquent de considérer que les plantes contenant des glycosides hydroxyanthracéniques puissent entrer dans la composition de compléments alimentaires. Ce sont des médicaments dont l'utilisation doit être basée sur l'évaluation du ratio bénéfice/risques, approche non applicable à la réglementation des allégations reconnues pour les compléments alimentaires comme l'a indiqué l'EFSA [104].

Conclusion finale

Devant le risque pour la santé publique de certaines plantes contenant des principes actifs entraînant des effets indésirables répertoriés au plan national et international ;

Devant l'impossibilité juridique européenne d'évaluer l'aspect sécurité des allégations des compléments alimentaires ;

Devant les incohérences juridiques relevées dans l'arrêté du 24 juin 2014 ;

L'Académie nationale de Pharmacie demande une révision rapide de la liste du dit arrêté et a adopté des recommandations à l'attention des Autorités nationales et européennes (cf page 6).

* * *

*

ANNEXE 1- ÉTUDE JURIDIQUE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

1.1 Rappel historique

Jusqu'à la publication de la directive 2002/46/CE du 10 juin 2002 [2], les compléments alimentaires ne bénéficiaient d'aucun statut juridique. Ils étaient ainsi soumis au droit commun des aliments, et notamment aux dispositions du droit de la consommation¹⁵.

Les États membres ont eu jusqu'au 31 juillet 2003 pour intégrer la directive dans leur droit interne. La transposition s'est toutefois révélée particulièrement laborieuse en France, comme en témoigne la condamnation par la Cour de justice pour retard de transposition¹⁶ et le rejet par la Commission européenne d'un premier projet de décret élaboré par la Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA)¹⁷ ayant, pour sa part, émis des réserves quant au dispositif réglementaire proposé¹⁸. La transposition a finalement eu lieu avec la publication du décret du 20 mars 2006 [3].

1.2 Définition des compléments alimentaires

Le décret reprend *in extenso* la définition issue de la directive 2002/46/CE du 10 juin 2002. Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires, « dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un **effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité** ».

En outre, cette directive liste en annexe 13 vitamines et 17 minéraux avec leurs différentes formes chimiques autorisées¹⁹ dans les compléments alimentaires.

Dans la mesure où le droit de l'Union européenne ne couvre pas tout le champ des substances pouvant entrer dans la composition des compléments alimentaires, le décret a ajouté deux autres catégories de produits :

- la première catégorie comprend des substances chimiquement définies, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques (acides aminés, acides gras essentiels...), à **l'exception des nutriments et des substances possédant des propriétés exclusivement**

¹⁵ La procédure d'autorisation préalable, instaurée par le décret du 15 avril 1912 et appliquée aux aliments enrichis en nutriments et autres substances nutritives, a toutefois été déclarée incompatible avec le droit de l'Union européenne, notamment parce qu'elle ne prévoyait pas une procédure simplifiée pour les substances pouvant être ajoutées aux denrées alimentaires de consommation courante, légalement fabriquées ou commercialisées dans d'autres États membres, CJCE 5 févr. 2004, Commission c/ France, aff. C-24/00.

¹⁶ CJCE 8 sept. 2005, Commission c/ France, aff. C-57/05.

¹⁷ Créée par la loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998, l'AFSSA a été remplacée par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) avec l'ordonnance n° 2010-18 du 7 janvier 2010.

¹⁸ AFSSA, avis du 8 fév. 2005 (n°2005-SA-0015) et avis du 6 sept. 2005 (n°2005-SA-0186).

¹⁹ La liste des nutriments (vitamines et minéraux) a été modifiée par le règlement (CE) n° 1170/2009 de la Commission du 30 novembre 2009 (JOUE 1^{er} déc. 2009).

pharmacologiques, lesquels seraient en effet susceptibles d'être qualifiés de médicaments, au sens de l'article L. 5111-1 du Code de la santé publique²⁰.

-la seconde catégorie échappant au champ de la directive est constituée des **ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci**, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exclusion des plantes ou des préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique.

1.3 Composition des compléments alimentaires

Le décret du 20 mars 2006 précise que des ingrédients ne peuvent être employés dans la fabrication des compléments alimentaires « *que s'ils conduisent à la fabrication de produits sûrs, non préjudiciables à la santé des consommateurs, comme cela est établi par des données scientifiques généralement acceptées* ». Seuls peuvent être utilisés pour la fabrication des compléments alimentaires **les nutriments, les substances à but nutritionnel ou physiologique, les plantes et les préparations de plantes, ainsi que les autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle, les additifs alimentaires, les arômes et les auxiliaires technologiques**.

- S'agissant des nutriments (vitamines et minéraux), le décret de 2006 prévoit qu'ils ne peuvent être employés dans la fabrication des compléments alimentaires que dans les conditions fixées par arrêté²¹. Pour les autres substances à but nutritionnel ou physiologique, le même décret précise qu'il peut s'agir de substances ayant fait l'objet d'une autorisation d'emploi dans les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière (sous réserve que les apports journaliers, compte tenu du mode d'emploi préconisé, ne dépassent pas les apports de référence) et des substances dont l'emploi est autorisé par arrêté²².
- ❖ Afin de respecter le principe de la libre circulation des marchandises, sont également susceptibles d'être employées les substances présentes dans les compléments alimentaires légalement fabriqués ou commercialisés dans un Etat membre de l'UE ou partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen (EEE), dès lors qu'elles ont fait l'objet d'une déclaration de première mise sur le marché et qu'elles n'ont pas été refusées par la DGCCRF.
- ❖ Les règles devant être appliquées aux plantes (autres que les champignons) autorisées dans les compléments alimentaires ont été établies par un arrêté du 24 juin 2014, entré en vigueur le 1^{er} janvier 2015 [1]. L'annexe I de cet arrêté comprend la liste des plantes autorisées (540) avec des restrictions spécifiques pour certaines plantes. Les annexes II et III prévoient les conditions générales de leur emploi, à savoir la détention d'un dossier d'informations démontrant la

²⁰ On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales (définition dite par présentation), ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (définition dite par fonction). Les définitions par présentation et par fonction sont alternatives et non pas cumulatives : pour être qualifié juridiquement de médicament, il suffit de répondre à l'une ou l'autre des définitions.

²¹ Arrêté du 9 mai 2006 (JO 28 mai 2006). L'arrêté établit une liste de nutriments dont l'emploi est autorisé, les critères d'identité et de pureté auxquels ils doivent répondre, les teneurs maximales admissibles et, le cas échéant, les teneurs minimales requises.

²² Arrêté du 5 juin 2003 (JO 5 juil. 2003), modifié.

qualité de la préparation mise en œuvre et, lorsque cela est nécessaire, un dossier toxicologique démontrant la sécurité de la préparation.

- ❖ Le décret du 20 mars 2006 précise, en outre, qu'il peut s'agir des parties de plantes et des plantes traditionnellement considérées comme alimentaires, **à l'exclusion de leurs préparations non traditionnelles en alimentation humaine**, mais aussi des autres plantes ou préparations de plantes, autorisées par arrêté, ainsi que des plantes et des préparations de plantes présentes dans les compléments alimentaires ayant fait l'objet de la déclaration de première mise sur le marché et n'ayant pas fait l'objet d'un refus d'inscription par la DGCCRF comme indiqué ci-dessus [3].

1.4 Étiquetage des compléments alimentaires

- ❖ **La réglementation** vise à ce que l'étiquetage, la présentation et la publicité des denrées alimentaires, dont font partie les compléments alimentaires, ne soient pas de nature à induire l'acheteur en erreur sur les caractéristiques et les propriétés du produit (nature, identité, qualités, composition, quantité, durabilité, origine ou provenance, mode de fabrication ou d'obtention...), ni à attribuer des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ou à suggérer qu'une alimentation équilibrée et variée n'est pas à même de fournir des nutriments en quantité appropriée.
- ❖ L'information qui figure sur l'étiquetage des compléments alimentaires est régie par le règlement (UE) n°1169/2011 concernant l'information du consommateur sur les denrées alimentaires [106] ainsi que par la directive 2002/46 /CE du 10 Juin 2002 [2] transposée par le décret n°2006/352 du 20 mars 2006 concernant les compléments alimentaires [3].
L'information sur les denrées alimentaires tend à un niveau élevé de protection de la santé et des intérêts du consommateur en lui fournissant les éléments à partir desquels il peut décider en toute connaissance de cause et utiliser les denrées alimentaires comme les compléments alimentaires en toute sécurité, dans le respect, notamment, de considérations sanitaires, économiques, écologiques, sociales et éthiques.
- ❖ Lorsqu'il y a revendication d'un effet nutritionnel ou sur la santé de la consommation du complément alimentaire ou de ses constituants, la communication doit satisfaire aux exigences du règlement (CE) n°1924/2006 sur les allégations nutritionnelles et de santé [4].
- ❖ Le règlement (UE) n°1169/2011 [106] a introduit des nouveautés applicables dès décembre 2014 telles que :
 - la lisibilité des informations obligatoires : le nom de la denrée alimentaire, la quantité nette et les données de conservation minimum doivent toujours être indiquées, quelle que soit la dimension de l'emballage ;
 - la mise en évidence des allergènes : les substances allergènes présentes dans les produits préemballés doivent être mises en évidence dans la liste des ingrédients, par l'utilisation de caractères gras ou italiques par exemple ;
 - la volonté de renforcer l'indication de l'origine ou de la provenance : l'indication de l'origine ou du lieu de provenance des denrées alimentaires est obligatoire si cette omission est susceptible d'induire le consommateur en erreur ;
 - la déclaration nutritionnelle obligatoire, qui ne s'applique pas au complément alimentaire.
- ❖ Obligations générales de toute denrée alimentaire
 - En plus des exigences du droit commun, tout complément alimentaire comme toute denrée alimentaire doit comporter les informations sur l'identité et la composition, les propriétés ou

autres caractéristiques de la denrée. Les informations sur la protection de la santé des consommateurs et un usage sûr de la denrée concernent en particulier :

- les attributs liés à la composition pouvant avoir un effet néfaste sur la santé de certains groupes de consommateurs ;
 - la durabilité, les conditions de conservation et d'une utilisation sûre ;
 - les incidences sur la santé, y compris les risques et conséquences liés à une consommation néfaste et dangereuse de la denrée ;
- En outre, les informations sur les caractéristiques nutritionnelles doivent permettre aux consommateurs, y compris ceux qui doivent suivre un régime alimentaire spécial, de choisir en toute connaissance de cause.

Ainsi doivent apparaître sur l'emballage ou sur une étiquette attachée à celui-ci :

- la dénomination de la denrée alimentaire c'est-à-dire « complément alimentaire » ;
 - la liste des ingrédients ;
 - tout ingrédient ou auxiliaire technologique ou dérivé d'une substance ou d'un produit pouvant provoquer des allergies, listé à l'annexe II des produits ou substances responsables des allergies ou intolérances du règlement (UE) n° 1169/2011 [106] ;
 - la quantité d'un ingrédient lorsque celui-ci figure dans la dénomination du complément alimentaire ou est mis en évidence dans l'étiquetage ou est essentiel pour caractériser et distinguer le produit des autres compléments (en %) ;
 - la quantité nette (en unités de volume pour les liquides et en unités de masse pour les autres produits) de denrée alimentaire ;
 - la date de durabilité minimale ou la date limite de consommation ;
 - les conditions particulières de conservation et/ou d'utilisation ;
- **Des contraintes particulières sont imposées aux compléments alimentaires à base de plantes par l'arrêté du 24 juin 2014 comme indiqué au chapitre 1 du rapport.**

1.5 Sécurité et adultération des compléments alimentaires

Un certain nombre d'études se rapporte à l'adultération et à la qualité, en particulier pour des produits vendus sur internet et à leurs conséquences sanitaires ou sociales. Cette problématique concerne particulièrement le secteur des compléments alimentaires à base de plantes [107, 108, 109, 110, 111], ce qui est également souligné par l'ANSM [112] et l'Anses [73, 113].

Des contrôles récents de la DGCCRF portant sur les compléments alimentaires à base de plantes mettent en évidence des problèmes de conformité pour 17 % des produits prélevés chez des opérateurs français du secteur (40 % des 134 établissements contrôlés ont fait l'objet de suites ; le taux de conformité des extraits de plantes n'était que de 75 % ; quelques rares produits contenaient des substances non autorisées) [114]. De tels dysfonctionnements sont susceptibles d'avoir des conséquences sanitaires et démontrent les problèmes de contrôle interne du secteur, notamment en regard des circuits d'approvisionnements en plantes [115], des problèmes de qualité préoccupants étant mis en évidence sur le marché intérieur de plusieurs grands pays fournisseurs [108, 116, 117, 118].

1.6 Nouvel aliment : Le classement « NOUVEL ALIMENT » une alternative pour assurer la sécurité sanitaire

Pour certaines plantes et préparations, le caractère de « nouvel aliment » doit être appliqué pour assurer la protection du consommateur au regard de la toxicité potentielle du produit et des

éventuels déséquilibres nutritionnels induits par l'introduction dans le régime alimentaire malgré une éventuelle commercialisation comme complément alimentaire ailleurs en Europe.

- ❖ Le règlement européen 2015/2283 [119] stipule, en ce qui concerne les plantes, qu'on entend par nouvel aliment :

« Toute denrée alimentaire dont la consommation humaine était négligeable au sein de l'Union avant le 15 mai 1997, indépendamment de la date d'adhésion à l'Union des Etats membres, et qui relève au moins d'une des catégories suivantes » :

 - *Les denrées alimentaires qui se composent de végétaux ou de parties de végétaux, ou qui sont isolées ou produites à partir de végétaux ou de parties de végétaux, excepté lorsque les denrées ont un historique d'utilisation sûre en tant que denrées alimentaires au sein de l'Union, et qu'elles se composent d'une plante ou d'une variété de la même espèce, ou sont isolées ou produites à partir d'une plante ou d'une variété de la même espèce obtenue par :*
 - *des pratiques de multiplication traditionnelles utilisées pour la production de denrées alimentaires dans l'Union avant le 15 mai 1997, ou*
 - *des pratiques de multiplication non traditionnelles qui n'étaient pas utilisées pour la production de denrées alimentaires dans l'Union avant le 15 mai 1997, lorsque ces pratiques n'entraînent pas de modifications significatives de la composition ou de la structure de la denrée alimentaire affectant sa valeur nutritionnelle, son métabolisme ou sa teneur en substances indésirables; »*
- ❖ Le caractère de « *nouvel aliment* » a été souligné comme particulièrement important pour les transformations de la plante, ainsi que pour les « substances isolées à partir de celle-ci », résultant d'une purification à haut degré (jusqu'à 98 % de pureté pour le Synadiet [120]), mais rentrant encore dans la définition de la préparation de plantes. À cet égard, l'Anses a émis des réserves quant à la constitution d'une liste positive de plantes telle que celle publiée dans l'arrêté [31]. Les doses importantes administrées (très supérieures aux apports alimentaires usuels pour des molécules végétales ou groupes de molécules végétales), sans leur matrice usuelle sont susceptibles d'engendrer un risque. L'exemple d'hépatites liées à des extraits hydro-alcooliques de feuilles de thé vert est, par exemple, flagrant [121]. Elles nécessitent une évaluation toxicologique non ou trop mal garantie par l'annexe III de l'arrêté.
- ❖ Les études visant à évaluer la sécurité sanitaire des nouveaux aliments devraient être bien définies avec des conditions d'analyse et un degré d'exigences et de preuves précises. L'EMA insiste d'ailleurs sur la difficulté de prédiction du rapport bénéfice-risque de molécules végétales isolées et indique que les données relatives à la plante ou à ses préparations traditionnelles sont insuffisantes à garantir la sécurité des patients [122].
- ❖ Le caractère de nouvel aliment s'est imposé, à titre d'exemple, pour le resvératrol, pourtant présent dans l'alimentation, pour lequel l'EFSA a récemment proposé une dose maximale. On notera que pour cet ingrédient, le groupe NDA de l'EFSA considère qu'il n'y a « pas de rôle nutritionnel significatif dans l'alimentation humaine » [123].
- ❖ Un autre exemple est constitué par la « cétone de framboise », aromatisant autorisé en alimentation humaine, rencontré à l'état naturel, proposé à des doses massives sous forme de compléments alimentaires sans que des données toxicologiques satisfaisantes existent [124]. Pourtant, la Food Standards Agency du Royaume-Uni considère la molécule incorporée dans les compléments alimentaires comme un nouvel aliment non autorisé, qui doit faire l'objet d'une reconnaissance par le biais d'études toxicologiques. Cette agence a une attitude similaire pour des

plantes actuellement présentes sur le marché des compléments alimentaires en l'absence de données de sécurité [125]. Cette exigence existe également, d'après l'annexe III de l'arrêté de 2014, pour l'ensemble des préparations résultant d'« évolutions dans le procédé de fabrication, notamment par rapport à l'usage traditionnel » qui entraînent des « conséquences présumées et/ou objectives sur la composition ». C'est le cas, en particulier, pour des préparations obtenues par « fermentation » sans tradition associée, ou pour des produits issus de cultures cellulaires.

1.7 Allégations des compléments alimentaires

❖ Comme pour toute denrée alimentaire, la communication des effets nutritionnels ou de santé doit être conforme aux exigences du règlement (CE) n° 1924/2006 qui vise à favoriser la libre circulation des denrées alimentaires au sein de l'Union européenne à l'aide d'une seule procédure réglementaire centralisée au niveau européen, tout en assurant la protection du consommateur [4]. Ne peuvent être utilisées que des allégations de santé préalablement autorisées au niveau européen après validation scientifique par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESAs / EFSA). Des listes d'allégations nutritionnelles et de santé autorisées sont disponibles dans le répertoire « *EU Register of nutrition and health claims made on foods* » (<http://ec.europa.eu/nuhclaims/>).

L'étiquetage des compléments alimentaires, leur présentation et la publicité qui en est faite ne sauraient, en toute hypothèse, attribuer à ces produits des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni n'évoquer de telles propriétés, sous peine de répondre à la définition de médicament par présentation. Cette prohibition est en outre rappelée par le règlement (UE) n° 1169/2011 du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires [106].

❖ Deux sortes d'allégations de santé existent, auxquelles s'appliquent des procédures d'évaluation et d'autorisation différentes : les allégations de santé dites génériques (qui relèvent de l'article 13.1) et les allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie ou se rapportant au développement et à la santé infantiles (qui relèvent de l'article 14).

- *Les allégations de santé génériques* (ou allégations fonctionnelles) semblent plus adaptées au secteur du complément alimentaire, puisqu'elles décrivent le rôle d'un aliment, d'un nutriment ou d'une autre substance nutritionnelle, dans la croissance, le développement ou les fonctions de l'organisme, les fonctions psychologiques et comportementales, l'amaigrissement et le contrôle du poids, la satiété ou la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire. Leur caractère fonctionnel se traduit par l'emploi d'une locution verbale caractéristique (par exemple : « la vitamine C contribue au fonctionnement normal du système immunitaire »; ou la « vitamine C contribue à la formation normale de collagène pour assurer la fonction normale des cartilages »).
- *L'allégation relative à la réduction d'un risque de maladie* est celle qui affirme, suggère ou implique que la consommation d'une catégorie d'aliments ou de l'un de ses composants réduit sensiblement un facteur de risque de développement d'une maladie humaine.
 - Cette allégation est soumise à une procédure d'autorisation et ne peut être employée que si elle figure sur la liste des allégations autorisées par la Commission, après expertise de l'Autorité européenne de sécurité alimentaire (EFSA).
 - Si elles constituent une importante dérogation à l'interdiction générale d'attribuer aux denrées alimentaires des propriétés de prévention d'une maladie humaine, ou d'évoquer de telles propriétés, ces allégations n'en sont pas moins strictement

circonscrites. Les exigences scientifiques de l'EFSA conduisent en effet à demander aux industriels des preuves de leurs allégations, fondées sur des essais cliniques randomisés, ce qui n'a plus rien à voir avec les études observationnelles traditionnellement réalisées dans le secteur alimentaire. **Contrairement au médicament, la démonstration des effets bénéfiques de l'aliment doit être effectuée sur des personnes représentatives de la population générale, par principe en bonne santé, ce qui complique la mise en œuvre de ces études et explique le faible nombre d'allégations actuellement autorisées.**

- ❖ Pour l'instant, dans l'attente d'un consensus entre les États Membres sur la façon de justifier les effets fonctionnels des plantes ou préparations de plantes, celles qui font l'objet d'une demande d'autorisation d'allégation et dont la validation n'a pas été finalisée par l'AESA bénéficient d'une période de transition au cours de laquelle la communication de ces effets est soumise au droit national. **Il existe donc actuellement une période transitoire pour les allégations de santé revendiquées par les compléments alimentaires à base de plantes, qui engendre un flou important relatif aux revendications de ces produits, à leur légitimité, et à leur caractère potentiel de médicament par présentation [120, 126].**
- ❖ La liste de ces plantes et préparations de plantes et des effets revendiqués figurent sur le site de la Commission européenne (http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=register_home).
- ❖ L'évaluation de la réglementation européenne sur les allégations est en cours au sein du programme REFIT (Regulatory Fitness and Performance programme). Une consultation publique était ouverte jusqu'en Juin 2017. (http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/refit_en). Les différentes parties prenantes pouvaient répondre à des enquêtes en ligne jusqu'en février 2017. Les profils nutritionnels et les préparations de plantes qui figurent dans le Règlement européen 1924/2006 et qui n'ont pas fait l'objet d'application font partie de ce programme d'évaluation REFIT.
- ❖ *Pour les allégations de santé des compléments alimentaires contenant des plantes et préparations de plantes, une problématique spécifique existe. Pour ces produits, les critères d'évaluation appliqués par l'EFSA reposent sur des preuves cliniques de l'activité physiologique, obtenues chez des cohortes suffisamment importantes de sujets sains, suivant une méthodologie satisfaisante. La difficulté de l'obtention de telles preuves, le coût de ce type d'études et le très net manque d'évaluation clinique dans le domaine des plantes à activité biologique et de la phytothérapie constituent un frein à la reconnaissance d'allégations de santé pour ces produits.*
- ❖ Un fort enjeu existe autour de la potentielle reconnaissance d'allégations de santé reposant sur la tradition, comme c'est le cas pour les indications thérapeutiques de nombreux médicaments à base de plantes.
 - Actuellement, environ 2000 allégations de santé relatives à ces compléments alimentaires (« *botanical health claims*») sont en attente d'un consensus entre les États membres relatif à la manière de les évaluer.
 - Cinq cents de ces allégations ont obtenu un avis défavorable de l'EFSA, par manque de preuve ; pour la majorité d'entre elles, la décision finale de la Commission Européenne est toujours en attente depuis 2010 [126].

- L'ensemble de ces allégations en attente peut rester sur le marché conformément à la réglementation nationale jusqu'à la finalisation de leur examen. Cette situation est une source d'incertitude pour les consommateurs, mais aussi pour les autorités compétentes des Etats membres, qui appliquent des modes de traitement variés aux compléments alimentaires et à leurs revendications. À noter qu'un complément alimentaire à base de plantes ou de préparations de plantes est susceptible de revendiquer l'allégation de santé de vitamines, nutriments ou minéraux figurant dans sa formule.

❖ Non-conformité des allégations

Une enquête récente de la DGCCRF montre que, malgré cette réglementation, les allégations de santé revendiquées par les compléments alimentaires – notamment à l'occasion d'une vente réalisée sur un site internet – affichent un taux particulièrement élevé de non-conformité. Sont principalement visés le recours à des allégations thérapeutiques, pourtant strictement interdites (« soulager les symptômes dus aux troubles de la digestion tels que les brûlures d'estomac », « prévention des petites maladies d'hiver », « traitement des dépressions légères »...), l'utilisation d'allégations de santé non autorisées (« contribue au soutien de la flore intestinale et au fonctionnement normal du système immunitaire », l'emploi d'allégations de santé autorisées, dans des conditions non conformes à la réglementation, l'utilisation d'allégations de santé générales non accompagnées d'allégations de santé spécifiques (« bien-être hépatique », « dépuraction complète », « spécial peau d'orange », « détente et sérénité »...) [127].

Cette litanie des allégations de santé non conformes illustre à quel point le besoin de régulation du secteur des compléments alimentaires s'avère essentiel. **Il apparaît que le dispositif mis en place par le décret du 20 mars 2006 n'est pas totalement convaincant** sur le plan de la protection de la santé publique.

* * *

*

ANNEXE 2 - LISTES DES PLANTES POUR LESQUELLES UN USAGE MÉDICAL EST BIEN ÉTABLI
« WEU / EMA – 2 FÉVRIER 2016 »

A) Plantes contenant des dérivés hydroxyanthracéniques – Tableau comparatif des listes de l'arrêté du 24 juin (CAHH) et de l'EMA (WEU) du 2 février 2016

Plante	Nom latin	Partie contenant les dérivés hydroxyanthracéniques	Arrêté plantes	EMA Usage médical bien établi
Aloe	<i>Aloe barbadensis</i> Miller / <i>Aloe ferox</i> Miller	Suc (jus épaissi)	x	x
	<i>Aloe vera</i> L. <i>Burm.</i>	Latex (jus)	x	-
Bourdaïne	<i>Frangula alnus</i> Mill.	Ecorce	x	x
Cassier, Canéficier	<i>Cassia fistula</i> L.	Fruit, Feuille	x	-
Cascara	<i>Rhamnus purshianus</i> D.C.	Ecorce	x	x
Nerprun purgatif	<i>Rhamnus cathartica</i>	Ecorce	x	-
Rhubarbe	<i>Rheum palmatum</i> L. <i>Rheum officinale</i> Baillon	Rhizome, Racine	x	x
Séné	<i>Cassia senna</i> L.; <i>Cassia angustifolia</i> Vahl	Feuille, Gousse	x	x

B) Plantes contenant des dérivés hydroxyanthracéniques - Données issues des monographies EMA – Usage bien établi

	Indication	Dose journalière maximale	Posologie
<i>Aloe</i>			Des préparations apportant 10 à 30mg de dérivés hydroxyanthracéniques sont à prendre en une prise le soir, 2 à 3 fois par semaine, sur une période d'une à deux semaines
<i>Bourdainé</i>			
<i>Cascara</i>	Traitement de courte durée de la constipation	La dose maximale journalière est fixée à 30mg de glycosides hydroxyanthracéniques.	
<i>Rhubarbe</i>	occasionnelle		
<i>Séné</i>			

C) Autres plantes à usage médical bien établi figurant sur la liste de l'Annexe I de l'arrêté du 24 juin 2014

<i>Agni casti fructus</i>	<i>Vitex agnus-castus</i> L.	Fruit
<i>Capsici fructus</i>	<i>Capsicum annuum</i> L. var. <i>minimum</i> (Miller) Heiser	Fruit
<i>Cimicifugae rhizoma</i>	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.	Rhizome
<i>Echinaceae purpureae herba</i>	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Parties aériennes
<i>Ginkgo folium</i>	<i>Ginkgo biloba</i> L.	Feuille
<i>Hippocastani semen</i>	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Fruit
<i>Lini semen</i>	<i>Linum usitatissimum</i> L.	Fruit
<i>Psyllii semen</i>	<i>Plantago afra</i> L.; <i>Plantago indica</i> L.	Fruit
<i>Sabalis serrulatae fructus</i>	<i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small (<i>Sabal serrulata</i> (Michaux) Nichols)	Fruit
<i>Salicis cortex</i>	<i>Salix</i> spp. [incluant <i>S. purpurea</i> L.; <i>S. daphnoides</i> Vill.; <i>S. fragilis</i> L.]	Ecorce
<i>Valerianae radix</i>	<i>Valeriana officinalis</i> L.	Racine
<i>Vitis viniferae folium</i>	<i>Vitis vinifera</i> L.	Feuille

CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL

Création d'un groupe de travail par les Conseils n°4 du 24 septembre et n°5 du 26 novembre 2014 sur la base d'une note de cadrage préparée suite à une question d'actualité sur les compléments alimentaires à base de plantes.

But : disposer d'un tableau clair de la situation française par rapport aux textes européens, en considération des effets indésirables potentiels de certaines plantes inscrites dans l'arrêté du 24 juin 2014.

Ciblage : plantes contenant des hétérosides hydroxyanthracéniques.

Animation et coordination du groupe : Jean-Pierre FOUCHER (2^{ème} section)

Rédaction du rapport : Jean-Pierre FOUCHER (rapporteur), Sylvie MICHEL, Michel KOCH avec l'apport juridique du Pr Jérôme PEIGNÉ.

Coordination des commentaires : Jean-Pierre FOUCHER avec la relecture des textes par les membres du groupe de travail et du Secrétariat Général (Agnès ARTIGES, Liliane GRANGEOT-KEROS, Christine HACHE et l'apport rédactionnel en particulier pour la bibliographie de Françoise FORESTIER)

Composition du groupe :

- Agnès ARTIGES (4^{ème} / 6^{ème} section)
- Christine BOULEY (5^{ème} / 6^{ème} section)
- Pierre BOURLIOUX (5^{ème} section)
- Jean-Claude CHAUMEIL (4^{ème} section)
- Luc CYNBER (3^{ème} section)
- Joël GUILLEMAIN (2^{ème} section)
- Michel KOCH (2^{ème} section)
- Patrick MAGALOFF (5^{ème} section)
- Sylvie MICHEL (2^{ème} section)
- Alain NICOLAS (1^{ère} section)

15 réunions ont eu lieu entre 2015 et 2017 au cours desquelles ont été effectuées des auditions de personnalités.

AUDITIONS

Administrations publiques et Agences

M. Guillaume COUSYN, Chargé de mission Nutrition (DGCCRF)

Mme An LÉ, Pôle Pilotage et sécurisation des processus des médicaments génériques, Membre du Committee on Herbal Medicinal Products à l'EMA (ANSM)

M. Aymeric DOPTER, Chef de la mission Nutrivigilance (ANSES)

Industrie des compléments alimentaires et industrie du médicament

M. Patrick CHOAY, Laboratoire CCD, Patrick Choay SA, Président

SYNADIET : Syndicat national des compléments alimentaires

Mme Hélène DE VECCHY, Rapporteur du groupe de travail Plantes

Mme Delphine DUPONT, Directrice générale

Mme Gabrielle VENTURA, Responsable scientifique

M. Michel de SARRIEU, Conseil d'Administration, Responsable du GT Plantes, (Responsable scientifique à Fleurance Nature)

Universités

M. Pierre CHAMPY, Professeur de Pharmacognosie, Université Paris Sud-Paris Saclay, Expert auprès de l'ANSES,

Mme Françoise MALLY, MCU Pharmacie galénique, Paris Descartes

M. Jérôme PEIGNÉ, Professeur en Droit de la santé, Paris Descartes

M. Robert ANTON, Professeur honoraire Pharmacognosie, Expert européen (EFSA)

M. Ambroise MARTIN, Professeur de Nutrition et Biochimie, Claude Bernard Lyon

- [1] Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. (JORF n°0163 du 17 juillet 2014 page 11922-texte n°26).
(<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2014/6/24/ERNC1406332A/jo/texte>).
- [2] Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires. (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), paru au Journal officiel des Communautés européennes.12.7.2002.
(<https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0046&from=EN>).
- [3] Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires.
NOR: ECOC0500166D.
(<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341>).
- [4] Règlement (CE) No 1924/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires, paru au Journal officiel de l'Union européenne L 404 du 30 décembre 2006.
(<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri...20121129>).
- [5] DGCCRF. Compléments alimentaires - Présentation générale.
(<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires>).
- [6] Arrêté du 26 septembre 2016 établissant la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi (NOR : ECFC1518714A, *JORF*, 7 octobre 2016).
(<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte...categorieLien=id>).
- [7] DGCCRF. Liste des plantes éligibles à l'article 15, 25/05/2016.
(http://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/teleicare/Ta-ble-Plantes.pdf).
- [8] DGCCRF. Liste des substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15 sans restriction, 25/05/2016.
(http://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/teleicare/Ta-ble-SBNP.pdf).

- [9] DGCCRF. Liste des substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15 sous conditions, 25/05/2016.
(http://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/teleicare/table-sbnp-sous-conditions.pdf).
- [10] DGCCRF. Le projet BelFrit, une coopération réussie au sein de l'Union européenne. 28/04/2014.
(http://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/imgs/breve/2014/documents/harmonized_list_Section_A.pdf).
- [11] Anses. INCA 2 : les résultats d'une grande étude. Etude individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires 2006-2007.
(<https://www.anses.fr/fr/content/inca-2-les-r%C3%A9sultats-d'une-grande-%C3%A9tude>).
- [12] INSERM. Enquête Nutrinet santé. Étude sur la consommation des compléments alimentaires. 26 février 2013.
(<https://presse.inserm.fr/etude-sur-la-consommation-des-complements-alimentaires/6972/>).
- [13] Dupuy Maury F. Compléments alimentaires: Démêler le vrai du faux. *INSERM Science et Santé* 2015; **23**: 22-33.
(<http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-societe/complements-alimentaires-demeler-le-vrai-du-faux>).
- [14] Champy P. Produits de santé à base de plantes, compléments alimentaires : bilan pour l'année 2013 et évolutions en 2014. *Phytother Eur* 2015; **84**: 5-11.
- [15] Pouchieu C, Fassier P, Druésne-Pecollo N, Zelek L, Bachmann P, Touillaud M, *et al.* Dietary supplement use among cancer survivors of the NutriNet-Santé cohort study. *Br J Nutr* 2015; **113**: 1319-29. doi: 10.1017/S0007114515000239. Epub 2015 Mar 31.
- [16] Phytothérapie en France : utilisation fréquente. *Rev Prescrire* 2008; **28**: 508.
- [17] Ordre National des Pharmaciens. Le pharmacien et les plantes. *Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens* Juillet 2014.
(www.ordre.pharmacien.fr/content/download/160922/.../1/.../CTOP005_WEB_OK.pdf).

- [18] Synadiet-Compléments alimentaires - les chiffres du marché 2017.
(<http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/le-marche/les-chiffres-du-marche-en-2017>).
- [19] Anses. Dispositif national de nutrivigilance. Bilan de nutrivigilance de l'année 2016. Mars 2017.
(<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-BilanNutrivigilance2016.pdf>).
- [20] Anses. Lancement du dispositif national de nutrivigilance. Dossier de presse. 9 Décembre 2010.
(<https://www.anses.fr/fr/system/files/PRES2010DTA19.pdf>).
- [21] Anses. Dispositif national de nutrivigilance. Bilan de nutrivigilance de l'année 2013. Mars 2014.
(<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-NutrivigilanceBilan2013.pdf>)
- [22] Anses. Nutrivigilance : le bilan 2016 du dispositif national de l'Anses. *Vigil'Anses n°2 Le bulletin des vigilances de l'Anses*. Juin 2017.
(https://vigilances.anses.fr/sites/default/files/VigilancesN2_BilanNutrivigilance2016.pdf).
- [23] Centre antipoison de Lille. Huiles essentielles : attention à vos p'tits bouts.
(<http://cap.chru-lille.fr/GP/magazines/111380.html>).
- [24] AFSSA. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi dans les compléments alimentaires de plantes ayant fait l'objet de signalements de pharmacovigilance. *Saisine n°2007-SA-0171* du 14/12/2007.
(<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2007sa0171.pdf>).
- [25] Anses. Avis relatif à un cas d'hépatite survenu après la prise d'un complément alimentaire à visée articulaire. *Saisine n°2014-SA-0192*. 27 mars 2015.
(<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014sa0192.pdf>).
- [26] Restani P, Di Lorenzo C, Garcia-Alvarez A, Badea M, Ceschi A, Egan B *et al.* Adverse Effects of Plant Food Supplements Self-Reported by Consumers in the PlantLIBRA Survey Involving Six European Countries. *PLoS ONE* 2016; **11** e0150089. doi:10.1371/journal.pone.0150089.
- [27] Anses-AFSSA. Démarche d'évaluation de la sécurité, de l'intérêt et de l'allégation des denrées alimentaires contenant des plantes destinées à la consommation humaine. *AFSSA Rapport* 27 février 2003.
(<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2005sa0211.pdf>).

- [28] Pentel J, Vanrullen I, Berta JL. les compléments alimentaires à base de plantes. Un nécessaire besoin de sécurité. *Cah Nutr Diet* 2005; **40**: 23-9.
- [29] AFSSA. Avis relatif à une demande concernant un projet d'arrêté relatif à la constitution des dossiers relatifs aux substances et aux plantes pouvant être employées dans la fabrication des compléments alimentaires. *Saisine n°2005-SA-0211*. 06 janvier 2006. (<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2005sa0211.pdf>).
- [30] EFSA. Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. *Efsa J* 2009; **7**: 1249. (<https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/1249>).
- [31] Anses. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « un projet d'arrêté sur l'emploi de plantes autres que les champignons dans les compléments alimentaires. *Saisine n° 2011-SA-0120*; 11 avril 2012. (<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0120.pdf>).
- [32] Schilter B, Andersson C, Anton R, Constable A, Kleiner J, O'Brien J *et al.* Guidance for the safety assessment of botanicals and botanical preparations for use in foods and food supplements. *Food Chem Toxicol* 2003; **41**: 1625-49.
- [33] EFSA. Scientific Opinion on a Qualified Presumption of Safety (QSP) approach for the safety assessment of botanicals and botanical preparations. *EFSA J* 2014; **12**: 3593. (<https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3593>).
- [34] CE. Règlement 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 (JOCE du 01/02/2002). (<https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=2002R0178:20080325..PDF>).
- [35] CE. Règlement n° 852/2004 du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 relatif à l'hygiène des denrées alimentaires. (JOUE du 30/04/2004). (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32004R0852>).
- [36] CE. Règlement N° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005 concernant les limites maximales applicables aux résidus de pesticides présents dans ou sur les denrées alimentaires et les aliments pour animaux d'origine végétale et animale et modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil. Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. Texte du 23/02/2005, paru au Journal Officiel de l'Union Européenne le 16/03/2005. (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=celex%3A32005R0396>).

- [37] CE. Règlement No 1881/2006 de la Commission du 19 décembre 2006 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), paru au Journal Officiel de l'Union Européenne le 20/12/2006.
(<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:364:0005>).
- [38] CE Directive Européenne n°89-107 du 21 décembre 1988 CEE du Conseil NO 89107 relative au rapprochement des législations des états membres concernant les additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine, paru au Journal Officiel de l'Union Européenne le 11/02/1989.
(<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A31989L0107>).
- [39] CE. Directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil du 20 mars 2000 relative au rapprochement des législations des États membres concernant l'étiquetage et la présentation des denrées alimentaires ainsi que la publicité faite à leur égard, paru au Journal Officiel de l'Union Européenne le 6 mai 2000.
(<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:109:0029:0042:FR>).
- [40] CE. Règlement n o 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires.
(<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32006R1925?>).
- [41] CE. Règlement n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 1997 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients alimentaires.
(<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A31997R0258>).
- [42] Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique. JORF n°0198 du 26 août 2008. page 13385. texte n° 28.
(<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019375944&categorieLien=id>).
- [43] Anses. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation d'un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication des compléments alimentaires. *Saisine 2007-SA-0231*. 21 Décembre, 2007.
(<https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-l%E2%80%99agence-fran%C3%A7aise-de-s%C3%A9curit%C3%A9-sanitaire-des-aliments-relatif-%C3%A0-l%C3%A9valuation-d%E2%80%99un-7>).

- [44] Anses-Afssa. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des compléments d'information concernant l'emploi de la poudre de racine de maca, commercialisée telle quelle ou entrant dans la composition de compléments alimentaires et d'aliments courants. *Saisine 2008-SA-0011*. 2 juillet 2008. (<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2008sa0011.pdf>).
- [45] Rietjens IM, Slob W, Galli C, Silano V. Risk assessment of botanicals and botanical preparations intended for use in food and food supplements: emerging issues. *Toxicol Lett* 2008; **180**: 131-6.
- [46] Van den Berg SJ, Serra-Majem L, Coppens P, Rietjens IM. Safety assessment of plant food supplements (PFS). *Food funct* 2011; **12**: 760-8.
- [47] Serafini M, Stanzione A, Foddai S, Anton R, Delmulle L. The European role on traditional herbal medicinal products and traditional plant food supplements. *J Clin Gastroenterol* 2012; **46** Suppl:S: 93-4.
- [48] Gomase VS, Changbhale SS, Patil SA, Kale KV. Metabolomics. *Curr Drug Metab.* 2008; **9**: 89-98.
- [49] Anses. Appel à candidatures d'experts scientifiques pour la création du groupe de travail "Plantes". 1/01/2016 (<https://www.anses.fr/fr/content/appel-%C3%A0-candidatures-d%E2%80%99experts-scientifiques-pour-la-cr%C3%A9ation-du-groupe-de-travail-plantes>).
- [50] Seguin E. Enquête sur le conseil en phytothérapie dans les « boutiques bio » à Paris : exemple de l'hypertension artérielle. Doctorat d'État en pharmacie, Université Paris-Sud. 2012.
- [51] Geller AL, Shehab N, Weidle NJ, Lovegrove MC, Wolpert BJ, Timbo BB *et al.* Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements. *N Engl J Med* 2015; **373**: 1531-40.
- [52] Levy I, Attias S, Ben-Arye E, Goldstein L, Schiff E. Adverse events associated with interactions with dietary and herbal supplements among inpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2017; **83**: 836-45.

- [53] Anses. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la présence dans les compléments alimentaires de *p*-synéphrine ou d'ingrédients obtenus à partir de fruits de *Citrus* spp. en contenant. *Saisine n° 2012-SA-0200* du 14 mars 2014.
(<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0200.pdf>).
- [54] Anses. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires. *Saisine n° 2012.-SA-0228*. 14 février 2014.
(<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0228.pdf>).
- [55] Fan TP, Deal G, Koo HL, Rees D, Sun H, Chen S *et al.* Future development of global regulations of Chinese herbal products. *J Ethnopharmacol* 2012; **140**: 568-86.
- [56] BVL-Report 8.8. List of Substances of the Competent Federal Government and Federal State Authorities Category "Plants and plant parts". 2014; DOI 10.1007/978-3-319-10732-5.
(https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/stoffliste/stoffliste_pf_lanzen_pflanzenteile_EN.pdf?__blob=publicationFile&v=5).
- [57] Raynor DK, Dickinson R, Knapp P, Long AF, Nicolson DJ. Buyer beware? Does the information provided with herbal products available over the counter enable safe use? *BMC Med* 2011; **9**, 94. doi: 10.1186/1741-7015-9-94.
- [58] Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; **61**: 2163-75.
- [59] Liu D, Wu J, Xie H, Liu M, Takau I, Zhang H, Xiong Y, Xia C. Inhibitory Effect of Hesperetin and Naringenin on Human UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes: Implications for Herb-Drug Interactions. *Biol Pharm Bull* 2016; **39**: 2052-59.
- [60] Kanji S, Seely D, Yazdi F, Tetzlaff J, Singh K, Tsertsvadze A *et al.* Interactions of commonly used dietary supplements with cardiovascular drugs: a systematic review. *Syst Rev* 2012; **1**: 26. doi: 10.1186/2046-4053-1-26.
- [61] Posadzki P, Watson LK, Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med (Lond)* 2013; **13**: 7-12.

- [62] Boullata J. Natural health product interactions with medication. *Nutr Clin Pract*. 2005; **20**: 33-51.
- [63] Fritz H, Seely D, Flower G, Skidmore B, Fernandes R, Vadeboncoeur S *et al*. Soy, red clover, and isoflavones and breast cancer: a systematic review. *PLoS One* 2013; **8**: e81968. doi 10.1371/journal.pone.0081968. eCollection 2013.
- [64] Shike M, Doane AS, Russo L, Cabal R, Reis-Filho JS, Gerald W *et al*. The effects of soy supplementation on gene expression in breast cancer: a randomized placebo-controlled study. *J Natl Cancer Inst* 2014; **106**: dju189. doi: 10.1093/jnci/dju189.77. 77.
- [65] Eakin A, Kelsberg G, Safranek S. Clinical Inquiry: Does high dietary soy intake affect a woman's risk of primary or recurrent breast cancer? *J Fam Pract*. 2015; **64**: 660-2.
- [66] Zhang FF, Haslam DE, Terry MB, Knight JA, Andrulis IL, Daly MB *et al*. Dietary isoflavone intake and all-cause mortality in breast cancer survivors: The Breast Cancer Family Registry. *Cancer* 2017; **123**: 2070-79. doi: 10.1002/cncr.30615. Epub 2017 Mar 6.
- [67] Bauvet F. Utilisation des médecines complémentaires et alternatives, en particulier les suppléments alimentaires et les phytothérapies, par les patients en cours de traitement oncologique. *Symposium traitements non-conventionnels, Fondation contre le Cancer* 2011.
- [68] Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *Clin Oncol* 2004; **22**: 2489-503.
- [69] Kaye AD, Clarke RC, Sabar R, Vig S, Dhawan KP, Hofbauer *et al*. Herbal medicines: current trends in anesthesiology practice—a hospital survey. *J Clin Anesth* 2000 ; **12**: 468-71.
- [70] Fondation contre le cancer. Guide des compléments alimentaires .
(<https://www.cancer.be/complementsalimentaires>).
- [71] AFSSA-AFSSAPS. Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations. Mars 2005.
(<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>).

- [72] Anses. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux sportifs visant le développement musculaire ou la diminution de la masse grasse. *Saisine n° 2014-SA-0008*. 07 Novembre 2016.
(<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0008Ra.pdf>).
- [73] Anses. Compléments alimentaires destinés aux sportifs : des risques pour la santé pour des bénéfices incertains. Mars 2017.
(https://vigilances.anses.fr/sites/default/files/VigilancesN1_compl%C3%A9mentsalimentairesetsportifs_1.pdf).
- [74] Lehmann H, Pabst JY. La phytovigilance : un impératif et une obligation légale. *Ann Pharm Fr.* 2016; **74**: 49-60. doi: 10.1016/j.pharma.2015.06.004. Epub 2015 Jul 22.
- [75] EMA. European Commission. Medicinal products. Herbal medicinal products. 2008.
(http://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines_en).
- [76] EMA. Herbal medicinal products. 2017.
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp).
- [77] Claeson P. Requirements on efficacy of herbal medicinal products. *J Ethnopharmacol* 2014; **158** Pt B: 463-6.
- [78] van Galen E. Traditional herbal medicines worldwide, from reappraisal to assessment in Europe. *J Ethnopharmacol* 2014; **158** PtB: 498-502.
- [79] Lachenmeier DW, Steffen C, el-Atma O, Maixner S, Löbell-Behrends S, Kohl-Himmelseher M. What is a food and what is a medicinal product in the European Union? Use of the benchmark dose (BMD) methodology to define a threshold for "pharmacological action". *Regul Toxicol Pharmacol* 2012; **64**: 286-95.
- [80] Livsmedelsverket, Swedish National Food Agency. List of plants and plant parts unsuitable for use in food (VOLM).2016.
(<https://www.livsmedelsverket.se/en/.../food.../food-supplements>).
- [81] Carratù B, Federici E, Gallo FR, Geraci A, Guidotti M, Multari G, *et al.* Plants and parts of plants used in food supplements: an approach to their safety assessment. *Ann Ist Super Sanità* 2010; **46**: 370-88. DOI: 10.4415/ANN_10_04_05.
(<http://www.iss.it/publ/anna/2010/4/464370.pdf>).

- [82] Ministero della Salute. Decreto 9 luglio 2012. Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali. 2012.
(http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_listaFile_itemName_2_file.pdf).
- [83] EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to hydroxyanthracene derivatives and improvement of bowel function pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2013; 11: 3412.
(<https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/3412>).
- [84] Bruneton J. Pharmacognosie: phytochimie, plantes médicinales, 4ème édition : Paris, *Lavoisier tech* 2009 P 915.
- [85] Boutefnouchet S, Champy P, Hennebelle T, Maciuk A. Comments on EFSA's opinion about the health claim "improvement of bowel function" for hydroxyanthracenic derivatives. *Phytomedicine* 2014; 21: 928-30.
- [86] OMS. Cortex Frangulae; Cortex Rhamni purshianae. In: *WHO monographs on selected medicinal plants*, vol. 2. World Health Organization, 1999; 114-23, 259-68.
(<apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4927e/13.html>).
- [87] OMS. Aloe; Fructus Sennae; Folium Sennae; Rhizoma Rhei. In: *WHO monographs on selected medicinal plants*, vol. 1. World Health Organization 2002; 33-42: 231-58.
(<apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2200e/s2200e.pdf>).
- [88] EMA. Assessment Reports et Community Monographs on "Aloe barbadensis and Aloe (various species, mainly Aloe ferox Miller and its hybrids)" ; "Cassia senna L., fructus and Cassia angustifolia Vahl, fructus" ; "Cassia senna L. and Cassia angustifolia Vahl, folium" ; Rhamnus purshianus D.C., cortex" ; "Rheum palmatum L. and Rheum officinale Baillon, radix". 2006-2008.
(https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/superseded-assessment-report-aloe-barbadensis-miller-aloe-various-species-mainly-aloe-ferox-miller_en.pdf).
- [89] FDA. Alphabetical List of SCOGS Substances. 2013.
(<http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/SCOGS/ucm084104.htm>).
- [90] EFSA. EFSA Compendium of botanicals that have been reported to contain toxic substances. *EFSA J*. 2009; 7: 281.
(<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/rn-281>).

- [91] World Gastroenterology organization. WGO guidelines. Constipation: a global perspective. 2010.
(www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/05_constipation.pdf).
- [92] Steinhoff B-ESCAP section. Traditional herbal medicinal products: an update. *Phytomedicine* 2003; **10**: 624.
- [93] Vitalone A, Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Renda F, Tartaglia L, Mazzanti G. Surveillance of suspected adverse reactions to herbal products used as laxatives. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; **68**: 231-8.
- [94] Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE, Zunker C. Laxative abuse: epidemiology, diagnosis and management. *Drugs* 2010; **70**: 1487–503.
- [95] EFSA. Safety of hydroxyanthracene derivatives for use in food. *Efsa J* 2018; **16**: 5090.
(<https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/5090>).
- [96] Neims DM, McNeill J, Giles TR, Todd F. Incidence of laxative abuse in community and bulimic populations: a descriptive review. *Int J Eat Disord*. 1995; **17**: 211-28.
- [97] Croll J, Neumark-Sztainer D, Story M, Ireland M. Prevalence and risk and protective factors related to disordered eating behaviors among adolescents: relationship to gender and ethnicity. *J Adolesc Health* 2002; **31**: 166-75.
- [98] Motola G, Mazzeo F, Rinaldi B, Capuano A, Rossi S, Russo F *et al.* Self-prescribed laxative use: a drug-utilization review. *Adv Ther* 2002; **19**: 203-8. Théophile H, Miremont-Salamé G, Abouelfath A, Bégaud B., Haramburu F Patterns of laxative use in self-medication. *Ann Pharmacother* 2009; **43**: 2122-23.
- [99] Austin SB, Penfold RB, Johnson RL, Haines J, Forman S. Clinician identification of youth abusing over-the-counter products for weight control in a large U.S. integrated health system. *J Eating Disord* 2013; **1**: 1-7.
- [100] EMA. Committee for Herbal Medicinal Products (HMPC): Minutes of the 11-12 November 2013 meeting, EMA/HMPC/742564/2013 (28/01/2014), 5–6.
(<https://www.ema.europa.eu/events/committee-herbal-medicinal-products-hmpc-11-12-november-2013>).
- [101] EMA, 2014. Committee for Herbal Medicinal Products (HMPC): Minutes of the 5-6 May 2014 meeting, EMA/HMPC/316498/2014.

- <https://www.ema.europa.eu/en/events/committee-herbal-medicinal-products-hmpc-5-6-may-2014>).
- [102] Boutefnouchet S, Champy P, Hennebelle T, Maciuk A. Comments submitted to the European Commission (EFSA-Q2013-00650). 2013.
- [103] EFSA. Response to comments on the Scientific Opinion of the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) on the scientific substantiation of health claims related to hydroxyanthracene derivatives and improvement of bowel function pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/20061 European Food Safety Authority2, 3 *EFSA supporting publication* 2014:EN-550.
- [104] EMA. HMPC meeting report on European Union herbal monographs, guidelines and other activities The 68th HMPC meeting, held on 1-2 February 2016. https://www.ema.europa.eu/documents/committee-report/hmpc-meeting-report-european-union-herbal-monographs-guidelines-other-activities-1-2-february-2016_en.pdf).
- [105] UE. Règlement No 1169/2011 du Parlement Européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) no 1924/2006 et (CE) no 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) no 608/2004 de la Commission. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32011R1169>).
- [106] Palmer ME, Haller C, McKinney PE, Klein-Schwartz W, Tschirgi A, Smolinske SC *et al.* Adverse events associated with dietary supplements: an observational study. *Lancet* 2003; **361**: 101-6.
- [107] Sahoo N, Manchikanti P, Dey S. Herbal drugs: standards and regulation. *Fitoterapia* 2010; **81**: 462-71.
- [108] Foster S. A Brief History of Adulteration of Herbs, Spices, and Botanical Drugs. *HerbalGram* 2011; **92**: 42-57.
- [109] Gafner S. Ginkgo Extract Adulteration in the Global Market: A Brief Review. *HerbalGram*. 2016; **109**: 58-9.
- [110] DGCCRF. Compléments alimentaires, la course au bien-être, 21/06/2016. (<http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-course-au-bien-etre>).

- [111] ANSM. Falsification des produits de santé. 2017.
([https://www.ansm.sante.fr/Activites/Falsifications-des-produits-de-sante/Falsifications-des-produits-de-sante/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Falsifications-des-produits-de-sante/Falsifications-des-produits-de-sante/(offset)/0)).
- [112] Anses. Adultération de compléments alimentaires « minceur » par de la sibutramine et de la phénolphtaléine. Mars 2017.
(https://vigilances.anses.fr/sites/default/files/VigilancesN1_adult%C3%A9rationscompl%C3%A9mentsalimentaires_0.pdf).
- [113] DGCCRF. Contrôle des compléments alimentaires à base de plantes - 27/02/2017.
(<http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/controle-des-complements-alimentaires-a-base-plantes>).
- [114] FranceAgrimer. Les circuits de distribution des produits alimentaires. 2016-03 NOR : CESL1100003X Vendredi 27 mai 2016. JORF- Mandature 2015-2020 – Séance du mercredi 11 mai 2016. Avis du Conseil économique, social et environnemental sur le rapport présenté par M. Albert Ritzenthaler, rapporteur au nom de la section de l'agriculture, de la pêche et de l'alimentation.
(<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/164000306.pdf>).
- [115] Han Z, Ren Y, Zhu J, Cai Z, Chen Y, Luan L *et al.* Multianalysis of 35 Mycotoxins in Traditional Chinese Medicines by Ultra High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Coupled with Accelerated Solvent Extraction. *J Agric Food Chem* 2012; **60**: 8233-47.
- [116] Fierens C, Corthout T. Anthranoid-containing medicines and food supplements on the Belgian market: a comparative study. *J Pharm Belg* 2014; **2**: 40-9.
- [117] Do KH, An TJ, Oh S-K, Moon Y. Nation-Based Occurrence and Endogenous Biological Reduction of Mycotoxins in Medicinal Herbs and Spices. *Toxins* 2015; **7**: 4111-30.
- [118] Règlement (UE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments, modifiant le règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant le règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 1852/2001 de la Commission (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).
(https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=OJ%3AJOL_2015_327_R...).
Synadiet. *La lettre Synadiet* 2016; **40**: 4.
(http://www.synadiet.org/sites/default/files/ls40-octobre2016_hd.compressed_1.pdf).

- [119] Anses. AVIS de l'Anses relatif à la sécurité d'emploi de la poudre de thé vert dans les compléments alimentaires. Saisine n° 2011-SA-0130, 7 août 2012.
(<https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-l%E2%80%99anses-relatif-%C3%A0-la-s%C3%A9curit%C3%A9-demploi-de-la-poudre-de-th%C3%A9-vert-dans-les-compl%C3%A9ment-0>).
- [120] EMA (HMPC) Reflection paper on the level of purification of extracts to be considered as herbal preparations. *EMA/HMPC/186645/2008*.-16 septembre 2010.
(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/01/WC500100375.pdf).
- [121] EFSA. Safety of synthetic trans-resveratrol as a novel food pursuant to Regulation (EC) No 258/97. *EFSA J* 2016; **14**: 4368.
(<https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/efsa-opinion-on-the-safety-of-synthetic-resveratrol.pdf>).
- [122] Bredsdorff L, Wedeby EB, Nikolov NG, Hallas-Møller T, Pilegaard K. Raspberry ketone in food supplements--High intake, few toxicity data--A cause for safety concern? *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2015; **73**: 196-200.
- [123] Food Standards Agency. Unauthorised novel foods.
(<https://admin.food.gov.uk/science/novel/unauthorised>).
Harrison-Dunn A. Botanicals progress: EU Health Commissioner promises solution in his time. *Nutraingredients*. 14 novembre 2016.
(<http://www.nutraingredients.com/Regulation-Policy/Botanicals-progress-EU-Health-Commissioner-promises-solution-in-his-time>).
- [124] DGCCRF. Les allégations de santé sur les sites internet de compléments alimentaires. *Concurrence et Consommation*. 22 mars 2016.
(<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/allegations-sante-sur-sites-internet-complements-alimentaires>).