

“Botanical Products as Food, Herbal Remedies and Drugs: Safety Aspects”

Colloque de la Fondation italienne de Nutrition
20 novembre 2008 – Milan

L'IFN a participé, le 20 novembre 2008 à Milan, à la conférence “Botanical Products as Food, Herbal Remedies and Drugs: Safety Aspects” organisée par la Fondation italienne de Nutrition conjointement avec l'association italienne des producteurs de plantes médicinales (ASSOERBE) et la société des herboristes italiens (SIAR).

Une conférence consacrée à l'actualité européenne des médicaments et compléments alimentaires à base de plantes et aux points de vue des administrations, des comités scientifiques européens et des professionnels de chacun de ces deux secteurs sur l'ensemble des thématiques actuelles : réglementation, travaux européens sur l'évaluation de la sécurité de ces produits et problématique des frontières entre médicaments/aliments. L'après-midi, plus médicale, était consacrée aux enseignements pouvant être issus de différentes médecines traditionnelles et à l'intérêt prometteur de certains extraits de plantes dans le cadre de pathologies lourdes.

Principales conclusions :

- **Cosmétiques, aliments et médicaments à base de plantes** : des produits encadrés et définis par leur réglementation respective ; des produits offrant tous, des garanties de qualité et de sécurité au consommateur européen.
- **Coexistence possible des compléments alimentaires et médicaments à base de plantes selon la législation européenne**
- **Des classifications divergentes entre Etats membres**. Un même produit peut être qualifié d'aliment dans un Etat membre et de médicament dans un autre.
- **La Cour de justice européenne a énoncé des principes** : ce n'est pas parce qu'un produit contient une plante « médicinale » qu'il peut être qualifié de médicament. **En cas de doute** , , nécessité d'une analyse au cas par cas sur le produit complet (et non sur la plante seule).
- **Seuls les médicaments « conventionnels » sont évalués sur la base de d'un dossier complet avec des données cliniques** (données toxicologiques et de génotoxité et essais pharmacologiques ou cliniques menés sur le produit).
- **Les médicaments à base de plantes sont autorisés sur la base de données scientifiques généralement admises**. Ils n'ont pas à mener d'essais cliniques.
- **Les médicaments traditionnels à base de plantes sont autorisés sur la base de la preuve d'un usage traditionnel**. Ils n'ont pas à mener d'essais cliniques.
- **Des travaux en cours au niveau de l'EFSA** (agence européenne de la sécurité des aliments) sur des lignes directrices pour l'évaluation de la sécurité des plantes utilisées dans les compléments alimentaires et dans les aliments
- **Des travaux en cours au niveau de l'EMA** (agence européenne du médicament) pour dresser une liste européenne de plantes traditionnelles et des monographies pour les médicaments à base de plantes (à usage bien établi et traditionnels)
- **Le rapport de la Commission sur les médicaments traditionnels à base de plantes** propose que les exigences de données de génotoxicité par le Comité scientifique européen fassent l'objet un examen approfondi sur le plan scientifique et sur le plan légal. Ces demandes représentent un frein à la pleine et bonne application de la directive 2004/24/CE (30 autorisations accordées en 4 ans) et ces données ne sont exigées, par la réglementation européenne, que pour les médicaments conventionnels.
- **Un souhait de droits d'enregistrements d'un médicament raisonnables : 80€ par produit en République tchèque** ; entre 2 500 € et 3 200 € en Slovaquie, Pays-Bas, Belgique, Portugal et Royaume-Uni ; 10 000 € en France et Allemagne ; **30 000 € en Italie**.

INTRODUCTION

Rodolfo PAOLETTI - President, Nutrition Foundation of Italy (Milan, Italy)

Vittorio SILANO - President, Scientific Committee, European Food Safety Authority – EFSA (Parma, Italy)

En introduction, M. PAOLETTI, Président de la Fondation italienne de nutrition et M. SILANO, Président du Comité scientifique européen ont souhaité que cette journée conduise à mieux comprendre les diverses problématiques des produits à base de plantes en Europe et qu'elle puisse permettre un échange entre l'ensemble des acteurs et des secteurs impliqués dans les réflexions et travaux en cours dont l'impact est majeur sur l'avenir de ces produits en Europe.

C'est dans cet objectif que le programme de conférence, consacrée à l'actualité européenne des médicaments et compléments alimentaires à base de plantes et aux points de vue des administrations, des comités scientifiques européens et des professionnels de chacun de ces deux secteurs, a été élaboré de manière à aborder l'ensemble des thématiques actuelles : réglementation, travaux européens sur l'évaluation de la sécurité de ces produits et problématique des frontières entre médicaments/aliments.

I – LE CADRE REGLEMENTAIRE DES PRODUITS A BASE DE PLANTES

Chair: Giuseppe RUOCCO – Head, Directorate General of Drugs and Medical Devices, Italian Ministry of Labour, Health and Social Policies (Rome, Italy)

EUROPEAN AND NATIONAL REGULATIONS RELEVANT TO BOTANICAL PRODUCTS

Barbara Klaus - Lawyer, meyer//meisterernst (Milan, Italy); Lecturer in food law (University of Munich and European Centre for Judges and Lawyers in Luxemburg)

I- Les différents produits à base de plantes en Europe

→ Cosmétiques, aliments et médicaments à base de plantes : des produits encadrés et définis par leur réglementation respective ; des produits offrant tous, des garanties de qualité et de sécurité au consommateur européen.

1. Catégories européennes dans lesquelles des plantes sont utilisées

En Europe, trois grandes catégories de produits contiennent des plantes :

- les aliments
- les cosmétiques
- les médicaments

2. Pour chacune de ces catégories, une réglementation mais en cas de doute, c'est la législation du médicament qui s'applique

Les aliments, médicaments et cosmétiques bénéficient d'une réglementation européenne qui fixe leur définition juridique, les encadrent, offrent des garanties de qualité et de sécurité tant en termes de fabrication que de composition. Concernant la vigilance des produits commercialisés, les médicaments sont suivis par le biais de la pharmacovigilance et les aliments, par le réseau d'alerte européen mis en place par le règlement 178/2002.

Ces réglementations ne sont pas totalement indépendantes et se reconnaissent entre-elles.

La réglementation européenne prévoit, qu'en cas de doute, c'est la législation du médicament qui s'applique. LA législation des médicaments reconnaît la coexistence des aliments et des cosmétiques pouvant avoir des présentations analogues à celles des médicaments (gélule par exemple) et des ingrédients à effet physiologique. La législation alimentaire européenne interdit aux aliments de revendiquer des propriétés de prévention, de traitement et de guérison d'une maladie humaine ou d'évoquer ces propriétés.

2. Pour chacune de ces catégories, une définition réglementaire

Aliments : Ils sont destinés à être ingérés.

Objectif : nourrir, compléter les apports nutritionnels, garder en « bonne santé ».

Ceci inclus les boissons, les bonbons (exemple : bonbons aux extraits de plantes) ; les chewing-gums, les compléments alimentaires, les aliments diététiques, l'eau et toute substance ajoutée intentionnellement à un aliment.

Ne sont pas considérés comme aliments : alimentation animale, les animaux vivants (sauf si préparés pour la consommation (exemple : les huîtres) ; les plantes avant leur récolte, les médicaments, les résidus et les contaminants, les cosmétiques, le tabac etc.

Médicaments : destinés à être ingérés ou administré ou à être utilisés sur la peau

Objectif : restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques grâce à un effet pharmacologique, immunologique ou métabolique ; ou bien en en traitement ou prévention d'une maladie par une action métabolique.

Cosmétiques : Usage externe sur la peau ; au contact des dents ou des muqueuses de la cavité buccale etc.

Objectif : nettoyer, protéger, garder en « bonne condition ».

3. Problèmes de frontières et définition des produits : une analyse qui relève des Etats membres et qui entraîne des disparités entre EM.

→ des classifications divergentes entre Etats membres ayant fait l'objet de nombreuses jurisprudences. Un même produit à base de plante peut être qualifié d'aliment dans un Etat membre et de médicament dans un autre. Ceci est source de barrières aux échanges, contraires aux principes du droit européen (art.28 du Traité) lorsque ce n'est pas justifié par des motifs de protection de la santé et de la vie.

Les produits à base de plantes relève des réglementations nationales, pour l'instant, conduisant à des classifications différentes d'un Etat membre à un autre. Ainsi, un complément alimentaire peut être admis en tant que tel dans un Etat membre et être considéré comme médicament dans un autre. Ces différentes approches ont une explication. Certains Etats membres considèrent que tout produit renfermant une plante qu'ils considèrent comme « médicinale » doit avoir un statut de médicament ; d'autres appliquent davantage le principe européen de coexistence possible des différentes catégories de produits dès lors qu'ils sont conformes à la réglementation à laquelle ils se sont rattachés.

Un produit peut aussi être considéré comme « aliment » par l'administration nationale d'un Etat membre et comme médicament par l'Agence du Médicament de ce même Etat membre entraînant des conflits et des poursuites par les agences du médicament pour requalification en médicament.

Cette situation conduit à de nombreuses contestations devant la Cour de Justice européenne. Récemment, l'Allemagne a été condamnée pour avoir refusé le statut de complément alimentaire à

des gélules à base d'ail. L'Allemagne, l'Autriche, la France et le Danemark ont également été déboutés. Un jugement est en cours entre la Commission européenne et l'Espagne qui classe systématiquement les produits qui contiennent certaines plantes médicinales comme des médicaments.

II. Frontières entre catégories (borderlines issues) et Cour de Justice européenne

**→ « En cas de doute », selon la Cour de justice européenne, nécessité d'une analyse au cas par cas sur le produit complet (et non sur la plante seule).
→ En d'autres termes, ce n'est pas parce qu'un produit contient une plante considérée comme « médicinale », que tout produit la contenant peut être qualifié de médicament.**

1. La Cour de Justice européenne considère qu'en cas de doute sur la définition d'un produit, une analyse au cas par cas doit impérativement être réalisée c'est-à-dire, en prenant en compte l'ensemble des caractéristiques d'un produit à savoir :

- sa présentation (étiquetage, communication...)
- sa fonction (ses propriétés pharmacologiques)
- sa composition
- mais aussi son circuit de distribution, sa familiarité vis-à-vis des consommateurs et les risques que sa consommation peut entraîner

Ainsi, selon la cour de Justice, il n'est pas possible de déterminer la définition d'un produit sur la base de l'ingrédient utilisé.

Ainsi, il n'est pas possible de classer tous les produits qui incorporent une plante dite « médicinale » en médicaments. Une analyse doit être réalisée en prenant l'ensemble des caractéristiques des produits concernés.

2. La législation du médicament prime si cette analyse montre qu'un produit peut répondre à la fois à la définition d'un médicament et à celle d'une autre catégorie réglementée en Europe alors le produit doit être considéré comme un médicament et uniquement dans ce cas.

Ainsi, en cas de doute aliment/ médicament, si l'analyse au cas par cas montre que le produit répond aux deux définitions, l'aliment est requalifié en médicament. De même, en cas de doute cosmétique/médicament, si l'analyse au cas par cas ne permet pas de trancher, le cosmétique est requalifié en médicament.

3. Sous quels critères un produit peut-il être requalifié en médicament ? Principes appliqués par la Cour de Justice européenne

→ La classification d'un produit, lors de l'analyse au cas par cas en cas de doute, repose sur un faisceau d'éléments qui doivent être pris en compte un par un et dans leur ensemble pour permettre une décision

Frontière Complément alimentaire/ Médicament – une analyse au cas par cas de l'ensemble de caractéristiques du produit : Présentation/ Fonction/ Composition

Présentation

- Si Forme de capsule, comprimé = médicament ? non, car forme commune aux deux
- Si présence d'une allégation avec effet médicinal ou communication avec effet médicinal → requalification en médicament ;
- Si absence d'allégations thérapeutiques → aliment

Fonction

- Si Quantités employées correspondent à un effet médicinal → reconsidération en médicament ; si ce n'est pas le cas → aliment.

Composition :

- Si quantités ingérées sont équivalentes à ce qui est apporté par l'alimentation → aliments
-

III- Les exigences en matière de sécurité et d'efficacité pour les médicaments

→ seuls les médicaments « conventionnels » sont évalués et autorisés sur la base de d'un dossier complet (données toxicologiques et de génotoxité et d'essais pharmacologiques ou cliniques menés sur le produit).
→ Les médicaments à base de plantes sont évalués et autorisés sur la base de données scientifiques généralement admises ou sur la tradition. Ils n'ont pas à mener d'essais cliniques.

Il n'est pas rare d'entendre que les compléments alimentaires offrent moins de garanties de sécurité que les médicaments parce qu'ils ne font pas l'objet d'une évaluation sur le produit fini ou que leur efficacité n'est pas démontrée du fait de l'absence de preuves cliniques. Barbara Klaus a donc souhaité montrer, que contrairement aux idées reçues, seuls les médicaments « conventionnels » sont soumis à l'exigence de preuves d'efficacité et de sécurité « lourdes » et que trois niveaux de preuves coexistent.

Directive européenne 2001/83/CE

1. Médicaments « conventionnels »

Certains incorporent des substances extraites de plantes. Les plantes sont, en effet, utilisées dans le monde entier depuis des siècles.

Les médicaments « conventionnels » sont soumis à une évaluation préalable de leur sécurité et de leur efficacité sur la base de données toxicologiques et de génotoxité et d'essais pharmacologiques ou cliniques menés sur le produit.

Il s'agit des dossiers « lourds » de demande d'autorisation de mise sur le marché (dossiers d'AMM). L'autorisation de mise sur le marché (AMM) peut être accordée par un Etat membre, soit par l'Agence européenne du médicament (EMA, Londres).

2. Médicaments à base de plantes avec un usage médicinal bien établi (WEU) depuis au moins 10 ans : des dossiers allégés :

Les médicaments à base de plantes (autres que « conventionnels ») n'ont pas à fournir de données cliniques menées sur le produit pour démontrer leur sécurité et leur efficacité.

Lorsqu'il est possible de montrer qu'une plante a eu un usage médicinal bien établi (well established medicinal use) (WEU) dans la communauté **depuis au moins 10 ans**, il n'est pas

nécessaire de fournir les données toxicologiques ou des essais pharmacologiques ou essais cliniques. Ces dossiers sont appelés « dossiers allégés ».

Preuves d'efficacité « allégées » : pas d'essais cliniques exigés ; reposent sur des données scientifiques généralement admises telles que monographies, bibliographies ; tradition.

Directive européenne 2004/24/CE (THMPD)

3. Médicament traditionnels à base de plantes sans usage médicinal bien établi mais dont l'usage est traditionnel depuis au moins 30 ans : une procédure simplifiée d'enregistrement :

Certains médicaments à base de plantes ne peuvent pas démontrer un usage médicinal bien établi depuis au moins 10 ans. Pour permettre à ces produits d'être commercialisés malgré l'absence de cet usage médicinal bien établi, la directive 2004/24/CE (traditional herbal medicinal products directive ou THMPD) a été adoptée par les Etats membres.

Les médicaments traditionnels à base de plante bénéficient d'une procédure d'enregistrement « simplifiée » reposant sur la démonstration d'un usage traditionnel depuis au moins 30 ans dans la communauté (ou 15 ans dans un pays tiers).

Preuves d'efficacité « simplifiées » : usage traditionnel depuis au moins 30 ans dans la communauté (15 ans dans un pays tiers) pour l'indication retenue.

II- ACTIVITES DES COMITES PLANTES DE L'EFSA et de l'EMEA

Chair: Agostino MACRI' - Director, Animal Welfare and Food Safety Department, Italian National Institute of Health (Rome, Italy)

Les activités des Comités scientifiques européens chargés des produits à base de plantes pour les compléments alimentaires (EFSA) et les médicaments (EMA) ont été successivement présentées.

ACTIVITES DE L'AGENCE EUROPEENNE DE SECURITE DES ALIMENTS (EFSA)

Bernard BOTTEX - Scientific Officer, Scientific Committee & Advisory Forum, European Food Safety Authority - EFSA (Parma, Italy)

Présentation du projet de lignes directrices de l'EFSA sur l'évaluation de la sécurité des plantes dans les compléments alimentaires

Bernard Bottex, responsable scientifique du Comité scientifique de l'EFSA, a supervisé ce projet de lignes directrices (**lien internet**).

Rappel de l'historique :

- Un travail initié suite aux demandes des EM qui souhaitaient des lignes directrices pour évaluer les plantes à l'échelle nationale et qui souhaitaient disposer de listes de plantes pouvant être utilisées dans les compléments alimentaires.
- Une première version soumise à consultation entre décembre 2007 et février 2008 accompagnée de deux listes de plantes (compendia) destinées à tester le modèle proposé. Un « compendium » regroupant des plantes contenant des substances à surveiller (toxiques, psychotoniques...) et un compendium avec des plantes dont l'usage en médecine a été rapporté. Plus de 400 réponses reçues à cette consultation.

A date,

- Publication d'une seconde version et transmission de ce projet accompagné d'une seule liste de plantes. à un groupe de travail spécifique (GT ESCO) chargé de tester le modèle d'évaluation proposé par l'EFSA sur un certain nombre de plantes durant 1 an. La Compendium 2 a été abandonnée car il s'agissait d'une liste de plantes médicinales qui ne

pouvait servir de référence puisque chacun des 27 EM ont des listes différentes de plantes médicinales.

- Les lignes directrices vont être testées sur 8 plantes présentes sur les listes article 13 déposées pour évaluation dans le cadre du règlement allégation. Huit rapports seront issus. Objectif : des conditions d'emploi pour (1) les aliments , (2) les compléments alimentaires, (3) les médicaments à base de plantes (en cas de problèmes de frontière).
- A priori, la décision de réaliser une consultation avant publication finale n'a pas encore été envisagée.

Principes généraux du projet de lignes directrices : 2 niveaux pour l'évaluation de la sécurité

- Plantes - Level A : données de base demandées
- Plantes - Level B : données supplémentaires demandées
- 1 Compendia

GT ESCO :

Bernard Bottex a souligné que l'évaluation de ces lignes directrices est réalisée en coopération avec l'Agence du Médicament de manière à tenir compte des travaux en cours au sein de cette agence.

Finalisation : avril 2009

- Subgroup in charge of testing the draft framework with Real Cases:

Angelo Carere (EFSA)	Judith Amberg Müller (CH)
Andrew Chesson (EFSA)	Birgit Dusemund (DE)
Corrado Galli (EFSA)	Marie-Hélène Loulergue (FR)
Ivonne Rietjens (EFSA - Chair)	Andrea Lugasi (HU)
Vittorio Silano (EFSA)	Martijn Martena (NL)
Gerrit Speijers (EFSA)	Jaroslav Toth (SK)
Jacqueline Koch (EMEA HMPC)	Arnold Vlietinck (BE)

- Subgroup in charge of developing the Compendium:

Robert Anton (EFSA)	Ilze Abolina (LV)
Luc Delmulle (EFSA - Chair)	Ulla Beckman Sundh (SE)
Kirsten Pilegaard (EFSA / DK)	Maria Nogueira (PT)
Vittorio Silano (EFSA)	Mauro Serafini (IT)
	Magdalini Zika (GR)

In addition to these subgroups, Fabio d'Atri (EC DG Sanco), Lucia d'Apote (EMEA HMPC) and Yvonne Holm (FI) will receive all documents related to the activities of the ESCO Working Group and have the possibility anytime to provide comments and contributions for consideration of the subgroups.

ACTIVITES DU COMITE SCIENTIFIQUE DES MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES (HMPC/EMEA)

Lucia D'APOTE - *Post-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use Unit, Regulatory Affairs and Organisational Support (RAOS) Sector, European Medicines Agency - EMEA (London)*

L'Agence européenne du médicament (EMEA) a mis en place, en 2004, le Comité scientifique des médicaments à base de plantes (ou HMPC) et ce, conformément aux dispositions de la directive « médicament traditionnels à base de plantes » (THMPD).

Lucia D'APOTE rappelle que la directive THMP a été adoptée parce que de nombreux produits ne disposaient pas de données d'efficacité suffisantes pour être considérées comme des médicaments à base de plantes à usage bien établi.

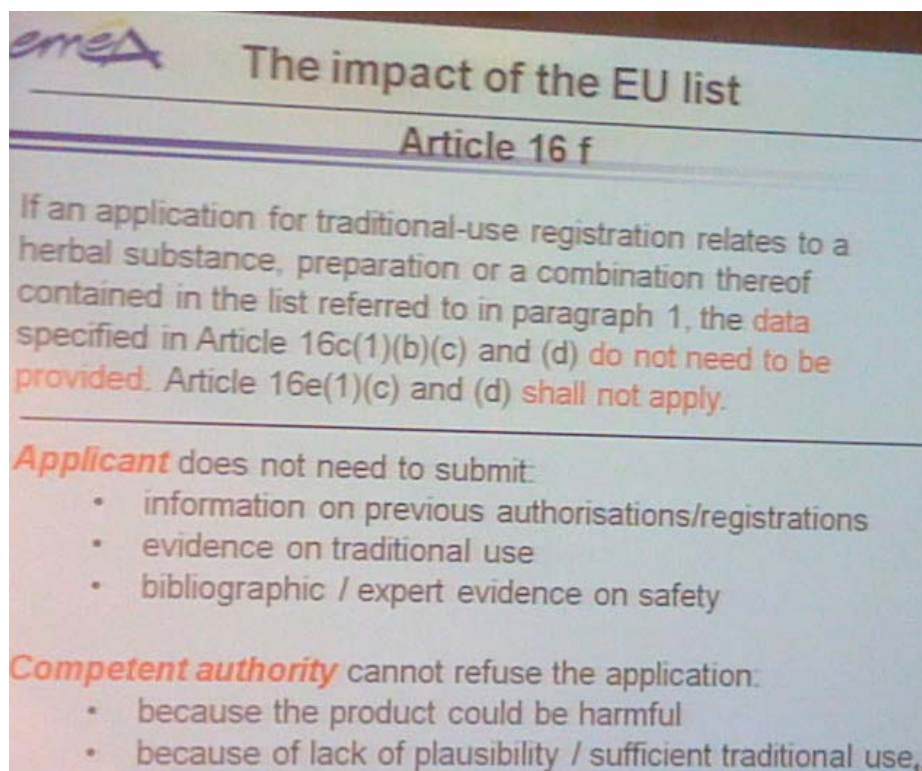
Objectifs fixés à l'EMEA pour les médicaments traditionnels à base de plantes :

- Établissement d'une liste de plantes
- Établissement de monographies pouvant être utilisées à la fois pour les médicaments traditionnels à base de plantes et les médicaments à base de plantes à usage bien établi. Ces monographies fixent notamment des conditions d'emploi, les indications pouvant être utilisées et des mises en garde lorsque pertinent.

A date :

- Monographies ([lien internet](#)) : 39 monographies finalisées ont été publiées et 13 monographies sont en consultation

- Plantes (**lien internet**) : 6 plantes ont été soumises à la Commission pour intégration à la liste des plantes (annexe II de la directive 2001/83/CE) et 1 plante est en consultation pour cette liste
- Plus de 20 dossiers en cours.



Exemple de Monographie : VALERIANA OFFICINALIS L., RADIX

Qualitative and quantitative composition

<p><u>Well-established use</u> With regard to the marketing authorisation application of Article 10a of Directive 2001/83/EC as amended <i>Valeriana officinalis</i> L., radix (valerian root)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herbal substance <i>not covered</i> • Herbal preparations - extracts prepared with ethanol/water (ethanol 40 -70 % (V/V)) 	<p><u>Traditional use</u> With regard to the registration application of Article 16d(1) of Directive 2001/83/EC as amended <i>Valeriana officinalis</i> L., radix (valerian root)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herbal substance - dried valerian root • Herbal preparations - dry extracts prepared with water - valerian tincture - expressed juice from fresh root - valerian root oil
--	--

Therapeutic indications

<p><u>Well-established use</u> Herbal medicinal product for the relief of mild nervous tension and sleep disorders.</p>	<p><u>Traditional use</u> Traditional herbal medicinal product for relief of mild symptoms of mental stress and to aid sleep. The product is a traditional herbal medicinal product for use in specified indications exclusively based on long-standing use.</p>
---	--

Problèmes de frontières

Lucia D'APOTE a indiqué qu'une coopération de plus en plus étroite est réalisée entre les deux agences du fait de cette problématique de frontière.

Une illustration est la coopération de l'EMEA aux travaux du groupe de travail EXCO chargé d'évaluer la faisabilité des lignes directrices de l'EFSA sur l'évaluation de la sécurité des plantes utilisées dans els compléments alimentaires.



III ANALYSE DE LA MISE EN PLACE DE LA REGLEMENTATION DES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES ET DES MEDICAMENTS TRADITIONNELS A BASE DE PLANTES

Chair: Alessandro TORSELLO - Vice President, Italian Association for Regulatory Activities - SIAR (Milan, Italy)

A - Point de vue de l'Industrie

Le Secteur alimentaire en Europe

COMPLEMENTS ALIMENTAIRES : UNE COEXISTANCE POSSIBLE AVEC LES MEDICAMENTS

Patrick COPPENS - Secretary General, Botanical Forum (Bruxelles, Belgium)

Le point de vue de l'industrie des compléments alimentaires était présenté par Patrick Coppens, Secrétaire général de Botanical dont la première phrase a été la suivante : « les compléments alimentaires sont réglementés contrairement à ce que de nombreuses personnes pensent et je vais vous le montrer ».

Patrick Coppens, dans une présentation très dynamique, a affiché à l'écran les uns après les autres, **l'ensemble des textes réglementaires** auxquels sont soumis les compléments alimentaires recouvrant ainsi très vite tout l'écran.

Patrick Coppens n'a pas manqué de préciser que les compléments alimentaires bénéficient, comme toutes les denrées alimentaires, du **réseau d'alerte européen** qui permet aux Etats membres et à la commission de suivre les incidents et alertes de manière commune.

Applicable legislation		
General Food Law Reg EC/178/2002 General food safety requirements Manufacturer responsibilities Notification duty Recall	Food Supplements Law Dir 2002/46/EC Definition Permitted forms (vitamins/minerals) Maximum levels (vitamins/ minerals) Specific labeling provisions	Food Hygiene Reg EC/853/2004 Rules for hygienic production based on the principles of HACCP Microbiological criteria
Novel Foods Regulation Reg EC/258/97 Pre-marketing approval procedure for novel ingredients	General labelling rules Dir 2000/13/EC How to label content, composition, etc. Quantitative ingredient declaration (QUID) Allergen labelling	Health Claims Regulation Reg EC/1924/2006 Pre-marketing approval procedures for nutrition and health claims
Fortification legislation Reg EC/1925/2006 Risk assessment and risk management procedure in case the use of a substance would result in harmful effects	Additives legislation Dir 89/1007/EEC Pre-marketing approval procedures Allowed additives, including sweeteners and colourings Conditions of use	Contaminants Reg EC/1831/2006 Maximum levels of selected contaminants in ingredients that can be used in foods
Pesticides residues Reg EC/396/2005 Maximum residue levels	Extraction solvents Dir 1988/344/EC Permitted extraction solvents	Irradiation Dir 1999/2/EC Permitted ingredients to be irradiated

Pour les compléments alimentaires, il a été souligné que ces produits commercialisés depuis des décennies sont soumis, comme tous les aliments, à un dispositif complet d'encadrement réglementaire. Les compléments alimentaires sont notamment soumis à une obligation de sécurité et de loyauté d'information du consommateur et leur mise sur le marché doit être notifiée dans chaque Etat membre où ils sont commercialisés.

Seuls les ingrédients autorisés en alimentation humaine sont autorisés d'emploi dans les compléments alimentaires.

Ainsi, tout « nouvel » ingrédient est soumis à l'évaluation préalable de sa sécurité selon la procédure du règlement « Novel food » qui repose sur des dossiers « lourds » fournissant les données toxicologiques et de génotoxité et les essais cliniques nécessaires à leur évaluation.

L'emploi de vitamines et minéraux est encadré une liste des seules formes d'apport en vitamines et minéraux autorisées. **Ces formes d'apport de vitamines et minéraux ont fait l'objet d'une évaluation préalable de leur sécurité et de leur biodisponibilité par le Comité scientifique Européen de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).**

L'emploi des substances et des plantes dans les compléments alimentaires ne sont pas encore harmonisés. L'usage des « autres » ingrédients est soumis aux règles nationales. De ce fait, **les compléments alimentaires à base de plantes sont soumis aux législations nationales avec les diversités d'approches que cela engendre entre Etats membres.** Pour les **substances**, celles susceptibles de poser des problèmes de sécurité seront évaluées dans le cadre du règlement addition de nutriments aux aliments.

Enfin, concernant les allégations utilisées sur les compléments alimentaires, il a été rappelé que leur emploi est soumis aux exigences du règlement « allégations » et que l'évaluation de l'ensemble des justificatifs des allégations utilisées par les denrées alimentaires est en cours au niveau de l'EFSA.

Problèmes de frontières : quelques principes ont été soulignés

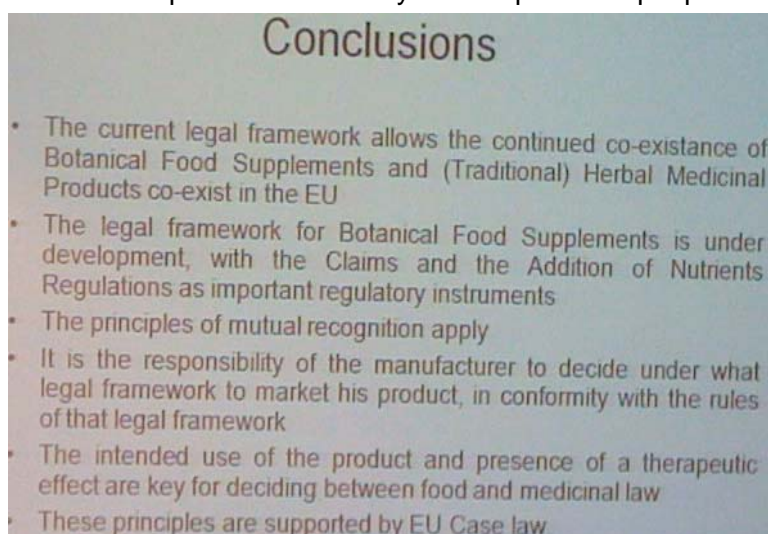
- Législation alimentaire : les aliments ne peuvent être des médicaments
- Législation du médicament : en cas de doute, le produit est considéré comme un médicament et nécessité d'une analyse au cas par cas. Ceci ne s'applique pas à la substance mais au produit entier.
- L'analyse au cas par cas revient à chaque EM : d'où des décisions non homogènes entre EM tant que la législation ne sera pas totalement harmonisée.
- L'effet physiologique n'est pas exclusif des médicaments
- Si le souhait du fabricant = médicament → suivi de la législation médicament
- Si fabricant souhait = alimentaire → suivi de la législation alimentaire

Principes de la Reconnaissance mutuelle

La législation européenne est basée sur un principe de reconnaissance mutuelle. Ceci est établi par le Traité : reconnaissance des autorisations accordées dans autres EM (art.28) et objection possible uniquement si risques pour la santé peuvent être démontrés (art.30)

→ La Cour de justice a débouté l'Allemagne, l'Autriche, la France, le Danemark et les Pays-Bas.

→ L'Espagne a été condamnée pour considérer systématiquement que plantes = médicaments.



Le secteur pharmaceutique en Europe

MEDICAMENTS TRADITIONNELS A BASE DE PLANTES – Mise en œuvre de la directive

Hubertus CRANZ - Director General, Association of the European Self-Medication

AESGP = association européenne des HMP

Le Comité scientifique européen exige des données de génotoxicité ce qui est contraire aux dispositions de la directive. Seuls 30 dossiers ont été acceptés en 4 ans.

Le rapport de la Commission souligne que cette exigence de données génotoxiques nécessite un examen approfondi sur le plan scientifique et sur le plan légal car il représente un frein à la pleine et bonne application de la directive 2004/24/CE.

Hubertus CRANZ, représentant de l'industrie du médicament a présenté les conclusions du rapport 2008 de la Commission européenne sur l'analyse de la mise en œuvre de la directive 2004/24/CE relative aux médicaments traditionnels à base de plantes qui vient juste d'être publié.

Implémentation de la directive – Rapport de la Commission

- Reconnaissance du travail accompli par le Comité sur les produits à base de plantes médicinales (HMPC) [liste, monographies]
- Faible nombre de dossiers déposés
- Doutes sur le besoin en études sur la génotoxicité
- Propose de couvrir les autres substances, les microorganismes...

Alors que cette directive avait pour objectif de faciliter la mise sur le marché des médicaments traditionnels à base de plantes par une reconnaissance de la tradition, la Commission a constaté que moins de trente dossiers ont abouti entre 2007 et 2007. **Dans son rapport, la Commission explique ce résultat décevant par les exigences du Comité scientifique des médicaments à base de plantes (HMPC)** qui a imposé, dans ses lignes directrices, une exigence de données de génotoxicité alors que la directive 2004/24/CE évite justement d'avoir à produire ces données. L'HMPC estime, en effet, que ses avis ne peuvent être rendus en l'absence de ces données et exige que des essais soient conduits lorsque les données sont absentes ou insuffisantes à ses yeux.

Dans son rapport, la Commission souligne que cette exigence de données génotoxiques nécessite un examen approfondi sur le plan scientifique et sur le plan légal car il représente un frein à la pleine et bonne application de la directive 2004/24/CE ; que cette demande ne devrait pas être « systématique » mais avoir lieu, au cas par cas, comme le prévoit la directive pour assurer la protection du consommateur si nécessaire ; qu'elle pose soucis car les autorités compétences ne sont pas en droit de demander ces données au regard de ce qui est exigé par la 2004/24/CE.

Avis de professionnels

- Soutien des conclusions du rapport
- Intérêt des monographies comme base des autorisations et registrations dans tous les EM
- Une application adéquate de la législation en conservant, à l'esprit, les meilleurs principes de la réglementation
- **Un souhait de droits d'enregistrements des médicaments raisonnables**

Droits d'enregistrements des médicaments en Europe (exemples) !		
République tchèque : 80 €	Slovaquie : 2 490 € Pays-Bas : 2 600 € Belgique : 2 650 € Portugal : 2 915 €	France : 10 100 € 10 000 € (si monographie) Allemagne : 15 700 € (sans monographie)

		Italie : 30 000 €
Royaume-Unis : entre 2 400 € et 3 200 € (pour 3 actifs ou moins) et entre 3 780 € et 4 800 € (pour plus de 3 ingrédients actifs issus de plantes)		

B - Point de vue des institutions

The food sector en ITALIE

Bruno SCARPA - Veterinary Health, Food and Nutrition Directorate, Italian Ministry of Labour, Health and Social Policies (Rome, Italy)

La présentation de M. Scarpa a repris des points déjà traités. Ils ne seront pas repris ici.

The pharmaceutical sector

Marisa DELBO' - GMP Senior Inspector, Manufacturing and Control Department – GMP Inspection Unit, Italian Medicines Agency - AIFA (Rome, Italy)

Mme Marisa DELBO' a précisé qu'elle s'exprimait à titre individuel et non en tant que représentante du Comité scientifique des médicaments à base de plantes (HMPC).

Mme Marisa DELBO' a réalisé une longue démonstration pour montrer que seuls les médicaments ont une efficacité prouvée.

Présentation de la directive 2004/24/EC (THMP)

- en Italie, phytothérapie = synonyme de médicament d'origine végétale (HMP)
- cette directive couvre :
 - o les Substances végétales (Herbal substances) : substances issues de plantes
 - o les Préparation végétales (HP)

Tradition = 30 ans/ 15 ans hors Europe : registration simplifiée

Pourquoi aussi peu de dossiers déposés ? :

- Le HMPC souhaite des données de génotoxicité (ce qui est normal pour Mme Marisa DELBO')
- Or, si 30 ans/ 15 ans : tradition uniquement

Mme Marisa DELBO' a fait état d'Opinions divergentes au sein du Comité.

- Les monographies sont adoptées à majorité
- Mais certains états membres dont l'agence italienne de médecine (AIFA) votent contre car non accord sur certaines monographie jugée insuffisantes.
- L'Italie demande un examen des opinions divergentes.

Mme Marisa DELBO' indique que l'Italie ne les utilisera pas et que L'Italie demandera plus d'éléments aux professionnels.

Problèmes de frontières

- Peper mint extracts pour des bonbons
Pour les HMPC : données pharmacologiques sont nécessaires (déterminer le domaine de chacun).
- Séné = médicaments qui se cache (activité laxative) ne peut être pris tous les jours.

Discussion

- Cassia / transit devient du complément alimentaire
- Valérianne – n'est pas un médicament
- Ménaupose : ce n'est pas une maladie
- On n'a pas besoin de tout médicaliser

IV – LES PREPARATIONS MAGISTRALES A BASE DE PLANTES

Paola MINGHETTI - *Institute of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology University of Milan*

La présentation de Paola Minghetti était fort intéressante.

Paola Minghetti a souligné que les préparations magistrales doivent être une alternative quand il n'existe pas d'équivalent sous forme manufacturée.

Ces préparations sont également soumises à des règles de qualité et de sécurité. Elles sont soumises aux Codes de bonnes pratiques de fabrication.

CONCLUSION

M. Rodolfo PAOLETTI - President, Nutrition Foundation of Italy (Milan, Italy) et M. Vittorio SILANO - President, Scientific Committee, European Food Safety Authority – EFSA (Parma, Italy) ont conclu le colloque en soulignant la richesse des présentations et en espérant que cette journée puisse contribuer à une évolution constructive de la mise en place de la réglementation européenne des produits à base de plantes.

Après-midi

Issues related to traditional Chinese Medicine

Chair: Alvaro VACCARELLA *Scientific and Medical Office, China-Italy Foundation (Milan, Italy)*

New herbal compound against Alzheimer's disease from traditional medicine: Huberzine
Maria Laura COLOMBO

Medicinal plant and immunomodulation in Chinese traditional medicine
Ario CONTI

Traditional Chinese medicine herbal drug monographs in European pharmacopoeia
Franco VINCIERI