Conseil
Supérieur de la Santé

AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9312

Compléments alimentaires à base de « levure de riz rouge »

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides an evaluation of the supposed beneficial effects and possible toxicity of dietary supplements based on red yeast rice for the Belgian population.

This report also provides specific recommendations to the authorities in charge of public health and nutrition policies, healthcare professionals and the general population.

Version validée par le Collège de
3 février 2016[1]

I INTRODUCTION ET QUESTION

En date du 13 août 2015, une demande d'avis émanant de la Ministre Fédérale des Affaires Sociales et de la Santé est parvenue au Conseil Supérieur de la Santé (CSS). Madame la Ministre M. de Block y indiquait tout d'abord que « des extraits de levure de riz rouge (LRR) sont commercialisés en parapharmacie ou dans des magasins de produits naturels en tant que compléments alimentaires et que ceux-ci se revendiquent d'une allégation de santé visant un effet hypolipidémiant ». En conséquence et dans un souci de santé publique, la Ministre souhaite que le CSS se prononce sur « les effets bénéfiques supposés ainsi que sur l'éventuelle toxicité à court et à long terme résultant de la consommation de tels produits ».

Les préoccupations de la Ministre de la Santé par rapport à de tels produits semblent d'emblée très pertinentes. En effet,

- depuis quelques années, des produits à base de LRR envahissent le marché international des compléments alimentaires et, en particulier, le marché belge ;
- ceux-ci sont promotionnés dans les medias pour le grand public ainsi que dans des périodiques destinés aux médecins et même directement auprès de ceux-ci lors de divers événements (colloques, congrès, etc.) ou encore lors de visites à des médecins par les délégués de firmes commerciales ;
- d'indéniables allégations fonctionnelles et/ou de santé relatives aux lipides et au cholestérol leur sont attribuées ;
- de tels compléments surfent sur la vague du " naturel ", en opposition aux médicaments de la classe des statines (que la LRR contient de fait) et qui sont présentés comme des produits dérivés de la " chimie ", etc.

[1] Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

Parallèlement à cette vogue, plusieurs spécialistes ou Autorités de Santé émettent de vives critiques à l'égard des préparations à base de LRR quant aux aspects suivants:

- Une confusion est entretenue pour ces produits auprès des professionnels de santé et du public quant à leur véritable nature en les assimilant très souvent à des préparations ayant le statut de complément alimentaire tout en ayant des propriétés médicamenteuses ;
- Si les effets métaboliques de ces préparations sont effectivement objectivables, ces propriétés n'ont rien de celles habituellement dévolues à des compléments alimentaires dont la vocation est de complémenter l'alimentation en nutriments essentiels. On admet actuellement qu'ils peuvent causer d'importants effets indésirables, qu'ils font l'objet de contre-indications et que leur prescription comme leur suivi doivent faire l'objet d'un accompagnement médical. C'est pour cette raison qu'ils sont parfois repris comme de véritables médicaments ;
- Enfin, la reconnaissance officielle sous condition d'une possible allégation par l'Agence européenne de santé (EFSA) quant au « contrôle du cholestérol sanguin » a ajouté à la confusion ambiante. Plus précisément, l'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui garantit une consommation journalière de 10 mg de monacoline K de LRR.

Saisi de cette demande, le CSS n'a pu que confirmer l'ampleur de la problématique tout en reconnaissant qu'elle avait été à la base non seulement de travaux scientifiques de qualité mais aussi de rapports très complets et très bien documentés provenant de diverses Autorités de Santé. Un des derniers en date (février 2014) est celui de l'Autorité française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES, 2014). Celui-ci rapporte non seulement toutes les preuves scientifiques accumulées au sujet de ces compléments alimentaires mais il mentionne également les observations et conclusions de sa section « nutrivigilance », une institution remarquable qui n'existe pas dans notre pays et qui est assimilable à la « pharmacovigilance », mieux connue chez nous. Ce rapport émet également d'intéressantes conclusions et recommandations à l'attention du grand public, des professionnels de la santé et des responsables politiques concernés par la santé publique.

Dans ces conditions, il a été décidé de ne pas refaire le travail déjà réalisé par d'autres experts et Autorités diverses mais plutôt d'actualiser au mieux ces données en mentionnant plus précisément les travaux scientifiques récents concernant l'efficacité et la sécurité de ces produits. Un point plus complet sur la situation actuelle en Belgique a également été réalisé, grâce à la collaboration de divers responsables de départements ministériels et de santé. Un ensemble de recommandations pratiques quant à l'abord de cette problématique en Belgique sera alors préconisé en conclusion, dans un souci particulier de protection de la santé publique.

II CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

II.1 SYNTHESE ET CONCLUSIONS

Statut des préparations à base de LRR en Belgique

Notifiés à l'administration compétente en charge des compléments alimentaires en Belgique, on peut leur reconnaître ce statut de fait, tout en rappelant que certaines préparations se sont vues refuser le statut de nouvel ingrédient (*novel food ingredient*).

Variabilité de la composition des préparations à base de LRR et absence de méthode standardisée de dosage

Les préparations notifiées en Belgique ont des teneurs très variables en monacoline K, un des principes actifs à propriété hypolipidémiante. La situation, qui est comparable à celle d'autres pays, ne s'est pas améliorée au cours de ces dernières années depuis les recommandations de l'EFSA concernant les allégations possiblement attribuables à de telles préparations. Néanmoins, il n'existe aucune méthode de dosage standardisée pour la monacoline K (une nouvelle technique vient cependant d'être mise au point) ainsi que pour les autres monacolines et autres produits actifs présents dans ces préparations.

Présence d'un principe actif hypocholestérolémiant dans la LRR

La monacoline K est une statine naturelle qui présente des propriétés comparables à celles des statines utilisées comme médicaments hypocholestérolémiants. La monacoline K est commercialisée comme médicament, sous le nom de lovastatine, sous forme de comprimés dosés à 10, 20, 40 et 60 mg dans plusieurs pays européens ou nord-américains mais pas en Belgique. La teneur en lovastatine dans les préparations de LRR disponibles en Belgique est de l'ordre de 3 à 30 mg par dose journalière selon les marques.

Présence de substances provoquant des effets indésirables dans la LRR

Dès lors que la LRR contient des monacolines (en particulier la monacoline K équivalente à la lovastatine), son administration expose à des effets indésirables identiques à ceux relevés chez des patients sous statines.

La toxicité principale est musculaire avec un risque d'insuffisance rénale en cas de rhabdomyolyse. Ce risque peut être majeur lors de la prescription de nombreux médicaments majorant l'effet des statines, en particulier certains très courants comme les antibiotiques de la classe des macrolides. Des troubles digestifs fonctionnels sont courants mais l'hépatotoxicité est relativement rare.

Par ailleurs, certaines préparations de LRR contenant de la citrinine (une mycotoxine pouvant être présente dans plusieurs espèces végétales) ont été associées à une toxicité hépatique et rénale parfois sévère. Un règlement récent de la Commission Européenne (212/2014 du 6 mars 2014) concerne les teneurs maximales en contaminant citrinine dans ces préparations.

Plusieurs Autorités de santé (dont : ANSES, EFSA, CBIP) recommandent un suivi attentif de ces effets indésirables par des médecins dûment avertis ainsi qu'une mise en garde adéquate visant

les personnes utilisant des préparations à base de LRR. Un article de synthèse récent à l'usage des praticiens en arrive à des conclusions similaires (Burke, 2015).

Présence de contre-indications quant à l'administration de LRR

Plusieurs groupes de population ont été identifiés comme pouvant développer des manifestations accrues de toxicité lors de l'administration de LRR : femmes enceintes, personnes souffrant de troubles hépatiques, rénaux et musculaires, sujet âgés de plus de 70 ans, enfants et adolescents, personnes prenant des médicaments donnant lieu à des interactions médicamenteuses, personnes intolérantes aux statines (NB : la LRR peut également causer des intolérances).

Les mêmes Autorités de santé, de même que l'auteur cité ci-avant (Burke, 2015), recommandent un examen attentif préliminaire par des médecins dûment avertis des patients candidats à une complémentation par des préparations à base de LRR.

II.2 RECOMMANDATIONS

Au vu de ces conclusions et dans l'intérêt de la santé publique, le CSS recommande l'interdiction pure et simple de la commercialisation, en tant que compléments alimentaires, de préparations à base de LRR.

En raison du fait que ces produits présentent de nombreuses caractéristiques les assimilant à des médicaments (ils sont à la fois médicaments « par fonction » et médicaments « par présentation »), le CSS suggère que ces préparations soient soumises en Belgique à l'évaluation de l'AFMPS qui pourrait leur conférer une autorisation de mise sur le marché (AMM) en bonne et due forme. Le statut de « médicament » offrirait ainsi les meilleures garanties possibles quant à leur composition, leurs effets thérapeutiques et leur innocuité.

Dans l'attente d'une telle mesure ou si celle-ci ne pouvait être prise en raison d'impératifs particuliers (économiques, législatifs ou autres), le CSS recommande :

- Qu'un contrôle plus attentif soit exercé par les Autorités compétentes sur leur composition avec élimination de toutes les préparations ne satisfaisant pas à des normes qualitatives et quantitatives (qui restent par ailleurs à fixer de manière plus précise). Il est également souhaitable que ces produits soient accompagnés de notices répondant à des spécifications dont la nature est à préciser.

- Que ces produits ne soient utilisés qu'après avis médical compétent moyennant les conditions suivantes :
    - Mise en œuvre d'une prise en charge globale (en ce compris non médicamenteuse) des dyslipidémies (dont l'hypercholestérolémie). Un suivi médical régulier est par ailleurs nécessaire.
    - Relevé et prise en compte des contre-indications éventuelles (en ce compris médicamenteuses) avec réalisation d'examens appropriés (enzymes hépatiques et musculaires ainsi que fonction rénale).
    - Délivrance d'une information sur les précautions d'emploi et les effets indésirables possibles, relayées par ailleurs par les autres praticiens de santé (dont les pharmaciens).

- Que leur délivrance libre (magasins de produits naturels et de régime, internet, etc.) soit interdite. Il convient de privilégier le circuit des officines pharmaceutiques ouvertes au public où des conseils adéquats pourront être dispensés ainsi qu'un suivi attentif exercé.

- Qu'une information de mise en garde des utilisateurs potentiels soit activement développée (affiches, presse écrite et audiovisuelle, etc.).

Enfin et bien qu'hors du cadre du présent avis, le CSS souhaite attirer l'attention des responsables politiques et administratifs sur le fait que la LRR n'est pas un cas unique mais qu'il existe plusieurs substances, produits ou compléments alimentaires qui sont disponibles sur le marché belge et qui devraient en fait ressortir de la législation sur les médicaments. Une action énergique s'impose à cet égard dans un souci de protection de la santé publique.

Mots clés et MeSH *descriptor terms*[2]

Mesh terms*	**Keywords**	**Sleutelwoorden**	**Mots clés**	**Schlüsselwörter**
"Food supplement"	Food supplement	Voedingssupplement	Complément alimentaire	Nahrungsergänzungsmittel
"Food safety"	Food safety	Voedselveiligheid	Innocuité alimentaire	Lebensmittelsicherheit
"Nutritional requirements"	Nutritional requirements	Voedingsbehoeften	Besoins nutritionnels	Ernährungsanforderungen
"Nutrition policy "	Nutrition policy	Voedingsbeleid	Politique nutritionnelle	Ernährungspolitik
"Legislation, Food"	Legislation, Food	Wetgeving, voedsel	Législation, nutrition	Gesetzgebung
"Red yeast rice"	Red yeast rice	Rode gist rijst	Levure riz rouge	
	Monascus purpureus	*Monascus purpureus*	*Monascus purpureus*	*Monascus purpureus*
"Monacolin K"	Monacolin K	Monacoline K	Monacoline K	
	Hyperlipidemia			
	Lovastatine	Lovastatine	Lovastatine	Lovastatine

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh.

[2] Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

III METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège et le président du domaine NASSA et du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué, au sein duquel des expertises en médecine interne, médecine préventive, santé publique, épidémiologie, pharmacognosie, bromatologie, nutrition humaine, chimie thérapeutique, sciences nutritionnelles, microbiologie industrielle, technologie alimentaire, résidus chimiques et contaminants étaient représentées. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est principalement basé sur le rapport de l'ANSES (2014) et complété par une revue de la littérature scientifique récente , publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (*peer-reviewed*), ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail et par le groupe de travail permanent en charge du domaine NASSA, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

IV ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AUC	*Area Under the Curve* – aire sous la courbe des concentrations plasmatiques
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CBPH	Centre Belge de Pharmacovigilance
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
EFSA	*European Food Safety Authority*
IC	*Information Component*
IC025	Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'IC
LRR	Levure de riz rouge
NASSA	Nutrition, Alimentation et Santé y compris Sécurité Alimentaire
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SPF SPSCAE	Service Public Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement

IV.1 PRÉPARATIONS À BASE DE LEVURE DE RIZ ROUGE (LRR) EN BELGIQUE ET STATUT ACTUEL

Les informations suivantes ont pu être collectées auprès de la Direction Générale Animaux, végétaux et alimentation (DG4) du Service Public Fédéral Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement (SPF SPSCAE ; Service Denrées Alimentaires, Aliments pour Animaux et Autres Produits de Consommation), en charge de la notification des compléments alimentaires en Belgique.

Bref historique

La LRR provenant du *Monascus purpureus* n'était pas utilisée en Belgique avant 2010 date à laquelle il a été démontré que la substance sous forme de pâte ou de poudre ne relevait pas du statut *novel food*. A ce jour, les produits à base de LRR ne sont pas considérés comme *novel food* (cf. ci-après sous la rubrique 'statut') mais sont considérés comme compléments alimentaires.

En 2012, suite à la publication du règlement UE 432/2012, le nombre de produits contenant de la LRR a augmenté ainsi que la quantité de levure mise dans les produits (valeur médiane 10 mg de monacoline K par prise journalière sur base des données du tableau 1). L'allégation actuellement autorisée par l'EFSA est : « La monacoline K de la LRR contribue au maintien d'une cholestérolémie normale ». Les conditions étant : l'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui garantit une consommation journalière de 10 mg de monacoline K de LRR. De plus, l'allégation ne peut être utilisée que si le consommateur est informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 10 mg de monacoline K provenant de préparations de LRR fermentée.

Produits notifiés en Belgique

Au moment de la communication des informations (4 septembre 2015), 180 produits avaient été notifiés. Huit d'entre eux n'étaient déjà plus commercialisés et 11 autres n'étaient, à ce moment, pas autorisés (pour des infractions à la législation des compléments alimentaires ; cette décision pouvant changer si le dossier est mis en ordre).

La législation actuelle ne détermine pas de limite en quantité de levure ou monacoline K, ces informations ne sont donc pas toujours disponibles. En règle générale, la LRR utilisée contient de 0,4 à 3 % de monacoline K. Le tableau 1 décrit la teneur en monacoline K déclarée par le fabricant comme dose journalière maximale dans les produits pour lesquels un numéro de notification a été attribué par l'Administration compétente en Belgique.

Tableau 1 : Teneur en monacoline K déclarée dans les produits notifiés

Nombre de produits notifiés	Monacoline K max (mg/j) déclarée
33	Non connu
1	1,0
1	1,5
1	1,6
1	1,91
1	2,4
10	3,0
3	3,6
2	4,8
1	4,875
2	5,0
2	5,25
3	6,0
1	6,25
1	8,7
4	9,0
1	9,5
7	9,6
1	9,9
2	9,99
55	10,0
3	10,05
1	10,2
1	10,26
1	10,5
2	11,0
6	12,0
2	12,8
1	14,4
2	19,98
3	20,0
1	20,04
1	21,8
1	21,84
1	27,0
1	28,0
1	28,8

L'administration compétente précise néanmoins que les chiffres fournis ne reflètent pas l'état actuel du marché (certains de ces produits peuvent ne plus être commercialisés), ni l'état des ventes en Belgique (produits commercialisés uniquement dans d'autres pays). Remarquons que cette situation était également celle qui prévalait en France avant 2012 et qui avait été dénoncée en 2012 par l'Association des consommateurs dans leur revue « Que Choisir ». A ce moment, 80 % des produits analysés présentaient des teneurs nettement inférieures à 10 mg de monacoline K par jour, parfois infinitésimales, l'écart allant de 1,6 à 5,5 mg par jour, la moyenne de ces produits atteignant à peine le tiers de la dose minimale requise. Il est très vraisemblable que la situation se soit améliorée depuis lors, mais il reste impossible de l'objectiver sur base des données en possession de l'Administration belge.

Dans un travail récent publié dans la Revue de Cardiologie de Belgique, Laekeman (2015) publie un tableau détaillé concernant les préparations à base de LRR disponibles dans les pharmacies belges. Celui-ci est repris ci-dessous (en langue néerlandaise, copie scannée).

Tableau 2 : Aperçu des préparations* à base de LRR disponibles dans les pharmacies belges

Preparaat	Samenstelling uitgedrukt als dagdosis	Toelichting
Armolipid©	Monacoline K 3 mg Droog extract van Hœmatococcus pluvialis equivalent met 0,5 mg astaxanthine Polycosanolen 10 mg Foliumzuur 200 µg Co-enzym Q 10 2,0 mg	Deze samenstelling is de meest complexe van de beschikbare producten. De hoeveelheid monacoline K per dag ligt onder de aanbevolen dosis. De andere ingrediënten moeten de werking aanvullen.
Armolipid Plus©	Alle ingrediënten van Armolipid + Arabische zuurbes (Berberis aristata) droog extract equivalent aan 85% berberine chloride of 500 mg	Met Armolipid© en Armolipid Plus© werd een open en vergelijkend klinisch onderzoek uitgevoerd. Het accent ligt meer op berberine dan op rode gistrijst (zie verder in tekst voor meer details).
Artechol©	Monacoline K 12 mg Lactobacillus rhamnosus Lipo 671 15,6 mg	De aanwezigheid van Lactobacillus rhamnosus wordt niet specifiek onderbouwd. Met Artechol© werd een klinische studie uitgevoerd (zie verder in de tekst voor meer details).
Arterin© Arterin Forte© Arterin Plus©	Monacoline K 10 mg Monacoline K 20 mg Monacoline K 10 mg Co-enzym Q10 50 mg	De preparaten leveren minstens 10 mg monacoline K per dag. Verdubbelen van de dagdosis monacoline K tot 20 mg is niet gesteund op een aangetoonde dosis-effectrelatie, maar eerder op plausibiliteit. Co-enzym Q10 wordt toegevoegd in Arterin Plus©. De effectieve dosis nodig voor bescherming tegen spierpijn staat niet vast.
Cholesfytol©	Monacoline K 10 mg Extract van olijven (vrucht) equivalent met 5 mg hydroxytyrosol	Met Cholesfytol Plus© werd een dubbelblinde klinische studie uitgevoerd (zie tekst voor meer details).
Cholesfytol Plus©	Idem als Cholesfytol, maar een equivalent van 10 mg hydroxytyrosol	
CholixX©	Monacoline K 10 mg Co-enzym Q10 100 mg	Deze combinatie bevat de hoogste dosis co-enzym Q10 van de hier besproken preparaten. De effectieve dosis nodig voor bescherming tegen spierpijn staat niet vast.
Controchol©	Monacoline K 10 mg Extract van groene theebladeren (Camellia sinensis (L.) Kuntze) 400 mg: bevat 60% polyfenolen, 40% catechines (21% EGCG**).	Toevoegen van groene thee is gebaseerd op mogelijke anti-oxydatieve werking, zonder verdere evidentie.

* Preparaten in alfabetische volgorde. Deze lijst is niet limitatief. Er zijn nog preparaten buiten het farmaceutisch circuit verkrijgbaar.
** EGCG = EpiGalloCatechineGallaat

Statut des produits à base de LRR

Selon l'administration compétente, 3 aspects sont concernés au plan du statut de ces préparations :

- Cet ingrédient est-il nouveau ou pas ? Avons-nous des données de consommation concernant l'utilisation de cette substance dans l'alimentation ?
- La substance fait-elle l'objet d'une allégation évaluée ou non ?
- Quel est le statut de cet ingrédient dans les compléments alimentaires ?

1) Ingrédient nouveau (*Novel food ingredient*)

Les règles en matière de mise sur le marché de nouveaux aliments ont été harmonisées au niveau de l'Union européenne par le règlement n° 258/97/CE du 27 janvier 1997 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients alimentaires. Les nouveaux aliments ne peuvent ni représenter un danger pour le consommateur, ni l'induire en erreur, ni avoir d'effet nutritif défavorable. L'appellation « *novel food* », ou « nouvel aliment », désigne des aliments ou ingrédients alimentaires qui n'étaient pas utilisés en quantités significatives avant mai 1997 dans l'alimentation humaine et qui entrent dans l'une des catégories suivantes :

- aliments ou ingrédients alimentaires ayant une structure moléculaire primaire nouvelle ou délibérément modifiée ;
- aliments ou ingrédients alimentaires composés de micro-organismes, de champignons ou d'algues ou isolés à partir de ceux-ci ;
- aliments ou ingrédients alimentaires composés de végétaux ou d'animaux ou isolés à partir de ceux-ci, à l'exception des aliments et des ingrédients alimentaires obtenus par des pratiques de multiplication ou de reproduction traditionnelle et dont les antécédents sont sûrs en ce qui concerne l'utilisation en tant que denrées alimentaires ;
- aliments et ingrédients alimentaires auxquels a été appliqué un procédé de production qui n'est pas couramment utilisé, lorsque ce procédé entraine dans la composition ou dans la structure des aliments ou des ingrédients alimentaires des modifications significatives de leur valeur nutritive, de leur métabolisme ou de leur teneur en substances indésirables.

La LRR n'est cependant pas considérée comme un nouvel aliment pour une utilisation spécifique qui concerne les compléments alimentaires. Des données de consommation dans les compléments alimentaires existent en Belgique et en Italie.

Une décision de classification comme « non nouveau » dans les compléments alimentaires est reprise ci-dessous :

Monascus purpureus
" *The request concerns the use of so-called " red yeast fermented rice " in food supplements only. Red yeast fermented rice is produced by cultivating the yeast Monascus purpureus on rice. The rice is first soaked in water until the grains are fully saturated. The raw soaked rice then is steamed for the purpose of sterilizing and cooking the grains prior to inoculation. Inoculation is done by mixing either M. purpureus spores or powdered red yeast rice together with the rice that is being treated. The mix is then incubated in an environment around room temperature for 3–6 days. During this period of time, the rice should be fully cultured with M. purpureus, with each rice grain turning bright red in its core and reddish purple on the outside. The fully cultured rice is then either sold as the dried grain, or cooked and pasteurized to be sold as a wet paste, or dried and pulverized to be sold as a fine powder. According to information available to Member States competent authorities this product was used only as or in food supplements before 15 May 1997. Any other food uses of this product have to be authorized pursuant to the Novel Food Regulation ".*

2) Allégations

Depuis juillet 2007, le règlement 1924/2006 harmonise au niveau européen les dispositions règlementaires concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. Son objectif est d'améliorer la protection des consommateurs, mais également de faciliter la circulation des marchandises et de garantir une concurrence loyale entre les opérateurs économiques puisque tous les pays membres de l'UE seront soumis aux mêmes règles. Ce règlement prévoit un certain nombre de principes généraux auxquels les allégations doivent se conformer, par exemple : ne pas être fausses, trompeuses ou ambigües ; reposer sur des preuves scientifiques reconnues ; ne pas encourager une consommation excessive d'un aliment ; ou encore ne pas porter sur des boissons alcoolisées (plus de 1,2 % alcool) ; etc.

L'annexe du règlement précise les seules allégations nutritionnelles qui peuvent être utilisées sur l'étiquetage et dans la publicité des denrées alimentaires. Ces allégations sont assorties de conditions d'utilisations strictes. Par exemple, l'allégation « allégé » ou « light » ne peut être faite que si la réduction en contenu énergétique, en sucre ou en matière grasse est d'au moins 30 % par rapport aux produits similaires.

Les allégations de santé, quant-à-elles, doivent être évaluées scientifiquement par l'EFSA (l'Autorité Européen de Sécurité des Aliments) et approuvées au niveau européen par la

Commission européenne et les Etats membres avant leur utilisation. Une allégation pour la monacoline K de la LRR a été autorisée via le règlement (UE) N° 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles. L'allégation autorisée est la suivante : « La monacoline K de la LRR contribue au maintien d'une cholestérolémie normale ».

Cette allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui garantit une consommation journalière de 10 mg de monacoline K de LRR. L'allégation peut être utilisée si le consommateur est informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 10 mg de monacoline K provenant de préparations de LRR fermentée. Il faut noter que si l'EFSA procède bien à une évaluation du bien-fondé de l'allégation et détermine par la même occasion des conditions d'utilisation strictes, elle ne procède pas à une évaluation de sécurité de la substance même.

3) Statut dans les compléments alimentaires

Les compléments alimentaires contenant des « autres substances » (substances autres que les nutriments essentiels) sont règlementés en Belgique par l'arrêté royal du 12 février 2009. Cet arrêté prévoit entre autres : une procédure de notification avant que les produits puissent être mis sur le marché et des exigences concernant l'étiquetage et la publicité.

Pour certaines autres substances, des exigences spécifiques sont reprises dans l'arrêté ministériel du 19 février 2009. Cet arrêté royal, permet donc de règlementer l'utilisation d'un ingrédient actif spécifique dans le cadre d'une utilisation de cet ingrédient dans les compléments alimentaires. Pour ce faire il est nécessaire d'établir les niveaux de cette substance qui permettent d'assurer un niveau de protection élevé des consommateurs. Cet arrêté permet aussi d'imposer un étiquetage obligatoire de sécurité concernant l'utilisation même de la substance.

IV.2 STATUT DE CES PRÉPARATIONS DANS D'AUTRES PAYS QUE LA BELGIQUE

En Asie : la LRR est un remède utilisé en médecine traditionnelle chinoise pour favoriser la digestion et la circulation sanguine. Il y a quelques années, Lu et al. (2008) ont ainsi démontré un effet bénéfique de la LRR sur la mortalité totale et par évènements cardiovasculaires. En Chine comme au Japon, elle est autorisée à des fins alimentaires. Remarquons cependant que les préparations utilisées et le mode de préparation de celles-ci peuvent différer de celles trouvées en Europe.

En Amérique du Nord : la FDA interdit aux USA depuis 1998 les compléments alimentaires à base de LRR s'ils contiennent une substance présentant une activité hypocholestérolémiante. Dans le cas contraire, les fabricants doivent notifier les effets indésirables possibles et aucune allégation de santé n'est autorisée. La monacoline K dans la LRR est considérée comme un médicament non autorisé. Par contre, la lovastatine pure est considérée comme médicament. Bien que ces recommandations datent de 2007, force est de constater que de très nombreuses préparations à base de LRR sont disponibles sur le marché américain dont l'analyse publiée en 2013 révèle de nombreux problèmes susceptibles de nuire à la santé publique (Childress et al., 2013).

En Europe : les compléments alimentaires à base de LRR sont autorisés sans limite. Ils peuvent se prévaloir de l'allégation de santé mentionnée ci-avant (EFSA, 2011) seulement si la consommation quotidienne garantit un apport de 10 mg de monacoline K. Ils sont commercialisés dans plusieurs pays européens (dont la Belgique) mais la Suisse a refusé leur commercialisation considérant qu'ils renfermaient une substance pharmacologiquement active (ANSES, 2014). En France, ils sont autorisés sous condition (teneur ne devant pas dépasser 10 mg de monacoline K par dose quotidienne). Remarquons que si la lovastatine a le statut de médicament dans certains

pays européens ou nord-américains (comprimés dosés à 10, 20, 40 et 60 mg), elle n'est pas commercialisée en Belgique ni en France.

IV.3 PROPRIÉTÉS ET ÉVALUATIONS SCIENTIFIQUES

Comme indiqué précédemment, un vaste rapport récent de l'ANSES a été consacré aux propriétés de la LRR et aux risques liés à son utilisation dans les compléments alimentaires (ANSES, 2014). La suite du présent avis en est une synthèse reprenant des points essentiels pour ce travail, complétée le cas échéant par des données ultérieures, non reprises dans le rapport de l'ANSES.

Ingrédients de la LRR

La LRR provient d'une levure microscopique ou champignon unicellulaire (du genre *Monascus*, famille des Monascaceae et classe des Ascomycetes) cultivée sur du riz cuit, utilisée traditionnellement en Chine à des fins culinaires comme colorant alimentaire ou thérapeutiques pour l'amélioration de la digestion et de la circulation sanguine. Préparée traditionnellement, elle provient du mélange de plusieurs espèces *Monascus* dont la majoritaire est *Monascus purpureus Went*.

Ces levures sont productrices de composés actifs appelés monacolines dont la monacoline K est majoritaire. Elle se présence sous deux formes (lactone ou acide hydroxylé) et correspond en fait à une statine naturelle appelée lovastatine. Cette substance présente donc les mêmes propriétés et caractéristiques que les statines, des médicaments hypocholestérolémiants bien connus. D'autres monacolines existent également dans la LRR, mais elles n'ont pas fait l'objet d'études pharmacologiques approfondies. En raison de leurs similitudes structurelles, rien n'exclut qu'elles aient également des propriétés hypocholestérolémiantes significatives.

D'autres composants sont également présents dans la LRR dont : des acides gras saturés et insaturés ; des pigments de type azaphilones ; des composés divers tels que des minéraux et stérols végétaux et éventuellement de la citrinine (une mycotoxine pouvant être présente dans plusieurs espèces végétales).

Il est difficile de connaître les quantités exactes de monacolines présentes dans les compléments alimentaires (pas toujours indiquées par le fabricant). Leur détermination n'est pas standardisée et il n'existe pas de méthode officielle de dosage des monacolines. Il existe une forte variabilité de dosage d'un complément à l'autre, confirmant les données rapportées ci-avant (cf. tableau 1).

D'autre part, l'absence de mycotoxines doit pouvoir être contrôlée avec précision.

Dans une publication récente, Avula et al. (2014) ont décrit une méthode chromatographique sophistiquée permettant de doser les différentes monacolines et la citrinine dans diverses préparations originales et commerciales de LRR. Les quantités de monacoline K présentes dans les compléments alimentaires contenant 600 mg de LRR variaient d'un facteur de plus de 40, allant de 0,03 jusqu'à 2,18 mg de monacoline K. Ceux contenant 1.200 mg de LRR variaient d'un facteur 20 allant de 0,22 à 5,23 mg. Le contenu en autres monacolines était aussi très variable d'un échantillon à l'autre.

Une attention particulière doit également être apportée aux conditions de conservation de la LRR commercialisée sous forme de pâte ou de poudre afin d'éviter toute contamination et de garantir une stabilité dans le temps.

Pharmacologie et efficacité clinique de la LRR

L'action pharmacologique de la LRR est très peu documentée, contrairement à celle des statines « classiques ». Des travaux réalisés avec de la LRR contenant des quantités spécifiées de monacoline K montrent que la LRR est capable de réduire significativement la cholestérolémie par rapport à un placebo (ANSES, 2014). Par ailleurs, aucune donnée permet d'affirmer que le co-enzyme Q10, quelquefois associé à la LRR dans les produits commercialisés, puisse réduire des effets indésirables spécifiques des statines (atteintes musculaires).

Une méta-analyse postérieure au rapport de l'ANSES porte sur 13 études randomisées contre placebo pour un total de 804 participants. La LRR a entrainé des effets significatifs sur plusieurs paramètres du bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides, LDL-cholestérol) mais pas sur le HDL-cholestérol et ce, sans effet indésirable important. Les auteurs soulignent que de nouvelles études plus rigoureuses sont nécessaires avant de pouvoir recommander la LRR à des patients dyslipidémiques, particulièrement comme alternative aux statines (Li et al., 2014).

Dans une revue systématique et une méta-analyse publiée en 2015, Gerards et al. ont analysé 20 études. Elles montrent que la LRR (préparations contenant 10,4 +/- 4,5 mg de monacoline K) entraine une diminution du LDL-Cholestérol par rapport à un placebo et d'un ordre de grandeur comparable à celui des statines. Les données concernant la sécurité du traitement étaient très faibles dans la plupart des études mais les atteintes hépatiques et rénales ne différaient pas dans les deux groupes. Les auteurs concluent que la LRR est une alternative possible pour le traitement de patients dyslipidémiques intolérants aux statines mais que le profil de sécurité des préparations de LRR est insuffisamment établi et doit faire l'objet d'études ultérieures.

Dans une étude consacrée aux effets d'un régime méditerranéen avec ou sans LRR (Sartore et al., 2013), les auteurs observent que le régime alimentaire seul est capable de réduire le LDL-cholestérol chez des patients intolérants aux statines présentant un faible risque cardiovasculaire et que l'adjonction de LRR (3 mg de monacoline K) à ce régime provoque une diminution plus importante du LDL cholestérol chez ces sujets et chez des patients diabétiques de type 2.

Dans sa publication consacrée aux compléments alimentaires à base de LRR commercialisés dans les officines pharmaceutiques en Belgique, Laekeman (2015) rapporte les résultats de quelques études cliniques réalisées avec l'un ou l'autre de ces produits et disponibles dans la littérature scientifique. Les préparations Armolipid® et Armolipid Plus® ont été étudiés dans une étude ouverte chez des sujets modérément hyperlipidémiques. Une évolution favorable du bilan lipidique ainsi que du poids corporel a été observée après 10 semaines à 12 mois. L'Armolipid Plus® contient en plus d'autres substances actives, la berbérine, un alcaloïde ayant une activité liée à l'expression d'une enzyme appelée PCSK9 (Sola et al., 2014). L'Artechol® a été étudié par des médecins généralistes chez 123 patients avec hypercholestérolémie modérée dont certains avaient déjà éprouvé des effets indésirables consécutifs à l'utilisation de statines. Une baisse des teneurs en LDL a été signalée après 6 semaines d'utilisation (Descamps et al., 2012). Enfin, le Cholesfytol Plus® a été étudié (en association avec l'huile d'olive) dans une étude réalisée à l'Université d'Anvers sur un groupe de 50 patients ayant un syndrome métabolique. Un effet sur le LDL-cholestérol, sur le cholestérol total, sur les triglycérides et sur les LDL oxydées a été observé après 8 semaines (étude randomisée contre placebo) (Verhoeven et al., 2015). Les auteurs insistent sur le fait que les effets indésirables de ce produit doivent encore être examinés plus soigneusement et que les personnes traitées doivent être informées de la possibilité d'effets indésirables.

Au plan des possibles interactions médicamenteuses et autres interactions, la LRR tout comme les statines sont des inhibiteurs de différentes isoformes du cytochrome P450 (1A2 et 2C19) et de la glycoprotéine P (P-gp) suggérant un risque potentiel d'interactions avec des médicaments métabolisés par ces enzymes. Par ailleurs, ceci indique que des inhibiteurs de ces cytochromes ou de P-gp peuvent augmenter la concentration plasmatique des monacolines. Il n'y aurait pas

d'interaction pharmacocinétique avec les jus de pamplemousse / pomelo qui présentent une activité sur l'isoforme 3A4 du cytochrome P450.

Toxicologie de la LRR

Les seules études toxicologiques précliniques disponibles chez l'animal ne concernent pas la LRR mais bien la lovastatine (ANSES, 2014). Des doses élevées (plus de 100 mg/kg/j) ont été à la base de lésions organiques concernant le foie, les reins, l'estomac, le muscle, le système nerveux central, les yeux ou encore le système reproducteur. Il y a également signalement de l'apparition de tumeurs et d'un risque sur la descendance. Par ailleurs, la citrinine présente également une toxicité décrite chez l'animal (ANSES, 2014).

Notification d'effets indésirables et contre-indications

Comme signalé précédemment, la France dispose depuis 2009 d'un service de nutrivigilance permettant la notification d'effets secondaires observés lors de l'administration de compléments alimentaires. En 4 ans, il y a eu réception de 30 rapports au sujet de la LRR dont l'imputabilité a pu être examinée (ANSES, 2014). Les effets indésirables signalés sont principalement d'ordre musculaire (douleurs musculaires, crampes, douleurs articulaires, augmentation de la créatine phosphokinase, rhabdomyolyse) et hépatique (augmentation de transaminases) ainsi que d'ordre allergique, dermatologique (syndrome de Stevens-Johnson) et gastro-entérologique (colite) (ANSES, 2014 ; Prescrire, 2015).

Pour l'Italie qui dispose d'un système équivalent, des effets de nature musculaire, digestive, hépatique et hématologique ont également été rapportés (ANSES 2014). Des cas isolés du même type ont également été rapportés pour la LRR dans la littérature scientifique (ANSES, 2014). Ils s'apparentent à ceux des statines. Enfin, des effets ont également été rapportés sur base d'études cliniques dont le nombre reste très limité. Dans des revues publiées en 2006 et en 2012, les effets indésirables les plus fréquents sont des vertiges, des troubles digestifs ainsi que des troubles hépatiques et musculaires (ANSES, 2014), mais ces études sont la plupart du temps peu rigoureuses et incomplètes.

Par contre, on dispose de nombreuses données de pharmacovigilance concernant les statines. Celles-ci sont responsables d'effets divers et de gravité variable dont les atteintes musculaires (myalgies, avec ou sans augmentation des créatine phosphokinases) qui concernent entre 10 et 20 % des patients traités et sont réversibles à l'arrêt du traitement. La rhabdomyolyse est plus rarement observée (0,3 cas pour 10.000 sujets) mais elle peut se compliquer et tendre vers une issue fatale. Un rapport récent de *l'European Atherosclerosis Society* fait une mise au point très fouillée concernant l'évaluation, l'étiologie et la prise en charge des symptômes musculaires associés à la prise de statines (Stroes et al., 2015). Des atteintes hépatiques sont également rapportées. Le rapport de l'ANSES (2014) décrit en détail les bases physiopathologiques de ces atteintes ainsi que les populations exposées à ces risques et donc chez lesquelles les statines constituent des contre-indications : femmes enceintes ou allaitantes, les patients présentant des antécédents d'atteintes musculaires dues aux statines et ceux souffrant de pathologies prédisposantes (atteinte rénale, pathologies musculaires, hypothyroïdie non traitée, etc.). Le rapport décrit également les situations à risque (risques nombreux d'interactions médicamenteuses, prise de jus de pamplemousse et d'alcool, exercice physique) et les populations sensibles (sujet âgés, enfants et adolescents avec hypercholestérolémie familiale, sujets porteurs de polymorphismes génétiques).

Pour la Belgique et consécutivement à la demande du CSS, des informations ont été communiquées par le Centre Belge de Pharmacovigilance (CBPH) de l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS). Selon nos correspondants, la LRR est actuellement disponible sous le statut de complément alimentaire. Ces produits sont sous la responsabilité du SPF SPSCAE qui gère les dossiers de notification des produits tombant sous ce statut.

Toujours selon le CBPH, les produits à base de LRR contiennent des monacolines dont certaines ont une structure chimique proche de celle des statines, telle la lovastatine (non commercialisée en tant que médicament en Belgique mais bien aux Etats-Unis, au Canada, en Allemagne, en Autriche, en Espagne, au Portugal et en Grèce). Étant donné certaines préoccupations liées à l'utilisation de LRR et de monacoline K, l'ANSES (France) publie régulièrement, sur son site, un rappel des précautions d'utilisation (https://www.anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-%C3%A0-base-de-levure-de-riz-rouge-0). Les principales préoccupations liées à l'utilisation de tels produits sont les risques d'effets indésirables musculaires, hépatiques (Prescrire, 2015) et les risques d'interactions médicamenteuses, la lovastatine étant un substrat du CYP3A4 dont une caractéristique pharmacocinétique telle que l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (*Area Under Curve*, AUC) peut être multipliée d'un facteur 5 lors de la prise concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4. Certains auteurs sont rassurants quant à l'utilisation de la levure de riz rouge mais soulèvent tout de même le manque de données de sécurité (Gerards et al., 2015).

Une recherche dans la banque de données mondiale de l'OMS « VigiBase » effectuée par le même département de l'AFMPS le 9 novembre 2015 a permis de mettre en évidence 70 rapports d'effets indésirables associés à la prise de la substance active « *Monascus purpureus* » (NB : à la demande de l'OMS, il s'agit de préciser que l'information issue de ces données n'est pas homogène, au moins en ce qui concerne l'origine des cas ou la probabilité que le produit a causé l'effet indésirable. Par ailleurs, que cette information ne représente pas l'opinion de l'OMS). Les premiers rapports datent de 2002 et sont originaires des Etats-Unis d'Amérique ; le premier rapport européen est originaire des Pays-Bas et date de 2010. Ces 70 rapports mentionnent 126 cas d'effets indésirables différents. Parmi les informations fournies dans cette banque de données, il y a deux valeurs statistiques qui peuvent donner une indication sur la corrélation qui existe entre la substance active et l'effet indésirable. Il s'agit de l''IC' (*Information Component*) et de l''IC025' (qui correspond à la « limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'IC »). Pour chacun des termes suivants, l'IC et l'IC025 sont positifs : cela signifie que la combinaison « substance active - effet indésirable » est rapportée plus souvent que ce qui est statistiquement attendu, compte tenu du nombre total de rapports recueillis dans la base de données pour la substance active et pour l'effet indésirable :

- Myalgie ;
- Cholestérol sanguin augmenté ;
- Interaction médicamenteuse ;
- Spasmes musculaires ;
- Rhabdomyolyse ;
- Douleur thoracique ;
- Tolérance à l'effort diminuée ;
- Exostose ;
- Douleurs au niveau des extrémités ;
- Paralysie ;
- Trouble du mouvement ;
- Cataracte ;
- Acuité visuelle réduite ;
- Créatine phosphokinase sanguine augmentée ;

Ces données sont fournies à titre indicatif, seule une évaluation scientifique au cas par cas des rapports inclus dans cette base de données permettrait d'établir un lien de causalité ferme avec les effets indésirables en question.

En juin 2014, le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) a publié dans les Folia Pharmacotherapeutica un communiqué de pharmacovigilance rappelant que les préparations à

base de levure de riz rouge, bien que “ naturelles ” ne sont pas nécessairement “ inoffensives ” (http://www.cbip.be/Folia/index.cfm?FoliaWelk=F41F06F&keyword=levure).

Enfin, des données de la base française de pharmacovigilance viennent très récemment de faire l’objet d’une publication scientifique (Philibert et al., 2015). Des cas d’atteintes musculaires impliquant la LRR ont été rapportés dans la base nationale (6 cas) et dans la littérature (9 cas). Parmi lesquels 9 cas d’élévation de la créatine phosphokinase, 3 cas de rhabdomyolyse et 2 cas de myalgies.

V REFERENCES

- ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. (2014). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires. Avis saisine n° 2012-SA-0228. (https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-l%E2%80%99anses-relatif-aux-risques-li%C3%A9s-%C3%A0-la-pr%C3%A9sence-de-%C2%AB-levure-de-riz-rouge-%C2%BB-dans-les)
- Avula B, Cohen P, Wang Y, Sagi S, Feng W, Wang M, Zweigenbaum J Shuangcheng M et Kahn I. Chemical profiling and quantification of monacolins and citrinin in red yeast rice commercial raw materials and dietary supplements using liquid chromatography-accurate QToF mass spectrometry: Chemometrics application. J Pharm Biomed Anal 2014;100:243-253.
- Burke F. Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. Curr Atheroscler Rep 2015;17:22-27.
- Childress L, Gay A, Zargar A et Ito M. Review of red yeast rice content and current food and drug administration oversight. J Clin Lipidol 2013;7:177-122.
- Descamps O.et al. De la levure rouge de riz pour controller l'hypercholestéromie? Louvain Med 2012;131: 166-176.
- Gerards MC, Terlou R, Yu H, Koks C et Gerdes V. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis 2015;240(2):415-423.
- Laekeman G. Rode gist in de lift. Tijdschrift voor cardiologie 2015;27(4):205-209.
- Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q et Wang L. A meta-analysis of red yeast rice : an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. Plos One 2014;9(6), e98611:1-10.
- Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco O, Morgan J et Capuzzi D. Effect of Xuiezhikang, an extract from red yeast chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. Am J Cardiol 2008;101:1689-1693.
- Philibert C, Bres V, Jean-Pastor MJ, Guy C, Lebrun-Vignes B, Robin P, Pinzani V et Hilaire-Buys D. Atteintes musculaires et levure de riz rouge : analyse des données de base nationale de pharmacovigilance et revue de la littérature. Therapie 2015. http://dx.doi.org/10.2515/therapie/2015053.
- Prescrire. Levure de riz rouge : troubles musculaires et hépatiques. La Revue Prescrire 2015;Tome 35, N°375, p18.
- Sartore G, Burlina S, Ragazzi E, Ferraresso S, Valentini R et Lapolla A. Mediterranean diet and red yeast rice supplementation for the management of hyperlipidemia in statin-intomerant patients with or without type-2 diabetes. Evidence-based complementary and alternative medicine 2013;Article ID 743473, 7 pages.
- Sola R, Valis R, Puzo J, Calabuig J, Brea A, Pedret A, Morina D, VIllar J, Millan J et Anguera A. Effects of Poly-Bioactive Compounds on lipid profile and body weight in a moderately hypercholesterolemic population with low cardio-vascular disease risk : a multicenter randomized trial. Plos one 2014;9(8),101978:1-10.
- Stroes E et al.. Statin-associated muscles symptoms: Impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. Eur Heart J 2015;36:1012-1022.
- Verhoeven V, Van der Auwera A, Van Gaal L, Remmen R, Apers S, Stalpart M, Wens J et Hermans N.. Can red yeast rice and olive extract improve lipid profile and cardiovascular risk in metabolic syndrome ?: a double blind, placebo controlled randomized trial. BMC, Complementary and Alternative Medicine 2015;15:52. DOI 10.1186/s129-06-015-0576-9.

VI COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : composition et fonctionnement).

Tous les experts ont participé ***à titre personnel*** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : conflits d'intérêts).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **Jean NEVE** et le secrétariat scientifique a été assuré par Michèle ULENS et Anouck WITTERS.

COGAN Elie	Médecine interne	ULB-CHU Erasme
DE BACKER Guy	Médecine préventive, santé publique, épidémiologie	UGent
DESTAIN Jacqueline	Microbiologie industrielle, technologie	ULg- Gembloux Agro-Bio-Tech
NEVE Jean	Chimie thérapeutique et sciences nutritionnelles	ULB
SOUARD Florence	Pharmacognosie	UJF Grenoble
STEVIGNY Caroline	Pharmacognosie, Bromatologie et Nutrition humaine	ULB

Le groupe de travail permanent en charge du domaine NASSA a approuvé l'avis. Le groupe de travail permanent a été présidé par **Guy DE BACKER** et le secrétariat scientifique a été assuré par Michèle ULENS et Anouck WITTERS.

ANDJELKOVIC Mirjana	Résidus et contaminants chimiques	ISP
DE BACKER Guy	Médecine préventive, santé publique, épidémiologie	UGent
DESTAIN Jacqueline	Microbiologie industrielle, technologie	ULg- Gembloux Agro-Bio-Tech
MAINDIAUX Véronique	Nutrition et diététique	Institut Paul Lambin
MAGHUIN-ROGISTER Guy	Analyse des denrées alimentaires	ULg
NEVE Jean	Chimie thérapeutique et sciences nutritionnelles	ULB
PENNINCKX Michel	Endocrinologie, toxicologie, biotechnologie	ULB
PUSSEMIER Luc	Résidus et contaminants, risques chimiques	CERVA
VAN DE WIELE Tom	Technologie microbiologique, contaminants	UGent
VAN LOCO Joris	Chimie, contaminants	ISP

Les administrations et/ou les Cabinets ministériels suivants ont été entendus :

BERTHOT Carl	Denrées et compléments alimentaires	SPF SPSCAE, DG 4
DE BUCK Philippe	Inspection, autorisations pharmaceutiques	AFMPS
DE CLOCK Dominique	Compléments alimentaires	SPF SPSCAE, DG 4
HAMDANI Jamila	Pharmacovigilance	AFMPS
LESCRAINIER Cecile	Pharmacovigilance	AFMPS

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.