

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2019

THÈSE 2019/TOU3/2085

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Marie Castanié

**LES STATUTS DES PRODUITS DE SANTÉ :
porosité des frontières et changements multiples**

Vendredi 6 décembre 2019

Directeur de thèse : Dr Haleh BAGHERI

JURY

Président : Pr Florence TABOULET

1^{er} assesseur : Pr Jean-Louis MONTASTRUC

2^e assesseur : Pr Jean-Paul GIROUD

3^e assesseur : Dr Blandine JUILLARD-CONDAT

4^e assesseur : Mr Christian GALIAN

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAÈVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H	Physiologie
---------------	-------------

Remerciements

Au jury

Avant tout, à Haleh, un immense merci pour votre implication, votre soutien, votre enthousiasme et vos précieux conseils durant la réalisation de ce travail. Merci de m'avoir guidée, toujours avec bienveillance. Cette thèse n'aurait pas vu le jour sans vous.

À Madame le Professeur Florence Taboulet, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Les enseignements que vous nous avez dispensés durant nos années de pharmacie m'ont beaucoup appris, et votre implication sans limites auprès de vos élèves fait mon plus grand respect.

À Madame le Dr Blandine Juillard-Condat, merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury. La qualité des enseignements que vous nous avez dispensés durant mon cursus à la faculté et votre bienveillance auprès des étudiants font mon plus grand respect.

À Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc, merci de me faire l'honneur de siéger à ce jury. Un grand merci également pour la bienveillance dont vous avez toujours fait preuve à mon égard, notamment lors de mon stage au CRPV. La passion avec laquelle vous enseignez votre discipline m'a toujours impressionnée, et fait mon plus grand respect.

À Monsieur le Professeur Jean-Paul Giroud, merci pour l'intérêt que vous portez à mon travail et pour me faire le grand honneur de siéger à ce jury.

Enfin, à Mr Christian Galian, président de l'UNION des CTRC (Centres Techniques Régionaux de Consommation) Occitanie, je souhaite vous remercier d'avoir accepté de me faire l'honneur de participer à ce jury en tant que membre invité.

À ma famille,

Merci pour votre soutien sans limites. Merci de m'avoir toujours accueillie et dorlotée dans les moments difficiles, de m'avoir encouragée à tenir bon lorsque les études me pesaient trop. Maman, merci pour tes petits plats, qui ont sans aucun doute égayé ma vie d'étudiante.

À mes amis,

Karo, Célia, Pierre, Gaby, Bastien, Dalil, Esther, Chloé, Khevin, merci d'avoir partagé ces années de pharma avec moi. Entre rires et galères, nuits de révisions et sorties, une amitié s'est forgée et je suis fière de pouvoir vous compter parmi mes proches. J'espère qu'on ne se perdra pas de vue. Mention spéciale à Karo, ton amitié compte beaucoup pour moi. Je n'oublierai jamais nos moments fous rires et confessions, tu me manques.

Alexandre, Chloé, votre rencontre l'année dernière aura été l'une de mes plus belles surprises. Qui aurait cru que des mini-collocs puissent rapprocher autant trois inconnus ! Vous êtes doux, sincères, et infiniment drôles, surtout ne changez pas. Merci pour votre soutien sans faille durant l'écriture de cette thèse : nos échanges ces derniers mois ont égayé mes journées. J'espère pouvoir vous retourner la pareille.

Tess, merci pour ton amitié et pour tous les moments que nous avons partagé au fil des années. Il est rare de voir une amitié qui dure si longtemps et qui survive à l'éloignement. Les fous rires à en pleurer (mimiques, lait chaud et crâne d'anatomie) de notre PACES me marqueront toujours, tes conseils et ton soutien par la suite m'ont été précieux. Tu es une belle personne. J'espère que nous ne perdrons jamais contact.

Margo, merci pour le soutien et l'affection dont tu m'as toujours entourée, merci pour les rires et les bons moments, merci de m'avoir toujours encouragée quand ma motivation s'épuisait. Merci d'être toujours là.

À tous les autres que j'oublie et qui ont croisé mon chemin.

Enfin, à Seb, je n'aurais jamais les mots pour te remercier de ton amour et de ton soutien sans limites. Merci de m'avoir fait rire et encouragée, de m'avoir empêché d'abandonner, de m'avoir (impitoyablement !) fait répéter chaque oral et d'avoir célébré chaque réussite à mes côtés. Merci de m'avoir toujours poussée à donner le meilleur de moi-même. Ta présence à mes côtés adoucit mes journées les plus dures et illumine les autres. Je t'aime.

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	3
LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES TABLEAUX	5
INTRODUCTION.....	6
I. DEFINITIONS ET CADRE REGLEMENTAIRE.....	7
1. DEFINITIONS.....	7
a. <i>Le médicament.....</i>	7
b. <i>Le dispositif médical (DM).....</i>	8
c. <i>Le produit cosmétique (PC).....</i>	9
d. <i>Le complément alimentaire (CA).....</i>	9
2. COMPOSITION.....	10
a. <i>Composition des médicaments et des dispositifs médicaux.....</i>	10
b. <i>Composition des produits cosmétiques.....</i>	10
c. <i>Composition des compléments alimentaires</i>	11
3. ÉVALUATION ET MISE SUR LE MARCHÉ	12
a. <i>Pour les médicaments</i>	12
b. <i>Pour les dispositifs médicaux</i>	13
c. <i>Pour les produits cosmétiques</i>	15
d. <i>Pour les compléments alimentaires</i>	16
4. CONTROLES QUALITE	17
a. <i>Pour les médicaments</i>	17
b. <i>Pour les dispositifs médicaux</i>	18
c. <i>Pour les produits cosmétiques</i>	18
d. <i>Pour les compléments alimentaires</i>	19
5. ÉTIQUETAGE	19
a. <i>Pour les médicaments</i>	19
b. <i>Pour les dispositifs médicaux</i>	20
c. <i>Pour les produits cosmétiques</i>	21
d. <i>Pour les compléments alimentaires</i>	22
6. PUBLICITE / ALLEGATIONS.....	23
a. <i>Pour les médicaments</i>	23
b. <i>Pour les dispositifs médicaux</i>	25
c. <i>Pour les produits cosmétiques</i>	27
d. <i>Pour les compléments alimentaires</i>	28
7. CONDITIONS DE VENTE ET DISTRIBUTION.....	29
a. <i>Pour les médicaments</i>	29
b. <i>Pour les dispositifs médicaux</i>	31
c. <i>Pour les produits cosmétiques</i>	31
d. <i>Pour les compléments alimentaires</i>	32
8. VIGILANCE POST-MARKETING	32
a. <i>Pour les médicaments – Pharmacovigilance.....</i>	32
b. <i>Pour les dispositifs médicaux – Matéiovigilance</i>	34
c. <i>Pour les produits cosmétiques – Cosmétovigilance</i>	36
d. <i>Pour les compléments alimentaires – Nutrivigilance</i>	37
9. CHOIX ET IDENTIFICATION DU STATUT REGLEMENTAIRE DU PRODUIT.....	38
a. <i>Identification sur le packaging</i>	38
b. <i>Identification sur le site du laboratoire commercialisant le produit</i>	39
c. <i>Quid des gammes ombrelles ?</i>	40
10. COMPARAISON DES CADRES REGLEMENTAIRES.....	42

II. POROSITE DES FRONTIERES ENTRE LES DIFFERENTS STATUTS REGLEMENTAIRES.....	47
1. MEDICAMENT/DM.....	47
a. <i>Rationnel du choix de statut</i>	47
b. <i>Exemples</i>	48
2. MEDICAMENT/COMPLEMENT ALIMENTAIRE	54
a. <i>Rationnel du choix de statut</i>	54
b. <i>Exemples</i>	55
3. MEDICAMENT/PRODUIT COSMETIQUE	62
a. <i>Rationnel du choix de statut</i>	62
b. <i>Exemples</i>	63
4. DISPOSITIF MEDICAL/PRODUIT COSMETIQUE	66
a. <i>Rationnel du choix de statut</i>	66
b. <i>Exemples</i>	67
5. DISPOSITIF MEDICAL/COMPLEMENT ALIMENTAIRE.....	68
a. <i>Rationnel du choix de statut</i>	68
b. <i>Exemples</i>	68
6. PRODUIT COSMETIQUE / COMPLEMENT ALIMENTAIRE	71
III. LES CHANGEMENTS DE STATUT.....	72
1. MATERIEL ET METHODES	72
a. <i>Identification des produits « à potentiel de changement de statut »</i>	72
b. <i>Identification des changements de statut</i>	74
2. RESULTATS	76
a. <i>Changements de statut unitaires survenus entre 2010 et 2019</i>	76
b. <i>Changements de statut « par vagues » survenus entre 2010 et 2019</i>	79
IV. DISCUSSION	83
CONCLUSION.....	92
ANNEXES.....	94
ANNEXE 1 : CHANGEMENTS DE STATUTS UNITAIRES SURVENUS ENTRE LE 1 ^{ER} JANVIER 2010 ET LE 30 SEPTEMBRE 2009 EN FRANCE	94
ANNEXE 2 : LISTE DES MEDICAMENTS RETIRES DU MARCHÉ FRANÇAIS ENTRE LE 1 ^{ER} JANVIER 2010 ET LE 30 SEPTEMBRE 2019 PRESENTANT UN « POTENTIEL DE CHANGEMENT DE STATUT » N'AYANT PAS CHANGE DE STATUT ET RECHERCHE DE PRODUIT EQUIVALENT A STATUT REGLEMENTAIRE DIFFERENT	99
BIBLIOGRAPHIE	123

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ARPP : Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité

ASMF : Active Substance Master File

CA : Complément alimentaire

CE : Commission Européenne

CMR : Cancérogènes, Mutagènes ou toxiques pour la Reproduction)

CPNP : Cosmetic Products Notification Portal

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

CTD : Common Technical Document

CSP : Code de la Santé Publique

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

DIP : Dossier d'Information sur le Produit

DM : Dispositif Médical

EFSA : European Food Safety Authority

EI : Effet indésirable

EMA : European Medicine Agency (Agence Européenne du médicament)

HE : Huile essentielle

ICSR : Individual Case Safety Report

LPR : Liste des spécialités remboursables

ON : Organisme Notifié

PC : Produit Cosmétique

PGR : Plan de Gestion des Risques

PSUR : Periodic Safety Update Report

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RSP : Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques

Liste des figures

Figure 1 - Processus de marquage CE et de mise sur le marché des dispositifs médicaux.....	15
Figure 2 - Dispositifs médicaux : mentions obligatoires devant figurer sur les supports publicitaires à destination du grand public ou des professionnels de santé	26
Figure 3 - Évaluation des incidents de matériovigilance par l'ANSM	35
Figure 4 - Packagings de la gamme Hydralin®.....	41
Figure 5 - Packagings de la gamme Dexeryl®	42
Figure 6 - Mécanisme d'action proposé par les laboratoires IPRAD pour les gélules vaginales MédiGYNE®	52
Figure 7 - Identification des médicaments à « potentiel de changement de statut » retirés du marché entre 2010 et 2019.....	74
Figure 8 - Identification des changements de statut unitaires ou « par vagues » survenus entre 2010 et 2019.....	76

Liste des tableaux

Tableau 1 - Comparaison des processus de mise sur le marché des médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et compléments alimentaires en France.	43
Tableau 2 - Règles d'étiquetage et de publicité en France pour les médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et compléments alimentaires.	44
Tableau 3 - Conditions de vente et de distribution des médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et compléments alimentaires en France.	45
Tableau 4 - Caractéristiques de l'évaluation de la qualité des médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et compléments alimentaires en France.	45
Tableau 5 - Vigilance post-marketing : comparaison des systèmes de surveillance des effets indésirables des médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et compléments alimentaires en France.	46
Tableau 6 - Changements de statut de médicaments vers un autre statut entre 2010 et 2019.	77
Tableau 7 - Médicaments devenus compléments alimentaires entre 2010 et 2019.	77
Tableau 8 - Médicaments devenus produits cosmétiques entre 2010 et 2019.	78
Tableau 9 - Médicaments devenus dispositifs médicaux entre 2010 et 2019.	78
Tableau 10 - Analyse des médicaments « à potentiel de changement de statut » retirés du marché entre 2010 et 2019.	80
Tableau 11 - Changements de statut par vagues entre 2010 et 2019 : catégories de médicaments devenus compléments alimentaires.	81
Tableau 12 - Changements de statut par vagues entre 2010 et 2019 : médicaments devenus produits cosmétiques.	82
Tableau 13 - Changements de statut par vagues entre 2010 et 2019 : médicaments devenus dispositifs médicaux.	82

Introduction

Les récents « scandales » de santé publique liés aux médicaments (Médiator®, pilules contraceptives de 3^e et 4^e génération, Dépakine®, Lévothyrox®) ont engendré chez les patients, l'installation progressive d'une méfiance envers ces derniers. Un contexte de « retour au naturel » s'est ainsi installé, le public préférant se tourner vers les produits à base de plantes ou de substances « naturelles », qu'ils considèrent comme moins nocifs.

En parallèle, le nombre des produits à statut plus faiblement réglementé que les médicaments, utilisés à des fins de santé ou de bien-être, a explosé sur le marché. Parmi cette multitude de produits, pour la plupart en libre accès (cosmétiques, compléments alimentaires et certains dispositifs médicaux), il n'est pas toujours évident pour le consommateur, moyennement avisé, d'identifier le statut du produit qu'il va utiliser, chose se compliquant encore lorsque certains produits changent de statut (un médicament devenant dispositif médical ou complément alimentaire par exemple).

Cette thèse propose donc tout d'abord un rappel des cadres réglementaires applicables aux différents produits utilisables par le public à des fins de santé ou de bien-être, avant d'explorer la porosité des frontières entre les statuts réglementaires de ces produits (médicament, produit cosmétique, dispositif médical et complément alimentaire), ouvrant la possibilité, pour un même produit ou une catégorie de produits similaires, de changer de statut.

Afin de tenter de quantifier ces changements, nous avons par ailleurs effectué une revue des changements de statut (de médicament vers un statut moins réglementé) survenus entre le 1^{er} janvier 2010 et le 30 septembre 2019.

I. Définitions et cadre réglementaire

1. Définitions

a. *Le médicament*

L' Article L5111-1 du Code de la santé publique (CSP) **(1)** définit le médicament comme suit : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que 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.* »

Le médicament est donc défini par :

- son mode d'action : **pharmacologique, immunologique ou métabolique** ;
- sa finalité : **prévention** ou **traitement** (des maladies humaines ou animales), **diagnostic** médical, **restauration, correction ou modification des fonctions physiologiques.**

En pratique, cette définition permettra de définir :

- le **médicament par fonction** : en relation avec son mode d'action
- le **médicament par présentation** : en relation avec la revendication expresse de propriétés thérapeutiques, ou faisceau d'informations le présentant implicitement comme tel.

En cas d'incertitude sur le statut à appliquer, le dernier alinéa de l'article L5111-1 du CSP prévoit d'appliquer la législation pharmaceutique à tout produit qui répondrait à la fois à la définition de médicament et à celle d'un autre produit de santé, le considérant dans le doute comme médicament :

« Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament ».

Le médicament à base de plante est quant à lui défini par l'article L5121-1 du CSP **(2)** comme un « *médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes* ».

b. Le dispositif médical (DM)

L'Article L5211-1 du Code de la Santé Publique **(3)** définit le dispositif médical comme suit : « *On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.* »

Le dispositif médical sera donc défini par :

- une finalité : **médicale** ;
- un mode d'action : l'action **principale** ne sera **pas pharmacologique, immunologique ou métabolique**. En revanche sa fonction principale (le plus souvent mécanique) peut être assistée par de tels moyens.

Les dispositifs médicaux sont répartis en quatre classes selon les risques liés à leur utilisation (de la classe I = de plus faible risque à la classe III = de plus haut risque) :

- Classe I (faible degré de risque) : par exemple les pansements, les lunettes, etc. ;
- Classe IIa (Degré moyen de risque) : par exemple les lentilles de contact, les couronnes dentaires, etc. ;
- Classe IIb (Potentiel élevé de risque) : par exemple les préservatifs, les produits de désinfection des lentilles, etc. ;
- Classe III (Potentiel très sérieux de risque) : ce sera par exemple le cas d'un stent ou d'un stimulateur cardiaque implantable ;

La classification d'un DM est déterminée par son fabricant, en tenant compte de la finalité médicale revendiquée par le dispositif. Des règles définies dans la réglementation européenne peuvent l'orienter dans ce choix **(4)**.

c. Le produit cosmétique (PC)

L'article L5131-1 du Code de la Santé Publique **(5)** définit le produit cosmétique comme suit : « *On entend par produit cosmétique toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles.* »

Le produit cosmétique est donc défini par :

- sa zone d'application : parties superficielles du corps humain (c'est-à-dire qu'il **ne doit pas y avoir de passage systémique**) ;
- sa fonction : (nettoyer, parfumer, etc.). Il **ne peut pas revendiquer de propriétés curatives ou préventives** à l'égard des maladies humaines.

d. Le complément alimentaire (CA)

Le complément alimentaire, contrairement aux médicaments, dispositifs médicaux et produits cosmétiques n'appartient pas aux « produits de santé » tels que définis dans l'article L5311-1 du CSP **(6)**.

La directive 2002/46/CE du Parlement Européen transposée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 **(7)** relatif aux compléments alimentaires définira le complément alimentaire de la manière suivante :

« *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, 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. »

Le complément alimentaire est donc défini par :

- son objectif : compléter le régime alimentaire normal ;
- sa composition : ingrédients ayant un **effet nutritionnel ou physiologique** ;
- sa présentation : sous forme de doses (implique la définition d'unités de prise).

2. Composition

a. Composition des médicaments et des dispositifs médicaux

Il n'y a pas de limite particulière à la composition des médicaments. En effet, la définition du médicament mentionne simplement le terme de « substance ». Peuvent par exemple entrer dans la composition des médicaments : vitamines, minéraux, plantes, substances chimiques synthétiques ou hémisynthétiques (dérivés d'une substance naturelle) ou encore substances biologiques (micro-organismes vivants tels que les probiotiques ou les vaccins vivants atténués, inertes tels que les vaccins inactivés).

Il en va de même pour les dispositifs médicaux. Ces derniers ne pourront cependant contenir de substances dont l'action est pharmacologique, immunologique ou métabolique que si l'action de celles-ci est accessoire à l'action principale du dispositif (qui n'est pas obtenue par de tels moyens). Par ailleurs, les dispositifs médicaux implantables devront veiller à être biocompatibles, ce qui peut limiter l'utilisation de certains matériaux.

b. Composition des produits cosmétiques

Au vu de l'alinéa 9 des considérations préalables du règlement européen CE 1223/2009 **(8)**, les produits cosmétiques ne doivent pas nuire à la santé humaine

lorsqu'ils sont utilisés dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation. De ce fait, le règlement établit différentes listes négatives limitant leur composition :

- la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques (annexe II) ;
- la liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des restrictions et conditions fixées par cette liste (annexe III) ;
- la liste des colorants que peuvent contenir les produits cosmétiques (annexe IV) ;
- la liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques (annexe V) ;
- et la liste des filtres ultra-violetts que peuvent contenir les produits cosmétiques (annexe VI).

L'article 15 de ce règlement précise également qu'ils ne doivent pas contenir de substances classées CMR (cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction). Certaines substances CMR de catégorie 2 pourront cependant entrer dans leur composition si le CSSR (Comité Scientifique européen pour la Sécurité des Consommateurs), après évaluation, estime que leur utilisation dans des produits cosmétiques ne présente pas de risque pour la santé humaine.

c. Composition des compléments alimentaires

Les compléments alimentaires, selon l'article 4 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires **(7)**, peuvent contenir des plantes ou préparations de plantes (définies au 4° de l'article 2), des nutriments (vitamines et minéraux décrits au 2° de l'article 2), des substances chimiques (autres que vitamines et minéraux) à but nutritionnel ou physiologique, d'autres ingrédients traditionnellement utilisés en alimentation humaine (au vu du règlement CE n°2015/2283) **(9)**, ainsi que les additifs, arômes et auxiliaires technologiques autorisés dans l'alimentation humaine.

Plusieurs listes positives permettent d'établir les substances autorisées dans la composition des compléments alimentaires :

- **Liste des plantes autorisées** dans les compléments alimentaires établie par l'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 **(10)** ;
- **La liste des nutriments (vitamines et minéraux)** pouvant entrer dans la composition des compléments alimentaires, contenue dans l'Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires **(11)** ;
- **La liste de substances à but nutritionnel ou physiologique** pouvant entrer dans la composition des compléments alimentaires, contenue dans l'arrêté du 26 septembre 2016 **(12)**.

Par ailleurs, il existe un projet de liste commune à la Belgique, la France et l'Italie (liste « BelFrlt »), beaucoup plus étendue que la liste publiée dans l'arrêté de 2014 (plus de 1000 espèces végétales, contre les 540 de la liste de l'arrêté) et mise à disposition par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) **(13)**.

3. Évaluation et mise sur le marché

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) constitue l'organisme compétent pour les produits de santé, dont les médicaments (European Medicine Agency -EMA- si procédure communautaire), dispositifs médicaux et produits cosmétiques. Les compléments alimentaires, eux, seront contrôlés par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

a. Pour les médicaments

La commercialisation d'un médicament est soumise à la demande et l'obtention *a priori* d'une **Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** :

- délivrée par l'Agence Nationale des Médicaments et des Produits de santé (ANSM) en cas de procédure nationale (commercialisation en France uniquement)
- délivrée par l'European Medicine Agency (EMA) en cas de procédure communautaire (commercialisation dans plusieurs pays de l'Union européenne).

Pour cela, le demandeur d'AMM constitue et transmet un dossier au format CTD (Common Technical Document), permettant de **démontrer la qualité, la sécurité d'emploi** (balance bénéfique/risque favorable) **et l'efficacité** du produit. La sécurité d'emploi et l'innocuité des médicaments documentées dans ce dossier de demande d'AMM sont déterminées au moyen d'essais précliniques (sur l'animal et in vitro) puis d'essais cliniques (chez l'Homme).

La **notice d'information au patient**, à destination du patient, et le **Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)**, majoritairement à destination des professionnels de santé, sont joints au dossier CTD pour la demande d'AMM. Le RCP détaille notamment les informations relatives au dosage, l'indication, les contre-indications et interactions médicamenteuses, la posologie, la voie et les modes d'administrations, les mises en garde et précautions d'emploi, les effets indésirables et les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques du médicament.

Cette demande est transmise à l'Autorité Compétente (ANSM ou EMA), qui examinera la balance bénéfique/risque du médicament et délivrera ou non l'AMM, pour une durée initiale de 5 ans, pouvant être renouvelée pour une durée 5 ans ou sans limitation de durée selon les cas.

L'AMM peut être retirée ou suspendue par l'Autorité Compétente à tout moment en cas de données nouvelles remettant en cause la balance bénéfique/risque, la qualité du médicament ou les informations délivrées sur le médicament (notice, étiquetage) **(14)**. Elle peut également être abrogée à la demande du titulaire d'AMM.

b. Pour les dispositifs médicaux

Contrairement aux médicaments, les dispositifs médicaux ne nécessitent pas d'autorisation préalable à leur mise sur le marché. Celle-ci se fait **sur simple déclaration à l'ANSM** une fois le **marquage CE** apposé sur le produit et sur son

conditionnement. Cette notification est réalisée par une Personne Responsable désignée par le fabricant et garante de la conformité du dispositif avec les exigences essentielles (de performance, de santé et de sécurité) décrites à l'Annexe I de la directive européenne CE 93/42 du 14 juin 1993 **(15)**.

Les articles 2 et 3 de cette directive **(15)** précisent toutefois que le fabricant, afin d'apposer le marquage CE, doit obtenir un certificat attestant de **la performance et de la conformité aux exigences essentielles** de son produit applicables selon sa destination. Seuls les dispositifs sur mesure ou destinés à des investigations cliniques n'ont pas l'obligation d'un marquage CE.

Pour obtenir ce certificat, le fabricant doit tout d'abord déterminer la classe de DM à laquelle appartient son produit, en s'appuyant sur l'annexe IX de la directive.

Il établira ensuite une **documentation technique** destinée à démontrer la conformité du dispositif. Cette dernière reprendra notamment, au vu des annexes II, III et VII de la directive, les informations suivantes : description du produit et de sa méthode de conception/fabrication, résultats de l'analyse de risque, étiquetage et instructions d'utilisation si nécessaire. Cette documentation reprendra également les données cliniques visées à l'Annexe X le cas échéant (notamment pour les dispositifs de classe IIa, IIb et III).

Pour la plupart des DM (classes IIa, IIb et III), le document est ensuite étudié par un organisme tiers appelé **Organisme Notifié (ON) durant le processus d'évaluation de la conformité décrit à l'article 11 de la directive**. À l'issue de cette évaluation, l'ON délivrera ou non la certification. L'entreprise choisira l'organisme qui étudiera son dossier parmi la liste des ON désignés par l'Autorité Compétente Nationale (l'ANSM en France). Cette certification faite par un ON est valable pour une durée de 5 ans reconductible par périodes de 5 ans. **Pour les DM de classe I (à plus faible risque), le processus d'évaluation de la conformité correspond cependant à une autocertification** (déclaration de conformité visée à l'Annexe VII) **n'impliquant pas l'intervention d'un Organisme Notifié (Figure 1)**.

L'hétéroclisme des Organismes Notifiés a longtemps été source d'une inégalité de qualité entre les dispositifs médicaux. Cependant, le nouveau règlement européen n°745/2017 **(16)**, dont la mise en vigueur est prévue pour le 26 mai 2020, devrait

permettre l'harmonisation de ces organismes à l'échelle européenne. Ce règlement introduit également de nouvelles exigences de sécurité, telles que la justification du recours à des substances dangereuses ou des exigences relatives à la cybersécurité (17).

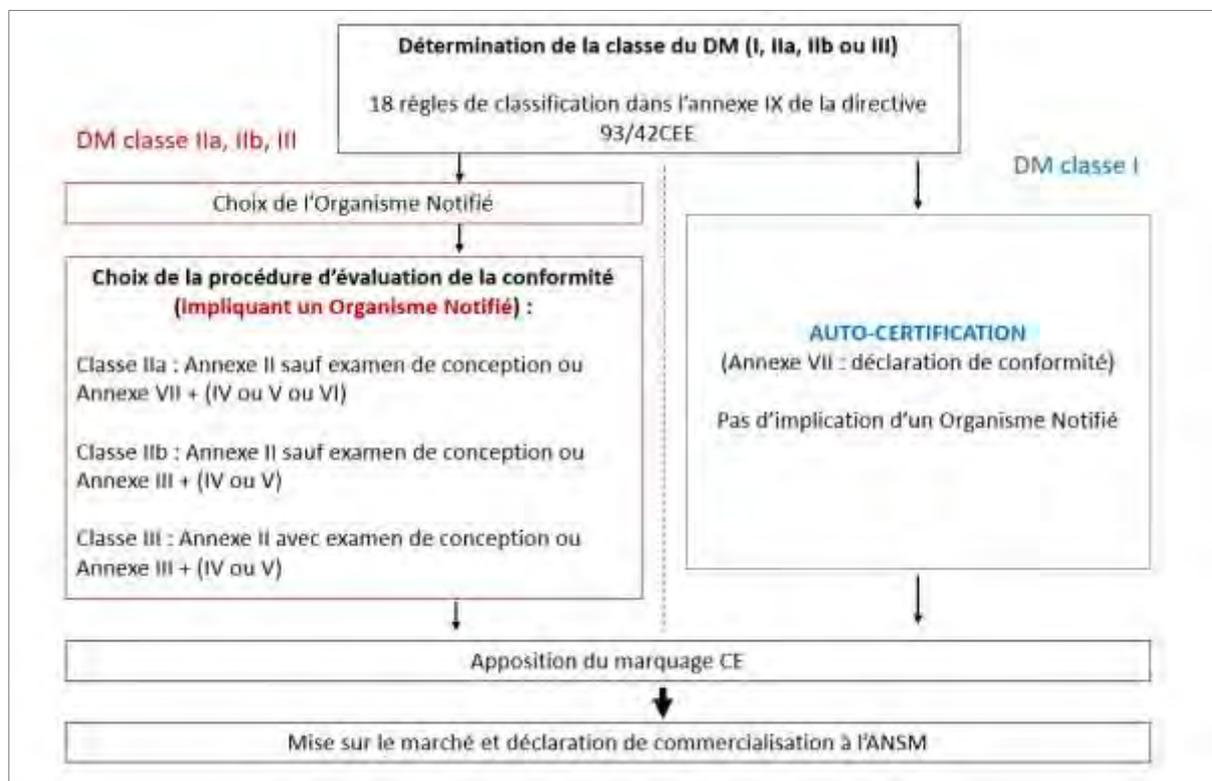


Figure 1 - Processus de marquage CE et de mise sur le marché des dispositifs médicaux. Les Annexes citées correspondent à des annexes de la directive européenne CE 93/42 du 14 juin 1993.

Annexe II = Déclaration de conformité accompagnée d'une description du système complet d'assurance qualité (conception, fabrication et contrôle). L'Organisme Notifié vérifie le système qualité sur dossier + inspection des locaux (+ examen de la conception du produit pour les DM de classe III). Annexe III = Examen CE de type. L'Organisme Notifié constate et atteste qu'un échantillon représentatif de la production considérée satisfait aux exigences essentielles. Annexe IV = Vérification CE. L'Organisme notifié examine les produits, soit par contrôle de chaque produit, soit par échantillonnage pour vérifier la conformité à un type approuvé dans une certification d'examen CE de type. Annexe V = Déclaration CE de Conformité. Annexe VI = Déclaration CE de conformité avec assurance qualité des produits (contrôle final) et approbation du système qualité par l'Organisme notifié. Annexe VII = Déclaration CE de conformité « simple » : le fabricant déclare que son produit est conforme aux exigences essentielles de sécurité sans l'intervention d'un Organisme Notifié.

c. Pour les produits cosmétiques

Les produits cosmétiques ne nécessitent ni autorisation préalable à la mise sur le marché, ni marquage CE. Conformément à l'article L5131-2 du CSP (18), **toute ouverture ou exploitation d'un établissement assurant la fabrication ou le conditionnement** de produits cosmétiques doit cependant être déclarée à l'ANSM. L'article 13 du règlement CE 1223/2009 (8) précise cependant que les produits

cosmétiques commercialisés feront l'objet d'une **notification CPNP** (Cosmetic Products Notification Portal) sur le portail européen, avec leur étiquetage et une photographie du packaging si elle est « raisonnablement lisible ». Cette notification est préalable à la mise sur le marché.

Par ailleurs, au vu de l'article 4 de ce règlement, chaque établissement commercialisant des produits cosmétiques doit désigner une Personne Responsable, physique ou morale dans l'Union européenne pour assurer, pour chaque produit cosmétique mis sur le marché, la conformité aux obligations applicables établies dans ledit règlement.

Conformément à l'Article 9, la sécurité d'emploi des produits cosmétiques est évaluée par une personne qualifiée (médecin, pharmacien, toxicologue, ou analogue) et un **Rapport sur la sécurité du produit cosmétique** est réalisé pour en attester, en accord avec l'Annexe I dudit règlement. Ce rapport sur la sécurité sera actualisé au fil du temps avec les informations de sécurité disponibles.

L'article 11 du règlement précise également que la Personne Responsable doit être en possession, pour chaque produit cosmétique commercialisé, d'un **Dossier d'information sur le produit (DIP)**, tenu à disposition de l'Autorité Compétente. Ce dossier contient une **description du produit**, de **sa méthode de fabrication**, le **rapport sur la sécurité** (actualisé avec les données de sécurité, notamment les effets indésirables rapportés avec l'utilisation du produit), et les preuves de l'effet revendiqué lorsque la nature ou l'effet du produit le justifie (c'est-à-dire la justification scientifique de certaines allégations précises, par exemple « +80% d'hydratation de la couche supérieure de l'épiderme »).

d. Pour les compléments alimentaires

Les règles applicables à la mise sur le marché de compléments alimentaires sont décrites dans les articles 15 et 16 du décret n°2006/352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires **(7)**.

Ces derniers ne nécessitent pas d'autorisation préalable à la mise sur le marché. La Personne Responsable de la première mise sur le marché d'un complément alimentaire devra cependant effectuer au préalable une **déclaration à la DGCCRF** (enregistrement) accompagnée de l'identification du fabricant ou de l'importateur et d'un modèle de l'étiquetage utilisé pour ce produit (précisant la composition quantitative).

La DGCCRF dispose ensuite d'un délai de réponse de deux mois, et l'absence de réponse dans ces délais vaut autorisation de mise sur le marché. Nous pouvons noter que la DGCCRF traite ainsi en moyenne plus de 1.000 déclarations par mois **(19)**.

4. Contrôles qualité

a. Pour les médicaments

La qualité des médicaments est vérifiée *a priori* dans le cadre de la demande d'AMM. En effet, les demandeurs d'AMM doivent décrire, dans la partie correspondante du dossier CTD, leur procédé de fabrication et de contrôle qualité pour le médicament faisant l'objet de la demande. Des contrôles en laboratoires peuvent alors être effectués par l'ANSM afin d'aider à la prise de décision pour l'AMM. Par ailleurs, ils doivent fournir la partie fermée de l'ASMF (Active Substance Master File), un document décrivant le mode de préparation de la substance active et sa qualité. Lorsque la substance active n'est pas fabriquée par le demandeur d'AMM, ce document est fourni par le fabricant de la substance active à l'acheteur. L'ASMF contient une partie ouverte (pour l'acheteur), et une partie fermée (à destination des Autorités) permettant aux experts d'attester de la qualité de la substance active **(20)**.

L'ANSM, à l'aide de son réseau de laboratoires, pratique également un contrôle qualité *a posteriori* régulier des produits de santé, particulièrement des médicaments, dans le cadre par exemple de libération de lots, de révision des dossiers d'AMM, ou d'actions préventives ou correctives **(21)**.

b. Pour les dispositifs médicaux

Un contrôle qualité *a priori* est réalisé par l'Organisme Notifié pour les dispositifs médicaux de classe IIa, IIb et III lors de l'évaluation de la conformité en vue du marquage CE, comme décrit dans les annexes II, III et VII de la directive CE 93/42 **(15)**. Ces contrôles s'appuient sur la documentation technique ainsi que sur l'analyse d'un produit type ou des produits à l'unité ou par échantillonnage.

Des contrôles *a posteriori* s'appuyant sur la revue de la documentation technique peuvent également être réalisés par l'Organisme Notifié lors d'audits périodiques de qualité (par échantillonnage) ou lors de visites impromptues ou dans le cadre d'inspections par l'ANSM.

La DGCCRF, dans le cadre de sa mission de protection des consommateurs, pourra également effectuer un contrôle qualité des dispositifs médicaux dans le cadre d'une enquête, comme cela a été le cas en 2016 dans son enquête sur la qualité et la sécurité des dispositifs médicaux vendues en moyenne et grande distribution **(22)**.

c. Pour les produits cosmétiques

Conformément à l'article 22 du règlement CE 1223/2009 **(8)**, concernant les contrôles au sein du marché, les États Membres doivent effectuer des contrôles sur les produits cosmétiques disponibles sur le marché afin d'en évaluer la conformité avec les exigences dudit règlement, par le biais du Dossier d'Information sur le Produit, et le cas échéant, la réalisation de contrôles physiques et en laboratoires sur la base d'échantillons.

En France, la surveillance des produits cosmétiques est organisée conjointement par l'ANSM et la DGCCRF.

Ainsi, l'ANSM effectue régulièrement des contrôles sur les produits cosmétiques, soit en urgence à la demande de la direction en charge des produits cosmétiques (DMTCOS) ou de la direction de l'inspection (DI), soit annuellement dans le cadre d'enquêtes thématiques.

Ces contrôles en laboratoire permettent notamment de vérifier que l'étiquetage et la présentation respectent la réglementation en vigueur, mais aussi de contrôler la

conformité de la composition et de contrôler la qualité des produits par des analyses en laboratoire (microbiologiques, physico-chimiques, biologiques, etc.).

La DGCCRF, au titre de ses missions générales de surveillance de la sécurité des produits, effectue également régulièrement des contrôles sur les produits cosmétiques. Lors de ses contrôles, la conformité entre la composition du produit et son étiquetage est notamment évaluée **(23)**.

d. Pour les compléments alimentaires

Dans le cadre de sa mission de protection des consommateurs, la DGCCRF organise régulièrement, comme pour les produits cosmétiques, des contrôles sur certains compléments alimentaires disponibles sur le marché, en vue notamment d'étudier le respect avec la réglementation en vigueur, la conformité de l'étiquetage et des allégations, et la qualité des produits (au moyen d'analyses en laboratoire).

La DGCCRF a ainsi mené une enquête sur l'étiquetage des compléments alimentaires en 2013, sur les compléments alimentaires à visée oculaire en 2014 et sur les compléments alimentaires à base de plantes en 2017 **(24)**.

5. Étiquetage

a. Pour les médicaments

Au vu des articles R. 5121-137 à R. 5121-142 du CSP, le conditionnement externe des médicaments, aussi appelé conditionnement secondaire, doit a minima contenir les informations suivantes **(25)**:

- Nom du médicament (Dénomination Commune Internationale ou **DCI** +/- nom de marque ou nom du laboratoire) ;
- **Dosage** ;
- Composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise ;
- **Forme pharmaceutique** ;
- Mises en garde spéciales (notamment au moyen de pictogrammes : interdiction chez la femme enceinte, effets sur la capacité à conduire, etc.) ;

- Numéro de lot de fabrication ;
- Date de péremption ;
- Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Des mentions complémentaires, telles que le pictogramme indiquant que le médicament est sujet au dispositif de surveillance renforcée (triangle noir à l'envers), peuvent également être présentes **(26)**.

À l'intérieur de ce conditionnement externe se trouvera le médicament dans son conditionnement primaire (plaquettes, bouteille, etc.), accompagné de la **notice d'information** au patient. Cette dernière reprendra un condensé des informations contenues dans le RCP, formulées de manière compréhensible pour le grand public telles que le nom du médicament, le dosage, la forme pharmaceutique, les indications thérapeutiques, les contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses, la posologie, les effets indésirables, etc. **(25)**

b. Pour les dispositifs médicaux

Les règles d'étiquetage applicables aux dispositifs médicaux sont définies dans l'Annexe I de la directive CE 93/42 **(15)** relative aux dispositifs médicaux, qui concerne les exigences essentielles auxquelles ces derniers doivent satisfaire.

Cette Annexe précise entre autres que les dispositifs doivent être accompagnés des informations nécessaires pour pouvoir être utilisés en toute sécurité et permettre d'identifier le fabricant, tout en tenant compte de la formation et des connaissances des utilisateurs potentiels.

Les mentions suivantes devront donc figurer sur l'étiquetage :

- Le nom ou la raison sociale et l'adresse du fabricant. Pour les dispositifs importés dans la Communauté pour y être distribués, l'étiquetage, le conditionnement extérieur ou la notice d'utilisation contiennent, en outre, le nom et l'adresse du mandataire lorsque le fabricant n'est pas établi dans la Communauté ;
- Les indications strictement nécessaires pour identifier le dispositif et le contenu de l'emballage en particulier pour les utilisateurs ;

- Les conditions particulières de stockage et/ou de manutention ;
- Les **instructions particulières d'utilisation** ;
- Les **prises en garde et/ou les précautions à prendre** ;
- Le marquage CE.

Pour certains types de dispositifs médicaux, d'autres mentions devront s'y ajouter (mention « STÉRILE » et méthode de stérilisation, date jusqu'à laquelle le dispositif devrait être utilisé en toute sécurité, indication précisant que le dispositif est à usage unique, mention « dispositif sur mesure », code du lot précédé par la mention « LOT » ou numéro de série, etc.).

Une **notice d'instruction** devra également être jointe au dispositif, **sauf pour les dispositifs de classe I et IIa**, s'ils peuvent être utilisés en toute sécurité sans de telles instructions. Cette notice comprendra notamment les éléments suivants :

- Indications nécessaires pour identifier le dispositif et sa destination ;
- Les performances visées, ainsi que tout effet secondaire indésirable ;
- Les précautions à prendre en cas de changement de performances du dispositif.

D'autres éléments pourront être mentionnés sur cette notice, en fonction du type de dispositif médical (instructions relatives à l'installation du dispositif pour son fonctionnement, informations permettant d'éviter certains risques liés à l'implantation du dispositif, instructions relatives à la stérilité du dispositif ou à ses modalités de réutilisation, etc.).

Par ailleurs, **si la destination du dispositif n'est pas évidente, elle devra être mentionnée clairement** (sur l'étiquetage et dans la notice d'instruction).

c. Pour les produits cosmétiques

Les règles d'étiquetage et de présentation des produits cosmétiques sont fixées par l'article 19 du règlement européen CE 1223/2009 **(8)**.

L'emballage et le récipient du produit doivent ainsi comporter plusieurs mentions obligatoires, en caractères indélébiles, facilement visibles et lisibles :

- le nom et l'adresse du fabricant ;
- la liste des ingrédients, dans l'ordre décroissant de leur importance pondérale ;
- la fonction du produit cosmétique (sauf si cela ressort clairement de sa présentation) ;
- une date de durabilité minimale ou une durée d'utilisation après ouverture (PAO) pour les produits dont la durée de conservation est supérieure à 30 mois ;
- le contenu nominal en poids ou en volume ;
- le numéro de lot ;
- les précautions particulières d'emploi si nécessaire, au minimum celles indiquées dans les annexes III à VI du règlement ;
- l'indication du pays d'origine pour les produits importés des pays tiers.

Pour les produits cosmétiques distribués en France, ces mentions seront rédigées en langue française.

d. Pour les compléments alimentaires

Le décret n°2006-352 transposant en droit français la directive CE 2002/46 du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires **(7)** expose les règles d'étiquetage relatives aux compléments alimentaires.

Au vu des articles 9,10 et 12 de ce décret, ces derniers devront ainsi comporter les mentions suivantes :

- Dénomination du produit : « complément alimentaire »
- Nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances ;
- **Portion journalière de produit dont la consommation est recommandée** ;
- Avertissement contre le dépassement de la dose journalière indiquée ;
- **Déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié** (la phrase « ce produit est un complément alimentaire et ne doit pas être substitué à un régime alimentaire équilibré et un mode de vie sain » est généralement utilisée) ;

- Avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des enfants ;
- **Quantité de nutriments ou de substances contenues dans une portion journalière** telle qu'indiqué sur l'étiquetage, sous forme numérique. Pour les vitamines et minéraux, il sera également nécessaire de préciser le pourcentage des valeurs nationales de référence (VNR) que représente cette dose journalière.

6. Publicité / allégations

L'article L121-1 (et ses suivants) du Code de la Consommation **(27)** définissent les règles générales s'appliquant à la publicité portant sur des biens ou des services, notamment : « *Est interdite toute publicité comportant, sous quelque forme que ce soit, des allégations, indications ou présentations fausses ou de nature à induire en erreur, lorsque celles-ci portent sur un ou plusieurs des éléments ci-après ; existence, nature, composition, qualités substantielles, teneur en principes utiles, espèce, origine, quantité, mode et date de fabrication, propriétés, prix et conditions de vente de biens ou services qui font l'objet de la publicité, conditions de leur utilisation, résultats qui peuvent être attendus de leur utilisation, motifs ou procédés de la vente ou de la prestation de services, portée des engagements pris par l'annonceur, identité, qualités ou aptitudes du fabricant, des revendeurs, des promoteurs ou des prestataires* ».

Les publicités relatives aux médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et compléments alimentaires devront donc être en accord avec ces réglementations, ainsi qu'avec les réglementations applicables à la catégorie de produit concernée. Ces cadres réglementaires spécifiques à une catégorie de produit et encadrant leur publicité sont présentés ci-après.

a. Pour les médicaments

Pour effectuer de la publicité sur leurs médicaments, les titulaires d'AMM doivent obtenir un visa de publicité (visa GP pour la publicité grand public, et visa PM pour la publicité auprès des professionnels de santé) **(28)**.

Publicité auprès des professionnels de santé :

Depuis le 1^{er} juin 2012, la publicité concernant des médicaments et effectuée auprès des professionnels de santé est soumise à un **contrôle a priori**. Ces modalités ont été définies par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, complétée par le décret 2012-741 du 9 mai 2012.

Au vu de l'article L.5122-9 du CSP, cette **demande d'autorisation préalable, nommée visa PM, est adressée à l'ANSM** par le détenteur d'AMM.

Publicité grand public :

La publicité auprès du grand public est autorisée pour les **médicaments non remboursables et non soumis à prescription médicale obligatoire**, et fait l'objet d'un **contrôle a priori** aboutissant à la délivrance par l'ANSM d'un **visa GP**. Deux types de médicaments pourront cependant faire exception :

- Par dérogation et pour des motifs de santé publique, les vaccins figurant sur une liste établie par l'arrêté du 28 septembre 2012 fixée par le ministre chargé de la santé pourront faire l'objet de campagnes promotionnelles auprès du grand public ;
- Les produits de sevrage tabagique pour des motifs de santé publique pourront également faire l'objet de campagnes promotionnelles auprès du grand public, dans un objectif de santé publique.

L'article L.5122-2 du CSP précise que le contrôle de la publicité s'effectuera sur la vérification du respect des critères suivants :

- Respect des dispositions de l'autorisation de mise sur le marché et des stratégies thérapeutiques recommandées par la Haute Autorité de santé ;
- Présentation du médicament de façon objective, favorisant son bon usage ;
- Absence de caractère trompeur, ou d'atteinte à la protection de la santé publique.

En cas de manquements à ces critères, la demande de visa de publicité sera donc rejetée par l'ANSM.

À noter que la publicité pour un médicament est cependant interdite lorsque la balance bénéfique/risque de celui-ci est en cours de réévaluation. Les professionnels de santé seront par ailleurs informés par l'exploitant de la réévaluation en cours **(28)**.

b. Pour les dispositifs médicaux

La publicité des dispositifs médicaux, selon leur classe et leur remboursement, peut être effectuée auprès des professionnels de santé ou auprès du grand public **(29)**.

Publicité grand public :

La commercialisation des DM **remboursables de classe I et IIA (uniquement)** peut être accompagnée d'une publicité auprès du grand public, sujette à un **contrôle a posteriori**. Ces publicités ne nécessitent pas de dépôt à l'ANSM.

La commercialisation des DM non remboursables pourra également s'accompagner d'une publicité auprès du grand public, et celle-ci sera sujette :

- à un contrôle *a priori* si le DM est inscrit sur la liste des DM présentant un risque important pour la santé humaine, avec dépôt du support publicitaire à l'ANSM ;
- à un contrôle *a posteriori* pour les autres DM.

Publicité auprès des professionnels de santé :

La publicité auprès des professionnels de santé des DM remboursables et non remboursables est soumise à un contrôle *a priori* pour les DM inscrits sur la liste des DM présentant un risque important pour la santé, avec dépôt du support publicitaire à l'ANSM et *a posteriori* pour les autres DM.

Diverses informations devront être présentes sur les supports publicitaires, telles que décrites dans la **Figure 2**.

	DM
Grand Public	<ul style="list-style-type: none"> • La dénomination ou la référence commerciale • La destination • Le nom du fabricant ou du mandataire • Une invitation expresse à lire attentivement les instructions figurant dans la notice ou sur l'étiquetage remis à l'utilisateur final • Selon le degré de risque du DM pour la santé humaine, un message de prudence* • Les informations indispensables pour un bon usage* • Un renvoi au conseil d'un médecin, d'un pharmacien ou de tout autre professionnel compétent au regard de la nature du DM • La mention : "Ce dispositif médical est un produit de santé réglementé qui porte, au titre de cette réglementation, le marquage CE" • la date d'élaboration ou dernière modification • Si la publicité est soumise à autorisation préalable, le numéro interne de référencement.
Professionnels	<ul style="list-style-type: none"> • La dénomination ou la référence commerciale • La destination ainsi que les caractéristiques et les performances revendiquées au titre de cette destination • La classe du DM • Le cas échéant, le nom de l'organisme habilité qui a établi l'évaluation de conformité (au format « CE XXXX ») • Le nom du fabricant ou de son mandataire • Les informations indispensables pour un bon usage* • Une invitation expresse à lire attentivement les instructions figurant dans la notice ou sur l'étiquetage remis au professionnel de santé • La situation au regard du remboursement par les organismes d'assurance maladie et, le cas échéant, les conditions liées à son inscription sur la liste mentionnée à l'article L165-1 du code de la sécurité sociale, pour la destination faisant l'objet de la publicité • la date d'élaboration ou de dernière modification • Si la publicité est soumise à autorisation préalable, le numéro interne de référencement

Figure 2 - Dispositifs médicaux : mentions obligatoires devant figurer sur les supports publicitaires à destination du grand public ou des professionnels de santé. Figure disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Recommandations-pour-la-publicite-des-DM-DMDIV/Recommandations-pour-la-publicite-des-DM-DMDIV/Quelles-mentions-doivent-obligatoirement-etre-apposees-sur-les-publicites> (consulté le 7 novembre 2019)

À noter que lorsqu'il s'agit des dispositifs médicaux, on entend par publicité toute forme d'information, de prospection ou d'incitation visant à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou l'utilisation de ces dispositifs.

Cela n'inclue cependant pas l'étiquetage et la notice d'instruction, la correspondance, ni les informations relatives aux mises gardes et précautions d'emploi (29).

Par ailleurs, l'emballage des dispositifs médicaux ne pourra présenter des **allégations/résultats ou propriétés revendiquées** à des fins promotionnelles que si ces dernières sont **documentées par des données scientifiques** permettant objectivement de les justifier. Ces données doivent par ailleurs être pertinentes au regard de la pratique médicale française (les données de protocoles de soin ou d'hospitalisation en Asie ne sont par exemple pas systématiquement extrapolables à la France).

Toute affirmation précise en dehors des caractéristiques techniques du dispositif devra donc être justifiée par une référence bibliographique présentant les résultats d'une étude démontrant cet effet.

Le mode de présentation de ces résultats d'études ou de recherches dans la publicité est également réglementé : **l'information fournie doit être claire, exacte, équilibrée, et traitée de manière homogène**. Une brève description de la méthodologie doit être mentionnée dans la publicité : type d'étude (prospective / rétrospective), essai in vitro ou in vivo, nombre de sujets/patients inclus, etc. **(30)**.

c. Pour les produits cosmétiques

La publicité des produits cosmétiques peut être réalisée auprès du grand public, sans contrôle *a priori* du contenu de la publicité.

L'article 20 du règlement européen CE 1223/2009 **(8)** fixe les règles relatives aux allégations concernant le produit cosmétique qui peuvent figurer sur l'étiquetage, le packaging, les sites Internet, etc. ou utilisées à des fins de publicité.

Ces allégations, pour être employées, doivent répondre aux principes définis dans le **Règlement CE 655/2013 du 10 juillet 2013** établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées **(31)**, notamment : la véracité des informations présentées, l'utilisation d'éléments probants, la sincérité et l'équité. Ces informations doivent permettre au consommateur souhaitant acheter le produit de faire son choix en connaissance de cause.

La Recommandation Produits Cosmétiques de l'ARPP (Autorité de la Régulation Professionnelle de la Publicité) **(32)**, dont la dernière version (version 8)

est entrée en vigueur au 1^{er} juillet 2019, permettent d'illustrer les exemples d'allégations cosmétiques contredisant les principes définis dans le règlement CE 655/2013, et qui ne seront de ce fait pas autorisées. Cette dernière version encadre et interdit notamment l'utilisation des nombreuses allégations « sans » s'étant récemment répandues (« sans parabène », « sans conservateurs », etc.).

d. Pour les compléments alimentaires

Les compléments alimentaires, comme les produits cosmétiques et certains dispositifs médicaux, peuvent effectuer de la publicité auprès du grand public. Cette publicité ne sera pas soumise à un contrôle *a priori* de son contenu.

De manière générale, la publicité concernant les compléments alimentaires **ne doit pas leur attribuer de propriétés préventives ou curatives à l'égard d'une maladie humaine** ni évoquer ces propriétés **(19)**.

Par ailleurs, comme pour toute denrée alimentaire, la communication des effets nutritionnels ou de santé allégués par le complément alimentaire devra respecter les exigences du **règlement CE 1924/2006** du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires **(33)**, qui vise à favoriser la libre circulation des denrées alimentaires au sein de l'Union européenne.

Un complément alimentaire ne peut présenter d'allégation revendiquant la prévention ou le traitement des maladies, mais pourra donc présenter des allégations nutritionnelles ou des allégations dites « de santé ». Depuis 2007, **ces allégations font l'objet d'une évaluation scientifique européenne centralisée par l'European Food Safety Authority (EFSA)**. Les allégations de santé utilisées devront faire partie des allégations autorisées par l'EFSA.

Deux listes positives d'allégations utilisables sont ainsi disponibles : la liste des allégations nutritionnelles figurant à l'annexe du règlement CE 1924/2006, et la liste des allégations de santé autorisées, disponible dans le registre européen des allégations de santé, « *EU Register of nutrition and health claims made on foods* »**(34)**.

Pour commercialiser un complément alimentaire avec une allégation ne figurant pas sur une de ces listes, l'industriel devra suivre les procédures d'autorisation prévues par le règlement CE 1924/2006 **(33)** et faire une demande d'autorisation auprès de la DGCCRF, qui sera alors en charge d'examiner la demande avant de la transmettre à l'EFSA.

Il est important de noter qu'à l'heure actuelle, environ 2000 allégations de santé relatives à des compléments alimentaires à base de plantes sont en attente d'un consensus entre l'EFSA et la Commission Européenne, la décision finale de cette dernière étant toujours en attente depuis 2010, le temps de déterminer si la méthode d'évaluation scientifique de l'EFSA habituellement employée doit être appliquée aux allégations de santé relatives aux plantes. Cette décision devrait également trancher sur la question de la prise en compte ou non de la tradition dans l'évaluation scientifique de l'EFSA afin de justifier les effets sur la santé de certaines plantes. Les résultats de l'évaluation du règlement CE 1924/2006 portant sur les profils et les allégations sur les plantes, en cours d'évaluation depuis décembre 2016, lorsqu'ils seront disponibles, devraient également permettre d'éclaircir certains des points mentionnés ci-dessus **(19,35)**.

7. Conditions de vente et distribution

a. Pour les médicaments

Conformément à l'Arrêté du 21 janvier 2011 **(36)**, tout établissement pharmaceutique (fabricant, importateur, exploitant grossiste-répartiteur, dépositaire, distributeur ou centrale d'achat pharmaceutique, tel que défini dans l'article R5124-2 du CSP) doit procéder à une demande d'autorisation d'ouverture auprès de l'ANSM. L'établissement fournit donc un dossier permettant d'évaluer la conformité du projet à la réglementation pharmaceutique et d'apprécier l'adéquation entre la nature de l'activité et les moyens mis en œuvre pour l'exercer, qui sera analysé par l'ANSM dans un délai de 90 jours après dépôt. En cas d'approbation, le pharmacien responsable fera ensuite parvenir sans délai à l'ANSM la date d'ouverture effective de l'établissement.

Les médicaments ainsi fabriqués et distribués ne pourront être vendus que dans des pharmacies et la vente des médicaments y sera sous la responsabilité du pharmacien titulaire, qui pourra être assisté par un ou plusieurs pharmaciens adjoints, et de préparateurs en pharmacie.

Dans l'officine, certains médicaments doivent être placés derrière le comptoir, et le patient devra donc les demander au pharmacien, qui les lui délivrera ou non, après conseil pharmaceutique.

D'autres médicaments sont dits « en accès libre » ou OTC, c'est-à-dire qu'ils peuvent être placés dans la partie de l'officine accessible au patient, qui peut donc se servir sans nécessité de demander la boîte au pharmacien. C'est la partie de l'officine dans laquelle seront également exposés les produits de parapharmacie (cosmétiques, compléments alimentaires, certains dispositifs médicaux) **(37)**.

Depuis 2013, certains médicaments peuvent également être vendus en ligne (commerce électronique de médicaments) par un pharmacien titulaire à la condition que ce dernier ait obtenu une autorisation de l'Agence Régionale de Santé (ARS) dont il dépend. Ce commerce électronique ne peut concerner que les médicaments en vente libre, non soumis à prescription obligatoire, et doit être fait *via* le site Internet de l'officine du pharmacien titulaire. Une liste des pharmacies autorisées au commerce électronique des médicaments est disponible sur le site de l'Ordre des Pharmaciens **(37,38)**.

Les médicaments peuvent être soumis à prescription obligatoire ou non. Les médicaments à prescription facultative pourront ainsi être obtenus sans ordonnance.

Les médicaments pourront par ailleurs être remboursables s'ils sont inscrits sur la liste des spécialités remboursables (LPR). Le remboursement pourra concerner des médicaments à prescription obligatoire ou des médicaments à prescription facultative. Parmi ces derniers, ceux qui seront inscrits sur la LPR ne seront remboursés que lorsqu'ils sont prescrits (exemple : le paracétamol). Les médicaments qui ne sont pas inscrits sur la LPR ne seront pas remboursables, qu'ils soient prescrits ou non **(37)**.

b. Pour les dispositifs médicaux

La plupart des dispositifs médicaux accessibles au grand public (excluant donc les dispositifs dont l'usage est réservé aux professionnels de santé, comme les implants par exemple) sont en vente libre dans des officines, chez des prestataires spécialisés, ou encore en grande surface, voire auprès des distributeurs ou directement chez les fabricants.

La vente de certains dispositifs est cependant plus réglementée :

- Les dispositifs d'optique correctrice (lentilles, verres), vendus uniquement par des opticiens-lunetiers ;
- Les audioprothèses (délivrées sur prescription médicale par un audioprothésiste) ;
- Certaines prothèses et orthèses réservées aux prothésistes, orthopédistes et orthésistes ;
- Les dispositifs de diagnostic in vitro à l'usage du public, qui relèvent du monopole pharmaceutique (à l'exception des tests de grossesse et d'ovulation) **(22)**.

À noter qu'en vertu de l'article L5211-3 du CSP **(39)**, tout fabricant de dispositifs médicaux (ou son mandataire) et toute personne physique ou morale qui se livre à la fabrication, la distribution, l'importation ou l'exportation, même à titre accessoire, de dispositifs médicaux, doit se déclarer auprès de l'ANSM. Cette déclaration précisera les dispositifs faisant l'objet de leur activité.

c. Pour les produits cosmétiques

Contrairement aux médicaments et à certains dispositifs médicaux, les cosmétiques, bien qu'ils puissent être vendus en officine, peuvent également être vendus dans le circuit de la grande distribution (supermarchés, parapharmacies, parfumeries, etc.) ainsi qu'au moyen de la vente en ligne.

Conformément à l'article L5131-2 du CSP **(18)**, ces établissements de fabrication ou de conditionnement des produits cosmétiques doivent tout de même être déclarés *a priori* à l'ANSM et pourront être contrôlés *a posteriori*, lors d'inspections.

d. Pour les compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont vendus sans ordonnance, dans les pharmacies ainsi que dans le circuit de la grande distribution : parapharmacies, grandes surfaces, magasins spécialisés, et par la vente sur Internet.

Il semble important de préciser que les opérateurs impliqués dans la vente et la revente des compléments alimentaires au sein de l'Union européenne sont multiples et de nature diverse (notamment chez les micro-entrepreneurs et les revendeurs de petite taille) et ne sont pas toujours au fait de la réglementation qui leur est applicable **(40)**.

8. Vigilance post-marketing

a. Pour les médicaments – Pharmacovigilance

La pharmacovigilance, définie dans l'article R.5121-151 du Code de la Santé Publique **(41)**, a pour objet la **surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable** résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés dans cet article. En France, l'Autorité Compétente en charge de la récolte et de l'analyse des effets indésirables suspectés d'être dus à des médicaments est l'ANSM.

La pharmacovigilance repose essentiellement sur la notification spontanée d'effets indésirables suspectés à un médicament :

- par les professionnels de santé : les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sages-femmes doivent déclarer les effets indésirables suspectés d'être liés à un médicament dont ils ont connaissance. Les autres professionnels de santé peuvent également les déclarer ;
- par les patients.

L'ANSM, par le biais des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), récolte toutes ces déclarations de pharmacovigilance et analyse pour chaque cas

l'imputabilité du médicament dans la survenue de l'effet indésirable, c'est-à-dire la relation de causalité entre le médicament et l'effet observé **(42)**.

Ce dispositif de pharmacovigilance est complété par deux dispositifs mis en place par l'ANSM :

- La **surveillance renforcée** (indiquée par un triangle noir inversé sur la notice et sur le RCP de certains médicaments), qui permet d'attirer l'attention afin de favoriser la déclaration d'effets indésirables **(43)**.
- Les **Plans de Gestion des Risques (PGRs)**, qui permettent de mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament en situation réelle d'utilisation et de compléter les données connues au moment de la mise sur le marché **(44)**.

Les entreprises commercialisant des médicaments ont par ailleurs l'obligation de mettre en place un système de pharmacovigilance en interne, comportant diverses activités :

- La récolte, l'enregistrement et l'analyse des effets indésirables suspectés d'être liés à leurs médicaments qui leur sont rapportés au moyen de notifications spontanées ;
- La détection des effets indésirables suspectés d'être liés à leur médicament, au moyen d'une veille bibliographique dans des revues scientifiques, d'une analyse de la veille de la littérature effectuée par l'ANSM (veille MLM), et d'une extraction des cas d'effets indésirables enregistrés dans la base européenne de pharmacovigilance (EudraVigilance) rapportés sous un médicament nommé en dénomination commune internationale et dont on ne peut exclure qu'il s'agisse du médicament commercialisé par le laboratoire (veille L2A) ;
- La communication des effets indésirables rapportés par notification spontanée (ICSRs ou Individual Case Safety Reports) à l'Autorité Compétente (ANSM ou EMA), dans les 15 jours suivant la réception de l'ICSR pour les effets indésirables graves survenus dans ou en dehors de l'Union européenne et dans les 90 jours pour les effets indésirables non graves survenus dans l'Union européenne ;
- La détection de signaux de sécurité : à partir de la base de données d'effets indésirables rapportés sous leurs médicaments, les entreprises doivent effectuer une détection de signaux liés à la gravité ou la fréquence d'effets

indésirables similaires rapportés sous un même médicament qu'ils commercialisent.

- La mise en place, le cas échéant, de mesures de réduction des risques, pouvant inclure un Plan de Gestion des Risques (PGR) ou d'autres mesures de réduction du risque additionnelles (telles que la modification de la notice patient ou du RCP) ;
- La rédaction de rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs) à une périodicité prédéfinie par l'Autorité Compétente lors de l'Autorisation de mise sur le marché, et contenant les informations de sécurité actualisées avec les données disponibles sur la période définie ;
- La communication aux Autorités Compétentes de toute information pouvant modifier la balance bénéfice/risque du médicament qu'ils commercialisent.

Une Personne Responsable de Pharmacovigilance (QPPV, ou Qualified Person for PharmacoVigilance) sera désignée au sein de l'Union européenne par le détenteur d'AMM et aura la responsabilité des activités de pharmacovigilance et de leur adéquation avec la réglementation européenne, notamment la tenue des délais de déclaration des effets indésirables **(45)**.

b. Pour les dispositifs médicaux – Matériorvigilance

Le dispositif de matériovigilance, défini dans l'article 54212-1 du CSP **(46)**, est similaire à celui de pharmacovigilance. Il consiste à surveiller la conformité des dispositifs médicaux aux exigences essentielles de sécurité, en se basant également essentiellement sur un système de notification spontanée.

L'Autorité Compétente pour l'analyse des effets indésirables des dispositifs médicaux en France est également l'ANSM. L'analyse des effets indésirables rapportés ou « incidents » diffère cependant par rapport à celle des effets indésirables rapportés avec l'utilisation des médicaments. En effets, seuls les incidents « majeurs » et « critiques » sont analysés de manière individuelle, les incidents « mineurs » n'étant analysés au cas par cas que lorsque leur fréquence est élevée, traduisant ainsi un signal de sécurité **(Figure 3) (47)**.

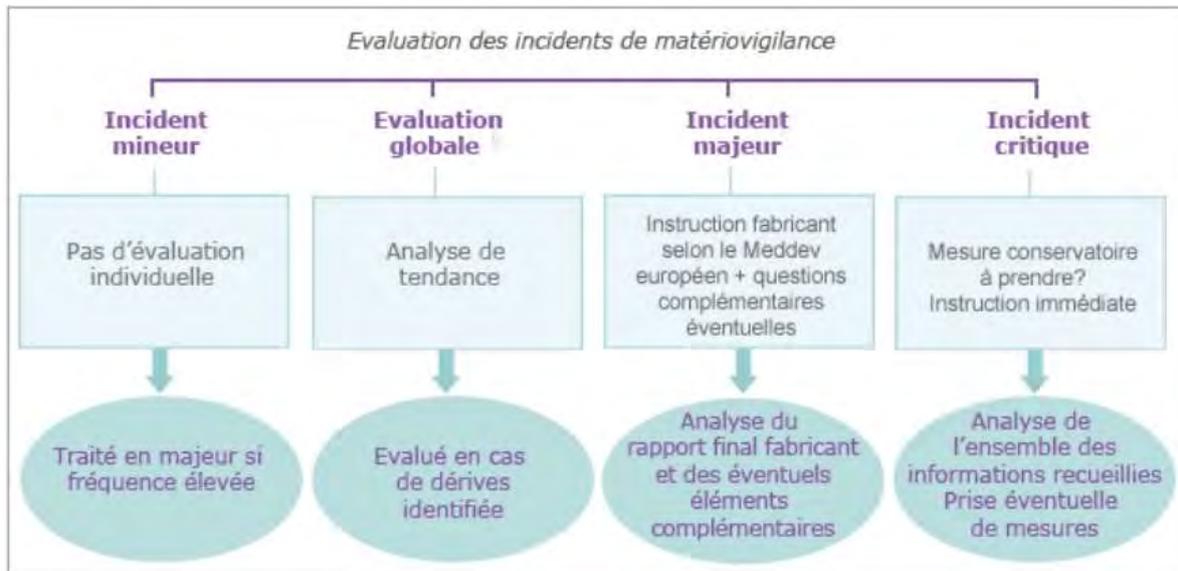


Figure 3 - Évaluation des incidents de matériovigilance par l'ANSM. Image disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/L-evaluation-des-incident-par-l-ANSM/offset/3> (consulté le 28/10/2019).

La base nationale de matériovigilance, « MRVeille », regroupe les informations relatives à la date de déclaration de l'incident, sa date de survenue, le nom du dispositif en cause, le type d'incident et les mesures correctives prises. Elle a cependant été vivement critiquée pour sa difficulté d'accès et les erreurs qu'elle comportait lors du scandale de l'enquête « Implant Files » sur les incidents liés aux DM implantables (48). La base de données européenne Eudamed, instituée en 2010 et dont le champ a été élargi par le règlement européen CE 745/2017 (16), devrait cependant permettre une meilleure vigilance des incidents relatifs aux dispositifs médicaux.

Par ailleurs, conformément au point 3.1 de l'annexe II, point 3 de l'annexe IV, point 3 de l'annexe V, point 3.1 de l'annexe VI ou point 4 de l'annexe VII de la directive CE 93/42 (15), l'industriel commercialisant un dispositif médical a pour obligation de mettre en place un système de surveillance post-marketing, permettant notamment la détection et la déclaration aux Autorités Compétentes de :

- « *Tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques et/ou des performances du dispositif ainsi que toute inadéquation dans l'étiquetage ou dans la notice d'instruction susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient ou d'un utilisateur* » ;
- « *Toute raison d'ordre technique ou médical lié aux caractéristiques ou aux performances d'un dispositif ayant entraîné, pour les raisons visées au point*

précédent, le rappel systématique par le fabricant des dispositifs appartenant au même type ».

Cette surveillance peut être réalisée au moyen d'enquêtes auprès des patients et des utilisateurs, d'une revue de la littérature ou d'un suivi clinique après commercialisation (Post Market Clinical Follow-up, ou PMCF).

Le laboratoire, lorsqu'il détecte ainsi un **incident ou risque d'incident grave** (ayant entraîné le décès ou une détérioration grave de l'état de santé du patient) devra le **déclarer sans délai à l'ANSM**. Le fabricant fournira par ailleurs toute information nécessaire à l'instruction du dossier par l'ANSM : réponses aux questions complémentaires et rapport final sur l'incident (MIR) sous 60 jours **(49)**.

Le nouveau règlement européen CE 745/2017 **(16)** vient par ailleurs renforcer les obligations des industriels en matière de matériovigilance, introduisant notamment la rédaction de rapports sur la surveillance après commercialisation (article 85) et de rapports périodiques actualisés de sécurité, PSURs (article 86) à l'instar de ce qui était déjà fait pour les médicaments. Le règlement introduit également l'obligation d'enregistrement des incidents sur la base de données européenne Eudamed.

c. Pour les produits cosmétiques – Cosmétovigilance

Le dispositif de cosmétovigilance, défini dans l'article R5131-8 du CSP **(50)**, est également similaire et repose également sur la notification spontanée des effets indésirables suspectés d'être dus à des produits cosmétiques.

La DGCCRF et l'ANSM jouent toutes deux un rôle dans le système national de cosmétovigilance. La DGCCRF dans le cadre de sa mission de surveillance du marché des produits cosmétiques doit en effet communiquer à l'ANSM toutes les déclarations d'effet indésirable grave suspecté d'être dû à un produit cosmétique qui lui ont été communiquées. L'ANSM sera ensuite en charge de l'évaluation des risques liés à l'utilisation des produits cosmétiques **(51)**.

En vertu de l'article 23 du règlement 1223/2009 **(8)**, les industriels (c'est-à-dire la personne responsable ou les distributeurs) ont pour leur part l'obligation de mettre

en place un système de surveillance post-marketing et de **transmettre sans délai à l'ANSM** ou à l'Autorité Compétente locale (si l'effet indésirable n'est pas survenu en France) **tout effet indésirable grave** dont ils ont connaissance, ainsi que les mesures correctives prises le cas échéant. Les Lignes directrices pour la notification des effets indésirables graves émises par la Commission Européenne interprètent cette notion de « sans délai » comme correspondant à 20 jours calendaires **(52)**.

Le **rapport sur la sécurité du produit cosmétique**, tel que décrit dans l'annexe I du règlement, devra également être **actualisé** périodiquement avec les informations de sécurité relatives aux effets indésirables (graves et non graves) susceptibles d'être liés au produit.

d. Pour les compléments alimentaires – Nutrivigilance

L'autorité compétente pour les compléments alimentaires et pour l'analyse des effets indésirables suspectés de leur être dus est L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

Ce dispositif de vigilance repose sur la déclaration spontanée des effets indésirables suspectés d'être liés aux « nouveaux aliments », aux aliments qui font l'objet d'ajout de substances à but nutritionnel ou physiologique (vitamines, minéraux), aux compléments alimentaires ou aux autres denrées alimentaires particulières (destinées aux nourrissons ou à des fins médicales spéciales par exemple).

Les déclarations spontanées de nutrivigilance sont essentiellement faites par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, diététiciens...) ; les patients qui souhaitent déclarer sont donc encouragés à se rapprocher d'un de ces professionnels.

Depuis 2012, l'ANSES demande aux fabricants et distributeurs de rapporter les effets indésirables survenant avec l'utilisation de leurs produits. Contrairement à la pharmacovigilance la matériovigilance ou la cosmétovigilance, cette déclaration n'est cependant pas obligatoire **(53,54)**.

9. Choix et identification du statut réglementaire du produit

Le choix du statut réglementaire pour un produit est de la responsabilité de l'entreprise qui le commercialise. En cas de doute, il leur est possible de demander avis à l'Autorité Compétente (ANSM, EMA).

Bien que les industriels doivent normalement permettre l'identification du statut de leur produit, cette dernière n'est pas toujours aisée pour le consommateur. Différentes méthodes peuvent être utilisées pour identifier ce statut.

a. Identification sur le packaging

a.1. Code CIP/ACL13 :

Le code CIP (pour les médicaments) ou ACL13 (pour les autres produits de santé), normalement présent sur le packaging du produit ou sur la fiche produit sur Internet, est un identifiant à 13 caractères propre au produit (mais identique pour toutes les unités d'un même produit).

Les 4 à 5 premiers chiffres du code CIP/ACL13 peuvent permettre d'identifier le statut du produit, de la manière suivante :

- 3400X = préfixe pour les médicaments en France. Le 5^e chiffre, X, va de 0 à 9 et précise la catégorie de médicament (par exemple 9 pour les médicaments allopathiques et 4 pour les médicaments homéopathiques).
- 3401X = préfixe pour les autres produits de santé. Le 5^e numéro, X, varie selon la catégorie de produit : 0 pour les dispositifs médicaux (34010), 3 pour les produits cosmétiques (34013), 5 pour les compléments alimentaires (34015).

Les 7 chiffres suivants représentent la clé produit et correspondent à l'ancien codage au format ACL7 (pour les produits commercialisés avant 2011). Enfin, le dernier caractère est une lettre représentant la clé de contrôle. Un médicament allopathique présentera donc un code CIP de type 34009XXXXXXXXZ, et un dispositif médical un code ACL de type 34010XXXXXXXXZ **(55,56)**.

Si la mention « médicament autorisé n° » suivie du code CIP est obligatoire sur le packaging des médicaments, le code ACL n'est cependant pas toujours visible sur le packaging des autres produits de santé. D'autres produits encore ne présentent que le code ACL7, qui ne permet pas l'identification du produit. Il existe par ailleurs des produits cosmétiques possédant un code ACL13 commençant par 34015 (code identifiant normalement les compléments alimentaires). Il n'est donc pas toujours possible d'identifier le statut d'un produit de cette manière.

a.2. Mentions figurant sur le packaging :

Puisque les médicaments et dispositifs médicaux peuvent présenter des indications thérapeutiques, leur indication aura tendance à nommer la pathologie qu'ils visent à prévenir ou traiter. Par exemple : « contre l'insuffisance veineuse », « pour lutter contre l'insomnie », « prévention des cystites », « fatigue passagère ».

En revanche, les cosmétiques et compléments alimentaires ne pourront pas revendiquer d'effet thérapeutique. Leurs allégations seront donc plutôt orientées vers le bien-être/confort : « pour des jambes légères », « favorise un sommeil sain et réparateur », « confort urinaire », « vitalité ». Ces derniers peuvent cependant parfois revendiquer une « allégation santé » (par exemple, « contribue au bon fonctionnement du système immunitaire » ou « renforce la barrière cutanée »).

D'autres mentions peuvent permettre d'identifier le statut du produit. Les dispositifs médicaux devront par exemple présenter le marquage CE, et les compléments alimentaires devront comporter une mention visant à éviter qu'ils soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié (« *ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain* » par exemple).

b. Identification sur le site du laboratoire commercialisant le produit

Un autre moyen d'identifier le statut d'un produit est de le rechercher sur le site officiel du laboratoire commercialisant le produit ou sur le site de la marque/gamme du produit. Ainsi, la page consacrée au produit d'intérêt pourra indiquer « ce produit est

un complément alimentaire / est un dispositif médical / est un cosmétique », ou bien le statut sera indiqué à côté du nom du produit. Le code CIP / ACL13 peut également être mentionné.

Pour les compléments alimentaires, comme sur leur packaging, on retrouvera généralement la mention « *ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain* » ou « *à utiliser en complément d'une alimentation variée et équilibrée et un mode de vie sain* ».

Cependant, pour certains produits, aucun de ces éléments n'est mentionné sur le site officiel. Il est alors éventuellement possible de se rendre sur un site de vente en ligne référençant le produit d'intérêt et sur lequel ces mentions peuvent également être indiquées.

c. Quid des gammes ombrelles ?

L'identification du statut d'un produit peut également être compliquée par l'appartenance de celui-ci à une gamme ombrelle. Ces gammes regroupent différents médicaments ou produits de statuts différents qui partagent la même partie de nom de marque (ex : HUMEX®, BEROCCA®, HYDRALIN®, ACTIFED®, DRILL®, etc.) puis une précision de forme, de destination ou d'indication (ex : DEXERYL essentiel crème / DEXERYL® crème ; HYDRALIN® Gyn / HYDRALIN® fillette / HYDRALIN® Flora, etc.). Ce procédé marketing favorise l'identification visuelle du nom de marque, généralement écrit en gros de manière à attirer l'œil. Les substances actives et le statut du produit, tout de même mentionnés le plus souvent, en sont d'autant moins visibles **(57,58)**. Les **Figure 4** et **Figure 5** ci-dessous illustrent la gamme Hydralin® et la gamme Dexeryl®.

Cette stratégie marketing ne devrait cependant plus s'étendre, puisque l'ANSM a publié en février 2018 de nouvelles recommandations sur les noms des médicaments (*Noms des médicaments : Recommandations à l'attention des demandeurs et titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements*, dans lesquelles l'Agence indique qu'elle n'autorisera plus la commercialisation de nouveaux produits sous un nom déjà existant) **(59)**.



Figure 4 - Packagings de la gamme Hydralin®. Images issues du site Internet de la marque : <https://www.questions-intimes.fr/les-solutions-intimes/> (consulté le 16/10/2019)



Figure 5 - Packagings de la gamme Dexeryl®. Images issues du site Internet de la marque : <https://www.dexeryl-gamme.fr/produits/> (consulté le 16/10/2019)

10. Comparaison des cadres réglementaires

Les **Tableaux 1, 2, 3, 4** et **5** ci-après permettent de faire un comparatif des cadres réglementaires applicables en France aux médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et compléments alimentaires.

Tableau 1 - Comparaison des processus de mise sur le marché des médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et compléments alimentaires en France.

	MISE SUR LE MARCHÉ			
	Médicament	DM	PC	CA
Autorisation préalable	Oui Demande d'AMM auprès de l'ANSM sur la base du dossier de demande d'AMM au format CTD, de la notice d'information et du RCP	Non Marquage CE préalable à la commercialisation (autocertification pour les DM de classe I , certification par un Organisme Notifié pour les autres classes)	Non	Non
Déclaration de commercialisation	Oui Après obtention de l'AMM, déclaration des présentations autorisées commercialisées (sans délai)	Oui Déclaration à l'ANSM après application du marquage CE	Oui Notification CPNP (portail européen) accompagnée de l'étiquetage + photographie du packaging si « raisonnablement lisible »	Oui Déclaration de première mise sur le marché à la DGCCRF accompagnée de l'étiquetage
Personne Responsable	Oui	Oui	Oui	Oui Personne Responsable de la première mise sur le marché
Dossier d'information mis à disposition de l'Autorité Compétente	Oui Dossier au format CTD renseignant la sécurité et l'efficacité (balance bénéfice/risque) justifiées par des données d'études précliniques et cliniques, et la qualité	Oui Document Technique : permet de démontrer la conformité aux exigences essentielles de performance et de sécurité	Oui DIP (Dossier d'Information du produit) : sécurité d'utilisation +/- justification de certaines allégations	Non

Tableau 2 - Règles d'étiquetage et de publicité en France pour les médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et compléments alimentaires.

	PRÉSENTATION DU PRODUIT : ÉTIQUETAGE ET PUBLICITÉ			
	Médicament	DM	PC	CA
Étiquetage – mentions obligatoires	Nom (DCI +/- nom de marque), dosage, forme pharmaceutique, composition qualitative et quantitative en substance active par unité de prise, mises en garde spéciales , n° lot, date de péremption, nom et adresse du titulaire d'AMM + Notice d'information au patient	Nom et adresse du fabricant, indications permettant d'identifier le dispositif et son contenu, conditions particulières de stockage et/ou de manutention, conditions particulières d'utilisation, n° lot/série, mises en garde et/ou précautions d'emploi, marquage CE. + Notice d'instruction (sauf DM de classe I et IIa)	Nom et adresse du fabricant, liste des ingrédients , fonction du produit, date de durabilité minimale ou durée d'utilisation après ouverture, contenu nominal en poids et volume, n° lot, précautions d'emploi si nécessaire +/- indication du pays d'origine	Dénomination du produit (« <i>complément alimentaire</i> »), portion journalière recommandée et avertissement contre son dépassement, déclaration visant à éviter que le CA ne soit utilisé comme substitut d'un régime alimentaire varié , avertissement de tenue hors de portée des enfants, quantité de nutriments ou substances contenues dans une portion journalière
Contrôle a priori du contenu de la publicité	Oui Obtention d'un visa GP ou visa PM	Oui pour les DM inscrits sur la liste des DM présentant un risque important pour la santé humaine	Non	Non Sauf allégation non inscrite sur les listes d'allégations nutritionnelles et de santé autorisées
Cible de la publicité	Professionnels de santé +/- grand public (pour les médicaments non remboursables et non soumis à prescription médicale obligatoire)	Professionnels de santé + grand public pour les DM de classe I et IIa uniquement (ex : XLS médical)	Grand public	Grand public

Tableau 3 - Conditions de vente et de distribution des médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et compléments alimentaires en France.

CONDITIONS DE VENTE ET DE DISTRIBUTION				
	Médicament	DM	PC	CA
Établissements de fabrication et distribution	Demande d'autorisation d'ouverture de tout établissement pharmaceutique	Déclaration à l'ANSM de tout fabricant, distributeur, importateur ou exportateur de DM.	Déclaration à l'ANSM de tout établissement de fabrication ou de conditionnement de produits cosmétiques	
Lieux et conditions de vente	<p>En pharmacie uniquement, sous la responsabilité du pharmacien titulaire</p> <p>En accès libre (OTC) ou derrière le comptoir</p> <p>Sur prescription médicale obligatoire ou facultative pour certains médicaments</p> <p>+/- vente en ligne via le site de l'officine (uniquement médicaments en vente libre non soumis à prescription médicale obligatoire) par le pharmacien titulaire</p>	<p>Pour la plupart des DM : en pharmacie (accès libre ou derrière le comptoir), parapharmacie, chez des prestataires spécialisés, en grande surface ou directement chez le fabricant</p> <p>+ vente en ligne</p>	<p>En pharmacie (accès libre), parapharmacie, parfumeries, grandes surfaces, etc.</p> <p>+ vente en ligne</p>	<p>En pharmacie (accès libre), parapharmacie, magasins spécialisés, grandes surfaces, etc.</p> <p>+ vente en ligne</p>

Tableau 4 - Caractéristiques de l'évaluation de la qualité des médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et compléments alimentaires en France.

ÉVALUATION DE LA QUALITÉ PAR UN ORGANISME EXTÉRIEUR			
Médicament	DM	PC	CA
<p><i>A priori</i> par l'ANSM durant la demande d'AMM (sur dossier +/- sur contrôle)</p> <p><i>A posteriori</i> par des contrôles de l'ANSM</p>	<p><i>A priori</i> (évaluation de la conformité par un Organisme Notifié en vue du marquage CE) + <i>a posteriori</i> (contrôles de l'ANSM et de la DGCCRF) pour les DM de classe IIa, IIb et III.</p> <p><i>A posteriori</i> pour les DM de classe I (par des contrôles de l'ANSM et de la DGCCRF).</p>	<p><i>A posteriori</i></p> <p>Contrôles par l'ANSM et la DGCCRF</p>	<p><i>A posteriori</i></p> <p>Contrôles par la DGCCRF</p>

Tableau 5 - Vigilance post-marketing : comparaison des systèmes de surveillance des effets indésirables des médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et compléments alimentaires en France.

	VIGILANCE POST-MARKETING : SURVEILLANCE DES EFFETS INDÉSIRABLES			
	Médicament	DM	PC	CA
Vigilance post-marketing (Autorité Compétente)	Pharmacovigilance (ANSM)	Matéριοvigilance (ANSM)	Cosmétovigilance (ANSM)	Nutrivigilance (ANSES)
Déclaration obligatoire des effets indésirables (EI) par l'industriel	Oui Dans les 15 jours pour les EI graves, 90 jours pour les EI non graves	Oui Déclaration des incidents graves ou risques d'incident grave sans délai puis rapport final sur l'incident (MIR) dans les 60 jours	Oui Dans les 20 jours calendaires	Non Déclaration à l'ANSES sur la base du volontariat
Base de données européenne des effets indésirables rapportés	Oui Eudravigilance	En cours de création EudaMed, à partir de 2020	Non	Non
Rapport périodique de sécurité (PSUR, DSUR, etc.) rédigé par l'industriel	Oui	Non (oui à partir de mai 2020)	Non Mise à jour périodique du rapport sur la sécurité avec les données de sécurité actualisées.	Non

II. Porosité des frontières entre les différents statuts réglementaires

L'industriel qui souhaite commercialiser un produit devra tout d'abord déterminer le statut réglementaire auquel ce dernier répondra. Pour cela, il lui faudra s'appuyer sur la définition des différents statuts que pourrait revêtir son produit, en fonction de sa composition, de sa destination, de son indication et des allégations qui lui sont associées. Les définitions étant soumises à interprétation, la frontière entre les différents statuts réglementaires que peut revêtir un produit sera parfois mince, « poreuse ». L'industriel pourra alors choisir le statut qui correspondra le mieux à sa stratégie marketing, et justifiera son choix par le mécanisme d'action revendiqué de son produit ou en modulant les indications ou allégations qui lui sont associées pour tomber dans le cadre réglementaire choisi.

Nous nous intéresserons ici à la porosité des frontières entre médicament, dispositif médical, produit cosmétique et complément alimentaire, en nous appuyant sur divers exemples.

1. Médicament/DM

a. Rationnel du choix de statut

Puisque les médicaments et les dispositifs médicaux revendiquent tous deux une indication thérapeutique, le choix du statut dépendra essentiellement du mode d'action principal du produit : il s'agira d'un médicament si l'action **principale** est pharmacologique, immunologique ou métabolique. Dans le cas contraire, le produit pourra revêtir le statut de DM.

Un DM pourra en effet avoir une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, si cette dernière est « accessoire » à sa fonction principale (mécanique le plus souvent). Ainsi, on peut voir des substances actives à action pharmacologique entrer dans la composition de dispositifs médicaux. Le mode d'action principale sera

essentiellement déterminé par l'explication que le laboratoire en donnera dans la description de son produit.

b. Exemples

b.1. Frontières liées à la notion d'action principale/accessoire

Exemple 1 : produits contenant du dexpanthénol.

Le produit Euvanol Respire +TM du laboratoire Merck, commercialisé comme dispositif médical est une solution saline hypertonique à 3% associée à du dexpanthénol, et contenant également du menthol et des huiles essentielles de thym et d'eucalyptus. Le laboratoire explique que le dexpanthénol « *hydrate et protège la muqueuse nasale irritée ou desséchée* », tandis que l'effet décongestionnant est osmotique, c'est-à-dire mécanique : « *solution saline hypertonique à 3% dont la forte concentration permet un effet osmotique maximal pour décongestionner* ». Enfin, le menthol donne une « *agréable sensation de fraîcheur* » et les huiles essentielles « *complètent la formule* » **(60)**. Le Dexpanthénol Gel Ophtalmique des laboratoires Baush&Lomb, composé de dexpanthénol et de carbomère, est également commercialisé comme dispositif médical, indiqué pour permettre « *l'humidification de la surface de l'œil* » ainsi que la « *cicatrisation de la cornée* » **(61)**.

Cependant, d'autres produits contenant du dexpanthénol comme substance active sont commercialisés sous le statut de médicaments (exemple : Bepanthen® pommade) avec comme indication les irritations cutanées. Le RCP de cette pommade classe le dexpanthénol dans la catégorie des « autres cicatrisants », supposant donc une action pharmacologique **(62)**. Dans le cas d'Euvanol Respire +TM, l'action (pharmacologique ?) du dexpanthénol peut être considérée comme accessoire à l'action principale décongestionnante ; ce n'est pas le cas du Dexpanthénol Gel Ophtalmique®, car bien que le carbomère puisse à lui seul justifier l'indication « humidification de la surface de l'œil », c'est le dexpanthénol et non le carbomère qui est mentionné dans le nom commercial du produit.

L'action pharmacologique ou mécanique du dexpanthénol est toutefois discutable, car s'il aide à l'hydratation par ses propriétés hygroscopiques, il s'agit

également d'une provitamine (provitamine B5), à activité cicatrisante. Les deux modes d'action (mécanique et pharmacologique) sont donc justifiables.

Exemple 2 : Les sprays nasaux décongestionnants contenant des huiles essentielles.

Différentes huiles essentielles (eucalyptus, menthe poivrée (contenant du menthol) principalement) sont traditionnellement utilisées comme décongestionnants. Cependant différents sprays nasaux décongestionnants contenant ces huiles essentielles sont commercialisés sous le statut de dispositif médical, arguant généralement une action principale « osmotique » par action isotonique : le Spray Nasal aux essences Naturactive® (« associe l'action du sel marin isotonique de l'Île de Ré à celles des huiles essentielles - *Eucalyptus radié*, *Thym vulgaire*, *Niaouli*, *Menthe citronnée* - pour retrouver le confort respiratoire »), le Spray Nasal Décongestionnant PHYTOSUN® (« associe les Huiles Essentielles d'*Eucalyptus*, de *Niaouli* et l'*Extrait de Menthe sauvage* à l'eau de mer hypertonique. Il décongestionne et purifie les voies nasales. L'*Extrait de Menthe sauvage* apporte une sensation de fraîcheur immédiate »), ou encore Spray Nasal Hypertonique Bio PuresSENTIEL® (« associe l'eau de mer hypertonique à de l'eau florale de romarin bio et à des huiles essentielles BIO HEBBD** : *ravintsara*, *géranium*, *eucalyptus radié*, *niaouli* »)(63–65).

Dans ce type de produits, la question d'une action décongestionnante des huiles essentielles, qui participerait donc à l'action principale (et non accessoire), peut légitimement se poser.

Par ailleurs, la question d'une action pharmacologique des huiles essentielles peut également se poser.

En effet, la frontière à partir de laquelle une substance peut être considérée comme ayant une action pharmacologique est sujette à discussion ; pour les huiles essentielles, la frontière entre action pharmacologique ou non pharmacologique peut être fonction de leur teneur totale dans le produit fini.

Ainsi, dans sa décision du 5 février 2016 publiée au JORF du 10 février 2016, l'ANSM a requalifié en médicaments les dispositifs médicaux Olioseptil inhalation® et Baume secours® ainsi que le produit cosmétique Oléo K® du laboratoire Ineldea au motif que leur teneur en huiles essentielles supérieure à 10% leur confère une action

pharmacologique. Pour l'Olioseptil 15 Inhalation®, il a notamment été conclu que la teneur élevée en huiles essentielles décongestionnantes (eucalyptus, menthol, pin et thym) était responsable de l'action principale décongestionnante, qui n'était donc pas obtenue par des moyens mécaniques. **(66)**.

Au vu de ces requalifications, on peut comprendre que le caractère physiologique ou pharmacologique de l'action de certaines substances telles que les huiles essentielles dépend donc de leur teneur dans le produit fini.

À noter que ce type de décisions constitue jurisprudence et sera utilisable comme référence pour de prochaines décisions.

b.2. Choix de statut lié à la stratégie marketing du laboratoire

Exemple 1 : l'éosine aqueuse.

L'éosine aqueuse 1% en flacon, et l'Éosine aqueuse 2% en unidoses de chez GIFRER sont des DM commercialisés comme « *solution asséchante* » (précision d'indication « *irritation, érythème fessier et cordon ombilical* » pour la 2% en unidoses). Chez COOPER en revanche, l'Éosine aqueuse 2% en unidoses aura le statut de médicament lorsqu'elle est en unidoses (indication « *irritations de la peau*») et de dispositif médical lorsqu'elle est en flacon (indication « *assécher la peau, notamment chez le nouveau-né : irritation et rougeur des fesses, soin du cordon ombilical* ») **(67–70)**.

La question du mécanisme d'action (mécanique ou pharmacologique ?) peut donc se poser. En effet, le RCP de l'Éosine aqueuse 2% COOPER en récipients unidose précise que le médicament appartient à la classe pharmacologique des antiseptiques et désinfectants. On peut supposer que la justification du statut relève donc de la formulation de l'indication : mention de la propriété « *asséchante* » (mécanique donc) pour les DM, et simplement de l'indication « *irritations* » pour le médicament.

Exemple 2 : les laxatifs à base de macrogol 4000.

Les laxatifs osmotiques à base de macrogol 4000 peuvent être commercialisés sous le statut de médicament ou sous le statut de dispositif médical. On pourra ainsi trouver des produits identiques en substance active (10g de macrogol 4000), en voies d'administration (orale) et en indications thérapeutiques (constipation), à statut différent. Les laboratoires IPSEN commercialiseront ainsi FORLAX® en sachets pour le « *traitement de la constipation chez l'adulte et l'enfant* » sous le statut de médicament, et FORLAX GO® en sticks à boire pour « *le traitement symptomatique de la constipation occasionnelle chez l'adulte et l'enfant* » sous le statut de dispositif médical. Ce dernier n'est cependant pas commercialisé en France. En revanche, le dispositif médical DULCOSOFT® de Sanofi, également à base de macrogol 4000 (10 à 20g par dose) et indiqué dans le « *le traitement symptomatique de la constipation occasionnelle et pour le ramollissement des selles dures* », est commercialisé en France (71,72).

Dans cet exemple, le choix du statut de dispositif médical est tout à fait justifié. En effet, comme expliqué dans le RCP du FORLAX®, l'action du macrogol 4000 est une action osmotique : les polymères du macrogol vont capter les molécules d'eau et les retenir par des liaisons hydrogène, augmentant ainsi le volume de liquides intestinaux, et ramollissant les selles, pour un effet laxatif (73). Le principe d'échange osmotique et de « captation » est d'ailleurs un mécanisme d'action fréquemment revendiqué comme une action « mécanique » (dans les sprays nasaux décongestionnants à l'eau de mer par exemple).

La plupart des laxatifs osmotiques sont cependant commercialisés sous le statut de médicament (les médicaments à base de lactulose notamment).

b.3. Choix du statut basé sur la revendication d'une action mécanique vs pharmacologique / immunologique / métabolique

Exemple 1 : les capsules vaginales aux probiotiques pour « rétablir la flore vaginale »

Différents produits à base de probiotiques à voie d'administration vaginale sont commercialisés sous le statut de dispositif médical. On pourra ainsi citer **HYDRALIN**

FLORA®, destiné à « *prévenir les infections vaginales* », le *lactobacillus plantarus* permettant selon le laboratoire de « *restaurer la flore vaginale en créant une barrière protectrice* » en « *empêchant la fixation et le développement de micro-organismes pathogènes* » (74). L'action principale revendiquée serait donc mécanique.

Il en va de même pour le dispositif médical MediGYNE®, gélules vaginales à base de lactobacilles de la gamme SAFORELLE® du laboratoire IPRAD. Ce dernier revendique une action mécanique, expliquant que « *produisant de l'acide lactique, les lactobacilles stabilisent le pH physiologique du vagin, renforçant ainsi les mécanismes de défense naturels contre les infections vaginales* ». Sur la page web consacrée à ce produit, une vidéo explicative (cf. **Figure 6** ci-dessous) précise cependant que l'action est quadruple : bactériostase physiologique par stabilisation du pH, inhibition de l'adhésion bactérienne par formation d'un biofilm protecteur (75) (ce qui rappelle les allégations des produits à base de canneberge utilisés dans la prévention des récurrences de cystites, et qui, par décision de la Commission Européenne, ne peuvent plus être commercialisés sous le statut de DM (76) et sont donc devenus des CA), inhibition de l'expansion des pathogènes par co-agrégation, et inhibition de leur croissance par production d'H₂O₂.

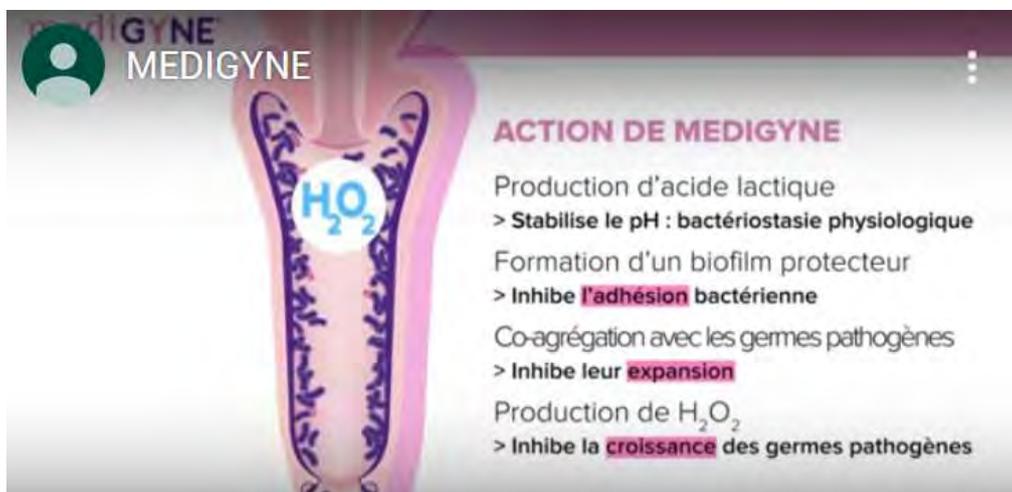


Figure 6 - Mécanisme d'action proposé par les laboratoires IPRAD pour les gélules vaginales MediGYNE®. Capture issue d'une vidéo explicative disponible sur le site web officiel de la gamme SAFORELLE® et accessible depuis : <https://www.saforelle.com/produits/medigyne/>.

Cependant, le nouveau règlement UE 2017/745 (16) devrait mettre fin à cette pratique. En effet, dans le champ d'application dudit règlement, il est précisé : « *Le présent règlement ne régit [...] ni les produits autres que ceux visés aux points d), f)*

*et g) qui consistent en des **matières biologiques viables** ou en **organismes viables, dont les micro-organismes vivants**, les bactéries, les champignons ou les virus, ou qui en contiennent, afin d'atteindre la destination du produit ou d'y contribuer* ». Or les probiotiques sont par définition des micro-organismes vivants. Le groupe de travail DM / DMIV de l'ANSM, comme indiqué dans son compte rendu de séance du 6 avril 2017 (77), a ainsi interprété ce passage du règlement comme excluant les probiotiques dans la composition des dispositifs médicaux. Les dispositifs médicaux à base de probiotiques certifiés CE et commercialisés avant la date d'application du règlement devraient en revanche pouvoir continuer à être commercialisés sous ce statut.

Exemple 2 : les injections d'acide hyaluronique pour l'arthrose du genou.

Les injections d'acide hyaluronique pour améliorer la mobilité et soulager la douleur dans l'arthrose du genou peuvent être commercialisées sous le statut de médicament ou sous le statut de dispositif médical, selon la justification du mécanisme d'action apporté par le laboratoire responsable de leur commercialisation. Le seul produit à base d'acide hyaluronique indiqué dans l'arthrose du genou qui soit commercialisé sous le statut de médicament est la spécialité HYALGAN® (acide hyaluronique à 1% : 20mg/2ml). Le RCP de ce produit explique que l'efficacité de l'acide hyaluronique dans cette indication est liée à différents mécanismes pharmacologiques : « la fixation aux récepteurs spécifiques de l'acide hyaluronique sur les cellules articulaires, l'action sur le métabolisme de différents médiateurs de l'inflammation, et l'action sur la production endogène d'acide hyaluronique par les synoviocytes et les fibroblastes » (78).

Les autres produits à base d'acide hyaluronique pour l'arthrose sont commercialisés sous le statut de dispositif médical, et s'appuient sur la revendication d'un effet mécanique par rétablissement des propriétés viscoélastiques du liquide synovial. On pourra par exemple trouver les dispositifs médicaux OSTENIL® (acide hyaluronique à 1% : 20 mg/2mL), et HyalOne® (acide hyaluronique à 1,5% : 60mg/40ml). Pour ce dernier, les laboratoires Expanscience expliquent le mécanisme mécanique de l'acide hyaluronique : « *une quantité insuffisante d'acide hyaluronique dans le liquide synovial et une baisse de sa viscosité amènent à une détérioration de la fonction articulaire et à une symptomatologie douloureuse. [...]* l'injection intra-

articulaire d'acide hyaluronique permet de restaurer les propriétés viscoélastiques du liquide synovial, tout en soulageant la douleur » (79,80).

Dans cet exemple, les deux statuts (médicament ou dispositif médical) sont donc parfaitement justifiables, le choix de statut sera déterminé par le laboratoire selon sa stratégie marketing et justifié par le choix de mécanisme d'action revendiqué.

2. Médicament/complément alimentaire

a. Rationnel du choix de statut

La distinction entre médicament et complément alimentaire s'appuie sur trois concepts clés :

- le **mécanisme d'action** : qui doit être « pharmacologique, immunologique ou métabolique » pour le médicament, et « nutritionnel ou physiologique » pour le complément alimentaire ;
- la **présentation** : le complément alimentaire doit être présenté sous forme de doses unitaires ;
- **l'indication / les allégations** : les compléments alimentaires, contrairement aux médicaments, ne doivent pas revendiquer d'action « thérapeutique ». Ils peuvent néanmoins présenter des allégations « santé », à condition que celles-ci appartiennent à la liste des allégations de santé autorisées dans l'Union européenne. Pour présenter une allégation de santé non incluse dans cette liste, le laboratoire devra déposer une demande auprès de l'EFSA (European Food Safety Authority) en justifiant cette allégation en s'appuyant sur des données scientifiques.

La notion de mécanisme d'action « pharmacologique » vs « physiologique » est cependant sujette à interprétation. L'Académie nationale de Pharmacie, dans son rapport de décembre 2018 intitulé *Les compléments alimentaires contenant des plantes (81)*, explique que cette distinction peut se faire sur la base de l'« usage bien établi ». Ainsi, le complément alimentaire ne doit pas comporter de plantes ou mélanges de plantes pour lesquelles un « usage médical bien établi » existe, c'est-à-

dire pour lesquelles une monographie européenne a été élaborée. Ces plantes peuvent en revanche entrer dans la composition des médicaments à base de plantes disposant d'une AMM (ou non comme c'est le cas pour les médicaments « d'usage traditionnel », dont la sécurité d'emploi a été démontrée dans leurs conditions d'utilisation spécifiées et l'efficacité est plausible au vu de leur ancienneté d'usage).

Laura Hasquenoph en revanche, dans sa thèse d'exercice intitulée *Les produits frontières entre médicament et complément alimentaire : cadre juridique et illustrations (82)*, suggère quand à elle que le rationnel entre action pharmacologique et action « physiologique » repose sur la différence entre l'entretien de fonctions physiologiques « normales » (pour le complément alimentaire) et la correction de **perturbations** physiologiques (pour le médicament, qui aura ainsi une action pharmacologique et une finalité thérapeutique).

La question découlant de cette interprétation est donc de définir ce qu'est une fonction physiologique « normale », c'est-à-dire définir ce que c'est que l'état de « santé ». Or la notion de « santé » est elle-même floue. En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé, dans le préambule à sa constitution, définit la santé comme suit : « *La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et **ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité*** » ; il s'agit donc d'un état d'homéostasie intérieure.

b. Exemples

b.1. Frontière basée sur la concentration en « substance active »

Exemple : la mélatonine.

Les produits contenant de la mélatonine, substance physiologique favorisant l'endormissement, auront un statut différent selon leur concentration : ils pourront être commercialisés en tant que complément alimentaire en dessous de 2 mg de mélatonine par unité de prise, le statut de médicament (et donc la demande d'AMM) devenant obligatoire pour des concentrations supérieures ou égales à 2 mg par unité de prise. Le seul médicament à base de mélatonine commercialisé en France est le Circadin®, contenant 2 mg de mélatonine en comprimés à libération prolongée et

indiqué dans le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus **(83)**.

En revanche une multitude de compléments alimentaires contenant de la mélatonine est disponible sur le marché français. Si la plupart d'entre eux contiennent environ 1 mg de mélatonine par prise, souvent en association avec des plantes aux propriétés bénéfiques sur le sommeil (par exemple ArkoRelax® Sommeil : mélatonine 1 mg, valériane, mélisse, eschscholzia, houblon, passiflore), d'autres contiendront des quantités de mélatonine très proches du seuil des 2 mg qui les requalifieraient en médicaments. On trouvera ainsi Arkorelax® Sommeil Fort 8h (1 mg de mélatonine à libération rapide + 0,9 mg de mélatonine à libération prolongée, soit 1,9 mg au total ; valériane, passiflore, vitamine B6 et eschscholzia ; « *endormissement facilité et relaxation* », « *libère à la fois de la mélatonine et des plantes : immédiatement pour faciliter l'endormissement, et tout au long de la nuit pour diminuer les réveils nocturnes* ») ou encore Chronobiane LP (1,9 mg de mélatonine à libération prolongée, « *la mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement* », 60 comprimés) **(84–86)**.

Le choix de statut sera donc dans ce cas lié à la teneur en mélatonine. Le mécanisme d'action est pourtant le même, et bien que la mélatonine soit physiologiquement responsable de l'endormissement (ce qui justifie donc l'action « physiologique » alléguée par les compléments alimentaires), le mécanisme d'action quant à lui est bien pharmacologique. En effet, comme le rappelle le RCP de la spécialité Circadin®, le mécanisme d'action de la mélatonine passe par les récepteurs MT1 et MT2 (principalement) **(83)**, impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et du sommeil. La frontière entre médicament et complément alimentaire est donc ténue.

Par ailleurs, la mélatonine est inscrite sur la liste II des spécialités vénéneuses (en 2015, les spécialités contenant 1 mg de mélatonine avaient été exonérées de la réglementation des substances vénéneuses par un arrêté qui a cependant été annulé par le Conseil d'État en 2017), et ce n'est que par une décision administrative de la DGCCRF que les spécialités contenant moins de 2 mg de mélatonine par unité de prise peuvent être commercialisées sous le statut de complément alimentaire. Cette décision semble cependant très subjective. En effet, dans divers pays de l'Union européenne, la teneur « seuil » en mélatonine différenciant le statut de complément alimentaire de celui de médicament est bien plus basse (1 mg pour Chypre, la Croatie,

l'Espagne, la Grèce, l'Italie et la Pologne ; 0,30 mg pour la Belgique et 0,28 mg pour l'Allemagne). Dans d'autres pays européens, la mélatonine n'est d'ailleurs pas autorisée dans la composition des compléments alimentaires (Danemark, République Tchèque, Royaume-Uni, Slovénie et Suisse) **(87)**.

b.2. Frontière basée sur l'action physiologique vs pharmacologique / immunologique / métabolique

Exemple : les compléments alimentaires contenant des enzymes digestives.

Divers produits contenant des enzymes digestives sont commercialisés en France, dans des indications ou allégations les destinant à une utilisation pour améliorer la digestion. Certaines de ces enzymes sont disponibles dans des spécialités au statut de médicament, et dans des spécialités au statut de complément alimentaire simultanément. Nous pourrions ainsi citer le médicament PANCRELASE®, contenant de la cellulase fongique à 100 mg par comprimé (posologie : 2 comprimés par jour) et indiqué dans le traitement d'appoint des troubles dyspeptiques, c'est-à-dire les troubles digestifs de l'estomac (ballonnements, sensations de brûlure, reflux, nausée, etc.). En parallèle, les spécialités 5 ENZYMES® du laboratoire Biocyte et ENZYTONIC® du laboratoire Algotonic contiennent toutes deux de la cellulase et sont commercialisées sous le statut de complément alimentaire, précisant respectivement les modes d'action suivants : « *la cellulase décompose les fibres pour aider à digérer les fruits et légumes* » et « *contient des enzymes métabolisant les macronutriments [...] la cellulase pour les parois cellulaires végétales* » **(88–90)**.

Ces deux compléments alimentaires contiennent également de l'amylase végétale (alpha-amylase), enzyme contenue dans la spécialité AMYLODIASTASE®, médicament retiré du marché en 2016 et également indiqué dans le traitement d'appoint des troubles dyspeptiques. Le laboratoire qui était titulaire de l'AMM de ce dernier commercialise aujourd'hui le complément alimentaire AMYLODIASTASE DIGEST® qui contient également de l'amylase (et de la diastase), mais également du carbonate de calcium et présente l'allégation « *le calcium contribue au fonctionnement normal des enzymes digestives* », suggérant donc que l'efficacité du produit provient du calcium **(91,92)**.

L'utilisation de ces enzymes dans des compléments alimentaires soulève la question de la différence entre effet métabolique et physiologique. En effet, si ces compléments alimentaires allèguent sur le « bon fonctionnement » du système digestif ou sur « l'aide à la digestion » (la digestion étant une fonction physiologique), l'action de ces enzymes est sans conteste métabolique. En effet, comme l'indique la page web consacrée à 5 ENZYMES®, « *l'amylase décompose les hydrates de carbone, les amidons et les sucres* » et « *la cellulase décompose les fibres pour aider à digérer les fruits et légumes* » ; la première participe donc au métabolisme des glucides et la deuxième permet le métabolisme des fibres végétales (que l'Homme, comme d'autres animaux, ne peut pas complètement décomposer à l'aide des enzymes qu'il synthétise). De même, le RCP de la spécialité PANCRETASE® classe la cellulase dans le groupe pharmacothérapeutique des médicaments de l'appareil digestif et du métabolisme, et le RCP de l'AMYLODIASTASE® classait l'amylase dans ce même groupe **(88,89,91)**.

Ces produits, notamment ceux dont l'action principale est assurée par ces enzymes digestives, se situent donc à la frontière entre le statut de médicament par fonction (action métabolique) et le statut de complément alimentaire (substance à effet physiologique).

b.3. Frontière basée sur l'indication ou les allégations

Exemple 1 : les CA à base de levure de riz rouge.

Un des exemples les plus marquants de frontière floue entre action pharmacologique et action « nutritionnelle ou physiologique » concerne les produits à base de levure de riz rouge. Ces derniers sont commercialisés sous le statut de complément alimentaire, affichant en général l'allégation « *contribue au maintien d'un taux normal de cholestérol* » autorisée par l'EFSA (European Food Safety Authority) et la Commission européenne en 2012 dès lors qu'ils apportent une dose quotidienne d'au moins 10 mg de monacoline K. C'est par exemple le cas du complément alimentaire Rizocol® des laboratoires Dissolvurol ou encore Levure de Riz Rouge des laboratoires Santé Verte **(93,94)**.

La monacoline K, ou lovastatine, appartient pourtant à la famille pharmacologique des « statines », inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase largement commercialisés sous forme de médicaments (simvastatine, rosuvastatine, etc.) et indiqués dans la prise en charge des hypercholestérolémies. Si l'allégation reconnue respecte l'effet « physiologique » (garder un taux de cholestérol « normal ») attendu d'un complément alimentaire, le mécanisme d'action en lui-même est indéniablement pharmacologique. Ces produits sont donc à la frontière entre médicament et complément alimentaire, et le choix de ce dernier statut est particulièrement discutable dans la mesure où leur innocuité n'est pas démontrée. En effet, le mécanisme d'action étant similaire à celui des statines, leur utilisation peut potentiellement entraîner les mêmes effets indésirables que ces derniers (troubles digestifs à type de diarrhées, flatulences ou constipation, troubles musculaires, etc.). En 2014, suite à la réception et l'analyse de 25 cas d'effets indésirables liés à l'utilisation de ces compléments alimentaires à base de levure de riz rouge, l'ANSES a ainsi publié un point sur la toxicité de ces produits. Parmi les 12 où l'imputabilité du produit dans la survenue de l'évènement indésirable était jugée vraisemblable ou très vraisemblable, les effets concernaient essentiellement des atteintes musculaires et hépatiques **(95,96)**.

Exemple 2 : les compléments alimentaires à base de plantes laxatives contenant des dérivés hydroxyanthracéniques.

Divers compléments alimentaires à base de plantes laxatives stimulantes contenant des dérivés hydroxyanthracéniques (séné, cascara, bourdaine, suc d'aloès) sont commercialisés avec des allégations de type « favorise le transit intestinal » / « confort intestinal ». On pourra par exemple citer les compléments alimentaires à base de suc d'aloès du Cap aussi appelé aloe ferox (ex : Aloe du laboratoire DietiNatura, allégation « *aide au transit, favorise la digestion, soutien des fonctions intestinales* »), de séné (ex : Arkogélules® Séné, allégation « *pour les personnes souhaitant maintenir un bon transit intestinal* »), de bourdaine (ex : Gélules Bourdaine écorce des laboratoires FlorAnjou, allégation « *contribue au fonctionnement des intestins* ») ou de cascara (ex : Cascara Sagrada Ecorce des laboratoires FlorAnjou, allégation « *soutient le bon fonctionnement du transit intestinal* ») **(97–100)**.

Ces plantes, comme le souligne l'Académie nationale de Pharmacie dans son rapport de décembre 2018 **(81)**, possèdent des propriétés pharmacologiques laxatives stimulantes (stimulation du péristaltisme intestinal), qui devraient donc les qualifier de médicaments. On peut d'ailleurs trouver différents médicaments laxatifs contenant ces plantes (ex : DRAGÉES VÉGÉTALES REX®, contenant de la bourdaine et de la cascara, dont les effets indésirables potentiels sont les diarrhées, douleurs abdominales et hypokaliémie) **(101)**.

Ces plantes sont cependant inscrites sur la liste des plantes pouvant entrer dans la composition des compléments alimentaires établie par l'arrêté du 24 juin 2014 **(10)**. Les laboratoires peuvent donc parfaitement les commercialiser sous forme de compléments alimentaires, tant qu'ils veillent à donner des allégations « bien-être », et non pas de traitement de la constipation (indication thérapeutique qui les qualifierait comme médicaments par définition). Leur utilisation n'est pourtant pas anodine et peut entraîner des effets indésirables, notamment à type d'irritation et de pertes hydroélectrolytiques importantes pouvant entraîner des effets indésirables cardiovasculaires par hypokaliémie.

Exemple 3 : les produits contenant du *serenoa repens*.

Le *serenoa repens*, une espèce de palmiers nains, entre dans la composition de produits à statuts bien différents. On trouvera ainsi le Permixon®, médicament indiqué dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (afin de diminuer la fréquence mictionnelle), mais aussi le Prostatamol®, complément alimentaire des laboratoires Menarini présentant l'allégation « *confort urinaire et bon fonctionnement de la prostate* ». On peut donc voir ici que la différence de statut repose essentiellement sur la nature de l'allégation revendiquée par le laboratoire (action thérapeutique visant l'hypertrophie bénigne de la prostate pour le médicament, et allégation « bien-être » pour le complément alimentaire), puisque leur posologie quotidienne en *serenoa repens* est identique (Prostatamol® contient 320 mg de *serenoa repens* et est conseillé pour une prise quotidienne, tandis que Permixon® contient 160 mg de *serenoa repens* par gélules, et sa posologie est de 2 gélules par jour).

Cependant, comme l'indique le RCP du Permixon®, l'action du *serenoa repens* passerait par l'inhibition non compétitive de la 5- α -réductase et l'inhibition de

prostaglandines et leucotriènes, entre autres, suggérant donc une activité pharmacologique, qui devrait qualifier les produits en contenant comme des médicaments.

La frontière entre le médicament et le complément alimentaire est d'autant plus fine et discutable dans l'exemple présenté ci-avant que le site web officiel du Prostamol®, en plus de l'allégation mentionnée ci-dessus et figurant sur le packaging, indique sur la page consacrée à ce complément alimentaire que « *le serenoa repens est une plante qui peut être utilisée pour le traitement symptomatique des troubles de la miction dans les cas d'hypertrophie bénigne de la prostate* ». S'il n'est pas explicitement dit qu'il s'agit là de « l'indication » de ce complément alimentaire, cela suggère tout de même une utilisation à but thérapeutique. Ce complément alimentaire est donc à la limite du médicament par présentation **(102,103)**.

Exemple 3 : le charbon actif (ou charbon « activé »).

Le charbon actif ou « activé » est un charbon (généralement végétal) transformé pour améliorer ses propriétés adsorbantes (c'est-à-dire la propriété de fixer et retenir des substances avec lesquelles il rentre en contact). Il est commercialisé en France sous le statut de médicament ou de complément alimentaire. Le Charbon de Belloc®, médicament indiqué dans le traitement symptomatique des ballonnements intestinaux (ballonnements) contient ainsi 125 mg de charbon activé pour une posologie quotidienne maximale de 750 mg (2 gélules 3 fois par jour). Le Charbon végétal activé de Fleurance Nature, conseillé pour « *contribuer à réduire l'excès de flatulences entre les repas* » contiendra quant à lui 1g de charbon activé (pour les 4 gélules recommandées par jour, entre les repas) et a le statut de complément alimentaire **(104,105)**.

La justification de la différence de statut est donc discutable, puisque l'indication du médicament et l'allégation du complément alimentaire sont quasi identiques, et le complément alimentaire est conseillé à une posologie dépassant celle du médicament. De plus, le mécanisme d'action par « captation » sous-entend un mécanisme d'action mécanique, qui serait donc plus proche de la définition du dispositif médical que de celle du médicament, et encore moins du complément alimentaire.

Le statut de médicament du charbon activé à hautes doses (20g), utilisé comme antidote dans certaines intoxications (spécialité Toxicarb®), est en revanche tout à fait justifié dans cette indication (106).

3. Médicament/produit cosmétique

a. *Rationnel du choix de statut*

La différence entre le statut de médicament et le statut de cosmétique repose essentiellement sur deux notions :

- la destination : **le cosmétique**, appliqué sur les parties superficielles du corps humain, **ne doit pas présenter de passage systémique**. C'est-à-dire que la substance active ne doit pas pénétrer plus loin que les parties superficielles de l'épiderme, sous peine de passage dans la circulation générale, et d'effet systémique.
- L'indication/allégation : le médicament présente des « **propriétés préventives** ou curatives à l'égard des maladies humaines » et peut « **restaurer**, corriger ou modifier les fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». Le produit cosmétique quant à lui ne doit pas avoir d'indication thérapeutique puisque ses fonctions sont de « parfumer, nettoyer, **maintenir en bon état, protéger**, corriger les odeurs corporelles ».

Un cosmétique présentant des allégations thérapeutiques risquera donc d'être requalifié en médicament par présentation. Cependant la frontière entre « restaurer une fonction physiologique » (ex : la fonction de barrière cutanée) et « maintenir en bon état, protéger » (la peau) peut parfois être ténue.

Un cosmétique présentant un passage systémique ou une action pharmacologique, immunologique ou métabolique risquera quant à lui d'être requalifié en médicament par fonction.

À ce propos, l'EMA, dans son *Guidance Document on the demarcation between the cosmetic products directive 76/768 and the medicinal products directive 2001/83 as agreed between the Commission Services and the competent authorities of Member States (107)*, explicite les notions d'action « pharmacologique », « métabolique » et « immunologique » comme suit :

- **action pharmacologique** : « *interaction entre les molécules de la substance d'intérêt et un composant cellulaire, auquel on réfère généralement par le terme de récepteur, qui résulte soit en une réponse directe, ou qui bloque la réponse d'un autre agent. Bien que ce ne soit pas un critère parfaitement fiable, la présence d'une corrélation dose-réponse est un indicateur d'un effet pharmacologique* ».
- **Action immunologique** : « *action sur ou dans le corps par stimulation et/ou mobilisation de cellules et/ou de produits impliqués dans une réaction immunitaire spécifique* ».
- **Action métabolique** : « *action impliquant l'altération, y compris l'arrêt, l'initiation ou la modification de la vitesse de processus chimiques normaux participant à la fonction normale du corps humain. Le fait qu'un produit soit métabolisé par le corps humain ne signifie pas nécessairement que la substance contenue dans le produit a une action métabolique sur le corps humain.* »

b. Exemples

b.1. Frontière basée sur la concentration en « substance active »

Exemple 1 : les dentifrices et gels fluorés.

L'exemple le plus classique de frontière basée sur la concentration en « substance active » est celui des dentifrices et gels fluorés. En effet, le produit pourra être commercialisé sous le statut de cosmétique pour une concentration en fluor en deçà de 1500 ppm (150 mg / 100 g), mais sera qualifié de médicament à partir de 1500 ppm et devra alors obtenir une AMM. On pourra ainsi trouver le Fluocaril® Bi-fluoré 250 mg (fluor 2500 ppm) sous le statut de médicament et indiqué dans la prévention de la carie dentaire et le Fluocaril® Bi-fluoré 145 mg Gencives (fluor 1450 ppm), dont

le packaging présente l'allégation « *aide à prévenir les caries et renforce l'émail* » sous le statut de produit cosmétique, et la page web Internet l'allégation « *aide à réduire et prévenir l'irritation des gencives* » (108,109).

Si ces statuts respectifs respectent la réglementation en vigueur vis-à-vis de la concentration en fluor, on peut en revanche s'interroger sur l'allégation « *aide à prévenir les caries* » du produit à statut de cosmétique, quasi identique à l'indication de prévention de la carie dentaire du médicament, et qui pourrait être interprétée comme « prévention à l'égard d'une maladie humaine » (propriété d'un médicament) si tant est que la carie soit considérée comme une maladie. Cependant, cette propriété peut être sujette à une double interprétation puisque la prévention contre la carie peut également être considérée comme la « protection » ou le « maintien en bon état » des dents, justifiant alors le statut de cosmétique. La seule distinction entre les statuts est donc bien ici la teneur en fluor.

b.2. Frontière basée sur l'indication ou les allégations

Exemple 1 : les crèmes cicatrisantes.

Différentes crèmes cicatrisantes sont commercialisées en France sous le statut de produit cosmétique. On peut par exemple citer les gammes CICABIO (CICABIO crème « soin réparateur apaisant », « *restaure l'épiderme en agissant sur chaque étape de la réparation cutanée* »), CICALFATE® (CICALFATE® +, « *crème réparatrice et protectrice* ») ou CICAPLAST® (CICAPLAST B5®, un « *soin accélérateur de la réparation épidermique* »). Ces crèmes, au travers de leurs allégations, revendiquent toutes des propriétés **réparatrices** cutanées. Les crèmes CICABIO® crème et CICALFATE® +, sur leurs pages web respectives, mettent également en avant une fonction « assainissante » par la présence de cuivre et de zinc, dont l'action antiseptique est bien connue. Le médicament RAMET DALIBOUR, indiqué dans le nettoyage des affections de la peau primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter, contient ainsi du sulfate de cuivre et du sulfate de zinc comme substances actives, et appartient à la classe pharmacologique des antiseptiques de faible activité (110–113).

La question que l'on pourrait se poser est donc la légitimité du statut de cosmétique au vu de la fonction alléguée : la notion de réparation implique la notion de correction d'un trouble, et non pas de « maintien en bon état, protection » que devrait remplir un produit cosmétique. L'allégation de propriétés « assainissantes » reposant sur l'antiseptie permise par l'association cuivre-zinc pourrait également suggérer une propriété antiseptique pharmacologique. La plupart des crèmes cicatrisantes sont pourtant commercialisées sous le statut de cosmétique, illustrant bien la finesse de la frontière entre médicament et produit cosmétique dans ce type de situations.

b.3. Frontière basée sur la stratégie marketing

Exemple 2 : les gels à l'arnica.

Ces gels existent sous deux statuts différents : le Gel à l'Arnica de GIFRER et l'Arnica Naturel® Gel de chez LEHNING, qui présente l'allégation « *pour soulager les coups, bleus et bosses* ») sont par exemple des produits cosmétiques, tandis que l'Arnigel® de BOIRON (traditionnellement utilisé dans le traitement local d'appoint en traumatologie bénigne en l'absence de plaie : ecchymoses, contusions, fatigue musculaire) et l'Arnicagel® de WELEDA (traitement symptomatique des traumatismes bénins : ecchymoses, contusions, foulures et douleurs musculaires localisées) sont commercialisés comme médicaments traditionnels à base de plantes (114–117).

La différence entre ces deux statuts ne semble pas venir de la concentration en arnica, puisque les deux médicaments traditionnels contiennent des teintures d'arnica à 7 et 20% respectivement, tandis que les gels cosmétiques contiennent des teintures d'arnica à 10%. La différence ne repose pas non plus sur le mécanisme d'action revendiqué, puisque les médicaments traditionnels à base de plantes, à la différence des médicaments allopathiques classiques, basent leur indication sur l'utilisation traditionnelle de la plante, sans démontrer d'action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Le choix du statut du produit semble donc purement axé sur un choix marketing.

On peut cependant s'interroger sur l'allégation « *soulager les coups, bleus et bosses* » de l'Arnica Naturel® Gel de chez LEHNING. En effet, il est ici difficile de justifier que le produit vise principalement ou exclusivement à « maintenir en bon état » ou « protéger » la peau, puisque celle-ci a déjà subi le traumatisme bénin ayant entraîné le bleu ou la bosse. L'objectif est donc plutôt de rétablir l'état normal de la peau, ce qui correspond plutôt à la notion de « restaurer » (une fonction physiologique) présente dans la définition du médicament. On pourrait arguer que la résorption d'un bleu a une visée esthétique, rentrant ainsi dans l'aspect de modification d'aspect de la définition du produit cosmétique ; toutefois la notion de « soulager » le bleu dans cet exemple semble plutôt avoir une visée de réduction de la douleur entraînée par le bleu. En effet, la page web du produit est référencée dans la section « nos solutions douleurs » du site officiel du laboratoire.

Les produits topiques à l'arnica sont donc à la frontière entre le statut de médicament par présentation et le statut de cosmétique.

4. Dispositif médical/produit cosmétique

a. Rationnel du choix de statut

Le rationnel du choix de statut entre dispositif médical et produit cosmétique repose essentiellement sur l'indication/allégation : le cosmétique, contrairement au dispositif médical, ne peut prétendre à un but médical. Son action doit être « *principalement ou exclusivement de parfumer, nettoyer, maintenir en bon état, protéger, corriger les odeurs corporelles* ».

Comme pour la frontière entre médicament et cosmétique, la question qui se posera donc sera la différence entre la notion de « but médical » et la notion de « maintenir en bon état, protéger ».

Par ailleurs, la question de frontière entre cosmétique et dispositif médical ne se posera que pour des voies d'administration topiques, puisque le cosmétique ne doit être appliqué que sur les parties externes du corps humain.

b. Exemples

Exemple : les crèmes et gels cicatrisants.

Différentes crèmes cicatrisantes visant à atténuer les cicatrices ou à favoriser une bonne cicatrisation (afin d'obtenir une cicatrice esthétique) sont disponibles sur le marché sous le statut de dispositif médical ou de produit cosmétique.

On pourra par exemple trouver la crème IALUSET CARE®, dispositif médical contenant de l'acide hyaluronique, qui « *facilite et améliore la cicatrisation dans le traitement des plaies du quotidien, telles que : brûlures, coups de soleil, blessures superficielles, plaies post-actes chirurgicaux* ». Le mécanisme d'action revendiqué est la propriété hygroscopique de l'acide hyaluronique, permettant de maintenir un milieu humide favorisant la cicatrisation **(118)**.

La crème BEPANTHEN CICA® quant à elle est un dispositif médical à base de silicone et de dexpanthénol (provitamine B5) qui « *aide à prévenir et traiter les cicatrices rouges et boursoufflées* ». Pour ce produit, le mécanisme revendiqué est également le maintien d'un milieu humide cette fois-ci par l'action filmogène du silicone, mais également par l'action mécanique d'une bille de massage, permettant de remodeler et « lisser » la cicatrice **(119)**.

La crème CICAPLAST GEL B5® est cependant commercialisée sous le statut de produit cosmétique. Composée d'un gel siliconé « *à la texture pro-massant* », d'acide hyaluronique et de dexpanthénol, elle est conseillée pour « *apaiser, protéger et réparer les peaux fragilisées post-points de suture, post peeling et post-laser* », avec l'allégation « *soin accélérateur de réparation épidermique* ». Le mécanisme n'est pas plus détaillé **(112)**.

On peut ainsi voir que des produits aux compositions proches et aux indications/allégations similaires ont deux statuts bien différents, illustrant la finesse de la frontière entre dispositif médical et produit cosmétique.

5. Dispositif médical/Complément alimentaire

a. *Rationnel du choix de statut*

Les compléments alimentaires sont avant tout différenciés des dispositifs médicaux par leur **finalité** : compléter un régime alimentaire normal. En effet, de la même manière que les médicaments, les dispositifs médicaux peuvent prétendre à une indication thérapeutique, ce qui n'est pas le cas du complément alimentaire.

La distinction concernant le mécanisme d'action est cependant plus ténue : si celui du complément alimentaire est clairement défini (« *effet nutritionnel ou physiologique* »), celui du dispositif médical n'est défini que par exclusion des mécanismes d'action propres à celui du médicament (« *dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme* »).

La justification du choix de statut devrait donc normalement reposer essentiellement sur l'allégation (à finalité médicale ou non), plus que sur le mécanisme d'action proposé. C'est pourtant généralement la notion de mécanisme « mécanique » mise en avant pour les dispositifs médicaux qui les différenciera des compléments alimentaires.

b. *Exemples*

Exemple 1 : les probiotiques par voie orale.

Les probiotiques peuvent entrer dans la composition de produits à statuts réglementaires différents. Par voie orale, il pourra s'agir de médicaments, dispositifs médicaux ou compléments alimentaires. Chez le laboratoire IMMUBIO, on trouvera ainsi le dispositif médical PHYSIOSTIM™ Constipation, indiqué pour « *soulager la constipation, maintenir le confort digestif et le péristaltisme, favoriser un transit intestinal normal* » qui contient les souches *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* et *Bifidobacterium bifidum*. On pourrait arguer que l'apport de probiotiques permettant un rétablissement de la flore intestinale normale

correspondrait à une action « physiologique », et répondrait donc plutôt à la définition de complément alimentaire. Le laboratoire commercialise d'ailleurs toute une variété de compléments alimentaires à base de probiotiques, comme PHYSIONORM™ Daily, qui contient 8 probiotiques dont les 4 contenues dans PHYSIOSTIM™ Constipation, en quantités équivalentes. Les probiotiques sont également contenus dans les aliments fermentés, tels que les yaourts, le lait fermenté, le fromage ou les olives **(120,121)**.

Comme expliqué précédemment, le nouveau règlement européen devrait toutefois limiter la commercialisation de probiotiques sous le statut de dispositif médical. Il est donc probable que les probiotiques par voie orale se contenteront du statut de complément alimentaire à l'avenir.

Exemple 2 : les pastilles/comprimés à sucer contre les maux de gorge.

Les pastilles et comprimés à sucer contre les maux de gorge existent sous différents statuts selon leur composition et leurs allégations. Prenons l'exemple de la gamme ACTIVOX®.

Le dispositif médical ACTIVOX® comprimé à sucer, composé principalement d'extrait de guimauve et d'hyaluronate de sodium est indiqué dans les maux de gorge et la toux sèche pour « *protéger la muqueuse et **soulager** les maux de gorge, la **toux sèche d'irritation ou d'allergie*** ». Le mécanisme d'action revendiqué est la formation d'un « *film protecteur adhérent sur la muqueuse de la gorge* » avec un « *effet barrière qui protège la muqueuse* » **(122)**.

ACTIVOX® pastilles, en revanche, composé principalement d'erysimum et de matricaire, sera commercialisé sous le statut de complément alimentaire et conseillé pour « *adoucir la gorge* » **(123)**. On note ici l'absence d'indication thérapeutique, remplacée par une allégation bien-être / confort. Le mécanisme d'action revendiqué passe par l'action « adoucissante » des deux plantes. Le statut de complément alimentaire revendiqué par ces pastilles est cependant étonnant, puisque « adoucir la gorge » ne représente pas une fonction consistant à « compléter le régime alimentaire normal » ni une action par effet « nutritionnel ou physiologique ». Le lien avec la définition d'un complément alimentaire est donc ténu.

Exemple 3 : les produits minceur qui « captent les graisses ».

Ces dernières années, de nombreux produits « minceur » contenant principalement des substances d'origine végétale et revendiquant une action de « captation des graisses » sont apparus sur le marché avec le statut de complément alimentaire ou de dispositif médical.

On pourra par exemple citer le dispositif médical OENOBIOOL Capteur 3 en 1®, qui revendique une action « perte de poids » par « captation des graisses alimentaires », « captation des sucres rapides et lents » et « réduction de l'absorption des calories » *via* un complexe de fibres naturelles (de carotte, d'avoine et de pomme) **(124)**.

En parallèle, on pourra également trouver le complément alimentaire ANACA 3 Capteur graisses et sucres, principalement composé de nopal (fibres de figuier de barbarie) et de curcuma, avec les allégations « *absorbe les graisses* », « *absorbe les sucres* », « *empêche l'accumulation des graisses* », « *aide à réduire l'apport calorique* », « *favorise l'amincissement* » mentionnées sur la page web du produit **(125)**.

Dans cet exemple, les mécanismes d'action revendiqués étant similaires, on peut donc supposer que la justification d'une différence de statut viendrait de l'allégation « favorise l'amincissement » du complément alimentaire (allégation « bien-être ») par rapport à l'indication « perte de poids » du dispositif médical. Le packaging de ce dernier précise en effet que ce produit est conseillé pour les personnes « en surpoids », c'est-à-dire ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) entre 25 et 30.

Toutefois, le mécanisme d'action revendiqué de « captation » des graisses et des sucres, empêchant ainsi leur absorption par le corps, ne correspond pas à la définition d'un effet « nutritionnel ou physiologique » que le complément alimentaire est supposé avoir. En effet, le processus physiologique consiste bien en l'absorption des sucres et des graisses, même si ces derniers peuvent, en excès, amener à une situation pathologique. De plus une allégation « favorise l'amincissement » ne correspond pas non plus à la finalité des compléments alimentaires, qui est de

« compléter le régime alimentaire normal », puisque cela supposerait d'apporter une substance dont le corps manquerait.

6. Produit cosmétique / complément alimentaire

Les produits cosmétiques et les compléments alimentaires se distinguent par leur voie d'administration. En effet, les produits cosmétiques seront administrés par voie topique (« *substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain* »), et les compléments alimentaires par voie orale (« *denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal* »).

Deux produits équivalents pourront donc être commercialisés sous deux statuts différents selon leur voie d'administration ; c'est par exemple le cas du gel d'Aloe Vera. Le laboratoire NaturAloe commercialisera ainsi différents produits cosmétiques et compléments alimentaires à base d'Aloe Vera : par exemple le **Gel Originel**, produit cosmétique, utilisé en topique, et conseillé pour « *rééquilibrer le besoin en eau de l'épiderme* », « *atténuer le feu des brûlures légères* », « *calmer les démangeaisons dues aux piqûres d'insectes* », « *restructurer et régénérer la peau* », etc., et le complément alimentaire **Gel Frais d'Aloe Vera à boire**, épaissi à l'amidon de maïs (pas d'allégations) (126,127).

En revanche, les compléments alimentaires et les cosmétiques pourront contenir des allégations similaires (« *beauté de la peau* », « *jeunesse de la peau* », « *retendre l'épiderme* », « *teint lumineux* », « *rides* », « *anti-âge* », etc.), qui reposent parfois sur l'utilisation de substances « actives » identiques. On peut ainsi citer l'acide hyaluronique et le collagène, retrouvés à la fois sous forme de crèmes ou gels dans les produits cosmétiques ou sous forme de gélules ou comprimés en tant que compléments alimentaires (Expert Collagène ou Expert Acide Hyaluronique de chez Santé Pharma par exemple). Il en va de même pour la Bardane, en masque « *détoxifiant* » ou crème anti-âge sous le statut de produit cosmétique (Masque Détox purifiant à la Bardane de Fleurance Nature, Crème de jour purifiante des laboratoires Méségué), ou de complément alimentaire « *pour maintenir une peau saine* », ou comme « *alliée des peaux grasses à problèmes* » (Bardane Bio DietiNatura par exemple) (128–132).

III. Les changements de statut

La porosité des frontières entre les statuts de médicament, dispositif médical, produit cosmétique et complément alimentaire, exposée ci-avant, ouvre la possibilité pour certains produits de changer de statut réglementaire.

Afin d'illustrer cette problématique, nous avons effectué une revue des changements de statut survenus entre le 1^{er} janvier 2010 et le 30 septembre 2019 en France, en procédant en 2 étapes :

- 1) revue des changements de statut unitaires (produit identique commercialisé successivement sous 2 statuts réglementaires différents) ;
- 2) revue des changements de statut par « vagues » (retrait du marché d'un ou plusieurs produits similaires suivi de l'apparition sur le marché de produits de composition, présentation et indication/allégations équivalentes à ces derniers, sous un statut réglementaire différent).

1. Matériel et méthodes

a. Identification des produits « à potentiel de changement de statut »

Nous avons réalisé une revue des médicaments ayant changé de statut entre le 1^{er} janvier 2010 et le 30 septembre 2019 afin d'identifier les produits passant d'un statut de « médicament » vers un statut moins réglementé (dispositif médical, cosmétique, ou complément alimentaire). Pour cela, le répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'ANSM (RSP) a été analysé en filtrant sur les médicaments dont l'AMM a été archivée¹ ou abrogée².

¹ Une AMM est archivée lorsque : « *le titulaire n'a pas demandé son renouvellement, le médicament n'a jamais été ou n'est plus commercialisé depuis au moins trois ans (sauf exception)* ». Cette situation, définitive, est le plus souvent liée à des raisons commerciales. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/autorisation-d-amm-archivée>

² Une AMM est abrogée « *à la demande du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (le plus souvent, un laboratoire pharmaceutique)* ». Cette situation, définitive, est le plus souvent liée à des raisons commerciales. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/autorisation-d-amm-abrogée>

Parmi les médicaments retirés du marché entre le 1^{er} janvier 2010 et le 30 septembre 2019, les médicaments « à potentiel de changement de statut » ont tout d'abord été recherchés selon la méthode suivante :

- Dans un premier temps, la date d'arrêt de commercialisation, lorsqu'elle n'était pas mentionnée dans le RSP, était donc recherchée sur les sites EurekaSanté par Vidal ou Santé LeFigaro, afin de s'assurer que le médicament avait été retiré du marché durant la période d'étude (2010-2019).
- Ensuite, les produits pour lesquels un changement de statut paraissait exclu ont été écartés. Ont ainsi été exclus les médicaments remplissant un des critères suivant: voie d'administration intraveineuse ou intramusculaire, spécialité sur liste I ou sur liste des stupéfiants, spécialité à usage exclusivement hospitalier, principe actif présentant clairement une action pharmacologique / immunologique ou métabolique (ex : antibiotiques, anticancéreux, inhibiteurs de la pompe à proton, antihypertenseurs, antidiabétiques, etc.).
- Les spécialités restantes ont enfin été analysées : celles présentant une composition (polymères, plantes, vitamines et minéraux, substances chimiques sans activité pharmacologique, immunologique ou métabolique évidente, etc.) et une voie d'administration (topique, oculaire, orale, etc.) compatibles avec un autre statut (dispositif médical, produit cosmétique, complément alimentaire) ont été incluses dans la liste des **spécialités à « potentiel de changement de statut »**. Cf. **Figure 7**.

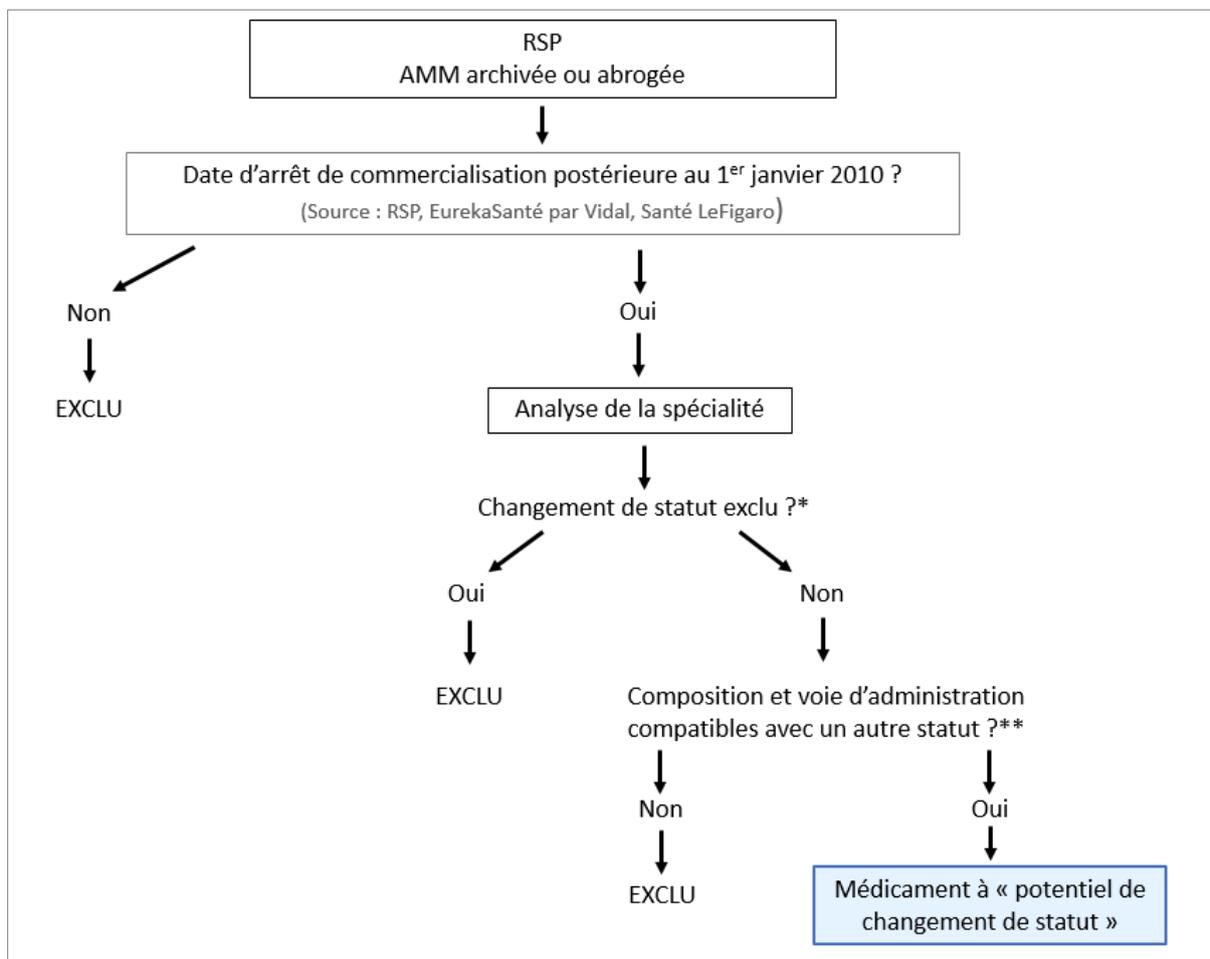


Figure 7 - Identification des médicaments à « potentiel de changement de statut » retirés du marché entre 2010 et 2019. RSP = Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques de l'ANSM. AMM = Autorisation de Mise sur le Marché.

* Changement de statut exclu si : voie d'administration intraveineuse ou intramusculaire, spécialité sur liste I ou sur liste des stupéfiants, spécialité à usage exclusivement hospitalier, principe actif présentant clairement une action pharmacologique / immunologique ou métabolique.

** Autre statut = dispositif médical, produit cosmétique ou complément alimentaire.

b. Identification des changements de statut

Pour les spécialités « à potentiel de changement de statut » identifiées, une recherche manuelle a été réalisée au cas par cas à l'aide du site web du laboratoire titulaire de l'AMM archivée ou abrogée, ou à défaut, à l'aide d'une recherche sur Internet en utilisant les combinaisons de mots-clés suivantes : nom du médicament retiré du marché + « cosmétique » ou « dispositif médical » ou « complément alimentaire ».

Nous avons défini comme label de « **changement de statut unitaire** » l'existence d'un **produit du même laboratoire** contenant la/les même(s) substance(s) active(s), la même voie d'administration, une forme pharmaceutique et une indication

ou des allégations similaires au médicament retiré, commercialisé sous un autre statut réglementaire (dispositif médical, produit cosmétique, complément alimentaire).

Pour les spécialités pour lesquelles aucun changement de statut unitaire n'a été retrouvé, une recherche plus poussée a été effectuée, afin d'identifier des « **changements de statut par vagues** ». Ces derniers ont été définis comme l'existence, pour un médicament retiré du marché, de produits commercialisés **par d'autres laboratoires**, ayant la/les même(s) substance(s) active(s), la même voie d'administration, une forme pharmaceutique et une indication ou des allégations similaires, sous un autre statut réglementaire (dispositif médical, produit cosmétique, complément alimentaire). Cf. **Figure 8**.

Un produit sous forme de gélules et un produit sous forme de comprimés étaient ainsi considérés comme ayant une forme pharmaceutique similaire. De même, l'indication « troubles dyspeptiques » et les allégations « ballonnements » ou « confort digestif » étaient considérées similaires.

Pour les médicaments retirés du marché, l'indication était recherchée sur les mêmes sources d'information que la date d'arrêt de commercialisation (RSP, EurékaSanté par Vidal, Santé LeFigaro). Pour les produits à statut de dispositif médical, produit cosmétique ou complément alimentaire, l'indication ou les allégations étaient en revanche recherchées sur le site officiel du laboratoire ou de la gamme, ou à défaut (absence de site officiel), sur un site de vente en ligne référençant le produit.

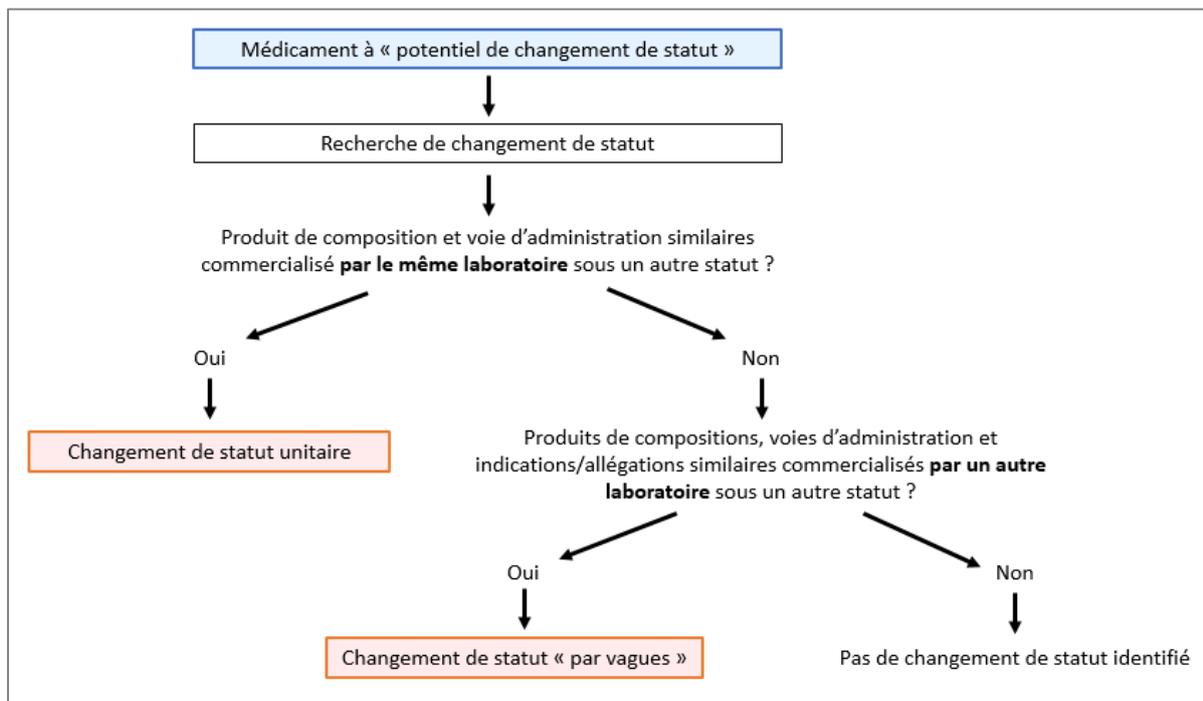


Figure 8 - Identification des changements de statut unitaires ou « par vagues » survenus entre 2010 et 2019.

2. Résultats

a. Changements de statut unitaires survenus entre 2010 et 2019

Sur la période d'étude, nous avons repéré 206 spécialités à « potentiel de changement de statut » parmi lesquelles 36 avaient subi un changement de statut unitaire (soit 17%) : 30 médicaments sont ainsi devenus compléments alimentaires (83% des changements), 3 des produits cosmétiques (8%) et 3 des dispositifs médicaux (8%). Ces résultats sont présentés dans le **Tableau 6** ci-après et détaillés dans l'**Annexe 1** : Changements de statuts unitaires survenus entre le 1er janvier 2010 et le 30 septembre 2009 en France.

Parmi les 30 médicaments devenus des compléments alimentaires, 7 étaient indiqués dans les troubles digestifs (dyspepsie, digestion difficile), 5 pour « faciliter les fonctions d'élimination rénale et digestive », 4 pour le sommeil et la nervosité, 2 pour l'insuffisance veineuse et les troubles hémorroïdaires, 2 pour la constipation, 2 pour les régimes amaigrissants et 8 pour d'autres indications (douleurs articulaires, dyslipidémies, etc.). Ces résultats sont présentés dans le **Tableau 7** ci-après. Le détail des noms des spécialités pharmaceutiques retirées du marché et des noms des compléments alimentaires leur correspondant est précisé dans l'**Annexe 1** :

Changements de statuts unitaires survenus entre le 1er janvier 2010 et le 30 septembre 2009 en France

Les 3 médicaments devenus des produits cosmétiques étaient indiqués dans les dermites irritatives, la prévention des caries et le prurit génital respectivement (**Tableau 8**).

Enfin, parmi les 3 médicaments devenus dispositifs médicaux, 2 étaient des décongestionnants, et le troisième était une crème indiquée dans la sécheresse cutanée associée à certaines maladies de peau comme la dermatite atopique ou l'ichtyose (**Tableau 9**).

Tableau 6 - Changements de statut de médicaments vers un autre statut entre 2010 et 2019. CA = complément alimentaire ; PC = produit cosmétique ; DM = dispositif médical.

Nombre de changements de statut	Médicament → CA	Médicament → PC	Médicament → DM
36	30 (83%)	3 (8%)	3 (8%)

Tableau 7 - Médicaments devenus compléments alimentaires entre 2010 et 2019.

Indication	Principes actifs	Nombre de changements	Allégations
Minceur	Orthosiphon, fucus, thé vert	2	« allié lors des régimes amincissants », « brûleur de graisses », « favorise l'élimination », « affiner la silhouette », etc.
Constipation	Ispaghul, bétaine, inositol, sorbitol, arginine, choline	2	« favoriser un bon transit », « confort intestinal », « bien-être digestif », etc.
Digestion (dyspepsie, digestion difficile)	Sauge, fenouil, angélique, coriandre, menthe poivrée, romarin, aunée, anis, thym, achillée millefeuille, mélisse, orange amère, cumin, cachou, radis noir, papayer	7	« lenteur à la digestion », « ballonnements », « flatulences », « faciliter la digestion », « confort digestif », etc.
Sommeil et nervosité	Mélilot, lotier corniculé, tilleul, passiflore, verveine, aubépine, menthe poivrée, eschscholzia, valériane	4	« améliorer la qualité du sommeil », « stress et sommeil », etc.
Insuffisance veineuse et troubles hémorroïdaires	Vitamine C, citroflavonoïdes, ail	2	« circulation veineuse », « maintenir une bonne circulation sanguine »

Diurétique / cholagogue (« fonctions d'élimination rénale et digestive »)	Pissenlit, griottier, boldo, artichaut, curcuma, kinkeliba, sauge, fumeterre, fenouil, piloselle	5	« faciliter l'élimination de l'eau », « dépuratif et détoxifiant », etc.
Autre (beauté, bien-être prémenstruel, douleurs articulaires, dyslipidémie, parodontopathie, vitalité, supplémentation vitaminique, etc.)	Silice colloïdale, pensée sauvage, camomille, huile de foie de morue, oméga-3, huile de maïs	8	« souplesse et élasticité de la peau », « défenses naturelles », « purifier la peau », « bien-être prémenstruel », « peau nette et saine », « bon fonctionnement cardiovasculaire », « vitalité physique et intellectuelle »

Tableau 8 - Médicaments devenus produits cosmétiques entre 2010 et 2019.

Produit	Principe actif	Indication	Nom nouveau statut	Allégation/indication nouveau statut
POMMADE LELONG, pommade	Baume du Pérou, concentrat de vitamine A	Dermite irritative	POMMADE LELONG	« apaise et protège la peau des agressions extérieures »
SANOGLY BIFLUOR, pâte dentifrice	Sodium fluorure, sodium monofluorophosphate (1450 ppm de fluor)	Prévention des caries	SANOGLY BI-FLUOR PROTECT, prévention caries	« prévention des caries »
GYN HYDRALIN, solution pour usage externe	Glycine	Prurit génital	HYDRALIN GYN gel lavant apaisant	« Sensations de brûlure », « irritations de la zone intime »

Tableau 9 - Médicaments devenus dispositifs médicaux entre 2010 et 2019.

Produit	Principe actif	Indication	Nom nouveau statut	Allégation/indication nouveau statut
AUTOPLASME VAILLANT, sinapisme en cataplasme	Moutarde noire	Décongestionnant	AUTOPLASME VAILLANT	« décongestionnant au cours des affections respiratoires banales (rhumes, toux, bronchite) chez l'adulte »
SINAPISME RIGOLLOT, sinapisme	Moutarde noire	Décongestionnant, révulsif	SYNAPISME RIGOLLOT	« décongestionnant, révulsif »
DEXERYLCARE, crème	Glycérol, vaseline, paraffine liquide	Sécheresse de la peau associée à certaines pathologies telles que la dermatite atopique ou l'ichtyose	DEXERYL crème	« traitement d'appoint des états de sécheresse cutanée et de certaines affections de la peau telles que l'eczéma atopique, les états ichtyosiques, psoriasis, et des brûlures superficielles de faibles étendues »

b. Changements de statut « par vagues » survenus entre 2010 et 2019

Parmi les 170 médicaments « à potentiel de changement de statut » retirés du marché et pour lesquels aucun changement de statut unitaire n'a été identifié, un changement de statut « par vagues » (c'est-à-dire l'existence d'un produit équivalent à statut différent commercialisé par un autre laboratoire) a été retrouvé chez 65 d'entre eux, soit environ 38%. Le produit équivalent avait le statut de complément alimentaire dans 60 cas (92% des cas), de produit cosmétique dans 3 cas (4,6%) et de dispositif médical dans 2 cas (3%) (**Tableau 10**). Ces résultats sont détaillés dans l'**Annexe 2** : Liste des médicaments retirés du marché français entre le 1er janvier 2010 et le 30 septembre 2019 présentant un « potentiel de changement de statut » n'ayant pas changé de statut et recherche de produit équivalent à statut réglementaire différent.

Parmi les 60 médicaments retirés du marché pour lesquels un ou plusieurs produit(s) équivalents au statut de complément alimentaire ont été identifiés :

- 10 concernaient des médicaments à base de calcium et vitamine D3 indiqués dans les carences calciques et l'ostéoporose ;
- 10 étaient indiqués dans l'insuffisance veineuse et les troubles hémorroïdaires (diosmine, vigne rouge, etc.) ;
- 7 concernaient des médicaments à base de plantes (aloès, boldo, séné, etc.) indiqués dans la constipation ;
- 6 concernaient des médicaments à base de plantes (aubépine, valériane, passiflore) indiqués dans l'insomnie/la nervosité ;
- 6 concernaient médicaments indiqués dans des carences (magnésium, vitamine B6/B12/E) ;
- 8 concernaient des médicaments diurétiques/cholérétiques/cholagogues à base de plantes (boldo, orthosiphon, prêle, reine des prés) ;
- 5 concernaient des médicaments indiqués dans l'asthénie fonctionnelle (vitamine C, magnésium, vitamine B2/B3/B5/B6, ginseng, kola, etc.) ;
- 3 concernaient des médicaments à base de plantes (cassis, harpagophytum, saule, reine des prés, etc.) indiqués dans les douleurs articulaires ;
- 2 concernaient des médicaments indiqués dans les régimes amaigrissants ;

- 6 concernaient des médicaments ayant d'autres indications (déclin cognitif lié à l'âge, décongestionnant, syndrome dépressif, etc.).

Cf. **Tableau 11** ci-après. Les noms des spécialités pharmaceutiques retirées du marché et des compléments alimentaires équivalents sont précisés dans l'**Annexe 2** : Liste des médicaments retirés du marché français entre le 1er janvier 2010 et le 30 septembre 2019 présentant un « potentiel de changement de statut » n'ayant pas changé de statut et recherche de produit équivalent à statut réglementaire différent

Les 3 médicaments retirés du marché pour lesquels un ou plusieurs produit(s) équivalent(s) au statut de produit cosmétique ont été identifiés étaient une pommade cicatrisante à base de calendula, une pommade isolante à base de vaseline et un gel d'aloë vera indiqué dans diverses affections cutanées (prurit, crevasses, coup de soleil, etc.) respectivement (**Tableau 12**).

Enfin, les 2 médicaments retirés du marché pour lesquels un ou plusieurs produit(s) équivalents au statut de dispositif médical ont été identifiés étaient de l'alcool modifié à 70% utilisé comme antiseptique et du macrogol 4000 indiqué dans la constipation respectivement (**Tableau 13**).

Tableau 10 - Analyse des médicaments « à potentiel de changement de statut » retirés du marché entre 2010 et 2019. N = nombre de médicaments « à potentiel de changement de statut » ; n = nombre de ces médicaments pour lesquels un produit équivalent à statut différent existe

N (« potentiel de changement »)	n (produit équivalent à statut différent)	Statut du produit équivalent = CA	Statut du produit équivalent = PC	Statut du produit équivalent = DM
170	65	60 (92%)	3 (5%)	2 (3%)

Tableau 11 - Changements de statut par vagues entre 2010 et 2019 : catégories de médicaments devenus compléments alimentaires.

Indication	Principes actifs	nombre de changements	Allégations
Sommeil / nervosité	Aubépine, passiflore, valériane,	6	« sommeil et détente », « relaxation », « favoriser l'endormissement », etc.
Asthénie	Vitamine C, fer, magnésium, vitamine B2, vitamine B6, vitamine B3, vitamine B5, ginseng, kola, thé vert	5	« vitalité », « énergie », « performance physique et intellectuelle », etc.
Constipation	Aloès du cap, boldo, séné, romarin, bourdaine, tamarin	7	« confort intestinal », « favorise le transit intestinal », etc.
Carence calcique / ostéoporose	Calcium, vitamine D3	10	« contribue à la solidité des os », « recommandé aux femmes ménopausées, aux séniors et aux adolescents en croissance », etc.
Douleurs articulaires	Cassis, harpagophytum, saule, ortie dioïque, frêne, reine des prés	3	« confort articulaire », « souplesse », « articulations »
Insuffisance veineuse / troubles hémorroïdaires,	Diosmine, escine alpha, buphénine chlorhydrate, marron d'Inde, mélilot, hamamélis, vigne rouge, petit houx, hydrocotyle	10	« circulation veineuse », « jambes légères »
Carence	Magnésium, vitamine B6, vitamine B12, vitamine E	6	« nervosité », « équilibre intérieur », « fatigue musculaire »
Diurétique / cholérétique / cholagogue	Boldo, orthosiphon, prêle, reine des prés,	8	« détox », « minceur »
Minceur	Orthosiphon, thé vert	2	« minceur », « allié des régimes amaigrissants »
Autre (déclin cognitif lié à l'âge, décongestionnant, syndrome dépressif, dyspepsie)	Ginkgo, baume du Pérou, thym rouge HE, thymol, lavande HE, romarin HE, oxoglutarate d'ornithine, charbon activé	4	« symptômes dépressifs mineurs », « réduit les excès de flatulences », « votre allié après les repas »

Tableau 12 - Changements de statut par vagues entre 2010 et 2019 : médicaments devenus produits cosmétiques.

Produit	Subst. Active	Indication	Nom produit équivalent à statut différent	Remarque
VERASKIN, gel	Aloès des Barbades	Prurit, crevasse, écorchure, gerçure, piqûre d'insecte, érythème solaire, brûlure superficielle peu étendue, érythème fessier	Gel Natif Aloe Vera Bio (AromaZone)	Allégations « réparateur et apaisant », « hydratant », « atténue les taches brunes », « atténue le feu », « calme les démangeaisons »
POMMADE AU CALENDULA PAR DIGESTION, pommade	Calendula fleurs	Cicatrisation	Calendula Naturel Crème (Lehning)	
VASELINE PURE CODEX, pommade	Vaseline	Pommade isolante et lubrifiante	Vaseline Pure Mercurochrome	« Action multi-usage », « propriétés émollientes »

Tableau 13 - Changements de statut par vagues entre 2010 et 2019 : médicaments devenus dispositifs médicaux.

Produit	Subst. Active	Indication	Nom produit équivalent à statut différent	Remarque
ALCOOL MODIFIE EVOLUPHARM, solution pour application cutanée	Éthanol à 70%	Antiseptie	Alcool modifié à 70% vol (de chez Mercurochrome)	
MACROGOL 4000 GNR 10 g, poudre pour solution buvable en sachet-dose	Macrogol 4000	Constipation	DULCOSOFT® poudre pour solution buvable	De nombreux produits à base de macrogol 4000 sont toujours commercialisés en tant que médicaments.

IV. Discussion

Cette étude a permis de mettre en évidence les changements de statut de médicaments retirés du marché entre 2010 et 2019 vers un statut moins réglementé (complément alimentaire, produit cosmétique, dispositif médical).

Parmi les 206 médicaments « à potentiel de changement de statut » retirés du marché, 36 ont subi un changement de statut unitaire (30 médicaments devenus compléments alimentaires, 3 devenus produits cosmétiques et 3 devenus dispositifs médicaux) et 65 ont été retirés du marché lors de changements de statut « par vagues » (médicaments retirés du marché pour lesquels un/des complément(s) alimentaire(s), produit(s) cosmétique(s) ou dispositif médical(aux) d'un laboratoire ou d'une gamme différente existe avec une composition et des allégations équivalentes à celles de l'ancien médicament). Pour ces changements « par vague » le statut du produit équivalent était celui de complément alimentaire dans 60 cas, de cosmétique dans 3 cas et dispositif médical dans 2 cas. La majorité des médicaments ayant changé de statut sont donc devenus des compléments alimentaires.

Ainsi, différents médicaments à base de plantes (vigne rouge, marron d'Inde, hamamélis, citroflavonoïdes, etc.) ou de diosmine par exemple (flavonoïde synthétique), autrefois indiqués dans l'insuffisance veineuse, ont été retirés du marché. Aujourd'hui, des produits similaires sont commercialisés sous le statut de compléments alimentaires, avec des allégations « jambes légères » ou « circulation veineuse ».

Il en va de même pour d'anciens médicaments indiqués dans la constipation (ispaghul, séné, boldo, aloès du Cap, etc.), dans la carence calcique et l'ostéoporose (calcium/vitamine D3), dans l'insomnie et le stress (aubépine, passiflore, valériane), dans l'asthénie fonctionnelle (vitamine C, B2, B3, B6, magnésium, ginseng, kola, thé vert), dans diverses carences (magnésium, vitamine B6, B12, E), dans les régimes amaigrissants (orthosiphon, thé vert), les douleurs articulaires (cassis, harpagophytum, saule, ortie dioïque, frêne, reine des prés) ou encore comme diurétiques/cholérétiques/cholagogues (boldo, orthosiphon, thé vert, artichaut) aujourd'hui allégués « détox ».

Ces changements de statut ont pu être motivés par différentes situations :

- Les vagues successives de déremboursement des médicaments : tout d’abord celle de 2006, ayant mené au déremboursement de 282 spécialités non soumises à prescription, dont des médicaments de phytothérapie, oligo-éléments, expectorants et fluidifiants bronchiques et médicaments visant des troubles digestifs. À cette vague a suivi celle de 2007, menant à la diminution du remboursement des veinotoniques, finalement complètement déremboursés en 2008. En 2010, 150 médicaments verront ensuite leur taux remboursement passer de 35 à 15%, et en 2011, 26 autres médicaments seront déremboursés **(133)**;

- Les motivations liées à la stratégie marketing :
 - Le statut de dispositif médical peut par exemple être avantageux par rapport au statut de cosmétique ou de complément alimentaire puisqu’il permet de faire de la publicité auprès des professionnels de santé ;
 - Les statuts de dispositif médical (pour la plupart), cosmétique et complément alimentaire, permettent la vente du produit dans le circuit de la grande distribution (supermarchés, parapharmacies, parfumeries, etc.), et sont moins longs et coûteux à obtenir ;
 - Le statut de complément alimentaire, dans un contexte de « retour au naturel » du consommateur, présente quant à lui des avantages économiques indéniables. Ainsi, comme le soulignait l’Académie Nationale de Pharmacie dans son rapport de décembre 2018 sur les compléments alimentaires contenant des plantes **(81)**, le chiffre d’affaires généré par l’industrie des compléments alimentaires est considérable : 1,8 milliard d’euros en France en 2017 et 6,5 milliards d’euros à l’échelle européenne, la France étant l’un des principaux consommateurs. Et si 51% des chiffres d’achat correspondaient aux ventes en pharmacie, les 49% restants correspondent donc à des ventes en dehors des pharmacies, chose qui ne serait pas possible avec le statut de médicament.

Le nombre de modifications de statuts identifiées par cette étude sous-estime cependant probablement le nombre réel de ces changements. En effet, cette dernière présente différentes limites, notamment liées à sa méthodologie :

- **Limites liées à la disponibilité des informations recherchées** : pour certains médicaments qui auraient pu présenter un « potentiel de changement de statut », la date d'arrêt de commercialisation n'a pas pu être obtenue, seule la date d'archivage ou d'abrogation de l'AMM étant disponible. Une AMM pouvant être abrogée plusieurs années après le retrait du marché de la spécialité, ces derniers n'ont donc pas été considérés pour la recherche de changements de statut.
- **Limites liées aux sources d'information pour la recherche de nouveaux statuts** : l'équivalent du RSP pour les dispositifs médicaux, produits cosmétiques et compléments alimentaires n'existant pas (listes des produits commercialisés actuellement uniquement quand elle existe, et difficilement exploitable le plus souvent), l'information a été recherchée sur différents sites web (site officiel du laboratoire ou de la marque, en général). Cependant, certains laboratoires titulaires de l'AMM des médicaments identifiés comme « à potentiel de changement de statut » avaient fermé, changé de nom ou été rachetés, d'autres n'avaient pas de site web officiel, et d'autres encore présentaient un site web à l'ergonomie discutable, compliquant la recherche de l'information. En outre, certains sites officiels de marque ne précisent pas clairement le statut du produit commercialisé sur la page dédiée à ce dernier (il aura alors fallu se fier au packaging du produit si un visuel était disponible, ou tenter de retrouver le produit sur des sites Internet de vente en ligne, qui eux, précisaient alors parfois le statut du produit commercialisé).
- **Limites liées à l'existence de synonymes pour certaines substances actives** : si certains synonymes ont été identifiés (ex : canneberge = cramberry, kinkeliba = combretum ; reine des prés = ulmaire ; pantothénate de calcium = vitamine B5 ; petit houx = fragon épineux ; aloe vera = aloès des Barbades, etc.), l'analyse ayant été faite manuellement, il est possible que d'autres n'aient pas été remarqués et empêché l'identification d'un changement de statut.

Cependant, il s'agit, à notre connaissance, de la première étude en France analysant les changements de statut de médicaments vers d'autres catégories moins

réglementées avec autant d'exhaustivité, à l'aide notamment de l'analyse du RSP. Le sujet de la porosité des statuts et de leurs changements est cependant d'actualité, et a déjà été étudié dans diverses thèses d'exercice. Ainsi, Sabrina Caldato, en 2010, s'intéressait aux produits frontières autour des médicaments ; Mandine Casado, en 2012, s'interrogeait sur l'attribution d'un statut réglementaire chez les « produits frontières » et Laura Hasquenoph, en 2016, s'intéressait aux produits frontières entre médicament et complément alimentaire **(82,134,135)**.

Ces changements de statut, s'ils sont peu problématiques lors d'un changement à l'échelle unitaire (produit autrefois commercialisé comme médicament et ayant changé de statut), pourraient avoir des conséquences en termes de santé publique lorsqu'il s'agit des changements « par vagues ».

En effet, la multiplication des produits à faible exigence du niveau de la réglementation comme les compléments alimentaires peut diminuer la « vigilance » dans la mesure où l'utilisation de ces produits est banalisée dans l'esprit du consommateur, et que leur achat est possible en vente libre, sans conseil associé (compléments alimentaires, produits cosmétiques), et augmente ainsi le risque de mésusage et donc d'effets indésirables.

La consommation des compléments alimentaires par la population, y compris la population sans carences alimentaires, est d'ailleurs en forte augmentation, comme l'a montré l'étude INCA 3 (étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 3) menée par l'ANSES. Cette étude a relevé une hausse d'environ 50% de la consommation de compléments alimentaires (incluant les suppléments minéraux et vitaminiques d'origine médicamenteuse) entre 2006-2008 et 2014-2015. Sur la période 2014-2015, le taux de consommateurs de compléments alimentaires, au sens réglementaire cette fois-ci, était estimé à 22 % chez les adultes (18 à 79 ans) et 14 % chez les enfants (3 à 17 ans).

Par ailleurs, bien que ces CA aient majoritairement été achetés en pharmacie (8 % pour les enfants et 45 % pour les adultes), l'achat sur Internet par les adultes a fortement augmenté depuis l'étude INCA 2 de 2006-2008, passant de 1 % à 11 % **(136)**.

La vente de compléments alimentaires par Internet présente tout d'abord un problème de mauvaise qualité des informations fournies par certains sites web. Ainsi,

la DGCCRF, lors de son enquête menée en 2016 sur les allégations de santé présentées sur les sites Internet vendant des compléments alimentaires (137), a trouvé un taux de non-conformité de près de 80%. L'enquête, menée sur 78 sites parmi les mieux référencés sur les moteurs de recherche, retrouvait notamment la présence d'allégations de santé non autorisées (ex : 194 allégations non autorisées sur un seul site Internet réparties sur 84 compléments alimentaires), la présentation d'allégations thérapeutiques. Des infractions relatives aux conditions d'utilisation (dose requise pour alléguer non respectée, etc.) ou à la population visée (usage d'allégations de santé génériques sur des compléments alimentaires spécifiquement destinés aux enfants). L'absence récurrente de mentions obligatoires telles que la liste des ingrédients et la quantité en substances ou nutriments a également été mise en évidence.

Outre la mauvaise qualité des informations fournies, la vente de compléments alimentaires sur Internet peut poser problème lorsqu'elle concerne des compléments alimentaires autorisés dans un pays européen, mais contenant des substances interdites dans la composition des compléments alimentaires en France. Bien que la DGCCRF possède une unité de contrôle spécialisée sur les sites Internet, la multiplicité des sources et des produits rend ces contrôles difficiles, et il sera parfois possible pour un consommateur d'acheter en toute ignorance un complément alimentaire ne respectant pas la réglementation française (mais respectant la réglementation européenne).

La réglementation française n'est cependant pas toujours la plus stricte, comme nous avons pu le voir avec les compléments alimentaires contenant de la mélatonine (la France fait partie des États européens autorisant la plus grande quantité de mélatonine dans les compléments alimentaires), et l'utilisation de ces compléments, même lorsqu'ils respectent la réglementation française, peut être problématique.

En effet, l'utilisation des compléments alimentaires représente aujourd'hui un véritable problème de santé publique. Car si l'ANSES, depuis la création du dispositif de Nutrivigilance en 2009 et jusqu'au 31 décembre 2016, n'a récolté « que » 2 649 signalements d'effets indésirables liés à la consommation d'aliments, de boissons ou de compléments alimentaires, en 2016, 90,2 % des 92 cas jugés recevables concernaient des compléments alimentaires. De plus, ces chiffres sous-estiment probablement largement le nombre réel de ces effets indésirables, en lien notamment avec la sous-notification.

Par ailleurs, certains de ces effets indésirables sont potentiellement graves, avec notamment des réactions d'ordre cardiovasculaire (tachycardie, arythmie et accident vasculaire cérébral) et psychique (troubles anxieux et troubles de l'humeur) **(138)**.

Prenons quelques exemples de compléments alimentaires pour lesquels des effets indésirables sont régulièrement rapportés :

- troubles cardiovasculaires, digestifs, neurologiques et généraux liés à l'utilisation de compléments alimentaires à base de mélatonine, conseillés pour améliorer la qualité du sommeil et diminuer le temps d'endormissement **(87)**;
- atteintes musculaires (myalgies violentes) et hépatiques liées aux compléments alimentaires à base de levure de riz rouge, pour lesquels l'ANSES avait en 2014 reçu 25 signalements depuis sa création (2009), dont 12 d'imputabilité vraisemblable, conseillés pour le « maintien d'un taux normal de cholestérol » **(96)**. La survenue de ce type d'effets indésirables était par ailleurs prévisible au vu de la présence de monacoline K (commercialisée sous la dénomination commune internationale « lovastatine » dans des médicaments en Allemagne ou au Canada par exemple) dans la composition de ces compléments alimentaires ;
- troubles digestifs, éruptions cutanées, démangeaisons, hépatites et purpuras (lésions hémorragiques de la peau) rapportés suite à la prise de compléments alimentaires à base de chondroïtine sulfate, conseillés pour le « confort articulaire », suite à quoi l'ANSES déconseillera ces compléments alimentaires dans certaines populations particulières (diabétiques, asthmatiques, femmes enceintes, etc.) en mars 2019 **(139)**;
- troubles digestifs (diarrhées, douleurs abdominales) et hydroélectrolytiques (hypokaliémie) et dépendance pour aller à la selle avec les compléments alimentaires pour le « confort intestinal » contenant des plantes laxatives stimulantes à dérivés hydroxyanthracéniques **(81)**;
- troubles digestifs et neuropathies avec les compléments alimentaires multivitaminiques (vitamines C, E, D, vitamines du groupe B) conseillés pour le « tonus et la vitalité », dont l'apport en vitamines dépasse souvent 100% des

VNR (valeurs nationales de références, ou apports journaliers recommandés), parfois consommés en parallèle d'une alimentation équilibrée apportant déjà la plupart de ces vitamines en quantité suffisante **(140)**;

Ces effets indésirables ont trois causes principales : tout d'abord la mauvaise utilisation des compléments alimentaires, liée à la fois à la banalisation de ces produits, mais aussi et surtout à la possibilité de les acheter en grande surface ou sur Internet sans le conseil d'un pharmacien.

Ensuite, leur qualité. En effet, les compléments alimentaires sont commercialisés sur simple déclaration à la DGCCRF et contrairement aux cosmétiques, ne doivent pas fournir de dossier document leur sécurité d'emploi, puisque les substances les composant sont régies par des listes positives de substances autorisées. La conséquence est que le contrôle de la qualité est basé uniquement sur la composition indiquée sur l'étiquette qui est fournie à l'Autorité Compétente lors de la déclaration de commercialisation.

Le contrôle de qualité, bien souvent, s'arrête donc à l'étude de cet étiquetage (vérification que les substances et leurs quantités indiquées respectent la réglementation française), et lors des contrôles *a posteriori*, de nombreuses non-conformités de qualité du produit ou de l'information délivrée sont relevées.

Ainsi, dans son rapport d'enquête sur le contrôle de 43 produits à base de glucosamine et/ou de chondroïtine sulfate conseillés pour le « confort articulaire » publié en mars 2017, la DGCCRF indique que 51% des produits étaient non conformes. La nature de ces non-conformités était notamment des teneurs mesurées en ces substances supérieures ou inférieures à la teneur déclarée ou des teneurs supérieures aux seuils pharmacologiques. Les causes qui ressortaient pour ces non-conformités étaient la faible qualité des techniques d'analyse utilisées par les sociétés mandatées par les laboratoires d'une part, l'insuffisance des autocontrôles sur les matières premières et les produits finis d'autre part, et dans certains cas, des intentions frauduleuses **(141)**.

De même, dans son rapport d'enquête sur les compléments alimentaires à base de vitamines et minéraux publié en février 2017, la DGCCRF indique que 40% des 80 produits prélevés et analysés présentaient une non-conformité. Plus de la moitié des non-conformités relevées concernaient une teneur supérieure ou inférieure à celle annoncée sur l'étiquetage et plus de 20% concernaient un dépassement des doses

journalières recommandées. D'autres anomalies consistaient en l'absence de détection d'une substance pourtant indiquée sur l'étiquetage. Le non-respect des règles d'étiquetage et de la loyauté ont également concerné plus d'un établissement sur 2 parmi les 131 établissements contrôlés (étiquetage en langue étrangère, allégations de santé ou nutritionnelles non conformes, allégations de santé interdites, etc.), avec pour cause, selon la DGCCRF, un marché d'évolution rapide, avec l'arrivée de petits opérateurs peu au fait de la réglementation **(142)**.

Enfin, le dernier facteur favorisant l'apparition d'effets indésirables liés à l'utilisation des compléments alimentaires, comme ont pu le souligner 60 millions de consommateurs dans leur numéro spécial de novembre-décembre sur les compléments alimentaires **(140)**, ou l'Académie Nationale de Pharmacie en décembre 2018 dans son rapport *Les compléments alimentaires contenant des plantes* **(81)**, est la composition de la liste des plantes autorisées à l'échelle européenne pour la composition des compléments alimentaires. Elle comprend en effet des plantes pour lesquelles le recul sur leur utilisation en Europe est insuffisant, notamment des plantes venues des pharmacopées étrangères.

Pour d'autres plantes, les mentions obligatoires qui les accompagnent ne sont pas assez strictes au vu des effets indésirables connus avec leur utilisation. C'est par exemple le cas des plantes laxatives stimulantes à dérivés hydroxyanthracéniques, pour lesquelles la seule mention obligatoire concerne les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans, mais omet les précautions relatives aux personnes souffrant de maladie de Crohn, rectocolites hémorragiques, syndromes du colon irritable et autres maladies intestinales, états de déshydratation (notamment la personne âgée) **(81)**.

Les problèmes de qualité du produit et de l'information délivrée détectés lors de contrôles *a posteriori* ne concernent cependant pas que les compléments alimentaires.

En effet, en 2016 la DGCCRF a contrôlé près de 8000 produits cosmétiques, notamment les produits d'hygiène et de soin (crèmes, gels, émulsions), et 700 produits ont ensuite été analysés en laboratoire. Parmi les cosmétiques contrôlés, 39% des établissements présentaient au moins une anomalie de contrôle et 600 produits présentaient un étiquetage non conforme ou des allégations trompeuses (notamment des allégations « sans »). Parmi les produits analysés en laboratoires, 37% étaient non-conformes et 15% étaient jugés dangereux (dépassement des limites réglementaires pour les filtres solaires, présence de métaux lourds dans les

cosmétiques à l'argile) **(143)**. Dans une autre étude portant sur 5600 produits dont 23% de produits pour le bain et la douche, 25% d'anomalies d'étiquetage, 22% d'absence ou d'incomplétude du DIP étaient retrouvées, mais également l'absence de notification CPNP, des allégations non conformes et des manquements relatifs à l'évaluation de la sécurité **(144)**.

Il en va de même pour certains dispositifs médicaux. Dans son enquête réalisée en 2016 visant à contrôler la qualité et la sécurité des dispositifs médicaux vendus au grand public, en moyenne et grande distribution, la DGCCRF a ainsi relevé un taux d'anomalie de plus de 17% parmi les 63 établissements visités. Les principaux manquements constatés ont ainsi concerné l'absence de déclaration à l'ANSM, le non-respect des règles d'étiquetage et de notice (notamment des allégations trompeuses) et l'absence de procédure formalisée de signalement dans le cadre de la matériovigilance **(145)**.

Conclusion

La porosité des frontières entre le statut de médicament et les statuts plus faiblement réglementés (dispositif médical, produit cosmétique, complément alimentaire) des produits utilisés à des fins de santé et/ou de bien-être ouvre la possibilité de nombreux changements de statut, à l'échelle unitaire (pour un même produit) ou à l'échelle du marché (pour différents produits à la composition et aux indications/allégations équivalentes).

Ces changements de statut sont d'autant plus problématiques qu'ils concernent essentiellement un changement de statut vers le statut le moins réglementé : les compléments alimentaires, notamment à base de plantes.

Ces produits, s'ils sont banalisés, ne sont cependant pas anodins et peuvent entraîner des effets indésirables, parfois graves. Ces effets sont le plus souvent liés à un manque d'information ou un mésusage, mais peuvent également survenir lors d'une utilisation conforme aux recommandations.

La consommation en hausse des produits faiblement réglementés, dans un contexte de « retour au naturel » du consommateur, pose donc un véritable problème de santé publique. En effet, si les effets indésirables rapportés avec les cosmétiques et les compléments alimentaires sont moins fréquents et en proportion moins graves que les effets rapportés avec les médicaments, la question de « balance bénéfique/risque » ne se pose pas pour ces derniers puisqu'ils ne doivent pas présenter de risque pour la santé humaine, dans la mesure où ils sont normalement utilisés par des personnes saines.

Dans ce contexte, il semble important de souligner le rôle que les différents acteurs de la santé pourront jouer. Tout d'abord, le rôle des médecins et pharmaciens d'officine, pour apporter conseil et mises en garde lorsque ces produits sont achetés en pharmacie ou sur conseil médical, ce qui n'est pas toujours le cas, puisque les cosmétiques, compléments alimentaires et la plupart des dispositifs médicaux non implantables sont en vente libre dans les commerces et sur Internet.

Ensuite, le rôle des pouvoirs publics français et européens. Tout d'abord de la part des pouvoirs publics français, une amélioration des contrôles *a posteriori* de ces produits, et éventuellement des campagnes de santé publique visant à la

sensibilisation de la population, afin d'intégrer le message suivant : les cosmétiques et compléments alimentaires ne sont pas anodins, leur utilisation peut présenter des risques.

Enfin, de la part des pouvoirs publics européens, un durcissement de la réglementation les encadrant, notamment la révision de la liste des plantes et substances autorisées dans la composition des compléments alimentaires, ainsi que les mentions d'avertissement obligatoires qui les accompagnent.

ANNEXES

Annexe 1 : Changements de statuts unitaires survenus entre le 1^{er} janvier 2010 et le 30 septembre 2009 en France

Remarque : Dans un souci de lisibilité, les sources d'information (« Réf X », dernière colonne) pour les allégations du produit sous son nouveau statut ont été répertoriées en dessous du tableau, par ordre d'apparition. Il s'agit pour la plupart du site officiel du laboratoire ou de la marque, ou à défaut d'un site de vente en ligne référençant ce produit.

Produit	Principe actif	Date de retrait	Indication	Nouveau statut	Nouveau nom	Allégations ou indication nouveau statut	Source
ANTINERVEUX LESOURD, solution buvable en gouttes	Mélicot, Lotier cornicule	2011	Nervosité / Troubles du sommeil	CA	Antinerveux Lesourd	« Réduire la nervosité et améliorer la qualité du sommeil »	Réf 1
ARKOGELULES® PARTENELLE, gélule	Grande camomille	2012	Bien-être prémenstruel	CA	Arkogélules® Grande Camomille	« Bien-être prémenstruel »	Réf 2
ARKOGELULES® PENSÉE SAUVAGE, gélule	Pensée sauvage	2010	Beauté de la peau	CA	Arkogélules® Pensée Sauvage	« Aide à purifier la peau », « maintenir la beauté de la peau »	Réf 3
ARKOGELULES® PISSENLIT, gélule	Pissenlit	2010	Élimination de l'eau	CA	Arkogélules® Pissenlit	« Élimination de l'eau », « faciliter l'élimination de l'eau et purifier l'organisme »	Réf 4
ARKOGELULES® Queue de Cerise	Griottier	2010	Faciliter les fonctions d'élimination	CA	Arkogélules® Queue de cerise	« Élimination de l'eau », « faciliter les fonctions d'élimination de l'organisme »	Réf 5
ARKOGELULES® SAUGE D'ESPAGNE, gélule	Sauge d'Espagne	2011	Digestion	CA	Arkogélules® Sauge	« Confort digestif », « faciliter la digestion »	Réf 6
ARKOGELULES® THE VERT, gélule	Thé vert	2017	Minceur/Brûle graisse	CA	Arkogélules® BIO Thé vert	« Brûleur de graisses », « affiner la silhouette grâce à une action brûle-graisse »	Réf 7
BOLCITOL, solution buvable en flacon	Boldo, sauge officinale, fumeterre, fenouil doux	2011	Faciliter les fonctions d'élimination rénales et digestives.	CA	Bolcitol aux plantes	« Digestion et fonctions d'élimination »	Réf 8

CEMAFLAVONE, solution buvable en ampoule	Acide ascorbique, citroflavonoïdes	2017	Insuffisance veineuse, insuffisance d'irrigation de la rétine, crises d'hémorroïdes	CA	Cémaflavone, 20 ampoules buvables	Circulation veineuse	Réf 9
DELLOVA® cp pelliculé	Orthosiphon (feuille), fucus (thalle)	nov-10	Adjuvant régimes amaigrissants	CA	Dellova® phyto	« Un allié lors des régimes amincissants », « pouvoirs fondants des graisses », « favorise l'élimination »	Réf 10
DISSOLVUROL 0,25 POUR CENT, solution buvable en gouttes	Silice colloïdale 2,5 mg/mL	mai-17	Affection rhumatismale inflammatoire	CA	Dissolvurol Silicium (acide orthosilicique 1,16 mg/ml)	« Souplesse et élasticité de la peau »	Réf 11
ÉLIXIR BONJEAN, solution buvable	Mélicie, orange amère, anis, cumin, cachou	avr-11	Troubles digestifs	CA	Élixir digestif de Bonjean	« Troubles digestifs »	Réf 12
ELUSANES ail, gélule gastro-résistante	Ail, poudre d'ail	mai-11	troubles circulatoires	CA	Naturactive Ail	« Aide à maintenir une bonne circulation sanguine et un taux de cholestérol normal »	Réf 13
ELUSANES GINSENG, gélule	Ginseng	mars-11	Vitalité	CA	Naturactive Ginseng	« Aide à retrouver la vitalité physique et intellectuelle »	Réf 14
ELUSANES PENSÉE SAUVAGE, gélule	Pensée sauvage	mars-11	État séborrhéique de la peau	CA	Naturactive Pensée Sauvage	« Maintien d'une peau nette et saine »	Réf 15
ELUSANES PILOSELLE, gélule	Piloselle	mars-11	Faciliter les fonctions d'élimination urinaires et digestives.	CA	Naturactive Piloselle	« Favoriser l'élimination rénale de l'eau »	Réf 16
HEPACLEM®, comprimé pelliculé	Boldo, artichaut, curcuma, kinkeliba	mai-11	Faciliter les fonctions d'élimination rénale et digestive	CA	HEPACLEM® Phyto	« Digestion difficile - Draineur général - Dépuratif – Détoxifiant »	Réf 16
HEPAGRUME®, solution buvable en ampoule	Bétaïne, inositol, sorbitol, arginine, choline	avr-12	Constipation, dyspepsie	CA	HEPAGRUME® LERO	« Retrouver rapidement un bon fonctionnement digestif et un confort intestinal », « bien-être digestif », « ballonnements, flatulences, digestion difficile »	Réf 17

HUILE DE FOIE DE MORUE COOPER, solution buvable	Huile de foie de morue	déc-11	Alimentation insuffisante en vitamine A et vitamine D	CA	Huile de foie de morue COOPER	« Contient des vitamines A et D, contribue au bon fonctionnement des défenses naturelles, contribue à entretenir les os, les dents, la peau, les muscles, la vision ; participe au maintien du calcium, du phosphore et du fer dans l'organisme »	Réf 18
INSADOL® 35 mg, comprimé enrobé	Huile de maïs	mai-11	Parodontopathie	CA	Insadol®		Réf 19
MUCIVITAL, gélule	Ispaghul	mars-10	Constipation	CA	Arkogélules® Ispaghul Mucivital	« Favoriser un bon transit intestinal »	Réf 20
PANXEOL®, comprimé enrobé	Passiflore, eschscholzia	mai-11	État neurotonique, troubles mineurs du sommeil	CA	Panxeol®	« Stress et sommeil », « agissant sur la qualité du sommeil naturel »	Réf 21
PAPAÏNE TROUETTE PERRET, sirop	Papayer	mai-11	Troubles dyspeptiques	CA	Papaïne Trouette Perret sirop	« Traitement symptomatique des troubles digestifs tels que: ballonnements épigastriques, digestion lente, éructation, flatulence »	Réf 22
PAPAÏNE TROUETTE PERRET, solution buvable	Papayer	mai-11	Troubles dyspeptiques	CA	Papaïne Trouette Perret solution buvable	« Lenteur à la digestion, ballonnements »	Réf 23
RAPHANUS S POTIER, solution buvable en ampoule	Radis noir	mai-11	Troubles digestifs	CA	Raphanus s. Potier biologique	« Faciliter la digestion et l'élimination de la bile », « drainage, purification de l'organisme »	Réf 24
SEDALOZIA®, comprimé pelliculé	Aubépine, eschscholzia, valériane	mai-11	État neurotonique, troubles mineurs du sommeil	CA	Sédalozia®	« Stress et sommeil »	Réf 25
TISANE MEDIFLOR® N°3 DIGESTIVE, mélange de plantes pour tisane en sachet-dose	Fenouil doux, angélique, coriandre, menthe poivrée, romarin, aunée	sept-13	Digestion difficile	CA	Infusion Médiflor® n°3 Après-repas	« Après repas »	Réf 26

TISANE PROVENÇALE N°5	Anis, coriandre, thym, achillée millefeuille	mai-11	Digestion difficile	CA	Tisane provençale n°5 digestion	« Aide à la digestion »	Réf 27
TISANE PROVENÇALE No 4, mélange de plantes pour tisane en sachet dose	Tilleul, passiflore, verveine, aubépine, menthe poivrée	mai-11	Érétisme cardiaque, état neurotonique, troubles mineurs du sommeil	CA	Tisane provençale n°4 nervosité	« Procure un repos nocturne bon et sain »	Réf 28
TRIGLISTAB®, capsule molle	Triglycérides d'acides d'oméga-3	oct-13	Hypertriglycéridémie	CA	Arkogélules® oméga-3	« Maintien d'un bon fonctionnement cardiovasculaire »	Réf 29
POMMADE LELONG®, pommade	Baume du Pérou, concentrat de vitamine A	août-16	Dermite irritative	Cosmétique	Pommade Lelong®	« Apaise et protège la peau des agressions extérieures »	Réf 30
SANOXYL BIFLUOR, pâte dentifrice	Sodium fluorure, sodium monofluorophosphate (1450 ppm de fluor)	sept-10	Prévention des caries	Cosmétique	Sanogyl bi-fluor protect prévention caries	« Prévention des caries »	Réf 31
GYN HYDRALIN®, solution pour usage externe	Glycine	mai-10	Prurit génital	Cosmétique	HYDRALIN GYN® gel lavant apaisant	« Sensations de brûlure », « irritations de la zone intime »	Réf 32
DEXERYLCARE, crème	Glycérol, vaseline, paraffine liquide	mars-19	Sécheresse de la peau associée à certaines pathologies telles que la dermatite atopique ou l'ichtyose	DM	Dexeryl® crème	« Traitement d'appoint des états de sécheresse cutanée et de certaines affections de la peau telles que l'eczéma atopique, les états ichtyosiques, psoriasis, et des brûlures superficielles de faibles étendues »	Réf 33
SINAPISME RIGOLLOT, sinapisme	Moutarde noire	avr-11	Décongestionnant, révulsif	DM	Synapisme Rigollot	« Décongestionnant, révulsif »	Réf 34
AUTOPLASME VAILLANT, sinapisme en cataplasme	Moutarde noire	mai-11	Décongestionnant	DM	Autoplasme vaillant	« Décongestionnant au cours des affections respiratoires banales (rhumes, toux, bronchite) chez l'adulte »	Réf 35

Références pour les informations concernant les allégations des compléments alimentaires, produits cosmétiques et dispositifs médicaux :

1. <https://www.pharmaforce.fr/produit/antinerveux-lesourd-aux-plantes-45ml-reduit-nervosite-ameliore-qualite-sommeil-complement-alimentair>
2. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-grande-camomille>
3. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-pensee-sauvage>
4. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-pissenlit>
5. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-queue-de-cerise>
6. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-sauge>
7. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-vert-camiline>
8. https://www.ndsplus.fr/catalogue/bolcitol-aux-plantes-digestion-et-fonctions-delimitation-125-ml_2652/
9. <https://www.pharmacielafrayette.com/cemaflavone-circulation-20-ampoules-p-33792.html>
10. <http://www.nutriclem.com/clement/7-dellova.html>
11. <https://www.dissolvurol.com/dissolvurol-silicium/>
12. <https://www.illicopharma.com/digestion-transit/2189-elixir-digestif-de-bonjean-3401598308320.html>
13. <https://www.naturactive.fr/reponses-sante-naturelles/phytotherapie/extraits-de-plantes-ou-actifs-en-gelules/ail>
14. <https://www.naturactive.fr/reponses-sante-naturelles/phytotherapie/extraits-de-plantes-ou-actifs-en-gelules/ginseng>
15. <https://www.naturactive.fr/reponses-sante-naturelles/phytotherapie/extraits-de-plantes-ou-actifs-en-gelules/pensee-sauvage>
16. <https://www.naturactive.fr/reponses-sante-naturelles/phytotherapie/extraits-de-plantes-ou-actifs-en-gelules/piloselle>
17. <http://www.clement-sante.com/clement/8-hepaclem.html>
18. <https://www.lero.fr/digestion/hepagrume/>
19. <https://www.cooper.fr/huile-de-foie-de-morue>
20. <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id15120-INSADOL.html>
21. <https://www.arkopharma.com/fr-BE/arkogelulesr-mucivital-ispaghul>
22. <https://www.laboratoire-moninchanteaud.fr/nos-gammes-complement-alimentaire/stress-et-sommeil/panxeol/>
23. <http://www.db-pharma.com/produits/papaine-trouette-perret-sirop>
24. <http://www.db-pharma.com/produits/papaine-trouette-perret>
25. <http://www.db-pharma.com/produits/raphanus-s-potier-bio>
26. <http://iphym.com/nos-gammes/iphym-conseils/>
27. <https://www.laboratoire-mediflor.fr/nos-produits/infusions-mediflor/gamme-infusions-sachets/n-3-apres-repas>
28. <http://www.tisane-provencale.com/produits.asp?id=10>
29. <http://www.tisane-provencale.com/produits.asp?id=9>
30. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-omega-3>
31. <http://www.tradiphar.com/fr/produit/112/pommade-lelong>
32. <https://www.sanogyl.fr/produits/dentifrices/soin-bi-fluor-prevention-caries.html>
33. <https://www.questions-intimes.fr/les-solutions-intimes/hydralin-gyn/>
34. <https://www.dexeryl-gamme.fr/produits/dexeryl-hydratant>
35. https://serp.mc/portfolio_category/dispositifs-medicaux/
36. <https://serp.mc/portfolio-posts/autoplasme-vaillant-2/>

Annexe 2 : Liste des médicaments retirés du marché français entre le 1^{er} janvier 2010 et le 30 septembre 2019 présentant un « potentiel de changement de statut » n'ayant pas changé de statut et recherche de produit équivalent à statut réglementaire différent

Remarque : Dans un souci de lisibilité, les sources d'information (« Réf X », dernière colonne) pour les allégations du produit sous son nouveau statut ont été répertoriées en dessous du tableau, par ordre d'apparition. Il s'agit pour la plupart du site officiel du laboratoire ou de la marque, ou à défaut d'un site de vente en ligne référençant ce produit.

Produit	Substance active	Date retrait	Indication	Produit équivalent à statut différent	Nom produit équivalent à statut différent	Remarque / Allégations	Source
VERASKIN, gel	Aloès des Barbades	2011	Prurit, crevasse, écorchure, gerçure, piqûre d'insecte, érythème solaire, brûlure superficielle peu étendue, érythème fessier	PC	Gel Natif Aloe Vera Bio (AromaZone) Gel Aloe vera (Fleurance Nature)	Gel Natif Aloe Vera : « réparateur et apaisant », « atténue le feu », « calme les démangeaisons » Gel Aloe Vera Fleurance Nature : « soulager tous les petits accidents cutanés (coups de soleil, piqûres...) »	Réf. 1
POMMADE AU CALENDULA PAR DIGESTION, pommade	Calendula fleurs	2011	Cicatrisation	PC	Calendula Naturel Crème (Lehning)	« Soulager coupures, crevasses, écorchures, gerçures, érythèmes. Facilite la cicatrisation par son activité sur le renouvellement des couches supérieures de l'épiderme. »	Réf. 2
VASELINE PURE CODEX, pommade	Vaseline	2011	Pommade isolante et lubrifiante	PC	Vaseline Pure Mercurochrome®	« Action multi-usage », « propriétés émollientes »	Réf. 3
ALCOOL MODIFIE EVOLUPHARM, solution pour application cutanée	Éthanol à 70%	2017	Antisepsie	DM	Alcool modifié à 70% vol Mercurochrome®	« Hygiène des peaux saines »	Réf. 4

MACROGOL 4000 GNR 10 g, poudre pour solution buvable en sachet-dose	Macrogol 4000	2014	Constipation	DM	Dulcosoft®, poudre pour solution buvable	« Soulage la constipation en douceur », « ramollit les selles »	Réf. 5
VITATHION®, granulé effervescent en sachet-dose	Acide ascorbique, chlorhydrate de thiamine, inositolcalcium	2014	Asthénie fonctionnelle	CA	Berocca PEPS™ (contient vitamine C et vitamine B1, entre autres)	« Pour de l'énergie au quotidien »	Réf. 6
VULCASE 9 mg, comprimés enrobés	Aloès du cap	2011	Constipation	CA	Aloès du Cap - Intestin (MGD Nature) Aloe Ferox (SFB)	« Soutenir la digestion et favoriser le transit intestinal », « Favorise la digestion. Il maintient les fonctions intestinales et contribue au transit. »	Réf. 7
SYMPAVAGOL, solution buvable en flacon	Aubépine, passiflore	2010	Érétisme cardiaque, état neurotonique, troubles mineurs du sommeil	CA	Passiflore Aubépine Bio - Superdiet (comprimés)	« L'Aubépine contribue à la détente et à la relaxation pour un bon sommeil »	Réf. 8
PASSINEVRYL®, comprimé enrobé	Aubépine, passiflore, valériane	2010	État neurotonique, troubles mineurs du sommeil	CA	Valériane - Aubépine - Passiflore Bio (Fleurance Nature)	« Pour un sommeil paisible et réparateur »	Réf. 9
NEUROFLORINE, gélules	Aubépine, valériane, passiflore	2011	Érétisme cardiaque, état neurotonique, troubles mineurs du sommeil	CA	Valériane - Aubépine - Passiflore Bio (Fleurance Nature)	« Pour un sommeil paisible et réparateur »	Réf. 9
PERUBORE®, comprimé pour inhalation par fumigation	Baume du Pérou, thym rouge HE, thymol, lavande HE, romarin HE	2011	Décongestionnant	CA	Activox® comprimés pour inhalation (Arkopharma)	« Libérer les voies respiratoires supérieures »	Réf. 10
TISANE GARFIELD, plantes pour tisane en sachet-dose	Boldo, séné	2011	Constipation	CA	Suvéal® Santé TRANSIT (boldo, séné)	« Le Séné contribue au maintien d'un transit intestinal régulier en cas de	Réf. 11

						constipation occasionnelle »	
BOLDOFLORINE N° 1, poudre pour solution buvable en sachet-dose	Boldo, séné, romarin	2016	constipation	CA	Tisane Boldo & Fleurs Bio (Herboristerie du Valmont) qui contient bourdaine écorce, séné, boldo, romarin et autres plantes.	« Tisane laxative »	Réf. 12
BOURDAINE BOIRON, gélule	Bourdaine (écorce)	2016	Constipation	CA	Bourdaine Écorce (de Santaflor)	« La bourdaine est laxative, elle n'irrite pas l'intestin »	Réf. 13
OSTRAM® 0,6 g, poudre pour suspension buvable en sachet	Calcium	2014	Carence calcique, ostéoporose	CA	Calcium KAPSELN (250 mg, produit allemand, facilement trouvable en ligne)	« Rôle essentiel dans la formation des substances inorganiques des os et des dents », « participe à l'activité musculaire normale et à la coagulation sanguine »	Réf. 14
OSTRAM® 1,2 g, poudre pour suspension buvable en sachet	Calcium	2014	Carence calcique, ostéoporose	CA	Calcium KAPSELEN		
OSTEOCAL 500 mg, comprimé à sucer	Calcium	2011	Carence calcique, ostéoporose	CA	Calcium KAPSELEN		
CALCIUM SANDOZ 1000 mg, comprimé effervescent	Calcium élément 1g	2011	Carence calcique, ostéoporose	CA	Calcium KAPSELEN		
CALCIUM VITAMINE D3 RANBAXY 500 mg/400 U.I., comprimé à croquer ou à sucer	Calcium élément 500 mg, cholécalciférol 400 UI	2015	carence calcique et en vitamine D chez la personne âgée, ostéoporose	CA	Calcium - Vitamine D FLEURANCE NATURE (800mg / 5 µg)	« Contribue à la solidité des os, recommandé aux femmes ménopausées et aux seniors et aux adolescents en croissance »	Réf. 15

CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM 500 mg/400 UI, comprimé à sucrer ou à croquer	Calcium élément 500 mg, cholécalfié rol 400 UI	2014	carence calcique et en vitamine D chez la personne âgée, ostéoporose	CA	Calcium - Vitamine D FLEURANCE NATURE		
CALCIUM VITAMINE D3 SANDOZ 500 mg/400 UI, comprimé à sucrer ou à croquer	Calcium élément 500 mg, cholécalfié rol 400 UI	2013	carence calcique et en vitamine D chez la personne âgée, ostéoporose	CA	Calcium - Vitamine D FLEURANCE NATURE		
OSTEOCAL D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucrer	Calcium, cholécalfié rol	2011	Carence vitamino- calcique, ostéoporose	CA	Calcium - Vitamine D FLEURANCE NATURE		
OSTRAM® VITAMINE D3 1200 mg/800 U.I., poudre pour suspension buvable en sachet-dose	Calcium, cholécalfié rol	2014	Carence vitamino- calcique, ostéoporose	CA	Calcium - Vitamine D FLEURANCE NATURE		
CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI, comprimé à sucrer	Carbonate de calcium, cholécalfié rol	2010	Carence vitamino- calcique, ostéoporose	CA	Calcium - Vitamine D FLEURANCE NATURE		
CASSIS BOIRON, gélule	Cassis	2015	Articulations douloureuses , fonctions d'élimination urinaire et digestive	CA	Arkogélules CASSIS	« Maintenir des articulations mobiles et souples »	Réf. 16
COLOCARB 300 mg, comprimé	Charbon activé	2012	Troubles digestifs fonctionnels, météorisme, diarrhée	CA	Charbon Actif Floressance	« Confort intestinal »	Réf. 17
MAGNOGENE® 55 mg, gélule	Chlorure de magnésium 200 mg	2013	Carence magnésienne	CA	Magnésium marin FENIOUX (300 mg)	« Normalise les fonctions psychologiques »	Réf. 18
VENIRENE 300 mg, comprimé pelliculé	Diosmine	2011	Insuffisance veineuse, fragilité capillaire, crise hémorroïdair e	CA	Diosmin Plus (Super Smart)	CA importé, achetable en ligne. « Contre l'insuffisance veineuse et les problèmes de circulation »	Réf. 19
DIOSMINE SANDOZ CONSEIL 300 mg, comprimé pelliculé	Diosmine 300 mg	2015	Insuffisance veineuse, crise hémorroïdair e	CA	Diosmin Plus		

DIOSMINE MYLAN 300 mg, comprimé pelliculé	Diosmine 300 mg	2017	Insuffisance veineuse, fragilité capillaire, crise hémorroïdaire	CA	Diosmin Plus		
DIOSMINE MYLAN 600 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose	Diosmine 600 mg	2014	Insuffisance veineuse, fragilité capillaire, crise hémorroïdaire	CA	Diosmin Plus		
DIOSMINE RATIOPHARM CONSEIL 600 mg, comprimé pelliculé	Diosmine 600 mg	2017	Insuffisance veineuse, fragilité capillaire, crise hémorroïdaire	CA	Diosmin Plus		
NARBALEK, comprimé enrobé	Fer, magnésium, riboflavine, chlorhydrate de pyridoxine, nicotinamide, pantothénate de calcium, acide ascorbique	2012	Asthénie fonctionnelle	CA	Berocca® PEPS (contient toutes ces vitamines et le magnésium, mais pas le fer; le fer est également trouvable en CA)	« Pour de l'énergie au quotidien »	Réf. 20
ARKOGELULES® BOLDO, gélule	Feuille de boldo	2014	Faciliter l'élimination digestive et urinaire, cholérétique	CA	Boldo Naturactive	« Pour une fonction hépatique saine et un confort digestif »	Réf.21
FRÊNE BOIRON, gélule	Frêne	2011	Régime amaigrissant, faciliter les fonctions d'élimination urinaires et digestives	CA	Frêne Nat&Form	« Élimination », « confort articulaire », « mobilité »	Réf. 22
VITALOGINK® 40 mg/ml, solution buvable	Ginkgo	2015	Déclin cognitif lié à l'âge	CA	Ginkgo Biloba LEHNING (gouttes buvables) - Arkofluides Mémoire Concentration Bio (Arkopharma)	« Mémoire et concentration »	Réf. 23

TRAMISAL, solution buvable	Ginkgo	2015	Déclin cognitif lié à l'âge	CA	Ginkgo Biloba LEHNING - Arkofluides® Mémoire Concentration Bio		
GINSENG BOIRON, gélule	Ginseng	2011	asthénie fonctionnelle	CA	Arkogélules® GINSENG	« Stimuler les capacités physiques »	Réf. 24
ELUSANES STARPHYT, gélule	Ginseng, kola	2011	Asthénie fonctionnelle	CA	NUTRATonus® (Kola, Ginseng, Vitamine C)	« Améliore la sensation d'énergie et de vitalité et contribue à réduire la fatigue »	Réf. 25
KOLA BOIRON, gélule	Graine de Kola (200 mg)	2011	Asthénie fonctionnelle	CA	Kola PHYTAFLOR (Kola 280 mg)	« Contribue à la résistance contre la fatigue physique et mentale », « aide à soutenir des programmes de perte de poids en aidant à brûler les graisses »	Réf. 26
HARPAGOPHYTU M BOIRON, gélule	Harpagophy tum	2011	Douleurs articulaires	CA	Harpagophytum Dieti Natura (414,9 mg)	« Souplesse des articulations, mobilité des articulations, propriétés apaisantes »	Réf. 27
MADECASSOL® 10 mg, comprimé	Hydrocotyle	2016	Insuffisance veineuse	CA	Centella Asiatica FLORANJOU	« Contribue au bon fonctionnement des fonctions cardio-vasculaires. Favorise le confort digestif. »	Réf. 28

MAGNESIUM MICROSOL 1 mg/1 ml, solution buvable en récipient unidose	Magnésium 1 mg	2012	Dystonie neurovégéta tive, spasmophilie	CA	Arkocéan (Arkopharma), magnésium et vitamine B6 en ampoules Thalamag, magnésium marin, gélules	Beaucoup de CA en contiennent, le plus souvent associés à la vitamine B6, allégation « nervosité », « fatigue », « équilibre intérieur », « fatigue musculaire »	Réf. 29
MAGNÉSIUM/VI TAMINE B6 QUALIMED 48 mg/5 mg, comprimé pelliculé	Magnésium 48 mg, vitamine B6 5mg	2012	Carence magnésienne	CA	ARKOVITAL® MAGNESIUM B6 (magnésium 150 mg et vitamine B6 1 mg)	« Contribue à réduire la fatigue »	Réf. 30
MARRON D'INDE BOIRON, gélule	Marron d'inde	2011	Insuffisance veineuse, hémorroïdes	CA	Marron d'inde Plus Bio (Fleurance Nature)	« Pour une bonne circulation et des jambes légères »	Réf. 31
TISANE MEDIFLOR® N°12 JAMBES LOURDES, mélange de plantes pour tisane en sachet- dose	Métilot, hamamélis de Virginie, vigne rouge	2010	insuffisance veineuse, hémorroïdes	CA	Veino 3 - Circulation (Laboratoire Dioter)	« Pour la circulation et les jambes lourdes »	Réf. 32
EUPHYPERTUIS™ 500 mg, comprimé pelliculé	Millepertuis	2013	Symptôme dépressif	CA	Arkogélules® Millepertuis	« Symptômes dépressifs légers »	Réf. 33
ORTHOSIPHON BOIRON, gélule	Orthosiphon	2010	Faciliter les fonctions d'élimination rénale et digestive	CA	Orthosiphon Dieti Natura	« Perte de poids, draineur, minceur »	Réf. 34
UROSIPHON, solution buvable en flacon	Orthosiphon	2011	Favoriser l'élimination rénale de l'eau, régime amaigrissant	CA	Minceur Draineur - Orthosiphon (Nатурland)	« Favorise le drainage de l'organisme et contribue à la perte de poids »	Réf. 35
OXOGLURATE D'ORNITHINE MYLAN 10 g, poudre pour solution buvable et solution gastro-entérale en sachet-dose	Oxoglutarane d'ornithine	2018	Dénutrition de la personne âgée	CA	L-ornithine HANOJU (ornithine chlorhydrate)	« Pour les hommes, les personnes dénutries, les sportifs, les personnes sensibles à l'arginine »	Réf. 36

PASSIFLORE BOIRON, gélule	Passiflore	2011	Nervosité/Troubles du sommeil	CA	Passiflore Dieti Natura	« Anti-stress », « repos favorisé », « sommeil réparateur »	Réf. 37
SYMPAVAGOL, comprimé enrobé	Passiflore, aubépine	2012	Érétisme cardiaque, état neurotonique, troubles mineurs du sommeil	CA	Passiflore Aubépine Bio - Superdiet (comprimés)	« Contribue à la détente et à la relaxation »	Réf. 38
PETIT HOUX BOIRON, gélule	Petit houx	2011	insuffisance veineuse, hémorroïdes	CA	Arkogélules® Fragon	« Sensation de jambes lourdes »	Réf. 39
PRÊLE DES CHAMPS BOIRON, gélule	Prêle	2010	Faciliter les fonctions d'élimination rénale et digestive	CA	Arkogélules® Prêle	« Reminéralisation osseuse »	Réf. 40
SILIPRELE, capsule	Prêle	2011	Faciliter les fonctions d'élimination rénale et digestive	CA	Arkogélules® Prêle		
REINE DES PRES BOIRON, gélule	Reine-des-prés	2011	Faciliter les fonctions d'élimination rénale et digestive	CA	Reine des prés Dieti Natura - Reine des Prés Bio D.Plantes	« Anti-rétention d'eau », « Confort musculaire et articulaire »	Réf. 41
ARTHROFLORINE , mélange de plantes pour tisane en sachet- dose	Saule, ortie dioïque, frêne, reine-des-prés, cassis	2011	Douleurs articulaires	CA	Tisane Souplesse Bio (Herboristerie du Valmont) : contient toutes ces plantes + prêle, bouleau et sureau	« Souplesse »	Réf. 42
SENOKOT®, comprimé pelliculé	Séné	2011	Constipation	CA	Arkogélules® SENE	« Transit intestinal »	Réf. 43
TISANE DES FAMILLES, plantes pour tisane en sachet dose	Séné	2010	Laxatif stimulant	CA	Arkogélules® SENE		
TAMARINE®, gélule	Séné, tamarin	2010	Constipation	CA	Transit Séné Tamarin (Vitarmony)	« Aide à favoriser un transit régulier »	Réf. 44

THE VERT BOIRON, gélule	Thé vert	2011	Régime amaigrissant, asthénie fonctionnelle	CA	Naturactive Thé vert	« Élimination rénale de l'eau et brûler les graisses »	Réf. 45
VALÉRIANE BOIRON, gélule	Valériane	2011	Nervosité, troubles mineurs du sommeil	CA	Valériane FENIOUX	« Équilibre nerveux »	Réf. 46
VIGNE ROUGE BOIRON, gélule	Vigne rouge	2011	Insuffisance veineuse, hémorroïdes	CA	Arkogélules® Vigne rouge	« Jambes légères »	Réf. 47
VITAMINE B12 BAYER 1 mg, comprimé pelliculé	Vitamine B12	2011	Anémie par carence en vitamine B12 chez les végétaliens stricts	CA	Vitamine B12++ (500 µg)		
VITAMINE E MYLAN 500 mg, capsule	Vitamine E	2015	Carence en vitamine E	CA	VITAMINE E Nature's Plus		
TISANE HÉPATIQUE DE HOERDT, mélange de plantes pour tisane en sachet- dose	Absinthe, achillée millefeuille, aigremoine, boldo, centaurée petite, chiendent, ményanthe, sauge	2011	Cholérétique			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées dans des compléments alimentaires, allégation « détox » (gélule/sirop/com primé/tisane, etc.)	
VASCOCITROL, solution buvable en ampoule	Acide ascorbique, citroflavono ïdes, magnésium	2013	Insuffisance veineuse			Toutes ces substances peuvent être retrouvées seules ou en association dans des CA.	
BOROSTYROL®, solution pour application locale	Acide borique, benjoin du Laos, lévomentho l, thymol, salol	2012	piqûres d'insectes, inflammation s buccales				
BAUME PICOT, solution pour application locale	Acide salicylique, teinture de thuya	2011	Traitement local d'appoint des cors, durillons, œils-de- perdrix et verrues.				
VITACIC, collyre en solution	Adénosine, thymidine, cytidine, uridine, disodium de guanylate-5	2011	Troubles de la cicatrisation cornéenne				

TISANE PHLEBOSEDOL, plantes pour tisane en sachet- dose	Alchémille vulgaire, hamamélis, marron d'inde, viburnum, vigne rouge	2011	Insuffisance veineuse, hémorroïdes			Toutes ces substances peuvent être retrouvées seules ou en association dans des CA, allégation « jambes légères », « circulation veineuse ».	
PSEUDOPHAGE, granulé pour solution buvable en sachet-dose	Alginate de sodium, Agar-agar	2012	Obésité			L'alginate de sodium est retrouvé dans divers compléments alimentaires comme texturant, et l'agar-agar dans des CA à allégation « minceur », « satiété », « modérateur d'appétit ».	
ALGINATE DE SODIUM / BICARBONATE DE SODIUM TEVA 250 mg/133,5 mg pour 5 ml, suspension buvable en flacon	Alginate de sodium, bicarbonate de sodium	2015	RGO, œsophagite par reflux gastro- œsophagien				
TONILAX, comprimé enrobé	Aloès du cap, bourdaine écorce	2013	Constipation			La bourdaine et le suc d'Aloès peuvent être retrouvés séparément en tant que CA.	
AMYLODIASTASE , comprimé à croquer	Amylase végétale	2016	Troubles dyspeptiques			L'amylase peut être retrouvée en association dans divers CA (ex : Amylodiastase Digest® du même laboratoire)	
BORIBEL N°7 BILIAIRE, mélange de plantes pour tisane en sachet- dose	Angélique, fumeterre, boldo (feuille), romarin	2016	Cholérétique				

MUCINUM A L'EXTRAIT DE CASCARA, comprimé enrobé	Anis vert, boldo, séné, cascara	2016	Constipation			Plantes existant en mélanges dans des CA : Suvéal Santé TRANSIT (boldo, séné, anis vert) LIXIFORT (séné, cascara).	
CANOL®, comprimé enrobé	Aphloïa, pyrole ombellée, artichaut	2018	Faciliter les fonctions d'élimination rénale et digestive			L'Aphloïa ne fait pas partie des plantes autorisées dans les CA.	
ARTICHAUT BOIRON, gélule	Artichaut	2011	Cholérétique/ Fonctions d'élimination rénale et digestive				
CANOL cp	Artichaut, aphloïa, pyrole ombellée	2018	Faciliter les fonctions d'élimination rénales et digestives.			En août ils ont sorti CANOL SLIM en CA, mais c'est à base d'artichaut, thé vert et orthosiphon. Aphloïa non autorisée dans les CA.	
LENICALM®, comprimé pelliculé	Aubépine, tilleul, aspérule odorante	2011	État neurotonique, troubles mineurs du sommeil			Toutes ces plantes peuvent se trouver seules ou en association dans des CA.	
BALSO FUMINE® MENTHOLÉE 1 POUR CENT, solution pour inhalation par fumigation	Baume du Pérou, eucalyptus (teinture), thym HE, lévomenthol, lavande HE, benjoin (teinture)	2015	Décongestionnant				
DOLIRHUME® AUX HUILES ESSENTIELLES, solution pour inhalation par fumigation	Baume du Pérou, eucalyptus (teinture), thym HE, lévomenthol, lavande, benjoin (teinture)	2015	État congestif des voies aériennes supérieures				
OXYPEROL, pâte pour application locale	Baume du Pérou, oxyde de zinc	2010	Dermite irritative				

EUVANOL INHALATION	Benjoin du Laos, niaouli (essence), HE d'eucalyptus, lévomenthol	2014	Décongestionnant des voies aériennes supérieures				
CITRARGININE, solution buvable en ampoule	Bétaïne, citrate d'arginine, chlorhydrate de bétaïne	2012	Troubles fonctionnels d'origine hépatique			Toutes ces substances peuvent être retrouvées séparément ou en association dans des CA.	
ORNITAINE, solution buvable en ampoule	Bétaïne, sorbitol, acide citrique monohydraté, magnésium, ornithine	2011	Troubles dyspeptiques			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées séparément ou en association dans des CA.	
LYO BIFIDUS, poudre orale en sachet-dose	Bifidobacterium bifidum	2017	Diarrhée			Beaucoup de CA en contiennent, mais associent généralement plusieurs souches. Exemple : ERGYPHILUS Confort (Nutergia).	
PETITES PILULES CARTERS®, comprimé enrobé	Boldine, aloès du Cap	2011	Constipation				
MAALOX® DIGESTION DIFFICILE, comprimé effervescent	Boldine, sulfate de sodium anhydre, phosphate monosodique anhydre	2013	troubles dyspeptiques				
DRAINACTIL, solution buvable	Boldo (feuille), bouleau (feuille), cassis (feuille)	2011	Faciliter les fonctions d'élimination rénales et digestives.			Toutes ces plantes peuvent se trouver seules ou en association dans des CA, allégations « détox », « purifier de l'intérieur ».	
GASTROTISANE, mélange de plantes pour tisane en sachet-dose	Boldo, fenouil doux, menthe poivrée, aspérule	2011	cholérétique				

	odorante, pissenlit						
SANTANE F10, mélange de plantes pour tisane en sachet- dose	Boldo, menthe poivrée, romarin, saugé, carvi	2011	Cholérétique				
AZEMA, mélange de plantes pour tisane en sachet dose	Boldo, menthe, mélisse, kinkeliba, coriandre, frêne, tilleul, fumeterre	2016	Digestion			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées dans des CA, allégation « digestion » ou « confort digestif ».	
HEPATOFLORIN, mélange de plantes pour tisane en sachet dose	Boldo, pissenlit (racine), pissenlit (feuille), menthe poivrée, romarin (sommité fleurie), artichaut, fenouil doux	2011	Troubles digestifs			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées séparément ou en association dans des CA, allégations « détox » ou « digestion ».	
TISANE MEDIFLOR® N°5 HÉPATIQUE, plantes pour tisane en sachet- dose	Boldo, romarin, kinkeliba, mauve	2014	Cholérétique				
UROTISAN, mélange de plantes pour tisane en sachet- dose	Bouleau, cassis feuille, frêne élevé, genièvre, maïs, prêle, chiendent officinal	2011	Favoriser l'élimination rénale de l'eau			Toutes ces plantes peuvent se trouver seules ou en association dans des CA, allégations « détox », « purifier de l'intérieur ».	
UROPHYTUM, gélule	Buchu, busserole	2011	Troubles urinaires bénins, favoriser l'élimination rénale de l'eau				
UROMIL, comprimé enrobé	Busserole, thé vert	2011	Troubles urinaires bénins				
GALIRENE, solution buvable	Calcium (bromure) 150 mg, calcium	2011	troubles légers du sommeil,				

	(lactate) 400 mg		irritabilité, nervosité,				
DOPS, poudre orale	Calcium carbonate, calcium phosphonate, dioxyde de titane, bicarbonate de sodium, hydroxyde de magnésium	2011	Douleur oeso-gastro-duodénale			Laboratoire radié en 2016.	
CIVIGEL® 0,2 %, gel ophtalmique	Carbomère 980	2016	Syndrome de l'œil sec				
SPEVIN, gélule	Cascaria, quassia	2011	Laxatif stimulant				
SANTANE A4, mélange de plantes pour tisane en sachet-dose	Cassis (feuille), reine-des-prés, saule	2010	manifestations articulaires douloureuses			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées séparément ou en association dans des CA, par exemple Articulations Dietaroma (reine des prés, saule, prêle, cassis).	
TISANE MEDIFLOR® N°2 DOULEURS ARTICULAIRES, mélange de plantes pour tisane en sachet-dose	Cassis feuille, reine-des-prés, frêne élevé, bouleau	2010	Manifestation articulaire douloureuse			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées séparément ou en association dans des CA.	
TISANE MEDIFLOR® N°4 DIURÉTIQUE, plantes pour tisane en sachet-dose	Chiendent, reine des prés, frêne élevé, busserole	2010	Favoriser l'élimination rénale de l'eau.			Toutes ces plantes peuvent se trouver seules ou en association dans des CA.	
SURELEN ADULTES, solution buvable	Chlorhydrate de pyridoxine, phosphate d'adénosine, potassium, nicotinamide, acide ascorbique	2012	Asthénie fonctionnelle				
CITROCHOLINE, poudre orale en sachet-dose	Choline, magnésium, citrate de sodium	2011	Troubles dyspeptiques			La choline et le magnésium sont trouvables seuls ou en association dans des CA.	

OPHTASILOXANE , collyre	Diméticone	2018	Symléphar on, brûlure oculopalpébr ale thermique, caustique ou phototrauma tique				
CETOGLUTARAN ADULTE, poudre orale effervescente en sachet bi compartiment	Di- oxoglutarat e de calcium	2012	Asthénie fonctionnelle				
HIRUCREME, crème	Extrait de sangstue	2013	jambes lourdes, hémorroïdes				
BORIBEL N°9 MINCEUR, gélule	Frêne (feuille), fucus (extrait sec)	2017	Adjuvant régimes amaigrissants			Trouvable en tant que CA séparément : Naturactive FUCUS (fucus) FRENE Nat&Form (frêne).	
ARTHRITISANE, mélange de plantes pour tisane en sachet- dose	Frêne élevé, cassis, saule, ulmaire	2011	Douleurs articulaires			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées seules ou en association en tant que CA, allégation « confort articulaire », ou « articulations ».	
TISANE PROVENÇALE N°6 DOULEURS ARTICULAIRES, mélange de plantes pour tisane en sachet- dose	Frêne élevé, cassis, ulmaire	2010	Douleurs articulaires			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées seules ou en association en tant que CA, allégation « confort articulaire », ou « prévention des douleurs articulaires ».	
OBEFLORINE, plantes pour tisane en sachet- dose	Frêne élevé, chicorée sauvage, chiendent officinal, prêle, fucus	2011	Régime amaigrissant			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées séparément ou en association dans des CA.	
TISANE PROVENÇALE N° 2, mélange de plantes pour tisane en sachets-dose	Frêne élevé, prêle, ulmaire, callune vulgaire, varech	2011	Favoriser l'élimination rénale de l'eau, régime amaigrissant			Toutes ces plantes peuvent se trouver seules ou en association dans des CA.	

TISANE DE SANTÉ, mélange de plantes pour tisane en sachet-dose	Frêne, menthe poivrée, chiendent, reine des prés, fumeterre, solidage	2011	Favoriser les fonctions d'élimination rénale et digestive			Toutes ces plantes peuvent se trouver seules ou en association dans des CA.	
MENTHOL EUCALYPTOL THYMOL GAÏACOL TERPINOL GSK SANTÉ GRAND PUBLIC SANS SUCRE, pastille édulcorée au xylitol et au sorbitol	Gaïacol, menthol, thymol, eucalyptol, terpinol	2011	Irritation de la gorge				
GEL PHAN 705 mg, gélule	Gélatine	2010	Ongles fragiles, cheveux fragiles				
GLYCÉROL/VASELINE/PARAFFINE BGR 15%/8%/2% crème	Glycérol, Vaseline, Paraffine liquide	> 2012	Sécheresse cutanée, dermatite atopique, état ichtyosique, psoriasis, brûlure superficielle de faible étendue			Appartient au groupe générique DEXERYL®.	
DÉPURATIF PARNEL, sirop	Grande bardane, pensée sauvage, saponaire, fumeterre	2011	Faciliter fonctions d'élimination urinaire et digestive			Laboratoire fermé en 2011.	
EPIDERMINE, crème	Grande consoude (racine)	2011	Prurit, crevasse, écorchure, gerçure, piqûre d'insecte				
APILAXE, solution buvable	Guimauve feuille, sorbitol	2011	Laxatif osmotique				
COLITISANE, mélange de plantes pour tisane en sachet-dose	Guimauve, achillée millefeuille, bec de grue, pensée sauvage	2012	Troubles fonctionnels digestifs			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées séparément ou en association dans des CA.	

VEINOSTASE®, solution buvable, ampoules	Hamamélis, marron d'Inde, acide ascorbique, cyprès	2015	Insuffisance veineuse, fragilité capillaire, crise hémorroïdaire			Toutes ces substances peuvent être retrouvées seules ou en association dans des CA, allégation « jambes légères », « circulation veineuse ».	
CANTEINE, solution buvable	Hamamélis, passiflore, saule blanc	2011	Éréthisme cardiaque, insuffisance veino- lymphatique			Toutes ces plantes peuvent se trouver seules ou en association dans des CA.	
SANTANE V3, mélange de plantes pour tisane en sachet- dose	Hamamélis, armoise, mélilot, ronce, oranger vrai	2010	insuffisance veineuse, hémorroïdes				
HUILE ESSENTIELLE DE MENTHE SERVIER 0,25 %, solution pour pulvérisation nasale ou buccale	HE de menthe poivrée	> 2012					
MENTHOL EUCALYPTUS MENTHE POIVRÉE GLAXOSMITHKLI NE SANTÉ GRAND PUBLIC, pastille	HE eucalyptus, HE menthe poivrée, menthol	2011	Irritation de la gorge, rhume			Diverses pastilles à base de plantes contenant également du menthol et de l'HE d'eucalyptus sont des CA (ex : Activox® pastilles, arôme menthe eucalyptus).	
BIO SÉLÉNIUM, capsule	Huile de germe de blé, alpha- tocophérol, sélénio levure	2010	Modificateur de terrain (affections musculaires et cutanées)			Toutes ces substances peuvent être retrouvées seules ou en association dans des CA (ex : Sélénium sur levure de D.plantes).	
INSADOL 2,5 POUR CENT, solution buvable	Huile de maïs	2011	Parodontopatie			L'huile de maïs se trouve dans les produits de consommation (en grande surface, comme l'huile d'olive).	

HUILE DE RICIN COOPER, solution buvable	Huile de ricin	2012	Laxatif stimulant					L'huile de ricin Cooper est aujourd'hui un produit cosmétique, mais qui a des allégations complètement différentes (« soin des ongles et des cheveux »), car destiné à une application topique. Cependant beaucoup de forums conseillent encore l'utilisation de l'huile de ricin comme laxatif stimulant.
LACRISERT®, insert ophtalmique	Hydroxypropylcellulose	2011	Syndrome de l'œil sec					
LACTULOSE EG 10 g, solution buvable en sachet-dose	Lactulose	2013	Laxatif osmotique					
LACTULOSE NOR 10 g, solution buvable en sachet-dose	Lactulose	2011	Laxatif osmotique					
LACTULOSE TEVA 10 g/15 ml, solution buvable en sachet	Lactulose	2013	Laxatif osmotique					
LACTULOSE EG 66 %, solution buvable en flacon	Lactulose	2010	Laxatif osmotique					
BLACKOIDS DU DOCTEUR MEUR, pastille à sucer	Lévomenthol, réglisse	2016	Irritation de la gorge					Blackoids nouvelle formule (CA) par la SERP, contient 1,4 mg de réglisse, et ne contient plus de lévomenthol, mais uniquement un arôme de menthol.
ACTIVOX® EXPECTORANT LIERRE SANS SUCRE, pastille édulcorée	Lierre grimpant	2015	Toux, affections bronchiques aiguës bénignes					

l'isomalt et à l'acésulfame de potassium							
ACTIVOX® EXPECTORANT LIERRE, sirop	Lierre grim pant	2014	Toux, affections bronchiques aigües bénignes				
SURFORTAN, solution buvable en ampoule	Lysine dihydrogén ophosphate , lysine aspartate, lysine glutamate, lysine succinate, potassium phosphate, pyridoxine chlorhydrat e	2016	Asthénie fonctionnelle			Trouvables en CA séparément : L-LYSINE Nature's plus (lysine) VITAMINE B6 Vitall+ (pyridoxine).	
MACROGOL 3350 MYLAN 13,125 g, poudre pour solution buvable en sachet	Macrogol 3350, chlorure de sodium, bicarbonate de sodium, chlorure de potassium	2015	Constipation chronique				
BIOTONE®, solution buvable en ampoule	Manganèse, acide phosphorique, teinture de kola	2014	Fatigue passagère				
BORIBEL N°6 DIGESTIVE, mélange de plantes pour tisane en sachet-dose	Matricaire (fleur), pensée sauvage (fleur), guimauve (feuille), mélisse (feuille), angélique	2010	Digestion difficile, ballonnements			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées dans des compléments alimentaires, allégation « digestion », « confort digestif », « ballonnements »	
TISANE MEDIFLOR® N°8 PECTORALE D'ALSACE, mélange de plantes pour tisane en sachet-dose	Mauve, coquelicot, tussilage, thym	2010	Toux			Tussilage non autorisée dans les CA (sauf dans les CA pour les animaux).	

PECTOFORINE, mélange de plantes pour tisane en sachet- dose	Mauve, erysimum feuille, erysimum sommité fleurie, grindélia, guimauve feuille, thym, bouillon blanc fleur, pin sylvestre	2011	Affection bronchique aigüe bénigne, toux			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées dans des CA.	
SANTANE D5, mélange de plantes pour tisane en sachet- dose	Mélicse, menthe poivrée, marjolaine, fenouil doux, sauge	2011	Troubles digestifs			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées séparément ou en association dans des CA.	
CALMOTISAN, mélange de plantes pour tisane en sachet- dose	Mélicse, valériane, passiflore, aspérule odorante, oranger amer, coquelicot	2011	États neurotonique s / Troubles du sommeil			Toutes ces plantes peuvent se trouver seules ou en association dans des CA.	
TOPAAL, comprimé	Oxyde d'aluminium, carbonate de magnésium, alginate, silice colloïdale	2015	Reflux gastro- œsophagien				
PARLAX, solution buvable	Paraffine liquide	2012	Constipation				
TRANSITOL®, gelée orale en pot	Paraffine liquide, vaseline	2016	Constipation				
EAU OXYGÉNÉE 10 VOLUMES EVOLUPHARM, solution pour application cutanée	Peroxyde d'hydrogène 3%/100 ml	2017	Antisepsie			L'eau oxygénée 10 volumes a en général le statut de médicament, et au-delà (20, 30 volumes) le statut de cosmétique.	
DIATISAN, mélange de plantes pour tisane sachet- dose	Petite centaurée, genièvre, houblon, écorce d'orange amère, racine de gentiane, feuilles de	2010	Stimulation de l'appétit			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées séparément ou en association dans des CA.	

	menthe poivrée						
PILOSURYL, solution buvable	Piloselle, herbe au chagrin	2016	Favoriser l'élimination rénale de l'eau			Herbe au chagrin (phyllanthus niruri) n'est pas la liste des plantes autorisées dans la composition des CA.	
BETASEPTIC® SCRUB 4 POUR CENT, solution pour application cutanée (moussante)	Povidone iodée	2010	Antisepsie				
PRUNIER D'AFRIQUE MYLAN GÉNÉRIQUES 50 mg, capsule molle	Prunier d'Afrique (écorce)	2011	Hypertrophie bénigne de la prostate			Retrouvé en association dans divers CA à allégation « confort urinaire et bon fonctionnement de la prostate ». Ex : PROSTARegul (Nutravance)	
HEPATO-SOLUTINES, solution buvable en flacon	Romarin (feuille), romarin (fleur), thym (feuille), thym (fleur), citrate trisodique anhydre, lavande (fleur)	2011	Troubles digestifs			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées séparément ou en association dans des CA.	
ROMARINEX®, solution buvable	Romarin, kinkeliba	2010	cholérétique			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées séparément ou en association dans des CA.	
BAUME BENGUE, pommade	Salicylate de méthyle, menthol racémique	2010	Douleurs musculaires, tendons, ligaments				

TISANE SAINT URBAIN, plantes pour tisane en sachet-dose	Séné feuille, guimauve feuille, mauve feuille	2011	Constipation				Toutes ces plantes peuvent être retrouvées dans des compléments alimentaires, allégation « transit » ou « facilite la digestion ».
TOPALKAN, comprimé à croquer	Silice colloïdale hydratée, carbonate de magnésium, oxyde d'aluminium hydraté, acide alginique	2010	Reflux gastro-œsophagien				
PAPS®, poudre pour application locale	Soufre fleur, undécyléna te de zinc, bismuth, lévomenthol, camphre, acide salicylique, oxyde de zinc, acide borique, essence de lavandin	2011	Prurit				Poudre PAPS toujours commercialisée, sous le statut de cosmétique, mais avec une formule différente.
OZOTHINE® ENFANTS 30 mg, suppositoire	Térébenthine HE	2014	Affection bronchique aiguë bénigne				
NICOPRIVE, comprimé enrobé	Thiamine, acide ascorbique, aubépine, nicotinamide, pyridoxine	2018	Désaccoutumance au tabac				
TUSSIDORON, sirop	Thym, drosera	2012	Toux				Ces deux plantes peuvent être retrouvées dans des CA. Exemple : Sirop Propolis Drosera (Pharmacie du Layon), qui contient aussi de l'HE de thym.

BORIBEL N°8 SÉDATIVE, mélange de plantes pour tisane en sachet- dose	Tilleul, aspérule odorante, passiflore, valériane (racine), oranger amer (feuille)	2011	Troubles mineurs du sommeil			Toutes ces plantes peuvent être retrouvées séparément ou en association dans des CA, allégations « sommeil », « nervosité ».
MEDIFLOR® N°14 CALMANTE - TROUBLE DU SOMMEIL, mélange de plantes pour tisane en sachet- dose	Tilleul, mélisse, passiflore, aubépine, oranger amer, valériane	2015	Nervosité/Tr oubles du sommeil			Tisane « Sommeil » existe aujourd'hui en CA, mais ne contient ni valériane ni passiflore (uniquement tilleul, mélisse, oranger amer et aubépine).
OPO VEINOGENE, solution buvable	Vigne rouge, marron d'Inde, esculoside	2011	Insuffisance veineuse, hémorroïdes			L'esculoside est contenu dans le marronnier d'inde. Marronnier d'inde et vigne rouge sont retrouvés dans de nombreux CA à allégation « jambes légères » ou « circulation veineuse ».
Carbomix 50 g, granulés pour suspension buvable en flacon	Charbon	2012	Intoxication médicament e, surdosage médicament e			
PHLEBOGEL®, gel pour application locale	Escine alpha, buphénine chlorhydrat e	2010	Insuffisance veineuse chronique			

Références pour les informations concernant les allégations des compléments alimentaires, produits cosmétiques et dispositifs médicaux :

1. https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/gel-natif-daloe-vera-bio-aroma-zone#proprieties_uses et <https://www.fleurancenature.fr/gel-aloe-vera-96.html>
2. <https://www.lehning.com/fr/solutions-dermatologie-hygiene/produit/calendula-naturel-cr-me>
3. <https://www.mercurochrome.fr/produit/vaseline-pure/>
4. <https://www.mercurochrome.fr/produit/alcool-a-70-modifie/>
5. <https://www.parlons-constipation.fr/dulcosoft.html>
6. <https://www.berocagamme.fr/produits/berocapeps/>
7. <https://mgdnature.com/complements-alimentaires/digestion/aloes-du-cap/> et <https://www.sfb.fr/boutique/708-aloe-ferox-sfb-120-gelules-3499568409108.html>
8. <https://superdiet.fr/produits-naturels/passiflore-aubepine-bio/>
9. https://www.fleurancenature.fr/qui-sommes-nous/enquetes-de-satisfaction/valeriane_aubepine_passiflore_bio

10. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/activox-comprimes-pour-inhalation>
11. https://www.densmore.mc/upload/products/Suv%C3%A9al_Sant%C3%A9_Transit1.pdf
12. <https://www.herboristerieduvalmont.com/tisanes-de-l-herboriste/3386-tisane-boldo-fleur-bio-150-gr-herboristerie-du-valmont-5425021005448.html>
13. <https://www.santaflor.com/produit-naturel-bourdaïne-ecorce-gelules-santaflor,38.html>
14. <https://www.sanct-bernhard.fr/fr/gelules-de-calcium>
15. <https://www.fleurancenature.fr/calcium-vitamine-d.html>
16. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-cassis>
17. <http://www.floessance.com/phyto-nutrition/digestion/gelules-charbon-actif.html>
18. <https://www.laboratoires-fenioux.com/magnesium-marin-D727/fr>
19. <https://www.supersmart.com/fr--coeur-circulation-sanguine--diosmin-plus--0779>
20. <https://www.berocagamme.fr/produits/berocapeps/>
21. <https://www.naturactive.fr/reponses-sante-naturelles/phytotherapie/extraits-de-plantes-ou-actifs-en-gelules/boldo>
22. <https://www.onatera.com/produit-frene-200-gelules-nat-form,9954.html>
23. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkofluides-bio-memoire-concentration> et <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Ginkgo+biloba+lehning>
24. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-ginseng>
25. <https://www.nutravance.fr/complement-alimentaire/nutratonus/>
26. <http://www.phytaflor.com/Kola-Noix-en-gelules>
27. <https://www.dieti-natura.com/harpagophytum.html>
28. https://www.floranjou.fr/produit/cailleau-herboristerie_gelules-centella-asiatica-hydrocotyle.html
29. <https://www.easyparapharmacie.com/sante-et-nutrition/complements-alimentaires/specifiques/magnesium.html>
30. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkovital-magnesium-et-vitamine-b6>
31. <https://www.fleurancenature.fr/marron-inde-plus-bio.html> Arkogélules Marronnier d'inde est encore un médicament par contre
32. https://www.labodieter.com/jambes_lourdes_circulation_traitement_naturel_bio,fr,4,VEIN_O.cfm
33. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-millepertuis-gelule>
34. <https://www.dieti-natura.com/orthosiphon.html>
35. <http://www.naturland.fr/produits/minceur/orthosiphon-20-ampoules>
36. <https://www.phytonut.com/acides-amines/130-l-ornithine-8718164780301.html>
37. <https://www.dieti-natura.com/passiflore.html>
38. <https://superdiet.fr/produits-naturels/passiflore-aubepine-bio/>
39. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-fragon>
40. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-prele>
41. <https://www.dplantes.com/reine-des-pres.html> et <https://www.dieti-natura.com/reine-des-pres.html>
42. <https://www.herboristerieduvalmont.com/tisanes-de-l-herboriste/1220-tisane-souplesse-bio-150gr-5425021005202.html>
43. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-sene>
44. <https://www.vitarmony.com/produits/sene-tamarin/>
45. <https://www.naturactive.fr/reponses-sante-naturelles/phytotherapie/extraits-de-plantes-actifs-gelules/the-vert>
46. <https://www.laboratoires-fenioux.com/valeriane-G538/fr>
47. <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-vigne-rouge>

Bibliographie

1. Article L5111-1 du Code de la Santé Publique [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689866&dateTexte=&categorieLien=cid>
2. Article L5121-1 du Code de la santé publique [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037950971&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190101>
3. Article L5211-1 du Code de la Santé Publique [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171570&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20081231>
4. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Qu'est-ce qu'un dispositif médical ? (cité le 12 sept 2019). Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/Qu-est-ce-qu-un-dispositif-medical/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/Qu-est-ce-qu-un-dispositif-medical/(offset)/0)
5. Article L5131-1 du Code de la Santé Publique [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171374&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20080314>
6. Article L5311-1 du Code de la santé publique [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000033897163&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170701>
7. Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000638341&categorieLien=id>
8. Règlement (CE) 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques [En ligne]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32009R1223&from=fr>
9. Règlement (CE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments, modifiant le règlement (UE) no 1169/ 2011 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant le règlement (CE) no 258/ 97 du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) no 1852/ 2001 de la Commission [En ligne]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015R2283&from=EN>
10. 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 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029254516&categorieLien=id>
11. Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000023980839>
12. 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 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033197580&categorieLien=id>
13. Le portail des ministères économiques et financiers [En ligne]. Le projet BelFrIt, une coopération réussie au sein de l'Union européenne [cité le 6 nov 2019]. Disponible sur : <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/projet-belfrit-cooperation-reussie-au-sein-lunion-europeenne>

14. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. L'AMM et le parcours du médicament [cité le 6 nov 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0)
15. Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux publiée au Journal Officiel du 12 juillet 1993 [En ligne]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993L0042&from=EN>
16. Règlement (CE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [En ligne]. Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra>
17. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Nouveaux règlements européens pour les dispositifs médicaux [cité le 11 sept 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/Nouveaux-reglements-europeens-pour-les-dispositifs-medicaux/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/Nouveaux-reglements-europeens-pour-les-dispositifs-medicaux/(offset)/3)
18. Article L5131-2 du Code de la santé publique [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690107&dateTexte=&categorieLien=cid>
19. Le portail des ministères économiques et financiers [En ligne]. Compléments alimentaires - Présentation générale [cité le 27 oct 2019]. Disponible sur : <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires>
20. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Substances actives à usage pharmaceutique - Active Substance Master File [cité le 6 nov 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Substances-actives-a-usage-pharmaceutique-Active-Substance-Master-File/\(offset\)/8](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Substances-actives-a-usage-pharmaceutique-Active-Substance-Master-File/(offset)/8)
21. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Le contrôle des produits de santé en laboratoire [cité le 6 nov 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Controle-en-laboratoire/Le-contrôle-des-produits-de-santé-en-laboratoire/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Controle-en-laboratoire/Le-contrôle-des-produits-de-santé-en-laboratoire/(offset)/0)
22. Le portail des ministères économiques et financiers [En ligne]. Dispositifs médicaux [cité le 6 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Dispositifs-medicaux>
23. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Surveillance du marché des produits cosmétiques : les métiers de l'ANSM [cité le 27 oct 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques-les-metiers-de-l-ANSM/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques-les-metiers-de-l-ANSM/(offset)/0)
24. Le portail des ministères économiques et financiers [En ligne]. Santé - Les enquêtes de la DGCCRF [cité le 6 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/sante-enquetes-dgccrf>
25. Ministère des Solidarités et de la Santé. [En ligne]. 2016. Étiquetage et informations sur le médicament (spécialité pharmaceutique) [cité le 6 nov 2019]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/etiquetage-et-informations-sur-le-medicament-specialite-pharmaceutique>
26. Article R5121-138 du Code de la santé publique [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914889&dateTexte=&categorieLien=cid>

27. Article L121-1 du Code de la consommation [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006069565&idArticle=LEGIARTI000006292000&categorieLien=id>
28. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Modalités de contrôle de la publicité [cité le 6 nov 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Modalites-de-contrôle-de-la-publicite/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Modalites-de-contrôle-de-la-publicite/(offset)/0)
29. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Modalités encadrant la publicité pour les dispositifs médicaux [cité le 6 nov 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Modalites-encadrant-la-publicite-pour-les-dispositifs-medicaux/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Modalites-encadrant-la-publicite-pour-les-dispositifs-medicaux/(offset)/0)
30. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Janvier 2014. Justification des allégations et comparaisons [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Recommandations-pour-la-publicite-des-DM-DMDIV/Recommandations-pour-la-publicite-des-DM-DMDIV/Justification-des-allegations-et-comparaisons>
31. Règlement (CE) 655/2013 de la Commission du 10 juillet 2013 établissant les critères communs auxquels les allégations relatives aux produits cosmétiques doivent répondre pour pouvoir être utilisées (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [En ligne]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:FR:PDF>
32. ARPP : Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité [En ligne]. Recommandation Produits cosmétiques V8 (en vigueur le 1er juillet 2019) [cité le 27 oct 2019]. Disponible sur : <https://www.arpp.org/nous-consulter/regles/regles-de-deontologie/recommandation-produits-cosmetiques-v8/>
33. Règlement (CE) 1924/2006 du parlement européen et du conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires [En ligne]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:012:0003:0018:FR:PDF>
34. European Commission [En ligne]. Health and Nutrition Claims [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=register.home
35. Le portail des ministères économiques et financiers [En ligne]. DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Allégations nutritionnelles et de santé [cité le 22 août 2018]. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Consommation/Etiquetage-des-produits/Allegations-nutritionnelles-et-de-sante>
36. Arrêté du 21 janvier 2011 relatif à l'octroi et à la modification des autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023491451&categorieLien=id>
37. Ordre National des Pharmaciens [En ligne]. Officine - Les pharmaciens [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Officine>
38. Ordre National des Pharmaciens [En ligne]. Vente de médicaments sur Internet en France - Les patients [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-patients/Vente-de-medicaments-sur-Internet-en-France#1>
39. Article L5211-3 du Code de la santé publique [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=EB4EE8D876508A430A8C5399B>

[6428CD6.tplgfr33s_3?idArticle=LEGIARTI000006690288&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20081231](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690288&dateTexte=20081231)

40. Le portail des ministères économiques et financiers [En ligne]. La mise sur le marché des compléments alimentaires [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/mise-sur-marche-des-complements-alimentaires>
41. Article R5121-151 du Code de la santé publique [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914903&dateTexte=&categorieLien=cid>
42. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Organisation de la pharmacovigilance nationale [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
43. ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé [En ligne]. Médicaments sous surveillance renforcée [cité le 9 août 2018]. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/(offset)/0)
44. ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé [En ligne]. Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques [cité le 9 août 2018]. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/2](https://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2)
45. ANSM, Agence Nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Fév 2018.
46. Article R5212-1 du Code de la santé publique [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006916264&dateTexte=&categorieLien=cid>
47. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. L'évaluation des incidents par l'ANSM [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/L-evaluation-des-incidents-par-l-ANSM/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/L-evaluation-des-incidents-par-l-ANSM/(offset)/3)
48. Monin J. Implant Files : l'incroyable légèreté de l'ANSM. France Inter [En ligne]. 2018 [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.franceinter.fr/societe/implant-files-l-incroyable-legerete-de-l-an-sm>
49. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. L'évaluation des incidents par les industriels [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/L-evaluation-des-incidents-par-les-industriels/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/L-evaluation-des-incidents-par-les-industriels/(offset)/2)
50. Article R5131-8 du Code de la santé publique [En ligne]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?jsessionid=8C4A58220418286DD5F309AAF7740544.tplgfr29s_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915515&dateTexte=20180225&categorieLien=id
51. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Cosmétovigilance [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/(offset)/0)
52. European Commission. SUE Reporting Guidelines [En ligne]. 2013. Disponible sur : <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/34783>
53. ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement, et du travail. La nutrivigilance, un dispositif au service de la sécurité du consommateur. [En ligne]. 2014 [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/PRES2014CPA10.pdf>

54. ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [En ligne]. Qu'est-ce que la nutrivigilance ? [cité le 22 août 2018]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/qu%E2%80%99est-ce-que-la-nutrivigilance>
55. Gauthier Y, Collin A-H. Comment différencier un complément alimentaire d'un médicament ? Le Moniteur des Pharmacies [En ligne] 2014 [cité le 13 oct 2019];(3054). Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3054/comment-differencier-un-complement-alimentaire-d-un-medicament.html>
56. CIP, Club Inter Pharmaceutique. Traçabilité du médicament. [En ligne]. 2019 [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.cipclub.org/wp-content/uploads/2018/05/CIP-Evolution-Codification-CIP-UCD13-200903.pdf>
57. Gammes ombrelles : une réévaluation sur le fond s'impose à l'ANSM. Prescrire. 2015;35(376):139.
58. Bathelot B. Définition : Marque ombrelle. Définitions marketing [En ligne]. Mise à jour 2017 [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.definitions-marketing.com/definition/marque-ombrelle/>
59. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Noms des médicaments. Recommandations à l'attention des demandeurs et titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements 2018 [En ligne]. 2018 [cité le 7 nov 2018]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d4cab7e61ee72dbff8b6f0aa4e8cda9f.pdf
60. Merck Médication Familiale. Euvanол-Respire+TM : un nouveau spray nasal complet, qui combat le nez bouché et ses sensations d'inconfort. [En ligne]. 2015 [cité le 22 août 2018]. Disponible sur : <http://media.merck-medication-familiale.fr/euvanол-respiretm-un-nouveau-spray-nasal-tout-en-un-qui-combat-le-nez-bouche-et-ses-sensations-dinconfort/>
61. Pharma GDD [En ligne]. Dexpanthenol gel ophtalmique 10 g [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.pharma-gdd.com/fr/dexpanthenol-gel-ophtalmique-10-g>
62. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - BEPANTHEN 5 %, pommade [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64835212&typedoc=R>
63. Naturactive [En ligne]. SPRAY NASAL aux essences [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.naturactive.fr/reponses-sante-naturelles/gamme-aux-essences-ori/spray-nasal-aux-essences>
64. Phytosun Arômes [En ligne]. Spray nasal décongestionnant [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.phytosunaroms.com/spray-nasal-0/>
65. Puressestiel [En ligne]. Spray nasal hypertonique aux huiles essentielles bio [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://fr.puressestiel.com/spray-nasal-hypertonique-respiratoire-huiles-essentielles-bio>
66. ANSM : Agence Nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Décision du 05/02/2016 portant suspension de la fabrication, de l'exportation, de la distribution en gros, de la mise sur le marché à titre ou onéreux, de la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, de la publicité des produits dénommés Olioseptil inhalation, huile de soin Oleo K et Baume Secours de la société Laboratoires Ineldea. [En ligne]. 2016 [cité le 7 novembre 2019]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-sanctions-financieres-interdictions-de-publicite-Decisions-de-police-sanitaire/Decision-du-05-02-2016-portant-suspension-de-la-fabrication-de-l-exportation-de-la-distribution-en-gros-de-la-mise-sur-le-marche-a-titre-ou-onereux-de-la-detention-en-vue-de-la-vente-ou-de-la-distribution-a-titre-gratuit-de-la-publicite-des-produits-denommes-Olioseptil-inhalation-huile-de-soin-Oleo-K-et-Baume-Secours-de-la-societe-Laboratoires-Ineldea>

67. Gifrer - Club des mamans [En ligne]. Éosine (aqueuse) en unidoses [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://clubdesmamans.gifrer.fr/produits/eosine-aqueuse-unidoses/>
68. Cooper [En ligne]. EOSINE 2% - 10 UNIDOSES DE 2 ml [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.cooper.fr/eosine-2-10-unidoses-de-2-ml>
69. Cooper [En ligne]. EOSINE 2% - Flacon 50 ml [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.cooper.fr/eosine-2-flacon-50-ml>
70. Gifrer [En ligne]. Éosine aqueuse Flacons [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.gifrer.fr/produits/eosine-aqueuse-flacons/>
71. Ipsen Corporate (Français) [En ligne]. Santé Familiale [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.ipsen.com/fr/notre-science/sante-familiale/>
72. Sanofi - Parlons constipation [En ligne]. DulcoSoft®- Dispositif médical contre la constipation occasionnelle [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.parlons-constipation.fr/dulcosoft.html>
73. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - FORLAX 10 g, poudre pour solution buvable en sachet [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69298346&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
74. BAYER - Questions intimes [En ligne] Hydralin Flora® [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.questions-intimes.fr/les-solutions-intimes/hydralin-flora/>
75. Saforelle [En ligne] Pertes et démangeaisons vaginales : Medigyne [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.saforelle.com/produits/medigyne/>
76. Ordre National des Pharmaciens [En ligne]. Les produits anti-cystites à base de canneberge ne sont pas des dispositifs médicaux [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Les-produits-anti-cystites-a-base-de-canneberge-ne-sont-pas-des-dispositifs-medicaux>
77. ANSM, Agence Nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Comité d'interface ANSM / Organisations professionnelles Représentatives des industries des DM et des DMDIV, Groupe de travail « Règlements DM/DMDIV », Réunion du 6 avril 2017 [En ligne]. 2017 [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : [https://www.ansem_site/storage/original/application/a53187057cf61deb1798c6833e1c714f.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansem_site/storage/original/application/a53187057cf61deb1798c6833e1c714f.pdf)
78. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - HYALGAN 20 mg/2 ml, solution injectable pour voie intra-articulaire en seringue pré-remplie [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64052038&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
79. Laboratoires Expanscience [En ligne]. HyalOne® [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.expanscience.com/fr/produits/rhumatologie-arthrose/hyalone>
80. Laboratoires TRB Chemedica [En ligne]. Ostenil - Traitement naturel de l'arthrose [cité le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.trbchemedica.de/fr/patient/orthopedie/ostenil/ostenil.html>
81. Académie nationale de Pharmacie. « Les compléments alimentaires contenant des plantes » [En ligne] 2018 [cité le 7 novembre 2019]. Disponible sur : https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_CAHH_21.01.2019_VF1.pdf
82. Hasquenoph L. Les produits frontières entre médicament et complément alimentaire : cadre juridique et illustrations [En ligne] [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017 [cité le 8 nov 2019]. Disponible sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/1795/>

83. Commission Européenne [En ligne] Circadin - Annexe I, Résumé des Caractéristiques du produit [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190207143811/anx_143811_fr.pdf
84. Arkopharma [En ligne]. Arkorelax® Sommeil [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkorelax-sommeil>
85. Arkopharma [En ligne]. Arkorelax® Sommeil Fort 8H [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkorelax-sommeil-fort-8h>
86. Pileje [En ligne]. Chronobiane LP 1,9 mg - Complément nutritionnel [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.commander-pileje.fr/chronobiane-lp-1-9-mg-1-60-comprimés.html/>
87. ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Avis relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine [En ligne]. 2018 [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf>
88. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - PANCRELEASE, comprimé enrobé [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62535885&typedoc=R>
89. Biocyte [En ligne]. 5 Enzymes, complément alimentaire digestif pour une bonne digestion [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.biocyte.com/fr/longevite/224-5-enzymes-3770008244955.html>
90. Algotonic [En ligne]. ENZYTONIC - enzymes digestives - 360 gélules [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.algotonic.com/compléments-alimentaires/confort-digestif/enzytonic-enzymes-digestives-360-gelules>
91. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - AMYLODIASTASE, comprimé à croquer [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64311067&typedoc=R#RcplIndicTherap>
92. SERP [En ligne]. AMYLODIASTASEDIGEST [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <https://serp.mc/portfolio-posts/amylodiastasedigest/>
93. Laboratoire Dissolvurol [En ligne]. RIZOCOL [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.dissolvurol.com/rizocol/>
94. Laboratoires Santé Verte [En ligne]. Levure de Riz Rouge [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.sante-verte.com/fr/produits/levure-de-riz-rouge/>
95. EurekaSanté. Levure de riz rouge [En ligne]. 2014 [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <https://eukasante.vidal.fr/parapharmacie/compléments-alimentaires/levure-riz-rouge-monascus-purpureus.html>
96. ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge : avant consommation, prenez conseil auprès d'un professionnel de santé [En ligne]. 2014 [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-%C3%A0-base-de-levure-de-riz-rouge-avant-consommation-prenez-conseil>
97. Dieti Natura [En ligne]. Aloe [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.dieti-natura.com/aloe.html>
98. Arkopharma [En ligne]. Arkogélules® Séné [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-sene>
99. Floranjou [En ligne]. Gélules Bourdaine écorce [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : https://www.floranjou.fr/produit/cailleau-herboristerie_gelules-bourdaine-ecorce.html

100. Floranjou [En ligne]. Gélules Cascara Sagrada écorce [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : https://www.floranjou.fr/produit/cailleau-herboristerie_gelules-cascara-sagrada-ecorce.html
101. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - DRAGÉES VÉGÉTALES REX, comprimé pelliculé [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63601822&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
102. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - PERMIXON 160 mg, gélule [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63398507&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
103. Prostatamol [En ligne]. Prostatamol, pour une fonction urinaire normale chez l'homme [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <http://prostatamol.fr/decouvrez-prostatamol/>
104. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - CHARBON DE BELLOC 125 mg, capsule molle [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65946710&typedoc=R>
105. Fleurance Nature [En ligne]. Charbon végétal activé [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.fleurancenature.fr/charbon-vegetal-active-1.html>
106. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - TOXICARB, suspension buvable [cité le 9 nov 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60260166&typedoc=R>
107. European Commission. Guidance document on the demarcation between the cosmetic products Directive 76/768 and the medicinal products Directive 2001/83 as agreed between the commission services and the competent authorities of Member States [En ligne]. 2015 [Consulté le 7 nov 2019]. Disponible sur : <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/13032/attachments/1/translations>
108. Fluocaril gamme [En ligne]. Les dentifrices médicaments [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.fluocarilgamme.fr/produits/fluocaril-dentifrices-medicaments>
109. Fluocaril gamme [En ligne]. Les dentifrices spécialisés [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.fluocarilgamme.fr/produits/fluocaril-dentifrices-specialises>
110. BIODERMA France [En ligne]. Cicabio Crème [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.bioderma.fr/fr/nos-produits/cicabio/creme>
111. Eau Thermale Avène [En ligne]. Cicalfate+ Crème réparatrice protectrice [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.eau-thermale-avene.fr/visage/soins-specifiques/cicalfate-peaux-irritees/cicalfate-creme-reparatrice-protectrice>
112. La Roche-Posay [En ligne]. CICAPLAST GEL B5 [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/productPage.aspx?ProductId=24318>
113. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - RAMET DALIBOUR, solution pour application locale [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62133146&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
114. Gifrer [En ligne]. Gel à l'arnica [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.gifrer.fr/produits/gel-a-larnica-3/>
115. Laboratoires Lehning [En ligne]. Gel Cosmétique coups, bleus, bosses - Arnica Naturel Gel [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.lehning.com/fr/solutions-pour-la-douleur/produit/arnica-naturel-gel>

116. Laboratoires Boiron [En ligne]. ARNIGEL®, Traitement contusions - Tube gel 45 g - 120 g [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.boiron.fr/nos-produits/decouvrir-nos-produits/2-familles-de-medicaments/nos-principaux-medicaments/arnigel-r>
117. Weleda [En ligne]. Arnicagel [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.weleda.fr/product/a/arnicagel>
118. Laboratoires Genevrier [En ligne]. IalusetCare® crème cicatrisante (Dispositif Médical) [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.laboratoires-genevrier.com/produits/ialusetcare-creme-cicatrisante-dispositif-medical/>
119. Bepanthen [En ligne]. BepanthenCica® - Gel anti-cicatrices [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.bepanthengamme.fr/gamme/bepanthen-cica/>
120. Laboratoire ImmuBio [En ligne]. Physiostim - Physionorm [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <http://www.immubio.fr/physiostim-physionorm.php>
121. LaNutrition.fr. Les probiotiques, des bactéries qui nous veulent du bien [En ligne]. 2012 [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/aliments/produits-laitiers/les-probiotiques-des-bacteries-qui-nous-veulent-du-bien>
122. Laboratoires Arkopharma [En ligne]. Activox® comprimé à sucer [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.arkopharma.com/fr-FR/activox-comprimes-sucer>
123. Laboratoires Arkopharma [En ligne]. Activox® Pastilles, arôme Menthe Eucalyptus [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.arkopharma.com/fr-FR/activox-pastilles-arome-menthe-eucalyptus>
124. Oenobiol [En ligne]. Oenobiol Capteur 3 en 1 [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : https://www.oenobiol.com/fr_fr/minceur/capteur-3-en-1/
125. Anaca 3 [En ligne]. Anaca3 Capteur graisses et sucres [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://anaca3.com/boutique/anaca3-capteur-graisses-sucres>
126. NaturAloé [En ligne]. Gel Originel [cité le 19 oct 2019]. Disponible sur : <https://www.naturaloe.org/produit/gel-originel/>
127. NaturAloé [En ligne]. Gel frais d'Aloe Vera à boire [cité le 19 oct 2019]. Disponible sur : <https://www.naturaloe.org/produit/le-gel-buvable/>
128. Laboratoires Forté Pharma [En ligne]. Expert Collagène - Soins de beauté oral anti-âge absolu [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.fortepharma.com/fr/univers-beaute/produits/expert-collagene>
129. Laboratoires Forté Pharma [En ligne]. Expert Hyaluronique - Soins de beauté oral anti-âge global [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.fortepharma.com/fr/univers-beaute/produits/expert-hyaluronic>
130. Fleurance Nature [En ligne]. Masque détox purifiant à la Bardane [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.fleurancenature.fr/masque-detox-purifiant-bardane.html>
131. Mességué [En ligne]. Crème de jour purifiante, purifiez votre peau au quotidien [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.messeque.fr/cosmetique-naturelle/soins-du-visage/cremes-de-jour/creme-de-jour-purifiante/164.html>
132. Dieti Natura [En ligne]. Bardane Bio [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.dieti-natura.com/bardane-biologique.html>
133. Pichetti S, Sermet C. Le déremboursement des médicaments en France entre 2002 et 2010 : éléments d'évaluation. Quest Econ Santé [En ligne]. 2002;(167). Disponible sur : <https://www.irdes.fr/Publications/2011/Qes167.pdf>

134. Caldato S. La « jungle » des statuts des produits frontières autour du médicament : illustrations et analyse. [Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en pharmacie]. Université Toulouse III Paul Sabatier; 2010.
135. Casado M. Les produits frontières: réflexion autour de l'attribution d'un statut réglementaire [Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en pharmacie]. Faculté de Pharmacie de Grenoble; 2012.
136. ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [En ligne]. Troisième étude individuelle nationale des consommations alimentaires [cité le 12 oct 2019]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/PRES2017DPA04.pdf>
137. Le portail des ministères économiques et financiers [En ligne]. DGCCRF, Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes - Les allégations de santé sur les sites Internet de compléments alimentaires. 2016[cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/allegations-sante-sur-sites-internet-complements-alimentaires>
138. ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Dispositif national de nutrivigilance - Bilan de l'année 2016 [En ligne]. 2017 [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANSES-Ft-BilanNutrivigilance2016.pdf>
139. ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [En ligne]. Certains compléments alimentaires à visée articulaire déconseillés aux populations à risque. 2019 [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/certains-compl%C3%A9ments-alimentaires-%C3%A0-vis%C3%A9e-articulaire-d%C3%A9conseill%C3%A9s-aux-populations-%C3%A0-risque>
140. 60 millions de consommateurs. Compléments alimentaires. déc 2019;(130S):18-25.
141. Le portail des ministères économiques et financiers [En ligne]. DGCCRF, Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes - Contrôle des compléments alimentaires à visée articulaire. 2017 [cité le 10 nov 2019]. Disponible sur : <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/controle-des-complements-alimentaires-a-visee-articulaire>
142. Le portail des ministères économiques et financiers [En ligne]. DGCCRF, Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes - Compléments alimentaires à base de vitamines et minéraux [cité le 22 août 2018]. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-a-base-vitamines-et-mineraux>
143. Le portail des ministères économiques et financiers [En ligne] DGCCRF, Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes - Contrôle des produits cosmétiques 2016 [cité le 26 oct 2019]. Disponible sur : <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/controle-des-produits-cosmetiques-2016>
144. Le portail des ministères économiques et financiers [En ligne] DGCCRF, Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes - Contrôle des produits cosmétiques [cité le 26 oct 2019]. Disponible sur : <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/controle-des-produits-cosmetiques>
145. Le portail des ministères économiques et financiers [En ligne] DGCCRF, Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes - Qualité et sécurité des dispositifs médicaux vendus en moyenne et grande distribution [cité le 27 oct 2019]. Disponible sur : <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/qualite-et-securite-des-dispositifs-medicaux-vendus-en-moyenne-et-grande-distribution>

TITLE – REGULATORY STATUS OF HEALTH PRODUCTS: BORDERLINE PRODUCTS AND STATUS CHANGES

ABSTRACT –

Products used by consumers for health and/or well-being purposes can have different regulatory status (e.g. medicinal products, medical devices, cosmetics, food supplements). Their regulatory frameworks depend on the status, with various pre and post-marketing obligations for manufacturers, leading to different levels of sanitary vigilance implement. The borderlines between these statuses are not well limited, allowing some products to change status. We reviewed the status changes of drugs towards a « less regulated » status between 2010 and 2019 and identified 36 « unitary » status changes and 65 status changes for a » group of products » during this period, concerning mainly changes from « drug status » to « supplement food » status. These changes towards less regulated status could lead to products of poorest quality with poorest information delivered to patients or consumers.

AUTEUR : Marie Castanié

TITRE : Les statuts des produits de santé : porosité des frontières et changements multiples

DIRECTEUR DE THÈSE : Dr Haleh Bagheri

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : 6 décembre 2019, Toulouse

– RÉSUMÉ

Les produits utilisés par les consommateurs à des fins de santé ou de bien-être peuvent revêtir différents statuts réglementaires (médicament, dispositif médical, produit cosmétique, complément alimentaire notamment). Leurs cadres réglementaires sont plus ou moins stricts selon le statut, avec des obligations pré et post-marketing différentes pour les industriels. La porosité des frontières entre ces statuts réglementaires permet, pour un même produit, de changer de statut. Nous avons réalisé la revue des changements de statut de médicaments vers un statut moins « strict » survenus entre 2010 et 2019 et identifié 36 changements de statut « unitaires » et 65 changements de statut « par vagues » (principalement vers un statut de complément alimentaire). Ces changements de statut vers des statuts à moindre exigence réglementaire peuvent affecter la qualité du produit et/ou de l'information délivrée aux patients ou consommateurs.

– TITRE et résumé en anglais au recto de la dernière page

– MOTS-CLÉS

Produits de santé, statut, médicament, changement, réglementation, frontières

– DISCIPLINE ADMINISTRATIVE

Pharmacie

– INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE

Faculté des Sciences pharmaceutiques, Université Toulouse III Paul Sabatier
35 chemin des maraîchers
31400 TOULOUSE