

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. »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 4 mai 2011 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'avis relatif à un projet d'arrêté sur l'emploi de plantes autres que les champignons dans les compléments alimentaires.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le décret n°2006-352 prévoit que soient établies les listes de plantes et de substances à but nutritionnel ou physiologique autorisées dans les compléments alimentaires ainsi que les conditions auxquelles doivent se soumettre les opérateurs pour pouvoir les utiliser. Une précédente concertation interministérielle avait été réalisée entre 2007 et 2009 donnant lieu à un premier projet pour lequel l'Agence avait été saisie (2007-SA-0231) mais ce texte n'a finalement pas été adopté.

La présente saisine 2011-SA-0120 porte sur un projet d'arrêté de mise en application du décret n°2006-352. Le projet d'arrêté compte 13 articles et 3 annexes :

- l'annexe I liste les 601 plantes qu'il est prévu d'autoriser ainsi que leur condition d'utilisation spécifique ;
- l'annexe II cite les principaux domaines d'informations que l'opérateur doit pouvoir communiquer pour ce qui concerne la caractérisation des préparations de plantes pour en garantir la qualité ;
- l'annexe III mentionne les informations à communiquer par l'opérateur en ce qui concerne la sécurité des préparations à base de plantes.

Les annexes ont été élaborées à partir du rapport Afssa sur les plantes (Afssa, 2003) et des autres lignes directrices disponibles (EFSA, ILSI, Conseil de l'Europe...).

Ce projet souligne plusieurs éléments :

- les 601 plantes listées dans le projet figurent dans la composition de produits bénéficiant du principe de libre circulation des marchandises et pourraient donc être autorisées en application du seul principe de reconnaissance mutuelle qui, en l'absence d'harmonisation, vise à faire reconnaître par un État membre les dispositions des autres États membres ;
- les plantes listées dans le projet sont toutes autorisées en Belgique ou en Italie ;

- pour certaines de ces plantes, la Belgique prévoit des restrictions spécifiques en certains métabolites secondaires. Ces restrictions n'ont pas été retenues dans le projet car elles ne figurent pas dans la réglementation italienne. Seules les mentions d'étiquetage belges visant à protéger les populations fragiles et les restrictions communes aux deux réglementations ont été conservées.

A travers cette saisine, la Dgccrf souhaite acter le principe d'une liste positive de plantes en France.

La demande de la Dgccrf consiste à :

- 1- identifier les points critiques du dispositif proposé (ensemble des 13 articles du projet d'arrêté et les annexes II et III) ;
- 2- décrire les données scientifiques disponibles sous-tendant les avertissements pour les populations fragiles et les restrictions spécifiques, notamment en ce qui concerne les métabolites secondaires soumis à restriction.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

Dans les temps impartis, il n'était pas envisageable d'analyser chacune des 601 plantes listées en annexe I. De ce fait, le présent avis porte uniquement sur l'identification des points critiques du dispositif proposé (ensemble des 13 articles du projet d'arrêté et les annexes II et III). Il est cependant prévu de constituer un groupe de travail qui s'intéressera à la liste des 601 plantes et plus particulièrement aux données scientifiques disponibles sous-tendant les avertissements pour les populations fragiles et les restrictions spécifiques, notamment en ce qui concerne les métabolites secondaires soumis à restriction.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine (NUT) » sur la base de deux rapports initiaux rédigés par 2 rapporteurs et discutés les 20 octobre 2011, 16 février et 22 mars 2012.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1 Considérations générales relatives aux compléments alimentaires à base de plante

Comme évoqué dans le rapport émis par l'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, 2003) et notamment dans ses avis du 8 février 2005 (Afssa, 2005a), 6 septembre 2005 (Afssa, 2005b), 15 novembre 2005 (Afssa, 2005c) et 6 janvier 2006 (Afssa, 2006), le CES, à l'instar de l'Agence, reste réservé par rapport à une approche par liste positive compte-tenu des caractéristiques et des spécificités des plantes et de leurs préparations, et en particulier :

- la composition chimique des plantes varie, entre autre, selon l'espèce, la partie concernée ou son origine géographique ;
- les différents types d'extraction conduisent le plus souvent à des préparations de compositions très différentes (solvant polaire/apolaire, processus de distillation...) ;
- les procédés d'extraction peuvent concentrer certaines substances actives ou indésirables, non identifiées dans certains cas ;
- les huiles essentielles obtenues par distillation peuvent présenter naturellement, dans leur composition, des composés présentant une toxicité particulière (et mentionnés à ce titre dans l'annexe II partie C comme substances indésirables à maintenir aux niveaux les plus bas possibles) ; l'usage de telles huiles essentielles dans les compléments alimentaires n'apparaît pas envisageable dès lors que ces composés sont naturellement présents dans de fortes proportions ;
- le recul d'utilisation à travers des usages traditionnels médicinaux et les éléments d'information ainsi disponibles ne peuvent, en conséquence, plus être pris en compte dès lors que les usages et les modes de préparation s'éloignent de la tradition, comme l'illustrent régulièrement des incidents rapportés par la pharmacovigilance (Afssa, 2007).

Le CES « Nutrition Humaine » rappelle ainsi que l'évaluation de l'innocuité d'une plante ou d'un extrait de plante utilisé dans un complément alimentaire ne peut se faire de manière appropriée qu'à travers un dossier justificatif caractérisant les conditions de production et d'utilisation du produit ainsi que sa composition chimique. Afin de s'approcher au plus près d'une démarche d'évaluation du risque au cas par cas, l'Anses prévoit la création d'un groupe de travail qui analysera la liste des 601 plantes proposée en Annexe I. Par ailleurs, pour répondre à une obligation prévue par la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires¹, l'Agence a mis en place depuis 2009 un système de nutrivigilance permettant notamment une évaluation des effets indésirables liés à la consommation d'un complément alimentaire présent sur le marché. L'efficacité de ce système sera d'autant plus élevée que la composition exacte des produits sera connue avec précision.

3.2 Analyse des articles du projet d'arrêté

Article 1^{er}

1. Le présent arrêté établit les règles applicables aux plantes autres que les champignons dont les préparations peuvent être employées à des fins nutritionnelles ou physiologiques dans les compléments alimentaires, conformément au paragraphe 2 de l'article 7 du décret du 20 mars 2006 susvisé.

2. A ces fins, l'arrêté prévoit :

- a) la liste des plantes autres que les champignons dont certaines parties peuvent être employées pour élaborer des préparations de plantes ;*
- b) les conditions applicables aux compléments alimentaires contenant lesdites préparations de plantes ;*
- c) les exigences auxquelles doivent satisfaire les opérateurs responsables de la commercialisation de préparations de plantes et de compléments alimentaires intégrant ces préparations de plantes afin d'en garantir la qualité.*

Le CES « Nutrition Humaine » observe que le projet d'arrêté porte sur les préparations de plantes telles que définies par le décret 2006-352 du 20 mars 2006 et que, sur les 601 plantes citées, certaines sont médicinales mais font l'objet d'une dérogation au monopole des pharmaciens pour leur vente au détail (décret n°2008-841 du 22 août 2008²).

Il souhaite également que soit précisée la notion de qualité évoquée dans l'alinéa c). Il s'agirait plutôt de garantir l'identification, la traçabilité, les teneurs minimales en certains composés, l'absence de contaminants, la teneur maximale en certains composés et l'innocuité.

Article 2

1. Le présent arrêté s'applique aux plantes et préparations de plantes employées à des fins nutritionnelles ou physiologiques dans les compléments alimentaires.

2. Il ne s'applique pas aux champignons et à leurs préparations pour lesquels des dispositions spécifiques sont établis par arrêté pris en application du paragraphe 2 de l'article 7 du décret du 20 mars 2006 susvisé.

3. Il s'applique sans préjudice des règles communautaires applicables à ces produits et notamment des dispositions du règlement (CE) n°258/97 susvisé.

Le CES « Nutrition Humaine » n'a pas de remarque sur ce point.

Article 3

Aux fins du présent arrêté, on entend par :

- a) « Plantes », les plantes entières incluant les algues, les champignons et les lichens ;*

¹ Loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires¹ n°2009-879 du 21 juillet 2009

² 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

b) « Matière première végétale », la plante entière ou la partie de plante n'ayant pas encore subi de traitements spécifiques et destinée à entrer dans la fabrication d'une préparation de plante ;

c) « Préparations de plantes », les préparations obtenues en réduisant en poudre les matières premières végétales ou en les traitant notamment par un procédé d'extraction, de distillation, d'expression, de fractionnement, de purification, de concentration ou de fermentation.

D'une manière générale dans l'ensemble du projet d'arrêté, le CES regrette la définition proposée de « plantes » incluant les champignons, les algues et les lichens et rappelle que les champignons constituent un règne à part entière.

Par ailleurs, en ce qui concerne la définition du terme « plantes », le CES souligne qu'il existe à l'heure actuelle des préparations destinées à l'élaboration de compléments alimentaires obtenues à partir du matériel végétal maintenu au stade de culture cellulaire (saisine 2011-SA-0345). Par conséquent, le CES estime utile d'élargir le concept de plante aux cultures cellulaires.

Enfin, en ce qui concerne la définition des « préparations de plantes », le broyage précède généralement les autres étapes du traitement. De ce fait, il conviendrait de préciser que les préparations de plantes peuvent être obtenues par une simple opération de réduction en poudre de matières premières végétales ou, plus généralement et après les avoir divisées, par les différents procédés spécifiés dans l'article.

Article 4

Les préparations issues des parties de plantes figurant sur la liste de l'annexe I peuvent être utilisées dans les compléments alimentaires à des fins nutritionnelles ou physiologiques selon les conditions d'emploi fixées dans cette annexe.

Le CES rappelle qu'il est, à l'instar de l'Agence, réservé par rapport à une approche par liste positive telle que prévue par l'annexe I.

Par ailleurs, la notion de « conditions d'emploi », semble faire référence aux « restrictions d'utilisation » mentionnées dans l'annexe I. Si tel est le cas, le CES « Nutrition Humaine » estime qu'une uniformisation des termes employés pourrait faciliter la compréhension du texte.

Article 5

Sans préjudice des dispositions des paragraphes 1 et 3 de l'article 7 du décret du 20 mars 2006 susvisé, nul n'est autorisé à mettre sur le marché une préparation de plante ou un complément alimentaire contenant une préparation de plante si leur utilisation n'est pas conforme au présent arrêté.

Le CES « Nutrition Humaine » n'a pas de remarque sur ce point.

Article 6

1. Les exploitants du secteur alimentaire, tels que définis à l'article 3 du règlement (CE) n 178/2002 susvisé, veillent à ce que toutes les étapes de la production, de la transformation et de la distribution des denrées alimentaires sous leur responsabilité soient conformes aux exigences pertinentes fixées par le présent arrêté.

2. Les exploitants du secteur alimentaire veillent en particulier à ce que les informations fournies au consommateur, notamment les conditions d'utilisation normales du complément alimentaire contenant des préparations de plantes, garantissent un usage sûr et non préjudiciable à sa santé.

3. Les exploitants du secteur alimentaire détiennent, dans les limites de leurs activités propres, les informations pertinentes listées en annexe II et les communiquent aux autorités qualifiées définies à l'article L. 215-1 du Code de la consommation, à la demande de celles-ci.

Le CES « Nutrition Humaine » n'a pas de remarque à faire sur ce point.

Article 7

Toute plante entrant dans la fabrication d'un complément alimentaire fait l'objet d'une identification botanique incluant sa dénomination scientifique, son nom vernaculaire, son chémotype éventuel, la partie utilisée, son origine géographique et les conditions de sa culture.

Le CES « Nutrition Humaine » propose la dénomination « chimiotype le cas échéant » à la place de « *chémotype éventuel* » et souhaite que soit également précisée la filière complète d'approvisionnement de la plante.

Article 8

Toute matière première végétale servant à l'élaboration d'une préparation de plante fait l'objet d'une caractérisation en accord avec les standards de référence comme les pharmacopées nationale et européenne ou avec des standards de référence internes utilisant des méthodes validées selon des normes officielles.

Le CES « Nutrition Humaine » précise que trois cas de figure peuvent se présenter :

- dans la grande majorité des cas, les plantes listées dans l'annexe I ne sont pas médicinales et de ce fait, il n'existe aucune monographie officielle ;
- les opérateurs doivent donc présenter une monographie interne dûment argumentée et justifiée ;
- certaines plantes listées en annexe I sont médicinales, citées dans la pharmacopée mais sans faire l'objet d'une monographie. Dans ce cas également, les opérateurs doivent présenter une monographie interne qui serait validée ;
- enfin, certaines plantes listées en annexe I sont médicinales et décrites dans la pharmacopée. Dans ce cas, les opérateurs peuvent suivre la pharmacopée européenne ou française. Il peut également être envisagé que l'opérateur établisse une monographie interne si elle permet une caractérisation au moins aussi précise que la monographie en vigueur dans la Pharmacopée (telle que décrite dans l'Annexe III), au moins pour l'usage escompté.

Ainsi, le CES « nutrition humaine » estime que « les normes officielles » auxquelles il peut être fait recours en l'absence de monographies dans les pharmacopées européenne ou nationales, nécessitent d'être précisées.

Article 9

1. Les préparations de plantes élaborées selon des méthodes de fabrication ne bénéficiant pas d'un recul d'utilisation traditionnelle, notamment pour les plantes décrites dans les pharmacopées nationale et européenne, sont soumises à un niveau d'exigence toxicologique plus élevé.

Les exploitants du secteur alimentaire employant des préparations de plantes issues de telles méthodes communiquent aux autorités qualifiées définies à l'article L. 215-1 du Code de la consommation, à la demande de celles-ci, les informations listées à l'annexe III.

2. Les préparations de plantes employées dans la fabrication d'un complément alimentaire respectent les dispositions de l'arrêté du 19 octobre 2006 susvisé, notamment en ce qu'elles concernent l'emploi des solvants.

Le CES « Nutrition Humaine » estime que la mention « *notamment pour les plantes décrites dans les pharmacopées nationale et européenne* » n'est pas appropriée. En effet, le manque de recul et donc le niveau d'exigence nécessaires sont plus élevés pour les plantes non décrites dans les pharmacopées nationale et européenne.

Il estime également que la notion de recul d'utilisation traditionnelle n'est pas suffisamment explicite, de même que le niveau d'exigence toxicologique demandé en cas d'absence de recul d'utilisation traditionnelle. Comme décrit dans le rapport de l'Anses de 2003 sur les denrées alimentaires contenant des plantes, « la tradition peut participer à établir un corpus/référentiel de connaissances, dans des domaines où les études cliniques sont peu nombreuses et difficiles à mettre en œuvre sur le plan méthodologique. » La tradition ne permet en aucun cas de démontrer

un effet physiologique ou de prévenir les risques. « Des effets indésirables liés à l'utilisation des plantes sont régulièrement rapportés (...) y compris pour des plantes bénéficiant d'un recul d'utilisation traditionnelle », ce qui nécessite « d'accorder une grande vigilance dans l'évaluation des préparations à base de plantes, vigilance qui doit être toute particulière dès que l'on s'écarte d'un usage traditionnel bien établi. L'absence d'effets indésirables observés pour une plante d'usage traditionnel mais d'utilisation restreinte doit ainsi notamment être pondérée par l'incertitude quant à la possible mise en évidence d'un effet nocif dès lors que le niveau de consommation de cette plante augmenterait fortement. » (Afssa, 2003).

Article 10

Toute préparation de plante entrant dans la composition d'un complément alimentaire fait l'objet d'une caractérisation en accord avec les standards de référence tels que les pharmacopées nationale et européenne ou avec des standards de référence internes utilisant des méthodes validées selon des normes officielles.

La composition chimique des préparations de plante employées dans la fabrication des compléments alimentaires est suffisamment documentée pour permettre de connaître la concentration des marqueurs pertinents pour l'identification de la plante ainsi que des constituants présentant un risque toxicologique ou susceptibles d'exercer une activité pharmacologique.

Le CES «Nutrition Humaine» estime que le 1^{er} paragraphe est redondant avec celui de l'article 8. Il souligne également la nécessité de distinguer et préciser, dans le deuxième paragraphe, les notions de composition chimique, de marqueurs, d'identification, de toxicité et d'activité pharmacologique évoquées dans cet article. Il souhaite que la composition chimique de la préparation de plante soit suffisamment documentée pour permettre de vérifier :

- son authenticité et la conformité de son profil chimique par des profils chromatographiques par exemple ou des marqueurs pertinents choisis ;
- l'état de conservation de la matière végétale dans le produit en cours de fabrication et dans le produit fini, par le dosage de marqueurs susceptibles de se dégrader dans le temps ;
- la concentration des constituants présentant un risque toxicologique ou susceptibles d'exercer une activité pharmacologique.

Par ailleurs, le CES «Nutrition Humaine» souligne 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 toxiques en cas de surconsommation ou mésusage ;
- 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, permettant de prendre en compte un éventuel cumul de consommation avec d'autres sources potentielles. Si les données relatives au risque et à la consommation de ces molécules ne permettent pas de définir ces doses, la sécurité du consommateur ne pourra être assurée.

Le CES indique enfin qu'une uniformisation des termes faisant référence aux « constituants présentant un risque toxicologique » de l'article 10 et « substances à surveiller » dans le tableau de l'annexe I est préférable pour une bonne compréhension du texte.

Article 11

1. Les préparations issues des parties de plantes figurant sur la liste de l'annexe I ne peuvent être employées, seules ou en mélange, que si elles conduisent à la fabrication de compléments alimentaires sûrs, non préjudiciables à la santé des consommateurs, comme cela est établi par des données scientifiques généralement acceptées.

2. 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 conduit pas à un dépassement des

quantités maximales en nutriments ou en substances à but nutritionnel ou physiologique fixées par les arrêtés prévus à l'article 5 et au paragraphe 2 de l'article 6 du décret du 20 mars 2006 susvisé.

3. 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 conduit pas à ce que celui-ci entre dans la définition du médicament, notamment en exerçant une activité pharmacologique, compte tenu de la portion journalière de produit recommandé par le fabricant.

En ce qui concerne le paragraphe 1, le CES «Nutrition Humaine» souhaite inciter les opérateurs à réaliser une veille bibliographique en précisant que les « données scientifiques généralement acceptées » doivent être actualisées régulièrement.

En ce qui concerne le paragraphe 3, le CES «Nutrition Humaine» souhaite insister sur le fait que les préparations de plantes exerçant une activité pharmacologique sont considérées comme des médicaments par fonction (directive 2004/27/CE du 31 mars 2004) et relèvent de la réglementation du médicament. De façon générale, lorsqu'un produit eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, est susceptible de répondre à la fois à la définition d'un "médicament" et à la définition d'un produit régi par une autre législation communautaire, les dispositions de la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 s'appliquent.

Le CES « Nutrition Humaine » tâchera, dans le cadre d'un groupe de travail, de réaliser une analyse qualitative et quantitative des données bibliographiques existantes relatives aux plantes listées en annexe I, dans la mesure du possible au regard des données disponibles, afin d'apporter des éléments concrets permettant d'encadrer la consommation des plantes et préparations à base de plantes.

Article 12

Les responsables de la mise sur le marché de compléments alimentaires contenant des préparations de plantes mettent en place une surveillance postérieure à la commercialisation de leurs produits et présentent leurs résultats aux autorités qualifiées définies à l'article L. 215-1 du Code de la consommation, à la demande de celles-ci.

Le CES «Nutrition Humaine» souhaite que la notion de surveillance postérieure à la commercialisation soit plus détaillée, notamment, en précisant la nécessité de faire une veille bibliographique sur les éléments de toxicité des plantes utilisées. Il estime qu'il est également nécessaire dans cet article de faire référence au dispositif de nutrivigilance mis en place par l'Anses et la participation des fabricants à celui-ci.

3.3 Analyse des annexes II et III du projet d'arrêté

Le CES «Nutrition Humaine» souhaite que soient précisées quelques notions présentées dans l'annexe II intitulée « Informations à communiquer par les opérateurs du secteur alimentaire en ce qui concerne la caractérisation des préparations de plantes ». Ainsi, le Comité propose les éléments suivants :

➤ 1. Plantes

Les critères de conditions de culture et de récolte, de collecte sur des gîtes sauvages, de traitement (séchage) de transport (filière d'approvisionnement, utilisation d'insecticides) et de stockage (taille des lots, conditionnement) doivent être précisés.

➤ 2. Matière première végétale utilisée pour la fabrication de la préparation de plante

La reformulation suivante est proposée :

- Spécification en accord avec les *monographies* de référence (pharmacopée, monographie interne...) incluant des *critères* d'identification ainsi que *le dosage* des constituants responsables des effets physiologiques, des marqueurs éventuels et, le cas échéant, des constituants responsables d'effets indésirables (recherche de substances toxiques : alcaloïdes...). *Lieux et fréquence de contrôle des lots de matière végétale, stabilité de la matière première végétale lors du conditionnement et du stockage.*

Le CES «Nutrition Humaine» insiste sur le fait que les notions d'identification, qualité, toxicité et effet soient bien considérées de manière distincte.

➤ 3. Procédé de fabrication de la préparation de plante

Le CES «Nutrition Humaine» propose quelques modifications de termes et demande que soit précisé le(s) solvant(s) d'extraction et son (leurs) pourcentage(s) résiduel et que soient justifiés les excipients employés, et ce tout au long du processus de fabrication :

- Étapes de la fabrication et taille des lots.
- Description du procédé de fabrication (incluant des informations sur les substances entrant dans les procédés ainsi que sur le ratio entre la plante et l'extrait), *justification des excipients employés.*
- Précautions spéciales (lumière, température...).
- Procédés d'élimination des constituants présentant un risque toxicologique *et de contrôle de résidus (solvants utilisés et leur pourcentage résiduel).*
- *Points critiques et contrôles en cours de fabrication.*

➤ 4. Préparation de plante et produit fini.

Le CES «Nutrition Humaine» estime que la présentation des quantités de constituants par 100 g de produit fini n'est pas pertinente compte tenu de la présentation du produit fini (sous forme de gélule par exemple). Par ailleurs, la notion de stabilité ne peut se baser sur des considérations physico-chimiques uniquement, un suivi des produits de dégradation est nécessaire. Aussi, le Comité propose la reformulation suivante :

- *Lieu de fabrication du produit fini et fréquence des contrôles du produit fini.*
- Critères de standardisation (constituants responsables des effets physiologiques, marqueurs pertinents pour l'identification de la plante, constituants, *impuretés et substances indésirables* présentant un risque *toxique*).
- Spécifications (niveaux quantitatifs par portion journalière recommandée, pour les constituants responsables des effets physiologiques et pour les marqueurs).
- Propriétés physico-chimiques des constituants d'intérêt (stabilité).
- Contaminants et critères microbiologiques (microbiologie, métaux lourds, solvants résiduels, autres contaminants, *produits de dégradation, méthodes de stérilisation le cas échéant*).
- Justification de la formulation *et du conditionnement.*
- *Matériaux de conditionnement utilisés et conditions de stockage.*
- Surveillance après commercialisation (*Stabilité dans le conditionnement commercial, veille bibliographique sur la plante et sur des espèces voisines ; nutrivigilance sur le produit et sur des produits similaires*).

En ce qui concerne l'annexe III intitulée « Informations à communiquer par les opérateurs du secteur alimentaire en ce qui concerne la sécurité des préparations de plantes », le Comité propose les précisions suivantes :

- 1. 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 (autres aliments, médicaments).
 - Modalités d'utilisation de la préparation de plante.
 - Données connues de consommation *de la plante* et de la préparation de plante.

- 2. Données toxicologiques
 - Constituants responsables d'effets indésirables (identification, dosage).
 - Données de toxicologie provenant de la bibliographie *pour 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 *par rapport à l'usage traditionnel et conséquence présumée et/ou objectivées 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'incident au niveau mondial. Ces informations concernent également *une actualisation des données bibliographiques sur de nouveaux composants élucidés dans la plante et dans les espèces voisines et sur leurs effets toxiques*.

Contre-indications éventuelles, notamment pour certaines populations (femmes enceintes, femmes allaitantes, nourrissons et enfants en bas âge...).

Interactions moléculaires (notamment médicamenteuses) connues *et supposées*.

Enfin, pour l'évaluation de la sécurité d'un complément alimentaire à base de plante, le Comité considère qu'il est indispensable de disposer au minimum d'études de génotoxicité pertinentes et d'une étude de toxicité d'une durée de 3 mois chez le rongeur. Si nécessaire, notamment au cas où des données de chimiotaxonomie ou d'analyse chimique révéleraient un risque lié à certaines structures chimiques, le recours à des données complémentaires peut s'avérer nécessaire au cas par cas (toxicocinétique, tératogénicité...).

4.4 Conclusion du CES «Nutrition Humaine»

Le CES « Nutrition Humaine » souligne que le projet d'arrêté couvre les notions d'identification, de composition chimique, de marqueurs, d'activité pharmacologique et de toxicité. Ces termes mériteraient d'être mieux délimités, définis et hiérarchisés, et les critères destinés à les évaluer, mieux distingués. Il conviendrait également de préciser la notion d'usage traditionnel et de détailler le rôle des industriels dans la nutrivigilance. Le CES souligne également que le recul d'utilisation traditionnelle peut être utile mais n'est en aucun cas suffisant pour assurer la sécurité de consommation d'une préparation à base de plante.

Par ailleurs, le CES « Nutrition Humaine » suggère que la liste des plantes puisse être implémentée par l'ajout de plantes, de conditions d'utilisation, de constituants à risque toxicologique à doser, etc.

Enfin, le CES « Nutrition Humaine » rappelle que l'évaluation de l'innocuité d'une plante ou d'un extrait de plante utilisé dans un complément alimentaire ne peut se faire de manière appropriée qu'à travers un dossier justificatif caractérisant les conditions de production et d'utilisation du produit ainsi que sa composition chimique. Cependant, compte tenu de la réglementation actuelle autorisant l'entrée sur le marché français de tout complément alimentaire autorisé dans un autre état membre, le Comité estime que la création d'un groupe de travail qui analyserait la liste de plantes proposée en Annexe I permettrait d'une part d'assurer un niveau de sécurité acceptable au consommateur et d'autre part de fournir au gestionnaire les bases scientifiques nécessaires à la

mise en place d'outils de contrôle adapté. Cette analyse se baserait notamment sur des données actualisées de phytochimie, de toxicologie et de vigilance.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES « Nutrition Humaine ». Elle souligne que cet avis fournit des remarques sur le dispositif proposé (ensemble des 13 articles du projet de texte et ses annexes II et III) et n'a pas pour objet d'évaluer l'annexe I listant les 601 plantes. L'agence prévoit la mise en place d'un groupe de travail afin d'évaluer spécifiquement la sécurité d'emploi de ces plantes et de leurs extraits.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Projet d'arrêté, plantes, extraits de plantes, compléments alimentaires, substances à surveiller

BIBLIOGRAPHIE

Afssa (2003) Rapport du 27 février 2003 relatif à la 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 (2005a) Avis du 8 février 2005 relatif à un projet de décret relatif aux compléments alimentaires.

Afssa (2005b). Avis du 6 septembre 2005 relatif à l'évaluation d'une nouvelle version du projet de décret relatif aux compléments alimentaires.

Afssa (2005c) Avis du 15 novembre relatif à l'évaluation du projet d'arrêté pris en application de l'article D. 4211-11 du code de la santé publique et fixant la liste de des plantes ou parties de plantes médicinales inscrites à la pharmacopée qui peuvent être vendues au public par des personnes autres que des pharmaciens.

Afssa (2006) Avis du 6 janvier 2006 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.

Afssa (2007). Avis du 14 décembre 2007 relatif à l'emploi dans les compléments alimentaires de plantes ayant fait l'objet de signalements de pharmacovigilance : *Hoodia gordonii*, *Cimicifuga racemosa*, *Viola tricolor*, *Desmodium*, *Echinacea*, ou *Polygonum multiflorum*.

Afssaps (2009) X^e édition de la Pharmacopée française.