

PREUVES QUI ATTESTENT DE L'INNOCUITÉ ET DE L'EFFICACITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ NATURELS FINIS

INTRODUCTION AU PRÉSENT DOCUMENT

Les demandeurs de licence de mise en marché trouveront dans le présent document de référence les renseignements qui les aideront à déterminer les preuves (le nombre et le type de données) qui attestent de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis.

La Direction des produits de santé naturels (DPSN) utilise les preuves présentées par le demandeur pour assurer une évaluation critique de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis avant d'en autoriser la mise en marché au Canada. Les demandeurs pourront accéder à de plus amples renseignements concernant les exigences qui régissent la qualité des produits de santé naturels en consultant le document de référence concernant les preuves qui attestent de la qualité des produits de santé naturels finis de la DPSN.

Les renseignements du présent document s'appliquent à toute demande de licence de mise en marché présentée conformément au *Règlement sur les produits de santé naturels*, à l'**exception** des demandes concernant les produits suivants :

- les produits visés par la disposition concernant la décision dans les 60 jours (lorsqu'on cite une monographie du Compendium des monographies de la DPSN comme unique source de renseignements montrant l'innocuité et l'efficacité du produit);
- les remèdes homéopathiques;
- les produits de santé naturels assortis d'une identification numérique de drogue (DIN) délivrée par Santé Canada.

En ce qui concerne la disposition concernant la décision dans les 60 jours, les remèdes homéopathiques et les produits de santé naturels assortis de DIN délivrés par Santé Canada, le demandeur consultera respectivement les documents de référence de la DPSN concernant le Compendium des monographies, les remèdes homéopathiques et la période de transition.

Par ailleurs, le document comporte des encadrés qui renvoient à certains articles du Règlement. Il est possible d'accéder à la version intégrale du *Règlement sur les produits de santé naturels* à l'adresse suivante : http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/nhpd-dpsn/regs_cg2_cp_f.html

On trouvera la définition de termes particuliers dans la section « Glossaire ».

Le présent document de référence est le fruit des efforts des membres de l'industrie des produits de santé naturels et des universitaires, des chercheurs, des consommateurs et autres.

Les exigences citées dans le présent document sont suffisamment rigoureuses pour protéger la santé et l'intérêt du grand public et accroître son niveau de confiance à

l'égard de tels produits; par ailleurs, elles sont suffisamment souples pour permettre à l'industrie d'intégrer les nouvelles avancées scientifiques à la fabrication des produits de santé naturels.

Les renseignements contenus dans le présent document de référence se fondent sur le *Règlement sur les produits de santé naturels* publié le 18 juin 2003 dans la partie II de la Gazette du Canada.

TABLE DES MATIÈRES

- 1.0 APERÇU GÉNÉRAL
 - 1.1 Conditions D'utilisation Recommandées
 - 1.2 Ensemble Des Preuves
 - 1.3 Soins Personnels

- 2.0 INGRÉDIENT MÉDICINAL UNIQUE
 - 2.1 Types D'allégations
 - 2.2 Catégories D'allégations
 - 2.2.1 Allégations concernant l'utilisation traditionnelle
 - 2.2.2 Preuves à l'appui de l'utilisation Traditionnelle
 - 2.2.3 Preuves à l'appui de l'utilisation Non Traditionnelle

- 3.0 TYPES DE PREUVES
 - 3.1 Essais cliniques
 - 3.1.1 Les évaluations méthodiques
 - 3.1.2 Essais aléatoires contrôlés
 - 3.1.3 Autres essais cliniques
 - 3.1.4 Études descriptives et observationnelles
 - 3.2 Pharmacopées et Ouvrages
 - 3.3 Articles publiés et évalués par les pairs
 - 3.4 Études précliniques
 - 3.5 Rapports concenant l'avis d'un expert
 - 3.6 Rapport d'organismes de réglementation réputés
 - 3.7 Expérience antérieure de mise en marché

- 4.0 STRATÉGIE DE DÉPOUILLEMENT DE LA DOCUMENTATION

- 5.0 ÉVALUATION DES PREUVES
 - 5.1 Crédibilité des preuves
 - 5.2 Poids des preuves
 - 5.3 Qualité des preuves
 - 5.4 Quantité suffisante de preuves
 - 5.4.1 Preuves adéquates
 - 5.4.2 Preuves limitées
 - 5.4.3 Preuves non pertinentes
 - 5.4.4 Preuves insuffisantes

- 6.0 ÉTUDES FONDAMENTALES ET SUPPLÉMENTAIRES
 - 6.1 Études de toxicité à des doses répétées
 - 6.2 Études de génotoxicité
 - 6.3 Études de toxicité sur la reproduction
 - 6.4 Études de carcinogénicité
 - 6.5 Essais cliniques chez les humains

- 7.0 INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX
 - 7.1 Ingrédients non médicinaux acceptables
 - 7.1.1 Ingrédients non médicinaux de la liste des ingrédients acceptables
 - 7.1.2 Ingrédients non médicinaux dans des doses supérieures aux seuils définis
 - 7.1.3 Ingrédients non médicinaux absents de la liste des ingrédients acceptables
 - 7.2 Ingrédients non médicinaux inacceptables
 - 7.3 Présentation des résultats

- 8.0 RAPPORT DE SYNTHÈSE SUR LES PREUVES
 - 8.1 Usage ou fins recommandés
 - 8.2 Stratégie de recherche
 - 8.3 Liste de preuves
 - 8.4 Types de preuves
 - 8.5 Aperçu critique

- 9.0 RAPPORT DE SYNTHÈSE SUR L'INNOCUITÉ
 - 9.1 Facteurs d'innocuité
 - 9.2 Aperçu général

- 10.0 RÉFÉRENCES
 - 10.1 Présentation de citations et de références au moyen du style Harvard

- 11.0 THÈMES PARTICULIERS : INGRÉDIENTS VISÉS PAR DES EXIGENCES ADDITIONNELLES
 - 11.1 Ingrédients provenant d'un tissu animal
 - 11.2 Exigences additionnelles pour les probiotiques
 - 11.2.1 Considérations relatives à l'innocuité
 - 11.2.2 Considérations relatives à l'efficacité
 - 11.2.3 Présentation Des résultats

- 12.0 PRODUITS MIXTES
 - 12.1 Aperçu général
 - 12.2 Classification des combinaisons
 - 12.2.1 Combinaisons traditionnelles
 - 12.2.2 Combinaisons en vue d'une utilisation non traditionnelle
 - 12.3 Produits emballés et vendus sous forme de combinaisons
 - 12.4 Quantités relatives de composants en combinaison
 - 12.5 Monographies et produits mixtes

GLOSSAIRE

ANNEXES:

- ANNEX 1 Liste de références des échantillons

Direction des produits de santé naturels (DPSN)

Preuves de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis page 5 of 92

- ANNEX 2 Coordonnées de l'OCDE et de l'OMS
ANNEX 3 Liste de références concernant les ingrédients non médicinaux
ANNEX 4 Modèle de rapport de synthèse (Présentation des résultats)

1.0 APERÇU GÉNÉRAL

1.1 CONDITIONS D'UTILISATION RECOMMANDÉES

Les alinéas 5(f) et (g) du *Règlement sur les produits de santé naturels* énoncent les exigences qui régissent toute demande de licence de mise en marché d'un produit de santé naturel fini proposé. Il incombe au demandeur de transmettre tous les renseignements pertinents concernant les preuves qui attestent de l'innocuité et de l'efficacité de ses produits de santé naturels finis.

Partie 1 : Licences de mise en marché

Demande

Article 5

La demande de licence de mise en marché est présentée au ministre et comporte les renseignements et documents suivants :

- (f) les conditions d'utilisation recommandées du produit de santé naturel;
- (g) les renseignements montrant l'innocuité et l'efficacité du produit de santé naturel lorsqu'il est utilisé selon les conditions d'utilisation recommandées.

Les renseignements relatifs aux conditions d'utilisation recommandées, énoncées dans le *Règlement sur les produits de santé naturels*, aideront les consommateurs à faire des choix éclairés avant d'utiliser un produit de santé naturel; de telles conditions précisent les six facteurs¹ ci-contre rattachés à l'utilisation du produit de santé naturel :

- (a) l'usage ou les fins recommandés;
- (b) la forme posologique;
- (c) la voie d'administration recommandée;
- (d) la dose recommandée;
- (e) le cas échéant, la durée d'utilisation recommandée;
- (f) les mentions de risque, notamment, toutes précautions, mises en garde, contre-indications et réactions indésirables connues liées à son utilisation.

Le terme « innocuité » désigne la capacité d'un produit de santé naturel à produire un résultat positif pour la santé; ce résultat l'emporte sur les risques rattachés à son utilisation lorsque le produit est utilisé par une personne selon les conditions d'utilisation recommandées.

Le terme « efficacité » désigne la capacité d'une intervention, d'une procédure, d'un régime ou d'un service particulier à donner des résultats positifs dans des conditions idéales. En d'autres termes, l'efficacité renvoie à la capacité d'un produit de santé naturel

¹ Le demandeur consultera le document de référence concernant les licences de mise en marché de la DPSN pour de plus amples détails concernant chacun des six facteurs.

à produire le résultat de santé souhaité lorsque celui-ci est utilisé dans les conditions d'utilisation recommandées, dans des conditions idéales.

1.2 ENSEMBLE DES PREUVES

Les demandeurs présenteront des preuves probantes qui proviennent de sources documentaires pertinentes qui traitent des allégations proposées pour le produit de santé naturel. Par ailleurs, les demandeurs présenteront un ensemble de preuves suffisamment solides et pertinentes à l'appui des autres conditions d'utilisation recommandées.

Lorsque l'expérience d'utilisation du produit par des sujets humains permet de recueillir des preuves suffisantes à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité du produit, Santé Canada pourra ne pas exiger la réalisation d'autres études sur des animaux ou d'études *in vitro*. Par ailleurs, si l'expérience d'utilisation du produit par des sujets humains ne constitue pas des preuves suffisantes et ne peut appuyer l'innocuité et l'efficacité d'un produit de santé naturel proposé, Santé Canada pourra exiger que le demandeur présente les résultats d'autres études ou réalise d'autres études conformément aux **chapitres 3.4** et **5.4.4**.

Les renseignements présentés à l'appui des conditions d'utilisation recommandées, établis au moyen de la citation de documents publiés et non publiés (p. ex. l'avis d'un expert non publié dans un document), appuieront les allégations concernant l'innocuité et l'efficacité du produit de santé naturel et tiendront compte de l'expérience à l'égard du produit avant et après sa mise en marché, le cas échéant.

De façon générale, les preuves exigées varieront en fonction du type d'allégation formulée (consulter le **chapitre 2.1**). Il ne demeure pas moins que le niveau d'uniformité des preuves qui proviennent de sources multiples contribuera au poids des preuves. Nous incitons les demandeurs à faire des recherches documentaires (dépouillement de la documentation) méthodiques et bien conçues pour évaluer l'ensemble des preuves pertinentes à l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité.

Les rapports de synthèse sur les preuves et sur l'innocuité comporteront tout renseignement pertinent, favorable ou défavorable, et les références appropriées. Le demandeur doit présenter une analyse globale de l'ensemble des preuves (favorables et défavorables) où prédomineront les preuves favorables à l'utilisation du produit.

Lorsque les sources sont multiples, les demandeurs ne transmettront pas tous les renseignements (p. ex. les copies papier des rapports originaux). En pareils cas, les demandeurs justifieront le choix des rapports à présenter; ils prendront toutefois soin de consigner tous les résultats pertinents aux rapports de synthèse. Les demandeurs pourront accéder à de plus amples renseignements concernant les exigences relatives aux rapports de synthèse en consultant les **chapitres 8.0** et **9.0**, respectivement..

1.3 SOINS PERSONNELS

L'appellation « soins personnels » désigne les activités personnelles qui visent la

prévention, le traitement, le soulagement de symptômes des maladies, des blessures ou de conditions chroniques; il s'agit de conditions que ces personnes peuvent reconnaître et gérer par elles-mêmes, seules ou avec l'aide d'un fournisseur de soins de santé. Les soins personnels comportent l'utilisation des produits de soins personnels tels que des produits de santé naturels (PSN) sécuritaires, efficaces et de grande qualité.

Les preuves consignées par les demandeurs à la demande de licence de mise en marché permettent à la DPSN de déterminer si le produit de santé naturel peut servir aux soins personnels. Si des risques sont associés à l'utilisation d'un produit de santé naturel (p. ex., l'utilisation du produit par une population particulière, telle les personnes âgées), la DPSN pourra exiger que les demandeurs prennent certaines mesures pour gérer le risque, notamment l'inscription d'un avis sur l'étiquette du produit ou la réduction de la dose, de la voie d'administration, de l'origine ou de la préparation du produit de santé naturel ou encore de la forme sous laquelle il se présente (p. ex. la DPSN doute de l'innocuité du produit de santé naturel pour les humains, dans les conditions d'utilisation recommandées, ou estime que le produit ne peut être considéré comme un produit de soins personnels). La DPSN n'approuvera pas la demande de licence de mise en aux termes du *Règlement sur les produits de santé naturels*.

Spécifiquement, le paragraphe 7d) du *Règlement sur les produits de santé naturels* stipule que la DPSN ne doit pas approuver les produits qui peuvent être néfastes à la santé du consommateur. Le but de Santé Canada en élaborant le *Règlement* était de couvrir les produits que les consommateurs achètent sans ordonnance et utilisent eux-même, sans avoir à consulter un fournisseur de soins de santé. C'est pourquoi, à l'exception des remèdes homéopathiques, les produits composés d'ingrédients qui doivent être vendus sur ordonnance (énumérés à l'annexe F du *Règlement sur les aliments et drogues*) ne sont pas des produits de santé naturels. Lorsqu'elle examinera les demandes de tous les autres produits afférentes à l'innocuité et l'efficacité, la DPSN gardera cet objectif à l'esprit.

2.0 INGRÉDIENT MÉDICINAL UNIQUE

Un ingrédient médicinal désigne toute substance décrite à l'annexe H1 du *Règlement sur les produits de santé naturels* et dont l'effet pharmacologique ou tout autre effet directement recherché peut servir :

- au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal, ou de leurs symptômes chez l'être humain;
- à la restauration ou à la correction des fonctions organiques chez l'être humain;
- à la modification des fonctions organiques chez l'être humain telles que la modification de ces fonctions de manière à maintenir ou promouvoir la santé.

En d'autres termes, l'ingrédient est considéré comme médicinal s'il contribue à l'effet pharmacologique correspondant à l'usage ou aux fins recommandés.

Les demandeurs de licence de mise en marché présenteront les preuves à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité de tous les ingrédients médicinaux qui composent un produit

de santé naturel dans toutes les conditions d'utilisation recommandées stipulées au *Règlement sur les produits de santé naturels* (consulter le **chapitre 1.1**).

2.1 TYPES D'ALLÉGATIONS

Une mention d'allégation ou d'usage ou des fins recommandés est un énoncé qui précise les effets bénéfiques visés d'un produit de santé naturel qui est utilisé selon la dose indiquée sur l'étiquette (p. ex. la dose recommandée), la durée d'utilisation et la voie d'administration. Le terme « usage ou fins recommandés » est souvent interchangeable avec celui d'« allégations relatives à la santé » ou encore d'« indication relative à l'utilisation ».

La DPSN a établi différents types et catégories d'allégations pour les produits de santé naturels qui contiennent des ingrédients médicinaux. La DPSN évalue les allégations en fonction de la crédibilité, du poids et de la qualité des preuves présentées à l'appui de l'allégation. La DPSN autorise les types d'allégations ci-contre :

1. **Les allégations thérapeutiques**, lesquelles s'appliquent au diagnostic, au traitement, et à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes chez l'être humain.

Les preuves à l'appui d'une allégation thérapeutique ne doivent pas nécessairement intégrer les résultats d'essais cliniques. L'ensemble des preuves (consulter le **chapitre 1.2**) devra cependant appuyer l'allégation en question. Les exigences à l'égard du niveau des preuves à l'appui (consulter le **chapitre 5.2**) d'une allégation thérapeutique vont de pair avec l'importance des risques rattachés à l'utilisation du produit. L'attribution du niveau de risque est notamment fonction des considérations suivantes :

- l'ingrédient est utilisé comme agent thérapeutique unique ou complémentaire;
 - l'ingrédient est utilisé pour aider à la gestion des symptômes ou à la guérison/au traitement de la condition; et la gravité de la condition à traiter;
 - la gravité de la condition à traiter.
2. **Les allégations concernant la réduction des risques** précisent la nature des rapports entre un ingrédient médicinal et la réduction des risques de développer une maladie ou un état physique particulier par la modification importante des principaux facteurs de risque ou de facteurs qui sont réputés contribuer au développement de la maladie chronique ou de l'état physique anormal.

La plupart des allégations concernant la réduction des risques se fondent sur des études observationnelles (consulter le **chapitre 3.1.4**), notamment les études prospectives par cohortes. En conséquence, les preuves présentées à l'appui de l'allégation peuvent essentiellement porter sur des études observationnelles probantes. Puisque les allégations concernant la réduction des risques font normalement référence à des conditions chroniques et multifactorielles, nous recommandons aux demandeurs d'intégrer des renseignements descriptifs qui mettent en contexte le rapport de risque pour mieux appuyer la demande de licence de mise en marché (par exemple : «Un apport approprié

en calcium peut contribuer à réduire les risques d'ostéoporose. La vitamine D et les exercices des articulations portantes constituent également des facteurs importants »).

3. **Les allégations relatives à la structure et à la fonction** précisent les effets d'un ingrédient médicinal sur la fonction structurelle ou physiologique d'une personne ou la façon dont un ingrédient médicinal favorise une fonction anatomique, physiologique ou mentale.

Les allégations relatives à la structure et à la fonction couvrent un large éventail d'allégations qui vont du maintien de la santé (par exemple : « contribue au maintien de gencives saines ») au traitement d'une maladie ou d'une condition (par exemple : « réduit le cholestérol sanguin »). Les allégations relatives à la structure et à la fonction synonymes des allégations thérapeutiques seront évaluées comme ces dernières.

Par ailleurs, la DPSN prendra en considération certaines allégations générales (qui se rapportent d'habitude à la structure et à la fonction) uniquement dans les cas où des preuves satisfaisantes démontrent l'innocuité. De telles allégations prendront la forme d'un énoncé général qui confirme que le produit favorise la santé globale. Il est à noter que la DPSN favorise l'usage d'allégations particulières qui présentent au consommateur l'information qui lui permet de faire un choix éclairé.

Les allégations générales seront évaluées. Les preuves à l'appui de telles allégations, qu'elles proviennent de sources traditionnelles (consulter le chapitre 2.2.1) ou de la documentation scientifique (consulter le chapitre 3.0), sont essentielles.

Voici des exemples d'allégations générales qui pourraient être acceptées :

- « Contribue au maintien de la santé ».
- Les ingrédients médicinaux ou les produits utilisés dans un contexte traditionnel pourront être qualifiés de « toniques » si les conditions suivantes sont satisfaites :
 - (a) les références comportent des preuves de leur utilisation comme toniques;
 - (b) le système ou l'organe sur lequel le tonique est censé agir est précisé (p. ex. « tonique pour la digestion » ou « tonique pour les poumons »);
 - (c) le paradigme ou le système médical sur lequel s'appuie l'utilisation traditionnelle du produit ou de l'ingrédient est mentionné sur l'étiquette (par exemple, « utilisé comme tonique du Qi dans la médecine chinoise traditionnelle ») si l'utilisation est différente de celle de la tradition occidentale.
- Si les preuves énoncées dans la documentation scientifique attestent que le produit ou l'ingrédient médicinal a une action normalisante, ce dernier pourrait être qualifié « d'adaptogène » (consulter le glossaire).

- Si les preuves énoncées dans la documentation scientifique sont suffisantes et il y a identification du système ou organe que le produit ou l'ingrédient médicinal agit sur, ce dernier pourrait être qualifié comme « modulateur ».

2.2 CATÉGORIES D'ALLÉGATIONS

Les produits sont divisés en deux catégories selon l'allégation :

- les allégations concernant l'utilisation traditionnelle;
- les allégations concernant l'utilisation non traditionnelle.

On trouvera dans les prochains chapitres les exigences qui régissent les deux catégories d'allégation précitées.

2.2.1 Allégations concernant l'utilisation traditionnelle

La médecine traditionnelle représente la somme des connaissances, des techniques et des pratiques fondées sur les théories, les croyances et l'expérience provenant de cultures différentes, explicables ou non, utilisées pour le maintien de la santé ainsi que pour la prévention, le diagnostic, l'atténuation ou le traitement d'une maladie physique ou mentale.

La DPSN entend par « utilisation traditionnelle » l'utilisation d'un ingrédient médicinal dans le cadre d'un système de croyances propre à une culture ou à un paradigme de santé (par exemple, la médecine traditionnelle chinoise) durant une période d'au moins cinquante (50) années consécutives. Cette durée couvre deux générations et permet donc de relever tout effet éventuel sur la reproduction.

De plus, dans le cas de la formulation d'une « allégation concernant l'utilisation traditionnelle », la méthode de préparation correspondra à la méthode traditionnelle. Les méthodes de préparation traditionnelles comportent les composantes suivantes :

- l'utilisation de la plante ou de certaines composantes végétales (la feuille, la racine et la graine), sous forme fraîche ou séchée ou lyophilisée ou encore préservée dans l'alcool, le miel ou le sucre;
- les extraits aqueux comme les infusions, les décoctions et les sirops;
- les extraits à base d'éthanol comme les teintures, les extraits de fluides et les suc;
- les extraits à base de glycérine;
- les extraits à base de vinaigre;
- l'huile, la graisse ou les infusions à base de graisse;
- les baumes et les onguents à base de cire d'abeille.

Santé Canada pourra juger que d'autres méthodes de préparation sont « traditionnelles » si de telles méthodes sont appuyées par au moins une référence qui se rapporte à une utilisation traditionnelle (consulter le **chapitre 2.2.2**). Si d'autres méthodes de préparation sont utilisées, Santé Canada considérera le produit comme non traditionnel.

Santé Canada considérera toutes les allégations qui ne sont pas des allégations concernant une utilisation traditionnelle comme étant des « allégations concernant une utilisation non traditionnelle », lesquelles doivent être conformes aux exigences énoncées au **chapitre 2.2.3**.

Selon les preuves disponibles, les demandeurs pourront formuler une allégation concernant l'utilisation traditionnelle pour le traitement, la réduction des risques ou les effets sur les fonctions structurelles.

Les allégations concernant l'utilisation traditionnelle seront précédées de termes tels que « traditionnellement utilisé... ». Si la terminologie de l'allégation est propre à une culture ou à un système médical en particulier, l'allégation comportera la mention de la culture ou du paradigme de santé en question (par exemple : « traditionnellement utilisé dans la médecine ayurvédique pour le traitement des maux d'estomac »). S'il est possible d'accéder à des preuves traditionnelles et scientifiques à l'appui de l'allégation proposée, le demandeur pourra décider s'il utilisera les termes « traditionnellement utilisé ». Par ailleurs, l'allégation relative à la santé qui repose uniquement sur des preuves scientifiques ne comportera pas la mention « traditionnellement utilisé ». Pour de plus amples renseignements concernant les exigences d'étiquetage, le demandeur consultera les sections pertinentes du Document de référence concernant les licences et mise en marché de la DPSN.

2.2.2 Preuves à l'appui de l'utilisation Traditionnelle

Les demandeurs qui présentent une allégation concernant l'utilisation traditionnelle présenteront au moins deux références indépendantes (qui ne citent pas la même source, ou qui ne font pas référence l'une à l'autre, comme la principale source de renseignements concernant l'utilisation traditionnelle) à l'appui des conditions d'utilisation (consulter le **chapitre 1.1**). Les références feront autorité et proviendront d'autres sources réputées. On trouvera des exemples de telles références à l'**annexe 1** dans la rubrique « Références relatives à l'utilisation traditionnelle ».

La DPSN s'attend à la présentation d'au moins deux références indépendantes; elle est cependant consciente que, dans certains cas, il est possible qu'il n'existe qu'une seule référence écrite ou que de multiples références pourraient renvoyer à une seule source documentaire originale. En pareil cas, un rapport concernant l'avis d'un expert fondé sur l'expérience et les connaissances d'un praticien quant à l'utilisation du produit sur une période minimale de cinquante ans pourrait remplacer la deuxième référence; l'avis d'un expert ne pourra cependant être reçu comme référence autonome. Le demandeur consultera le **chapitre 3.5** pour de plus amples renseignements concernant les données à consigner au rapport concernant l'avis d'un expert lorsqu'un tel rapport est présenté comme une référence.

En ce qui concerne les traditions orales, la DPSN exige qu'une autorité indigène, ethnographique, professionnelle et/ou scientifique rédige un rapport écrit qui comporte

les renseignements pertinents qui proviennent des autorités reconnues en matière de guérison traditionnelle qui ont les connaissances et l'expérience à l'égard du produit. À titre d'exemple, **deux ou plusieurs** herboristes ou aînés autochtones pourraient servir de source d'information. Les preuves comporteront les renseignements à l'appui de l'utilisation traditionnelle du produit et des autres conditions d'utilisation (p. ex. les renseignements concernant la dose, la forme posologique, la voie d'administration, la durée d'utilisation et les risques). De plus, ils doivent préciser que l'utilisation traditionnelle de l'ingrédient remonte à au moins cinquante ans.

La DPSN est consciente du fait qu'il pourra être difficile de trouver des références qui stipulent de façon spécifique qu'un ingrédient a été utilisé pour une période minimale de cinquante années consécutives. En pareil cas, les demandeurs évalueront les éléments suivants pour déterminer si les renseignements des deux références indépendantes correspondent à la définition « d'utilisation traditionnelle » :

1. La référence précise-t-elle l'utilisation du produit dans le cadre d'un système de croyances propres à une culture ou à un paradigme de santé? Par exemple, l'ouvrage *Native American Ethnobotany*³ cite l'utilisation de plantes par certaines cultures autochtones américaines. Il existe d'autres sources pertinentes comme les ouvrages ayurvédiques, les ouvrages et les pharmacopées de la médecine traditionnelle chinoise et les sources qui renvoient à d'autres cultures telles que les cultures africaine et ukrainienne.

Si la référence fait allusion à un système de croyances ou à un paradigme en particulier (p. ex. une culture particulière comme la culture chinoise) et qu'il apparaît évident que le système culturel existe depuis au moins cinquante ans, la DPSN supposera que le groupe a utilisé l'ingrédient médicinal à cette fin durant une période qui s'étend sur au moins cinquante ans.

2. La référence comporte-t-elle des énoncés qui supposent une utilisation traditionnelle de l'ingrédient ou du produit? Par exemple, l'allégation pourrait commencer par un énoncé du genre « traditionnellement utilisé comme... » ou « utilisé dans la tradition populaire comme... ».

Lorsque l'allégation commence par un tel énoncé, la DPSN suppose que la référence appuie l'allégation concernant l'utilisation traditionnelle et que l'ingrédient médicinal a été utilisé en conformité avec cette allégation pour une période minimale de cinquante années consécutives.

3. La référence fait état d'une période qui remonte à au moins cinquante ans. Peut-on supposer que l'ingrédient a été utilisé à partir de cette période et pendant au moins cinquante années consécutives? Par exemple, « Plante utilisée à l'époque du roi Édouard II pour soulager la toux ».

³ Moerman DE. *Native American Ethnobotany*. Portland (OR): Timber Press Inc.; 1999.

Même si on ne mentionne aucune date ou intervalle déterminé (p. ex. de l’an 1284 à 1330 après J.-C.), si la période citée s’étend sur plus de cinquante ans, la DPSN supposera que la référence appuie l’allégation concernant l’utilisation traditionnelle et que l’ingrédient a été utilisé durant une période minimale de cinquante ans.

4. La référence évoque-t-elle une condition traitable dans le cadre du paradigme de santé pertinent?

Les références qui citent des conditions qui ne peuvent être diagnostiquées dans le cadre d’un paradigme de santé pertinent (par exemple, l’hyperlipidémie), même si ces références indiquent que le produit a été traditionnellement utilisé pour traiter une telle condition, ne seront pas acceptées par la DPSN comme des références à l’appui de l’utilisation traditionnelle.

La DPSN incite le demandeur à utiliser des références concernant l’utilisation traditionnelle qui à tout le moins comportent des renseignements à l’égard de l’usage recommandé, de la dose recommandée, de la forme posologique et de la voie d’administration recommandée et à transmettre des renseignements qui attestent de l’innocuité du produit pour les humains. Le demandeur doit communiquer tout renseignement disponible concernant la durée d’utilisation. Si les renseignements à l’égard des conditions d’utilisation ne renvoient pas à ces deux références, le demandeur transmettra ces renseignements à partir d’autres sources (consulter le **chapitre 3.0** pour accéder à des exemples).

La DPSN est consciente du fait que bon nombre de références à l’utilisation traditionnelle ne comportent pas d’informations détaillées concernant les risques. Le demandeur est toutefois tenu, aux termes du *Règlement sur les produits de santé naturels*, de transmettre des renseignements concernant l’innocuité du produit de santé naturel, lorsque ce dernier est utilisé selon les conditions d’utilisation recommandées. En conséquence, le demandeur fera le dépouillement de la documentation ou citera d’autres références (p. ex. des références scientifiques, l’expérience antérieure de mise en marché et consultera le **chapitre 3.0** pour accéder à d’autres exemples) pour recueillir de tels renseignements.

Lorsque les preuves présentées proviennent de sources multiples (p. ex. des références à l’utilisation traditionnelle ou de preuves scientifiques), les demandeurs satisferont aux critères du tableau 1 ci-contre :

TABLEAU 1 : PREUVES QUI PROVIENNENT DE PLUSIEURS RÉFÉRENCES

Critère	Approche
Usage ou fins recommandés (allégation)	<p>L’allégation citée dans toutes les références se rapportera au même « effet » concernant l’ingrédient médicinal même si les termes utilisés peuvent être différents.</p> <p>Par exemple : Référence 1: Accroît le débit urinaire</p>

	Référence 2 : Diurétique (l'effet est identique à celui cité à la première référence)
Nom propre ⁴	Toutes les références comporteront le nom propre de l'ingrédient médicinal, puisque les noms usuels ne sont pas toujours les mêmes. Si le demandeur estime qu'une référence particulière contient tous les renseignements pertinents à un produit (p. ex. toutes les conditions d'utilisation), mais cite le nom usuel plutôt que le nom propre, le demandeur pourra alors utiliser la référence, mais doit présenter des preuves où on établit un lien entre le nom propre et le nom usuel. La référence doit provenir d'une source réputée et qui fait autorité. Le demandeur peut préciser plus d'un nom usuel si le nom propre est donné.
Source	Toutes les références préciseront la source, le cas échéant, à partir de laquelle l'ingrédient médicinal est obtenu (p. ex. les composantes utilisées). Par exemple : dans le cas d'une plante, les racines, les fleurs et les tiges peuvent constituer les composantes.
Forme posologique	Elle doit correspondre à la voie d'administration. Par exemple : la forme posologique est une capsule et la voie d'administration est par voie orale.
Voie d'administration	Toutes les références préciseront la même voie d'administration recommandée pour l'ingrédient médicinal.
Dose	La dose devra pouvoir être convertie en une matière desséchée brute équivalente, le cas échéant, en particulier lorsque les références mentionnent des doses différentes. Dans le cas des références qui précisent une gamme posologique, la dose recommandée devra se situer à l'intérieur de la gamme citée. Par exemple : la dose recommandée est de 3 à 4 g Référence 1: 2 à 4 g pour la matière desséchée brute équivalente Référence 2 : 3 à 5 g pour la matière desséchée brute équivalente
Teintures et extraits	Dans le cas des teintures et des extraits, le cas échéant, les références préciseront le rapport du matériel au solvant (par exemple: 1:5) et la concentration du solvant utilisé (p. ex. l'éthanol) et qui peut servir à calculer la

⁴ Pour déterminer le nom propre, la DPSN utilise les sites suivants: http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/tax_search.pl? et <http://www.iupac.org/nomenclature/index.html>. Pour déterminer le nom usuel, la DPSN se sert du livre de McGuffin et collab. dont le titre est « Herbs of Commerce ».

	matière desséchée brute équivalente . Le demandeur doit expliquer tout écart du rapport et de la concentration des références citées.
Mentions de risque	Le demandeur présentera les mentions de risque traditionnelles qui sont disponibles et qui sont fondées sur la dose recommandée ou la durée d'utilisation, comme c'est le cas des mentions de risque des autres références.

Si les conditions d'utilisation recommandées telles que l'usage ou les fins recommandés, la dose (incluant la méthode de préparation), la forme posologique (qui correspond à la méthode de préparation traditionnelle), ou la voie d'administration diffèrent de l'utilisation traditionnelle citée dans les références, on devra évaluer l'ingrédient ou le produit; il est possible qu'il soit parfois impossible de formuler une allégation concernant une « utilisation traditionnelle ». En pareils cas, Santé Canada considérera l'ingrédient ou le produit comme non traditionnel, lequel devra être conforme aux preuves nécessaires à la formulation d'une allégation concernant une utilisation non traditionnelle (consulter le **chapitre 2.2.3** ci-contre).

2.2.3 Preuves à l'appui de l'utilisation Non Traditionnelle

Les demandeurs qui font une allégation concernant une utilisation non traditionnelle présenteront des preuves à l'appui des conditions d'utilisation (consulter le **chapitre 1.1**) qui sont fondées sur des preuves scientifiques. Les exigences qui s'appliquent aux preuves à l'appui d'une allégation concernant une utilisation non traditionnelle seront plus rigoureuses que celles présentées à l'appui d'une allégation concernant une utilisation traditionnelle. La DPSN étudiera un vaste éventail de preuves (consulter le **chapitre 3.0**) à l'étape de l'évaluation des renseignements à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité pour une allégation concernant une utilisation non traditionnelle.

De façon générale, le nombre et le type de preuves requis pour attester de chacune des allégations relatives à la santé et des conditions d'utilisation qui appuient de telles allégations seraient fonction du type d'allégation formulée (consulter le **chapitre 2.1**) et de la gravité de tout symptôme ou de toute condition nommée.

Le demandeur doit présenter des références à l'appui de toutes les conditions d'utilisation. La durée d'utilisation constitue la seule exception, puisque le demandeur doit les présenter lorsque celles-ci sont disponibles.

Lorsque les preuves présentées proviennent de références multiples, les demandeurs devront respecter les critères du tableau 1 (consulter le **chapitre 2.2.2**).

Selon la nature des preuves disponibles, les demandeurs pourront présenter une allégation concernant une utilisation non traditionnelle pour le traitement, la réduction des risques ou les effets sur les fonctions structurelles.

3.0 TYPES DE PREUVES

De façon générale, les types de preuves à l'appui des allégations et des conditions d'utilisation peuvent être regroupées dans les catégories suivantes :

- Les références à l'utilisation traditionnelle (consulter le **chapitre 2.2.2**);
- Les références aux preuves scientifiques (consulter les **chapitres 3.1 à 3.4**);
- Les références aux rapports concernant l'avis d'un expert (consulter le **chapitre 3.5**);
- Les références aux rapports d'organismes de réglementation réputés (consulter le **chapitre 3.6**);
- Les références à une expérience antérieure de mise en marché (consulter le **chapitre 3.7**).

Le demandeur peut utiliser des types de preuves existantes si de telles preuves sont conformes aux exigences de la catégorie d'allégation (p. ex. dans le cas d'une allégation concernant l'utilisation traditionnelle, le demandeur présentera deux références indépendantes à l'appui de l'utilisation traditionnelle et des conditions d'utilisation) et si elles sont suffisantes pour appuyer le type d'allégation formulée.

La DPSN reconnaît les différents niveaux de preuves qui correspondent au poids des preuves (consulter le tableau 2 du **chapitre 5.2**) présentées à partir des différents types de preuves. Les niveaux de preuves constituent un outil utile au demandeur qui souhaite classer les types de preuves disponibles en ordre de priorité. Par exemple, lorsqu'une référence de niveau I est disponible, qu'elle comporte des renseignements concernant les conditions d'utilisation et est jugée suffisante pour le type d'allégation formulée, il est possible qu'on n'exige pas de niveaux inférieurs.

On peut accéder à certains des types de preuves énumérés ci-dessus à partir de plusieurs sources, notamment les bases de données comme PubMed (consulter le <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>). De plus, les demandeurs pourront se reporter au **chapitre 4.0** pour connaître la méthodologie de dépouillement de la documentation visant à recueillir de telles preuves, notamment l'utilisation d'une base de données comme PubMed.

Par ailleurs, la DPSN conserve une liste des types de références (consulter l'**annexe 1**) à l'intention des demandeurs; ces derniers pourront l'utiliser pour attester de l'innocuité et de l'efficacité des ingrédients médicinaux. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive, mais elle constitue toutefois un bon point de départ.

Le demandeur transmettra à la DPSN les preuves établies à partir des références dans un support approprié (p. ex. les rapports de synthèse). Le demandeur consultera les **chapitres 8.0 et 9.0** pour de plus amples renseignements à l'égard du protocole de rédaction des rapports de synthèse sur les preuves et de l'innocuité.

La DPSN évaluera les preuves présentées afin de déterminer si elles constituent un appui suffisant à l'ensemble des conditions d'utilisation et si elles conviennent au type

d'allégation formulée. Si on relève des problèmes en ce qui a trait à l'innocuité, la DPSN évaluera les stratégies de réduction des risques formulées par le demandeur (consulter le **chapitre 1.3** pour accéder à des exemples).

On trouvera, dans les sections suivantes, des explications concernant les différents types de preuves; le demandeur pourra les consulter pour être en mesure de présenter les renseignements à l'appui de l'allégation et des conditions d'utilisation proposées. De telles explications donneront aux demandeurs une vue d'ensemble à l'égard d'un type de preuve en particulier et des renseignements que ces derniers pourraient y retrouver.

3.1 ESSAIS CLINIQUES

Les preuves qui proviennent des études cliniques peuvent comporter des renseignements utiles à l'égard de l'efficacité et de l'innocuité des produits de santé naturels. S'il est vrai que l'étude clinique ne vise pas en premier lieu l'innocuité, il n'en demeure pas moins que ce type d'études permet d'accéder à des renseignements pertinents liés à l'innocuité, lesquels pourront aider la DPSN à évaluer l'innocuité du produit. Voici quelques types d'études cliniques :

- les évaluations méthodiques (méta-analyses des essais aléatoires contrôlés ou d'autres essais);
- les essais aléatoires contrôlés (de préférence multicentriques);
- les études sur des échantillons non aléatoires et/ou des groupes témoins;
- les études observationnelles non expérimentales comme les études épidémiologiques, les études cohortes, ou les études cas-témoin.

3.1.1 Les évaluations méthodiques

De façon générale, les évaluations méthodiques (notamment les méta-analyses d'essais aléatoires contrôlés ou d'autres essais cliniques) permettent de recueillir des preuves qu'on peut présenter à l'appui de tous les types d'allégations. On présentera un résumé de ces renseignements ou les consignera au rapport de synthèse sur les preuves, le cas échéant. Parmi les évaluations méthodiques, on retrouve les évaluations de la base de données Cochrane (consulter le <http://www.update-software.com/default.htm>), qui font partie de la publication trimestrielle *Cochrane Database of Systematic Collaboration*.

La citation d'une méta-analyse est particulièrement avantageuse puisque cette dernière permet, par des méthodes statistiques, de combiner et d'analyser les résultats de plusieurs essais aléatoires contrôlés ou d'autres essais cliniques. Le demandeur qui présente une méta-analyse comme preuve à l'appui de l'utilisation d'un produit de santé naturel se rappellera que les résumés des essais utilisés dans le cadre de la méta-analyse doivent préciser le même usage ou les mêmes fins recommandés. Si la méta-analyse ne comporte pas de justification des écarts des allégations, le demandeur devra expliquer de tels écarts dans le rapport de synthèse sur les preuves.

3.1.2 Essais aléatoires contrôlés

Les essais aléatoires contrôlés (en particulier les essais multicentriques) permettent de recueillir des renseignements utiles concernant les effets d'un produit de santé naturel sur des sujets humains dans un environnement clinique contrôlé. Dans les meilleurs des cas, les essais aléatoires contrôlés réduisent au minimum les risques d'impartialité par une distribution aléatoire des participants; cette distribution est cependant uniforme dans les différents groupes (p. ex. le groupe traité ou témoin). Les essais aléatoires contrôlés permettent de recueillir de précieux renseignements quant à l'efficacité et l'innocuité d'un produit de santé naturel qui serviront à la formulation d'une allégation particulière.

3.1.3 Autres essais cliniques

Il s'agit notamment des études cliniques bien conçues sur un échantillon non aléatoire et/ou groupes témoins. De façon générale, les essais aléatoires contrôlés permettent de recueillir des preuves plus fiables à l'appui de l'allégation comparativement à d'autres types d'essais.

3.1.4 Études descriptives et observationnelles

L'épidémiologie désigne l'étude de la fréquence d'apparition et de la distribution d'une maladie ou d'une condition physiologique dans des populations humaines et les facteurs qui influent sur sa distribution. À ce titre, l'épidémiologie constitue une étude observationnelle et descriptive. Les études épidémiologiques comportent des avantages et des inconvénients. Voici quelques-uns des avantages de telles études :

- elles ne nécessitent pas des extrapolations (des animaux aux humains);
- les conditions d'exposition sont « réelles » (elles se produisent à l'extérieur de l'environnement où s'est déroulé l'essai clinique);
- elles visent un vaste éventail de sujets.

Voici quelques-uns des inconvénients de ce type d'études :

- absence de surveillance de plusieurs variables non statistiques (notamment les modes de vie, l'exposition parallèle à d'autres substances toxiques);
- présence d'un parti pris « historique » dans les études rétrospectives;
- lacune en matière d'évaluation;
- présence possible de longues périodes de latence pour certains effets, en particulier le cancer;
- de façon habituelle, ce type d'études ne permet pas de déterminer la relation de cause à effet.

Le demandeur peut toutefois présenter de tels renseignements, le cas échéant, s'ils sont disponibles.

Par ailleurs, les études descriptives ou observationnelles bien conçues peuvent être classées comme des études comparatives, corrélationnelles et des études cas-témoin. De telles études pourront également permettre d'accéder à des renseignements utiles. Voici les deux grands types d'études observationnelles :

- les études cohortes;
- les études cas-témoin.

Dans le cas d'une étude cohorte, on définit les groupes de personnes en fonction de la présence ou de l'absence d'éventuels facteurs de risque ou de la maladie. Les groupes sont ensuite formés et font l'objet d'un suivi (cohorte prospective) ou d'une évaluation des antécédents (cohorte rétrospective) dans le but d'évaluer le résultat visé.

Dans le cas d'une étude cas-témoin, on compare les sujets affectés par la maladie ou la condition à l'étude (les cas) avec un groupe de sujets non affectés par la maladie ou la condition (contrôles) en examinant un attribut ou une composante d'exposition censé contribuer à la maladie ou à la condition.

3.2 PHARMACOPÉES ET OUVRAGES

Les demandeurs pourront consulter les pharmacopées et les ouvrages pertinents, qui pourront renfermer des renseignements concernant certaines conditions d'utilisation recommandées (p. ex. la durée d'utilisation recommandée) qui ne sont pas disponibles à partir d'autres sources.

3.3 ARTICLES PUBLIÉS ET ÉVALUÉS PAR LES PAIRS

Nous incitons les demandeurs à présenter des preuves qui proviennent de sources évaluées par les pairs (p. ex. les revues universitaires comme le « Journal of Toxicology »). De plus, la DPSN étudiera les preuves qui proviennent d'autres sources non évaluées par les pairs à condition que ce type de référence ne constitue pas les seuls renseignements présentés à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité du produit de santé naturel.

3.4 ÉTUDES PRÉCLINIQUES

Les preuves présentées à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité d'un produit de santé naturel doivent avant tout être fondées sur les expériences sur des sujets humains. Par ailleurs, les études précliniques qui comportent des études *in vitro* et *in vivo* (p. ex. les études sur des animaux) peuvent être une source de renseignements utiles, en particulier lorsque les preuves fondées sur l'utilisation du produit par les humains sont inexistantes ou insuffisantes.

Les études précliniques peuvent renfermer des renseignements concernant la pharmacocinétique (p. ex. l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de l'ingrédient médicinal), la pharmacodynamique (p. ex. le mécanisme d'action et le

rapport entre la concentration et l'effet) et la toxicité d'un ingrédient médicinal, en fonction de modèles sur des animaux ou *in vitro*. De tels renseignements peuvent se révéler particulièrement utiles lorsqu'on possède peu de preuves qui découlent de l'exposition humaine au produit de santé naturel. Par ailleurs, il est possible que de telles études permettent de recueillir des données sur les effets des ingrédients sur la reproduction et les possibilités de génotoxicité ou de carcinogénicité de l'ingrédient médicinal.

À tout le moins, le demandeur cherchera les types d'études suivantes, en particulier lorsque les renseignements concernant l'exposition humaine au produit (ou à l'ingrédient médicinal) sont insuffisants ou inexistantes :

- études portant sur la toxicité à des doses répétées;
- études de génotoxicité;
- études de toxicité sur la reproduction;
- études de carcinogénicité;
- autres études de toxicologie, notamment les études sur des organes particuliers, portant sur le métabolisme et les études portant sur les interactions (p. ex. études portant sur les interactions entre les drogues et les plantes).

On trouvera au **chapitre 6.0** une description des études précitées.

Les demandeurs pourront éprouver les difficultés suivantes avec les renseignements qui proviennent des études précliniques, ce qui en fait des preuves moins utiles :

- les documents publiés ne comportent pas la justification de l'étude ou de l'hypothèse expérimentale.
- Les études portent sur un nombre insuffisant d'animaux, ce qui ne permet pas d'évaluer le profil d'innocuité du produit ou de l'ingrédient médicinal.
- Les taux de décès ou d'autres résultats définitifs sont identiques ou supérieurs chez les animaux témoins.
- On peut expliquer le résultat de l'étude d'une autre façon; par exemple, les normes de soins des animaux sont douteuses.
- Le document publié ne comporte pas de mention de risque.
- Le document publié ne précise pas la source de l'ingrédient médicinal (p. ex. la composante utilisée) ou son nom propre. Par exemple, lors d'une expérience sur des plantes, on précise uniquement le nom usuel, qui est le même pour plusieurs plantes.

Par ailleurs, vu l'importance des études toxicologiques à l'étape d'évaluation de l'innocuité d'un produit ou d'un ingrédient médicinal, le demandeur prendra soin de consigner au rapport de synthèse sur l'innocuité tous les renseignements toxicologiques pertinents.

3.5 RAPPORTS CONCERNANT L'AVIS D'UN EXPERT

Les demandeurs pourront décider de présenter des renseignements concernant l'innocuité

et l'efficacité qui proviennent d'un comité d'experts. Selon le type d'allégation formulée, le demandeur pourra utiliser le rapport concernant l'avis d'un expert pour consigner des renseignements absents de la documentation (p. ex. l'avis d'un expert concernant la durée d'utilisation pour un ingrédient) qui ne devront toutefois pas être les seuls renseignements présentés à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité de l'ingrédient médicinal.

La DPSN acceptera de tels rapports; les demandeurs veilleront cependant à respecter les critères ci-contre et à présenter les renseignements nécessaires :

- le comité d'experts est composé d'au moins trois membres;
- au moins un des membres du comité d'experts possède une formation dans le domaine ou le paradigme de santé rattaché au produit de santé naturel (ou de l'ingrédient médicinal) proposé;
- compte tenu de la rigueur des exigences régissant l'innocuité d'un ingrédient pour lequel les preuves à l'appui de la condition d'utilisation (consulter le **chapitre 5.4.4**) sont inexistantes ou insuffisantes, il est fort probable qu'on acceptera un rapport qui comporte l'avis d'un expert à l'appui d'une « nouvelle » utilisation pour un ingrédient déjà approuvé;
- au moins un membre du comité d'experts possède des compétences scientifiques, ce qui comprend de l'expérience dans les méthodes de recherche et la formation dans la prestation de soins de santé fondés sur des preuves;
- tous les membres du comité d'experts qui contribuent à l'élaboration du rapport feront part de tout conflit d'intérêts;
- le rapport comportera des renseignements concernant les conditions d'utilisation;
- la justification de l'avis d'un expert (p. ex. certains renseignements absents de la documentation, mais qui peuvent être transmis par l'expert);
- l'ensemble des renseignements concernant les compétences et les coordonnées de l'expert; la DPSN pourra ainsi vérifier que le ou les expert(s) du comité a/ont les connaissances et l'expérience pertinentes pour communiquer de tels renseignements.

3.6 RAPPORT D'ORGANISMES DE RÉGLEMENTATION RÉPUTÉS

Les demandeurs peuvent consulter les rapports concernant les réactions indésirables et, dans certains cas, les monographies des organismes de réglementation à l'échelle internationale. De tels rapports comportent des renseignements actuels concernant le statut du produit de santé naturel dans d'autres administrations et pourraient comporter des renseignements relatifs à l'innocuité, à l'efficacité et à l'exposition à l'ingrédient médicinal après la mise en marché du produit (p. ex. la surveillance après la mise en marché). Les demandeurs communiqueront tout renseignement pertinent consigné dans de tels rapports, y compris les renseignements concernant l'innocuité et toute mesure prise (notamment les motifs du retrait du produit du marché, le cas échéant). De plus, le demandeur devra préciser le statut réglementaire actuel de l'ingrédient médicinal (p. ex. autorisé pour la vente comme produit disponible en vente libre). Par ailleurs, le demandeur transmettra les renseignements concernant l'exposition des patients (consulter le **chapitre 4.0** ci-contre pour de plus amples détails à ce sujet) s'il possède ces renseignements.

3.7 EXPÉRIENCE ANTÉRIEURE DE MISE EN MARCHÉ

Le demandeur pourra présenter des preuves fondées sur une expérience antérieure de mise en marché du produit de santé naturel fini à l'appui de l'allégation et des conditions d'utilisation. Si le demandeur décide de présenter de telles preuves, il devra communiquer les renseignements suivants :

- les administrations où l'on a présenté des demandes de mise en marché et les résultats de telles demandes;
- la date à laquelle la mise en marché de l'ingrédient ou du produit a été autorisée et l'endroit où elle a été autorisée;
- un énoncé qui atteste que le produit qui fait l'objet d'une demande est identique à celui qui a déjà été mis en marché en ce qui concerne les ingrédients et les conditions d'utilisation recommandées;
- la date (et la période) à laquelle le produit a été vendu et l'endroit où il a été vendu;
- la date de mise en marché du produit;
- les renseignements consignés sur l'étiquette dans chacune des administrations où le produit a été mis en marché;
- la date à laquelle le produit a été retiré du marché, le cas échéant, et le motif du retrait;
- le nombre de réactions indésirables déclarées et une description de la nature de telles réactions.

Le demandeur tiendra compte du fait que chacune des administrations a défini des exigences qui régissent les activités avant la mise en marché du produit. La DPSN ne pourra donc garantir l'approbation d'un produit en vue d'en faire la vente au Canada si le demandeur présente uniquement des preuves qui proviennent de l'expérience antérieure de mise en marché.

4.0 STRATÉGIE DE DÉPOUILLEMENT DE LA DOCUMENTATION

On trouvera dans la présente section des consignes générales pour mener à bien le dépouillement de la documentation dans le but de recueillir les meilleures preuves possibles à l'appui de l'allégation proposée et des conditions d'utilisation recommandées pour un produit de santé naturel.

Les recherches devraient porter sur un vaste éventail de sources de façon à accéder à des articles de recherche originaux et à d'autres documents rattachés aux conditions d'utilisation recommandées. À tout le moins, les demandeurs consulteront PubMed (consulter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>), l'une des principales bases de données du secteur biomédical (l'accès y est gratuit).

De plus, nous incitons les demandeurs à consulter les ressources Internet qui font autorité, notamment les sites gouvernementaux et ceux d'autres organismes reconnus.

Le dépouillement de la documentation visera avant tout les études sur des sujets humains. Toutefois, s'il existe peu de données du genre, ou si les études sur les animaux ou d'autres types d'études permettent de mieux comprendre l'innocuité et l'efficacité du produit de santé naturel, le demandeur intégrera les études qui ne portent pas sur des sujets humains.

Nous recommandons aux demandeurs de suivre les lignes directrices générales suivantes :

- Le dépouillement de la documentation visera surtout les articles disponibles en anglais ou en français. On étudiera les articles dans d'autres langues si ces derniers sont assortis d'une traduction certifiée.
- Les résumés d'articles pourraient servir à l'élimination des références qui ne comportent pas de renseignements pertinents et qui ne sont pas appropriées dans le cadre de la demande. Les demandeurs pourront choisir rapidement les références pertinentes uniquement à partir des résumés d'articles; ils devront cependant éviter de présenter ces résumés à la DPSN au lieu du rapport exhaustif.
- Le demandeur pourra présenter des données exclusives en complément à la documentation publiée qui appuie l'allégation. La DPSN assurera la confidentialité de tels renseignements.
- Tout écart important en ce qui concerne les résultats des études et les résultats incompatibles ou contradictoires soulèvera d'importantes questions à l'égard de l'innocuité et de l'efficacité. Les demandeurs examineront soigneusement de tels résultats afin de déterminer s'il existe des explications plausibles susceptibles d'expliquer de tels écarts (p. ex. qui pourraient être attribuables à des composantes telles que la dose, la forme posologique, la voie d'administration, la fréquence d'utilisation, la population qui a fait l'objet de l'analyse ou d'autres facettes de l'étude).
- La recherche pourra permettre de recueillir de nombreux documents (par exemple, plus de cinquante) qu'il ne serait pas approprié de tous annexer à la demande. En pareil cas, les demandeurs présenteront les motifs de l'inclusion ou de l'exclusion de tout article. La justification devrait être suffisamment exhaustive pour permettre aux évaluateurs de la DPSN de déterminer si la référence est pertinente et, ce faisant, s'il faut obtenir une copie de l'article. Ainsi, si plusieurs références proviennent d'un même auteur et comportent des renseignements semblables, le demandeur pourra décider de présenter le rapport le plus exhaustif. Un autre exemple : s'il existe des preuves suffisantes de niveau I à l'appui de l'allégation et des conditions d'utilisation, le demandeur pourra ne pas être tenu de présenter les renseignements provenant d'autres sources (consulter le tableau 2 du **chapitre 5.2** pour une description des degrés de preuves).
- On présentera les citations du texte (les données et les documents justificatifs) dans un support approprié; on trouvera des directives concernant la présentation des

citations à la liste des références figurant à la fin des rapports de synthèse (consulter le **chapitre 10.0** pour de plus amples renseignements à ce sujet).

Lorsque la DPSN relève que le demandeur a omis de présenter des documents d'importance, la DPSN pourra lui demander des copies de tels documents.

Santé Canada prévoit que les recherches documentaires dans PubMed portant sur certains ingrédients médicinaux seront infructueuses puisqu'il est possible que des études portant sur de tels ingrédients n'aient pas encore été publiées dans les revues spécialisées évaluées par les pairs. Si tel est le cas, le demandeur indiquera toutefois la stratégie de dépouillement utilisée (consulter le **chapitre 8.2** pour de plus amples renseignements à ce sujet) et précisera clairement qu'une telle stratégie n'a pas permis de trouver de renseignements.

La DPSN évaluera la validité de la stratégie de dépouillement documentaire consignée dans les rapports de synthèse.

Les demandeurs devront effectuer le dépouillement de la documentation pour recueillir des renseignements publiés concernant le niveau d'exposition des populations à des sources de vitamines et de minéraux et, en particulier, les seuils vitaminiques supérieurs définis. Les demandeurs consigneront de tels renseignements, s'ils sont disponibles, au rapport de synthèse sur les preuves puisque ces renseignements sont essentiels à l'évaluation du degré d'exposition de la substance à d'autres sources, notamment les aliments, l'eau et l'environnement. Par exemple, si un produit de santé naturel est réputé avoir une forte concentration en iode, le demandeur déterminera si la dose recommandée proposée contient moins que l'apport quotidien recommandé en iode en tenant compte des autres sources d'exposition (p. ex. le sel). Les principales considérations suivantes permettront de déterminer le degré d'exposition :

- **Les sources d'exposition.** La population sera-t-elle exposée à un élément nutritif qui provient uniquement du produit de santé naturel ou d'autres sources tels que les aliments?
- **Attribution du niveau d'exposition proportionnel.** L'élément nutritif est-il susceptible de représenter la principale source d'exposition, ou est-ce une source d'exposition supplémentaire?
- **Forme d'exposition.** L'identité et la structure chimiques de l'élément nutritif sont-elles identiques à celles des autres sources? Par exemple, le produit de santé naturel pourrait se présenter sous des formes ioniques ou isomériques différentes ou pourrait avoir subi des modifications chimiques ou physiques. Si l'élément nutritif est différent, comment ce facteur influe-t-il sur le degré d'exposition et quelles sont les répercussions d'une telle différence au chapitre de l'innocuité?
- **Nature de l'exposition.** S'agit-il d'une brève exposition à l'élément nutritif du produit de santé naturel (p. ex. à des fins particulières) ou plutôt d'une exposition prolongée qui provient d'autres sources?
- **Voie d'exposition.** La voie d'administration de l'élément nutritif est-elle semblable à la voie d'administration des autres sources?

Le cas échéant, les demandeurs proposeront des moyens de réduction du risque d'exposition qui provient d'autres sources en se fondant sur les considérations précitées; ils pourront, par exemple, consigner des avis (comme des mises en garde) sur l'étiquette du produit.

5.0 ÉVALUATION DES PREUVES

La présente section présente des renseignements concernant les critères permettant à la DPSN de déterminer la crédibilité, le poids et la qualité des preuves.

5.1 CRÉDIBILITÉ DES PREUVES

La DPSN conserve une liste de références proposées considérées comme crédibles (consulter l'**annexe 1**) que les demandeurs pourront utiliser pour attester de l'innocuité et de l'efficacité des ingrédients médicinaux. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive, mais elle constitue un bon point de départ; on pourra également étudier d'autres preuves (consulter le **chapitre 3.0**).

La DPSN se pose les questions suivantes à l'étape d'évaluation de la crédibilité de chacune des références de la liste. Les demandeurs pourront, s'ils le souhaitent, se reporter à ces questions pour déterminer la pertinence d'intégrer chacune des références à leur demande.

- De façon générale, est-il possible d'accéder à la référence?
- La référence est-elle largement reconnue et utilisée?
- Les auteurs sont-ils des professionnels chevronnés dans leur domaine?
- Les auteurs précisent-ils les sources qu'ils citent?
- La référence a-t-elle fait l'objet d'une évaluation par les pairs?
- La référence est-elle utilisée dans d'autres administrations?
- La référence comporte-t-elle des données probantes?
- La référence est-elle fondée sur l'ensemble des preuves actuelles?
- La référence a-t-elle fait l'objet d'une publication commerciale?
- Est-il possible d'accéder aux renseignements les plus actuels ou à l'édition la plus actuelle?

Les exemples de références crédibles énoncés dans la liste comportent des exemples de certaines des références présentées au **chapitre 3.0** et d'autres sources, notamment les dispensaires et les textes cités.

5.2 POIDS DES PREUVES

Il est possible de recueillir des preuves à l'appui d'une allégation et des autres conditions d'utilisation à partir d'un éventail de références. Les demandeurs doivent toutefois vérifier que, selon le type d'allégation (consulter le **chapitre 2.1**), les preuves présentées

ont un poids adéquat (consulter le tableau 2 ci-contre) et suffisant (consulter la **section 5.4.1**).

Le tableau 2 présente les degrés de preuves et le type de recherches chez les humains jugés adéquats pour un niveau donné. Le demandeur se reportera au tableau 2 pour évaluer le poids des preuves en fonction de l'utilisation du produit (ou de l'ingrédient médicinal) par des sujets humains.

Tableau 2 : Système de notation du poids des preuves⁵

Degrés de preuves	Type de preuves selon les études réalisées chez des sujets humains
I	Études méthodiques et de méta-analyses des essais aléatoires contrôlés bien conçus ou autres essais cliniques, ou au moins un essai aléatoire contrôlé bien conçu (de préférence de type multicentrique)
II	Essais cliniques bien conçus non aléatoires et/ou groupes témoins
III	Études descriptives et observationnelles bien conçues, notamment les études corrélationnelles, les études cohortes et les études cas-témoin
IV	Articles publiés par des pairs, conclusions d'autres organismes de réglementation reconnus ou produit préalablement commercialisé, ou rapports concernant l'avis d'un expert.
V	Références à une utilisation traditionnelle

Selon les renseignements du tableau 2, les preuves de niveau I sont les plus solides; la DPSN étudiera également les preuves qui proviennent d'autres sources. Elle incite les demandeurs à faire le dépouillement de la documentation afin de recueillir des sources de tous les niveaux qui comportent des données relatives à l'innocuité et à l'efficacité du produit de santé naturel.

Toute allégation concernant une utilisation non traditionnelle et les conditions d'utilisation qui s'y rattachent est fondée sur des preuves qui proviennent de références scientifiques; de telles preuves à l'appui des conditions d'utilisation recommandées auront un poids supérieur à celui de l'allégation concernant une utilisation traditionnelle. Voilà pourquoi les preuves non traditionnelles (p. ex. les preuves scientifiques) ont une classification des niveaux I à IV et les références relatives à une utilisation traditionnelle ont une classification de niveau V.

Le tableau 2 ne présente pas un niveau de preuves qui correspond aux études sur les animaux ou *in vitro*. Le demandeur peut, comme nous l'avons déjà précisé, intégrer de telles preuves, en particulier lorsque les preuves concernant les essais chez des sujets humains sont insuffisantes ou inexistantes.

5.3 QUALITÉ DES PREUVES

Nous recommandons aux demandeurs de consulter le tableau 3 ci-contre qui se veut un

⁵ Adapté du modèle élaboré par la U.S. Agency for Healthcare Research and Quality.

guide utile à l'évaluation de la qualité des preuves qui proviennent d'études scientifiques. Le tableau comporte plusieurs questions qui sont cotées 1 (réponse affirmative) ou 0 (réponse négative) et qui ne sont pas cotées si la question n'est pas pertinente (ou sans objet). Les demandeurs utiliseront les questions pour chacune des références et le pointage final, qui représente le pointage total (en pourcentage) des réponses affirmatives aux questions pertinentes, pour classer les preuves en fonction de la qualité d'un niveau de preuves déterminé.

Par exemple, un demandeur peut choisir quatre essais cliniques aléatoires (A, B, C et D), qui sont considérés comme des preuves de niveau I. Selon l'évaluation de la qualité (au moyen des dix questions), on attribue aux essais A, B et C un pointage de 90 p. 100 (on relève neuf questions auxquelles on a répondu par l'affirmative et une question par la négative); le pointage de l'essai D s'élève à cent pour cent. À la lumière de ces renseignements, le demandeur donne, à l'évaluation des preuves de niveau I, la première place à l'essai D, qui est suivi des essais A, B et C.

Le tableau 3 se veut un outil général que le demandeur pourra utiliser pour déterminer les rapports, à un niveau de preuves particulier (consulter le tableau 2), dont la qualité est supérieure à celle des rapports de même niveau.

TABLEAU 3 : Système de notation de la qualité des preuves

N ^o	Questions pour déterminer la qualité des preuves	Pointage*
1.	A-t-on énoncé les objectifs de l'étude?	
2.	A-t-on énoncé clairement les indicateurs de résultats ou les résultats définitifs?	
3.	A-t-on donné une description claire des critères d'inclusion et d'exclusion?	
4.	Le choix de la taille de l'échantillon était-il pertinent et justifié (p. ex. au moyen d'un calcul de la puissance)?	
5.	Les méthodes d'analyse statistique étaient-elles adéquates et décrites avec précision?	
6.	Y avait-il au moins un groupe témoin (de comparaison)?	
7.	S'agissait-il d'une étude sur un échantillon aléatoire?	
8.	S'agissait-il d'une étude à double insu?	
9.	Y avait-il une description des mentions de risque, notamment les réactions indésirables ou d'autres motifs qui expliquent le retrait des participants?	
10.	Avait-on bien identifié l'ingrédient médicinal étudié (son nom propre) et en avait-on énoncé les caractéristiques (p. ex. méthodes d'extraction et empreinte chromatographique)?	
Pointage final (%) :		

- Pointage 1 = réponse affirmative, 0 = réponse négative; n'attribuer aucun pointage si la question n'est pas pertinente.

5.4 QUANTITÉ SUFFISANTE DE PREUVES

On trouvera dans la présente section des lignes directrices à l'intention du demandeur; elles lui permettront de déterminer le nombre de preuves qu'il est nécessaire de présenter à l'appui d'une allégation.

La DPSN évalue toutes les preuves présentées par le demandeur. Le processus d'évaluation est plus efficace lorsque les demandeurs suivent ces lignes directrices et fournissent des preuves suffisantes puisque, en pareil cas, il est moins probable que la DPSN exige des renseignements supplémentaires.

5.4.1 Preuves adéquates

La DPSN estime les preuves satisfaisantes dans les circonstances suivantes :

- Les preuves proviennent des niveaux pertinents du tableau 2 et attestent du type et des autres conditions d'utilisation recommandées.
- Le demandeur ne présente pas de preuves⁶ à l'appui d'une condition d'utilisation recommandée particulière, non pas parce qu'il n'a pas fait les recherches documentaires nécessaires, mais parce que de tels renseignements ne sont pas encore connus ou disponibles. Par exemple, le demandeur entreprend un dépouillement exhaustif de la documentation relative à une condition d'utilisation recommandée en particulier; il se rend compte que de tels renseignements ne sont pas encore disponibles. En pareil cas, le demandeur indiquera la stratégie de dépouillement adoptée ainsi que les motifs de la non-disponibilité des renseignements.
- Les preuves tiennent compte des concepts énoncés au **chapitre 1.2 : Ensemble des preuves**.
- Les preuves proviennent de sources réputées et reconnues.
- Les preuves sont classées en fonction des degrés de preuves (en ce qui concerne la qualité des preuves); la plupart des preuves sont de qualité supérieure.
- Le demandeur transmet des renseignements relatifs à des études sur les animaux ou *in vitro* à l'appui du profil d'innocuité de l'ingrédient médicinal lorsqu'il n'existe pas d'études sur des sujets humains (p. ex. sur les effets de l'ingrédient médicinal sur la reproduction).

5.4.2 Preuves limitées

La DPSN estimera les preuves comme étant limitées dans les circonstances énoncées ci-contre. La plupart du temps, la DPSN exigera que le demandeur lui transmette de plus amples renseignements (à moins que les preuves ne soient décrites dans d'autres sources), ce qui ralentira le processus d'évaluation de la demande.

⁶ La DPSN n'évaluera pas les renseignements concernant les conditions d'utilisation recommandées qui ne sont pas assortis des références pertinentes. Le demandeur précisera les références de tous les renseignements qui sont pertinents à l'innocuité et à l'efficacité du produit de santé naturel utilisé selon les conditions d'utilisation recommandées; par ailleurs, les preuves correspondront au type d'allégation formulée.

- Des preuves appuient l'allégation proposée et proviennent de niveaux pertinents énoncés au tableau 2, mais :
 - Il est possible qu'elles n'appuient pas le type d'allégation de façon appropriée. En pareil cas, la DPSN pourra exiger que le demandeur réévalue le type d'allégation formulée (par exemple, les preuves n'appuient pas une allégation concernant le traitement mais appuient de façon plus pertinente une allégation concernant la réduction des risques). Par ailleurs, si le demandeur refuse de changer la nature de l'allégation, la DPSN pourra exiger de plus amples renseignements.
 - Des références clés (bien connues) n'accompagnent pas la demande.
 - Seule l'information favorable au produit est présentée alors que des données contradictoires sont disponibles.
 - Certaines conditions d'utilisation ne sont pas assorties de preuves qui les appuient. Par exemple, il n'y a pas de preuves à l'appui des mentions de risque ou il n'y a pas de références à l'appui des mentions de risque indiquées.
 - Le demandeur ne présente pas de preuves pour une condition d'utilisation recommandée parce qu'il n'a pas fait de recherches documentaires exhaustives concernant les renseignements, malgré le fait que ces renseignements soient présentement connus ou disponibles.
 - Le demandeur n'a pas mentionné les références de certaines des informations sur l'innocuité et l'efficacité pour toutes les conditions d'utilisation recommandées.
 - Certaines des preuves ne proviennent pas de sources crédibles réputées et reconnues.
 - La plupart des preuves ne sont que de qualité moyenne.

5.4.3 Preuves non pertinentes

La DPSN estimera les preuves non pertinentes dans les circonstances suivantes :

- Les preuves n'appuient pas de façon appropriée le type d'allégation.
- Le demandeur ne présente pas toutes les preuves.
- La plupart des preuves ne sont pas assorties de références.
- Certaines des conditions d'utilisation recommandées ne sont pas assorties de preuves. Par exemple, il n'y a pas de preuves à l'appui des mentions de risque.
- La plupart des preuves ne proviennent pas de sources réputées et reconnues. Par exemple, les preuves ne proviennent que de sites Internets.
- La plupart des preuves sont de piètre qualité.
- Le demandeur ne présente pas de renseignements qui proviennent d'études sur les animaux ou *in vitro* à l'appui du profil d'innocuité de l'ingrédient médicinal lorsqu'il n'existe pas d'études sur des sujets humains (p. ex. sur les effets génésiques de l'ingrédient médicinal).

⁸ Le demandeur trouvera à l'**annexe 2** des renseignements concernant la façon d'accéder à certaines lignes directrices (par exemple, celles de l'OCDE) lorsque les sections pertinentes des chapitres qui suivent ne comportent pas de lien.

Dans de telles circonstances, la DPSN exigera de plus amples renseignements (ce qui retardera le processus d'évaluation de la demande) ou pourra exiger du demandeur qu'il fasse certaines des études énumérées à la section ci-contre.

5.4.4 Preuves insuffisantes

La DPSN pourra exiger que le demandeur effectue certaines études si elle juge inadéquates ou inexistantes les preuves à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité du produit de santé naturel qui est utilisé par les humains selon les conditions d'utilisation recommandées.

La DPSN a établi les études minimales ou fondamentales à réaliser avant la réalisation d'analyses supplémentaires, lorsqu'il est nécessaire de recueillir de plus amples données concernant l'innocuité, et avant de procéder à des essais cliniques sur des sujets humains. Les demandeurs pourront accéder à des renseignements détaillés concernant certaines des études énumérées en consultant les lignes directrices⁸ de l'Organisation mondiale de la santé, de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH) et de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Les demandeurs réaliseront les études fondamentales suivantes :

- études de toxicité à des doses répétées (**chapitre 6.1**);
- études de génotoxicité (**chapitre 6.2**);
- études de la toxicité pour la reproduction (**chapitre 6.3**).

Selon les résultats des études fondamentales (car ces études mettent en évidence des sources de préoccupations), on pourra notamment réaliser les autres études suivantes :

- études de carcinogénicité (**chapitre 6.4**);
- autres études de toxicité telles que les études portant sur des organes particuliers et sur le métabolisme et les études d'interaction (p. ex. les interactions entre les drogues et plantes) (**chapitre 6.5**).

Les essais précliniques précités seront suivis d'essais cliniques sur des sujets humains, en particulier en ce qui concerne les ingrédients pour lesquels il n'existe pas de preuves à l'appui de l'innocuité ou de l'efficacité du produit de santé naturel en vue de son utilisation par des humains. De façon plus particulière, les demandeurs devront réaliser des essais cliniques pour déterminer l'innocuité et l'efficacité du produit pour les humains. Le cas échéant, on tiendra compte de toute interaction éventuelle avec d'autres ingrédients ou produits (p. ex. interactions entre une drogue et une plante) pour certains groupes de la population.

Le demandeur pourra accéder à de plus amples renseignements concernant les essais cliniques sur des sujets humains en consultant le Document de référence concernant les essais cliniques de la DPSN.

6.0 ÉTUDES FONDAMENTALES ET SUPPLÉMENTAIRES

On trouvera dans la présente section des renseignements détaillés concernant les études fondamentales et supplémentaires présentées à la section précédente.

6.1 ÉTUDES DE TOXICITÉ À DES DOSES RÉPÉTÉES

Les études de toxicité à des doses répétées mettent en évidence l'accumulation d'un ingrédient ou de ses métabolites ou composantes dans le corps; il est ainsi possible d'évaluer et d'interpréter avec une certitude accrue les résultats des études chez les animaux. La durée recommandée de ces études est fonction de la durée d'utilisation de l'ingrédient ou du produit par les humains; le demandeur devra réaliser des études d'une durée minimale de 90 jours. Il est essentiel, avant de réaliser d'autres études, de respecter cette durée minimale pour déterminer les effets de l'exposition à des doses répétées et la gamme posologique.

De façon générale, les études de toxicologie à des doses répétées chez les animaux visent surtout à relever les systèmes et les organes affectés par la toxicité et la dose seuil qui entraîne un effet toxique lorsque l'ingrédient est administré de façon répétée.

La voie d'administration choisie dans le cadre des études de toxicologie à des doses répétées correspondra à la voie d'administration de l'ingrédient médicinal ou du produit pour les humains. Par exemple, si on applique l'ingrédient médicinal ou le produit vendu par voie cutanée (topique), alors la voie d'administration de l'étude de toxicologie à des doses répétées devrait être la même. De plus, on devrait, dans le cadre de cette étude, utiliser le même ingrédient médicinal ou produit que pour d'autres études et essais éventuels sur des sujets humains en sachant que certaines des conditions d'utilisation (par exemple, la dose) pourraient être modifiées.

Il est essentiel d'observer avec soin, au cours de la durée entière de l'étude, tout changement chez les animaux qui influe sur la croissance, le comportement et la consommation alimentaire. On documentera toute anomalie clinique ou taux de mortalité. On examinera tous les animaux morts au cours de l'étude afin d'examiner les changements macroscopiques et microscopiques. Une fois l'étude achevée, les animaux qui ont survécu, et qui ne font pas l'objet d'expérience portant sur le rétablissement, seront euthanasiés; on consignera par écrit le poids de leurs organes, les données concernant la morphologie générale et l'histopathologie.

Par ailleurs, on réalisera des analyses, notamment des analyses en hématologie et en biochimie sanguine, des analyses d'urine et d'autres analyses biochimiques. Le foie, les reins et tout autre organe qui fait l'objet d'une étude de toxicité fera l'objet d'une surveillance étroite.

Il est essentiel de s'assurer, au moment de l'utilisation de méthodes statistiques servant à l'évaluation des résultats, de la validité de la méthode et de la pertinence de la puissance

des tests afin d'éviter toute erreur statistique ou tout parti pris dans l'évaluation des résultats.

Pour de plus amples renseignements à ce sujet, les demandeurs consulteront les lignes directrices **OECD 408 et 409** concernant les études de toxicité à des doses répétées par voie orale d'une durée de 90 jours sur des rongeurs et d'autres animaux. Pour de plus amples renseignements sur les études de toxicité à doses répétées par voie cutanée d'une durée de 90 jours, consulter la ligne directrice **OECD 411**; consulter la ligne directrice **OECD 413** pour accéder aux renseignements concernant les études de toxicité à des doses répétées par inhalation d'une durée de 90 jours.

6.2 ÉTUDES DE GÉNOTOXICITÉ

Les analyses de la génotoxicité (y compris de la mutagénicité) comportent des analyses *in vitro* et *in vivo* qui sont conçues pour détecter les risques que des substances contribuent à des dommages génétiques chez les humains. Les produits de santé naturels dont les analyses relèvent la présence de tels dommages (analyses positives) sont considérés comme susceptibles d'être carcinogènes ou mutagènes pour les humains (c'est-à-dire que ces produits peuvent entraîner le cancer ou des effets héréditaires).

Le demandeur devra effectuer une évaluation exhaustive des risques de génotoxicité d'un produit de santé naturel afin de déterminer si son utilisation est sûre. Bien entendu, une seule analyse ne peut détecter à elle seule tous les agents génotoxiques pertinents. Aussi, l'approche habituelle consiste à effectuer des analyses *in vitro* et *in vivo* de la génotoxicité qui sont complémentaires plutôt que représentant différents niveaux hiérarchiques. La DPSN exige la réalisation des analyses de génotoxicité suivantes (au moins deux analyses *in vitro* et une analyse *in vivo*) :

Analyse des mutations inverses d'origine bactérienne (*in vitro*). Il s'agit d'une analyse qui comporte l'utilisation d'un acide aminé qui nécessite la présence des souches de *Salmonella typhimurium* et de *Escherichia coli* pour détecter les mutations ponctuelles qui mettent en cause la substitution, l'ajout ou la suppression d'une ou de quelques paires fondamentales d'ADN. Ce type d'analyse est communément utilisé pour détecter l'activité génotoxique et, en particulier, l'activité qui favorise la mutation ponctuelle. Une telle analyse suit le principe suivant : examiner les mutations inverses de la souche analysée après l'ajout d'une substance à analyser. On vise ici, par le processus de réversion, à restaurer la capacité fonctionnelle des bactéries à synthétiser un acide aminé essentiel, synthèse qui serait impossible avant la réversion. Il est alors possible de détecter la présence des bactéries issues du processus de mutations inverses en raison de la capacité de telles bactéries à se multiplier en l'absence de l'acide aminé nécessaire à la souche parente (celle qui n'a pas subi de mutation inverse).

Les mutations ponctuelles sont à l'origine de bon nombre de maladies génétiques; de plus, il existe un nombre important de preuves selon lesquelles ces mutations contribueraient à la formation de tumeurs chez les humains et les animaux de laboratoire.

L'analyse des mutations inverses d'origine bactérienne est rapide, peu coûteuse et facile à effectuer. Elle utilise cependant des cellules prokaryotiques différentes des cellules des mammifères, notamment en ce qui a trait à l'absorption, au métabolisme, à la structure chromosomique et au processus de réparation de l'ADN. On effectuera donc ce type d'analyse de pair avec les analyses de génotoxicité décrites ci-dessous.

Les demandeurs pourront accéder à de plus amples renseignements à ce sujet en consultant les lignes directrices **OECD 471**.

Analyse des aberrations chromosomiques chez les mammifères (*in vitro*). Cette analyse vise à identifier les agents responsables des aberrations chromosomiques (ou de type chromatide) dans les cellules de culture de mammifères. Les mutations chromosomiques et les phénomènes qui s'y rattachent expliquent bon nombre de maladies génétiques chez les humains; il existe des preuves importantes selon lesquelles les mutations chromosomiques conduiraient au développement du cancer chez les humains et les animaux. Comme on l'a cité antérieurement, il est possible qu'on n'obtienne pas de mesures adéquates des dommages à l'ADN des cellules de mammifères en mesurant l'étendue de tels dommages chez les bactéries; aussi, on devrait évaluer (*in vitro*) les dommages aux cellules de mammifères peu importe si on fait appel à des systèmes pertinents d'activation métabolique. De plus, les analyses *in vitro* qui mettent en cause des mutations génétiques de cellules de mammifère (p. ex. épreuve sur cellules de lymphome murin à gène tk) peuvent servir de méthode alternative pour détecter les mutations géniques et les effets clastogènes (c'est-à-dire les effets qui entraînent des dommages ou des ruptures chromosomiques).

Les demandeurs pourront accéder à de plus amples renseignements à ce sujet en consultant les lignes directrices **OECD 473** et **OECD 476**.

Analyse du micronucléus des globules rouges chez les mammifères (*in vivo*). Ce type d'analyse vise à détecter tout dommage causé par un des ingrédients de l'analyse qui influe sur les chromosomes ou l'appareil mitotique des érythroblastes par l'analyse des globules rouges de la moelle épinière et des globules sanguins périphériques chez les animaux, règle générale chez les rongeurs. L'analyse du micronucléus a pour but de relever les ingrédients qui causent les dommages cytogénétiques consécutifs à la formation de micronucléi qui contiennent des fragments de la paroi chromosomique du ou des chromosomes entiers.

Les demandeurs pourront accéder à de plus amples renseignements à ce sujet en consultant la ligne directrice **OECD 474**.

ou

Analyse des aberrations chromosomiques de la moelle épinière chez les mammifères (*in vivo*). Il est possible d'utiliser ce type d'analyse à la place de l'analyse du micronucléus des globules rouges des mammifères. Une telle analyse comporte la détection des aberrations structurelles des chromosomes causées par les substances

utilisées durant les analyses qui affectent les cellules de la moelle épinière des animaux, règle générale, des rongeurs.

Les demandeurs pourront accéder à de plus amples renseignements à ce sujet en consultant la ligne directrice **OECD 475**.

Il est possible d'obtenir de plus amples renseignements concernant les types d'études de génotoxicité précitées à partir des lignes directrices **ICH S2A** et **B** (consulter le <http://www.ich.org/>).

6.3 ÉTUDES DE TOXICITÉ SUR LA REPRODUCTION

Ce type d'étude vise à recueillir des données pertinentes sur les effets des ingrédients sur toutes les facettes de la reproduction, notamment le comportement sexuel, les cycles spermatogéniques et de l'œstrus, la fonction gonodale, la fécondité, la fertilité, la parturition (mise bas), l'allaitement, le développement prénatal et postnatal de même que la croissance et la maturation des descendants. Par ailleurs, de telles études peuvent servir à recueillir des données sur la tératogénèse (p. ex. les déficiences congénitales structurelles et fonctionnelles).

Les demandeurs pourront décider de réaliser des études de toxicité sur la reproduction et à doses répétées sur le même groupe d'animaux de laboratoire. Les demandeurs qui souhaitent accéder à des renseignements et des directives supplémentaires concernant la combinaison des deux études consulteront la ligne directrice **OECD 422**.

Il est possible d'accéder à de plus amples renseignements concernant ce type d'études à partir des lignes directrices **ICH S5A** et **B** (consulter le <http://www.ich.org/>).

6.4 ÉTUDES DE CARCINOGENICITÉ

Il est possible que les demandeurs doivent réaliser des études de carcinogénicité lorsque les résultats des analyses de génotoxicité sont positifs ou que les études de toxicité à des doses répétées mettent en évidence des lésions préneoplastiques. Par ailleurs, la DPSN pourra exiger de telles études s'il existe des sources de préoccupations qui sont fondées sur les données disponibles qui proviennent de telles études, notamment celles relatives au rapport entre la structure et l'activité ou lorsqu'on peut mettre en doute les résultats concernant les épreuves de génotoxicité. Le choix des espèces et des souches animales est une composante importante des études de carcinogénicité. L'apparition stable et définie de néoplasmes au cours de contrôles sans traitement pourrait se révéler une donnée cruciale qui permettrait de déterminer si une lésion particulière est liée à l'ingrédient médicinal ou aux produits. L'approche fondamentale des études de carcinogénicité prévoit la réalisation d'une étude prolongée sur des rongeurs à laquelle s'ajoute une autre étude *in vivo* de courte durée ou de durée moyenne sur des rongeurs ou une autre étude prolongée sur des rongeurs qui appartiennent à une espèce différente.

Pour de plus amples renseignements à ce sujet, les demandeurs consulteront les lignes directrices **ICH S1A** et **B** (consulter le <http://www.ich.org>).

6.5 AUTRES ÉTUDES DE LA TOXICITÉ

Selon les conditions d'utilisation recommandées et lorsqu'il existe des cas évidents de taux importants et uniques de la toxicité qui affectent des organes et des systèmes particuliers, Santé Canada pourra exiger la réalisation d'autres études, notamment les études portant sur un organe donné, le métabolisme et les interactions (p. ex. les interactions entre une drogue et une plante). Par ailleurs, il est possible que Santé Canada exige la réalisation de telles études dans le but d'expliquer de façon plus détaillée les mécanismes d'action toxique, le cas échéant, en procédant à des études *in vivo* et *in vitro* supplémentaires.

De plus, les demandeurs pourront réaliser des études (notamment les épreuves qui visent à déterminer le rapport entre les données relatives à la structure et à la fonction) et des analyses différentes de celles qui sont prescrites et qui permettent d'accéder à des renseignements semblables. De telles analyses ne seront toutefois pas acceptées comme des analyses principales ou autonomes à l'appui d'une allégation avant la tenue d'essais cliniques sur des sujets humains. Les demandeurs aviseront la DPSN de toute situation où les études prescrites pourraient ne pas être pertinentes. Par exemple, certaines substances ne peuvent faire l'objet d'analyse sur les animaux en raison de leur solubilité, de leur stabilité et de leur métabolisme. Dans de telles conditions, la DPSN pourra approuver d'autres types d'études.

6.6 ESSAIS CLINIQUES CHEZ LES HUMAINS

Une fois les analyses toxicologiques précliniques achevées, les demandeurs effectueront des essais cliniques en vue de déterminer l'innocuité et l'efficacité de l'ingrédient médicinal (ou du produit) chez les humains. Les demandeurs tiendront compte de toute interaction éventuelle pour un groupe particulier de la population lorsque de telles interactions peuvent gravement modifier l'efficacité d'un médicament utilisé par ce groupe (p. ex. le millepertuis est réputé pour son interaction avec les médicaments sous ordonnance, notamment les immunosuppresseurs, les antidépresseurs et les contraceptifs oraux).

Les demandeurs pourront accéder à de plus amples renseignements concernant les essais cliniques chez les humains en consultant le Document de référence concernant les essais cliniques de la DPSN.

7.0 INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX

La présente section présente des renseignements que les demandeurs utiliseront pour déterminer l'innocuité des ingrédients non médicinaux et si ces derniers peuvent être intégrés à un produit de santé naturel lorsqu'ils sont utilisés selon les conditions

d'utilisation recommandées. Par ailleurs, la présente section énonce les types de preuves concernant les ingrédients non médicinaux que les demandeurs doivent présenter à la DPSN.

Le terme « ingrédient non médicinal » désigne toute substance ajoutée à la formulation d'un produit de santé naturel qui donne l'uniformité ou la forme souhaitée aux ingrédients médicinaux; les ingrédients non médicinaux comportent notamment des substances telles que les diluants, les liants, les substances lubrifiantes, les désintégrants, les colorants et les saveurs nécessaires à la formulation de la forme posologique. De tels ingrédients, en conformité avec le règlement actuel qui régit les ingrédients non médicinaux que l'on retrouve habituellement dans les produits pharmaceutiques, n'entraîneront pas par eux-mêmes d'effets pharmacologiques; par ailleurs, leur concentration ne dépassera pas la concentration minimale prescrite pour ce type de formulation et on garantira leur innocuité pour les quantités utilisées. La présence d'un ingrédient non médicinal n'influera pas sur la biodisponibilité, l'effet pharmacologique ou l'innocuité des ingrédients médicinaux et n'interférera pas avec les épreuves et les analyses sur les ingrédients médicinaux et les agents antimicrobiens, lorsque ceux-ci sont présents. On utilisera les ingrédients non médicinaux disponibles les moins toxiques et qui sont adéquats pour le type de formulation.

Les demandeurs tiendront compte des ingrédients non médicinaux utilisés dans les matières premières et qui ne figurent pas sur l'étiquette; les demandeurs consigneront de tels ingrédients à la demande de licence de mise en marché à titre d'ingrédients non médicinaux.

Tous les ingrédients non médicinaux seront conformes aux spécifications concernant la qualité énoncées dans les éditions les plus récentes de la Pharmacopée européenne, de la Pharmacopée française, du Pharmacopoeia International, du British Pharmacopoeia, du National Formulary, du United States Pharmacopoeia, du Food Chemicals Codex, du Handbook of Pharmaceutical Excipients et du Règlement sur les aliments et drogues, ou des normes équivalentes⁹.

Les demandeurs s'assureront de l'exactitude des renseignements concernant les formulations et l'identification des ingrédients non médicinaux et que ces renseignements sont conformes aux normes actuelles. La DPSN recommande aux demandeurs de conserver des renseignements à jour relatifs aux spécifications, aux formulations alternatives et à d'autres composantes des ingrédients (nom et adresse du fournisseur, pourcentage en masse selon le poids, les seuils certifiés, le cas échéant, les numéros de téléphone du *Chemical Abstract Service* et l'effet de l'ingrédient non médicinal dans la formulation).

Les ingrédients non médicinaux du produit de santé naturel seront conformes aux exigences d'application qui régissent les ingrédients non médicinaux et qui sont énoncées aux sections pertinentes du Document de référence concernant les licences de mise en marché de la DPSN. La DPSN a dressé une liste des ingrédients non médicinaux

⁹ On trouvera à l'**annexe 3** une liste exhaustive des références pour de telles citations.

acceptables qui sont, règle générale, estimés comme étant les moins préoccupants au chapitre de la toxicité et qui sont sécuritaires (aucune évaluation supplémentaire nécessaire) lorsqu'ils sont utilisés dans les seuils définis. D'autres types d'ingrédients non médicinaux peuvent nécessiter une évaluation relative à l'innocuité en vertu du paragraphe 7d) du *Règlement sur les produits de santé naturels* dépendant des conditions dans lesquelles ils sont utilisés. Dans de tels cas, de l'information supplémentaire sur ces ingrédients est nécessaire. Le demandeur doit fournir les renseignements sur tous les ingrédients non médicinaux proposés lorsqu'il présente une demande de licence de mise en marché. La licence de mise en marché sera évaluée à partir de l'information fournie. Le demandeur doit dresser une liste de tous les ingrédients non médicinaux susceptibles d'entrer dans la composition du produit. Si, pour la formulation éventuelle du produit, le titulaire d'une licence décide d'utiliser un ingrédient non médicinal qui ne figure pas sur la liste, il doit en avertir la DPSN à l'aide d'un formulaire de modification ou de notification. Si le titulaire substitue un ingrédient par un ingrédient non médicinal de la liste des ingrédients non médicinaux acceptables de la DPSN, et ce dans les seuils spécifiés, il doit envoyer un formulaire de notification à la DPSN dans les trente jours suivant le changement. Si le titulaire désire substituer un ingrédient par un ingrédient non médicinal de la liste des ingrédients non médicinaux acceptables de la DPSN mais que la quantité dépasse les seuils spécifiés, il doit envoyer un formulaire de modification à la DPSN avant d'effectuer le changement. Plus de détails sur les modifications et les notifications sont disponibles dans la section pertinente du Document de référence concernant les licences de mise en marché.

7.1 INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX ACCEPTABLES

7.1.1 Ingrédients non médicinaux de la liste des ingrédients acceptables

La DPSN a dressé une liste des ingrédients non médicinaux acceptables (**consulter http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/nhpd-dpsn/nmi_list1_f.html**) qui sont, règle générale, estimés comme étant les moins préoccupants au chapitre de la toxicité lorsqu'ils sont utilisés dans les seuils définis. Dans les cas appropriés, certaines limites relatives à la quantité, à la forme posologique et à la voie d'administration sont énumérées. La DPSN n'exigera pas d'évaluation supplémentaire si le demandeur choisit des ingrédients non médicinaux de la liste des ingrédients non médicinaux acceptables et si la dose de l'ingrédient non médicinal n'est pas supérieure aux seuils définis.

Le demandeur identifiera tout ingrédient non médicinal en vertu de l'article 5 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, y compris les composantes de mélanges, sauf si la liste des ingrédients non médicinaux acceptables comporte le nom usuel qui désigne le mélange en question. Le demandeur communiquera le nom usuel et l'effet de chacun des ingrédients non médicinaux. Dans le cas où ces ingrédients ont des seuils particuliers, le demandeur confirmera que les doses n'y sont pas supérieures. La DPSN pourra de mander des renseignements supplémentaires, comme la quantité de l'ingrédient, dans le cas d'une préoccupation relative à l'innocuité (pour de plus amples renseignements à ce sujet, consulter le Document de référence concernant les licences de mise en marché de la DPSN).

7.1.2 Ingrédients non médicinaux dans des doses supérieures aux seuils définis

Le demandeur peut choisir de dépasser les seuils désignés d'un ingrédient non médicinal de la liste d'ingrédients acceptable. La DPSN évaluera l'innocuité de l'ingrédient non médicinal et aura besoin d'information supplémentaire. Les demandeurs sont incités à fournir cette information en même temps que la demande initiale afin que le processus d'évaluation ne soit pas retardé. Si cette information n'accompagne pas la demande initiale, la DPSN enverra un « avis de demande d'information » au demandeur. Le processus d'évaluation ne commencera qu'à la réception de ces renseignements. Le demandeur communiquera les renseignements suivants concernant tout ingrédient non médicinal, y compris les composantes de mélanges :

- Le nom propre, le nom usuel, la source, l'effet et la quantité d'un ingrédient non médicinal de la liste des ingrédients acceptables dans des doses supérieures aux seuils de la liste;
- Évaluation antérieure des résultats réalisée par d'autres administrations particulières et les organismes qui s'y rattachent en vue de communiquer des renseignements concernant les conditions d'utilisation, les restrictions et les antécédents relatifs à l'approbation et aux retraits, le cas échéant;
- Le renvoi aux sources pertinentes, notamment le United States Pharmacopoeia, qui seront citées pour attester de l'utilisation de l'ingrédient non médicinal dans des doses supérieures aux seuils de la liste;
- La justification de son utilisation dans le cadre de la définition d'ingrédient non médicinal de la DPSN (consulter la section précitée).

7.1.3 Ingrédients non médicinaux absents de la liste des ingrédients acceptables

Le demandeur peut choisir d'utiliser un ingrédient non médicinal absent de la liste, mais qui correspondent à la définition d'ingrédient non médicinal de la DPSN (consulter la section précitée). La DPSN évaluera l'innocuité de l'ingrédient non médicinal et aura besoin d'information supplémentaire. Les demandeurs sont incités à fournir cette information en même temps que la demande initiale afin que le processus d'évaluation ne soit pas retardé. Si cette information n'accompagne pas la demande initiale, la DPSN enverra un « avis de demande d'information » au demandeur. Le processus d'évaluation ne commencera qu'à la réception de ces renseignements. Le demandeur communiquera les renseignements ci-contre concernant tout ingrédient non médicinal, y compris les composantes de mélanges :

- Le nom propre, le nom usuel, la source, l'effet et la quantité de tout ingrédient non médicinal;
- Évaluation antérieure des résultats réalisée par d'autres administrations particulières et les organismes qui s'y rattachent en vue de communiquer des renseignements concernant les conditions d'utilisation, les restrictions et les antécédents relatifs à l'approbation et aux retraits, le cas échéant;

- Le renvoi aux sources pertinentes, notamment le United States Pharmacopoeia, qui seront citées pour attester de l'utilisation de l'ingrédient non médicinal dans des doses supérieures aux seuils définis;
- La justification de son utilisation dans le cadre de la définition d'ingrédient non médicinal de la DPSN (consulter la section précitée).

Il est possible que la DPSN doute de l'innocuité d'un ingrédient non médicinal dans le cadre des conditions d'utilisation proposées; ces préoccupations se fondent sur des preuves toxicologiques ou sur le fait que l'ingrédient visé n'a pas été approuvé dans une autre administration. En pareils cas, Santé Canada exigera la présentation de renseignements supplémentaires concernant l'innocuité aux termes des articles 15 et 16 du *Règlement sur les produits de santé naturels*; ces renseignements ne doivent pas obligatoirement accompagner la demande initiale. De tels renseignements comporteront les principales références relatives aux renseignements toxicologiques énoncés au **chapitre 3.4**; par ailleurs, Santé Canada pourra exiger la tenue de nouvelles études stipulées au **chapitre 6.0** selon l'ampleur des renseignements disponibles. L'information suivante doit être présentée dans la section des ingrédients non médicinaux et le demandeur doit se référer aux **chapitres 8.0** et **9.0** pour de plus amples informations sur la présentation de l'information.

- Stratégie de dépouillement de la documentation et liste des preuves;
- Facteurs d'innocuité;
- Aperçu général;
- Références.

7.2 INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX INACCEPTABLES

L'appellation « ingrédients non médicinaux inacceptables » désigne les ingrédients susceptibles d'être dommageables pris selon les quantités utilisées, qui peuvent entraîner un effet pharmacologique, modifier l'effet pharmacologique ou l'innocuité des ingrédients médicinaux ou entraîner d'éventuels effets secondaires sur la santé. La DPSN n'acceptera pas de tels ingrédients à titre d'ingrédients non médicinaux.

Les ingrédients non médicinaux inacceptables visent notamment les ingrédients suivants :

- les ingrédients qui ont des effets secondaires (p. ex. les carcinogènes, les neurotoxines, les ingrédients très susceptibles de transmettre l'encéphalopathie spongiforme transmissible);
- les ingrédients qui entraînent un effet pharmacologique (p. ex. les agents protecteurs);
- les ingrédients régis comme drogues au Canada et dans d'autres pays;
- les produits chimiques agricoles;
- les autres ingrédients qui ne sont pas visés par la définition d'ingrédient non médicinal du *Règlement sur les produits de santé naturels*.

Les ingrédients non médicinaux proposés qui ont des propriétés non médicinales et médicinales, selon leurs conditions d'utilisation (notamment le dosage), devront faire

l'objet d'une évaluation exhaustive à titre d'ingrédients médicinaux selon les dispositions de la politique concernant les combinaisons (consulter le **chapitre 12.0**) si de tels ingrédients sont utilisés dans des doses supérieures aux seuils définis à la liste des ingrédients non médicinaux acceptables ou s'ils ne figurent pas à la liste mais sont visés par la définition d'ingrédient médicinal. Par exemple, l'essence de menthe est utilisée comme aromatisant dans des seuils de concentration définis. La DPSN la considérera donc comme un ingrédient non médicinal. Par ailleurs, si la concentration en essence de menthe est telle qu'elle entraîne un effet pharmacologique, on devra l'évaluer à titre d'ingrédient médicinal et préciser sur l'étiquette du produit qu'elle est utilisée comme ingrédient médicinal.

Les agents de remplissage constitués de résidus de plantes ne sont pas acceptés comme des ingrédients non médicinaux, mais seront autorisés dans les produits de santé naturels comme ingrédients médicinaux aux termes de la politique relative à la combinaison (consulter le **chapitre 12.0**).

7.3 PRÉSENTATION DES RÉSULTATS

Les demandeurs présenteront toute preuve à l'appui de l'utilisation des ingrédients non médicinaux comme en font état les sections antérieures, dans le rapport de synthèse de l'innocuité sous la section des produits non médicinaux.

8.0 RAPPORT DE SYNTHÈSE SUR LES PREUVES

Le rapport de synthèse sur les preuves doit être rempli par le demandeur et présenté avec la demande de licence de mise en marché. Il renferme les sections ci-dessous et fait ressortir les informations requises du demandeur, comme on l'indique dans les précédents chapitres de ce document de référence. Ce rapport vise à aider le demandeur à fournir les informations de manière à faciliter le processus d'évaluation. Le demandeur doit remplir toutes les sections applicables du rapport et indiquer «sans objet» dans les sections qui ne concernent pas son type de preuves.

Ingrédient médicinal unique

Le demandeur doit communiquer les informations dans cette section selon les sous-entêtes; d'autres informations pour chaque sous-en-tête sont fournies dans les chapitres correspondants :

- l'usage ou les fins recommandés (allégation) (**chapitre 8.1**)
- stratégie de recherche (**chapitre 8.2**)
- liste de preuves (**chapitre 8.3**)
- types de preuves (**chapitre 8.4**)
- aperçu critique (**chapitre 8.5**)

La DPSN évaluera les informations fournies dans les rapports de synthèse ainsi que les informations contenues dans le formulaire de demande de licence de mise en marché, pour déterminer si elles sont pertinentes et suffisantes pour corroborer l'innocuité et l'efficacité du produit de santé naturel.

La section suivante renferme des instructions que le demandeur doit suivre pour remplir adéquatement la partie 1 du rapport de synthèse. **L'annexe 4** contient un modèle de rapports de synthèse que le demandeur doit remplir et soumettre avec la demande de licence de mise en marché.

8.1 USAGE OU FINS RECOMMANDÉS (c.-à-d. les allégations)

Le demandeur devra préciser la catégorie d'allégation (c.-à-d. utilisation traditionnelle ou non) et le type d'allégation (allégation relative au traitement, allégation touchant la réduction des risques, allégation relative à la structure et à la fonction ou allégation non spécifique) à l'aide des références à l'appui, au besoin.

Pour une allégation relative à une utilisation traditionnelle, le demandeur doit fournir deux références indépendantes à l'appui de l'allégation. Voir le **chapitre 10.0** pour connaître la façon de présenter des références.

8.2 STRATÉGIE DE RECHERCHE

Pour déterminer la pertinence des informations, le demandeur doit communiquer sa stratégie de recherche documentaire, ainsi que les mots-clés utilisés et les limites imposées, accompagnée des raisons pour lesquelles il a exclu des informations pertinentes.

Pour chaque stratégie de recherche, vous devez indiquer la base de données utilisée (p. ex. PubMed) et l'URL (c.-à-d. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>), le cas échéant. Ces informations doivent être disposées en tableau selon les rubriques de colonnes suivantes :

- **Type preuve :**
 - Par exemple : étude sur échantillon aléatoire et contrôlé
- **Date de la recherche :**
 - Indiquez la date à laquelle la recherche a été effectuée de la façon suivante : jour, mois, année (p. ex. le 24 juillet 2004).

Ces renseignements sont importants, car la plupart des bases de données sont mises à jour quotidiennement et quand la DPSN évalue la recherche, d'autres informations pourraient être disponibles à une date ultérieure.

- **Mots-clés :** (les mots-clés ci-dessous peuvent être utilisés seuls ou en combinaison)
 - nom propre

- noms usuels
 - formulation propre à l'utilisation proposée
 - toxicologie
 - réaction indésirable
 - effets secondaires
 - formulation liée à des risques éventuels pour la santé et la sécurité
 - autre
- **Limites** : (les limites potentielles énumérées ci-dessous peuvent être utilisées seules ou en combinaison)
 - aucune
 - humaine
 - animale
 - méta-analyse
 - étude sur échantillon aléatoire et contrôlé
 - médecine complémentaire
 - toxicologie
 - autre
- **Nombre de résultats (nb de résultats)**
 - Indiquez le nombre d'articles que les résultats fondés sur les mots-clés et les limites ont utilisés.
- **Nombre de résultats pertinents (nb pertinents)**
 - En fonction du nombre d'articles fondés sur les mots-clés et limites utilisés, indiquez le nombre d'articles pertinents.
- **Raisons de l'exclusion**
 - Indiquez les raisons pour lesquelles vous avez exclu ou n'avez pas fourni certains types de preuve. Par exemple : si la limite utilisée était « méta-analyse » et les résultats, « 0 », le nombre pertinent sera aussi « 0 », et la raison de l'exclusion est que la méta-analyse de l'ingrédient médicamenteux n'a pas été trouvée à l'aide de cette stratégie de recherche.

8.3 Liste de preuves

Après avoir achevé la stratégie de recherche et choisi les documents pertinents, le demandeur doit dresser une liste de preuves.

La liste de preuves contient des informations clés (c.-à-d. les conditions d'utilisation recommandées) pour des références en particulier, sous forme de tableau, selon les titres de colonne suivants :

- Type et niveau de preuve, au besoin
- Dosage (dose, forme posologique, fréquence et voie d'administration)
- Durée, si applicable

- Mentions de risque
 - (a) Mise en garde
 - (b) Avertissement
 - (c) Contre-indication
 - (d) Réaction indésirable
 - (e) Autre
- Humaine, animale ou *in vitro*
- Résultats/conclusions
- Référence (nom de famille de l'auteur, année)

Ce tableau vise à donner à la DPSN un aperçu des résumés des références pertinentes utilisées à l'appui de l'allégation et des conditions d'utilisation d'un ingrédient médicinal en particulier.

Le demandeur doit organiser la preuve selon le niveau de preuve. C'est-à-dire qu'il doit organiser les informations en énumérant les preuves de niveau I, puis de niveau II, etc. Voir le tableau 2 (**section 5.2**) pour obtenir plus d'informations sur l'efficacité du système de classification des preuves utilisé par la DPSN. Les preuves provenant d'études sur des animaux ou *in vitro* apparaîtraient en dernier.

Le demandeur devrait se rappeler que même si une étude sur échantillon aléatoire et contrôlé ou une méta-analyse est de niveau I, la DPSN considérera les preuves de tous les niveaux (p. ex. niveau IV). Le demandeur devrait s'efforcer de trouver toutes les preuves pertinentes (c.-à-d. du niveau I au niveau V et des études sur les humains aux études *in vitro*) qui appuient ou n'appuient pas l'innocuité et l'efficacité de l'ingrédient médicinal. Par exemple, pour une allégation relative à un traitement non traditionnel, des preuves de tous les niveaux sont acceptables, mais la preuve de niveau I aura le plus d'impact, surtout s'il s'agit d'une étude de grande qualité.

Remarque : si l'information n'est pas disponible, c.-à-d. qu'aucune mention de risque n'est fournie, indiquez « aucune signalée ».

Le demandeur devrait prendre note que lorsqu'il présente des preuves provenant d'études sur des animaux ou *in vitro*, il doit indiquer le type de preuve (p. ex. étude sur la toxicité pour les animaux). Toutefois, il n'est pas nécessaire d'indiquer le numéro de niveau correspondant, tel que décrit dans le tableau 2, car ces niveaux ne concernent que les études menées sur des sujets humains.

L'annexe 4 contient un modèle de liste sommaire et un exemple.

Le demandeur doit présenter des documents essentiels à la DPSN et pourrait décider d'attirer l'attention sur ceux-ci dans la liste sommaire. Par exemple, ils pourraient apparaître en **gras** dans la liste de références tout comme la référence complète. Le demandeur doit présenter toutes les preuves non publiées à la DPSN, c.-à-d. les renseignements exclusifs auquel le public n'a pas accès. La DPSN assurera la confidentialité de ces renseignements.

8.4 Types de preuves

Cette section servira à déterminer si le demandeur a fourni les preuves provenant de toutes les sources d'information pertinentes liées aux conditions d'utilisation recommandées.

Cette section contient une liste de contrôle (voir la section pertinente du rapport de synthèse sur les preuves [annexe 4]) que le demandeur doit remplir. Le demandeur doit indiquer les raisons pour lesquelles il n'a pas inclus un type de preuve en particulier.

8.5 APERÇU CRITIQUE

L'aperçu critique est une analyse des informations de la liste sommaire et d'autres références à l'appui de l'utilisation de l'ingrédient médicinal, selon les conditions d'utilisation recommandées. C'est un résumé de tous les résultats pertinents confirmés par des références qui tient compte des données pertinentes et non pertinentes.

Dans certains cas, les informations pourraient ne pas être disponibles (par exemple, des essais cliniques utilisant l'ingrédient médicinal). Dans de tels cas, le demandeur doit en informer la DPSN par écrit en indiquant : « Aucune information actuellement disponible ». Cela indique que le demandeur a cherché les informations, mais qu'elles ne sont pas disponibles à l'heure actuelle.

Les informations contenues dans la section Aperçu critique du rapport de synthèse sur les preuves doivent refléter toutes les conditions d'utilisation recommandées et être appuyées par des références.

Le demandeur doit organiser la preuve à l'aide des entêtes suivants :

A. Utilisation traditionnelle

Dans cette section, le demandeur doit fournir un résumé de l'utilisation traditionnelle de l'ingrédient médicinal ainsi que les références pertinentes, au besoin.

B. Utilisation non traditionnelle

Dans cette section, le demandeur doit fournir un résumé de l'utilisation non traditionnelle de l'ingrédient médicinal ainsi que les références pertinentes, au besoin.

Il doit aussi effectuer une analyse comparative de l'allégation relative à l'utilisation traditionnelle et de l'allégation relative à l'utilisation non traditionnelle dans le cas où des variations doivent être justifiées.

La preuve requise pour remplir cette section peut provenir de plusieurs sources scientifiques et d'autres comme on l'indique dans le **chapitre 3**.

Le demandeur pourrait décider d'organiser l'information de cette section en paragraphes résumant l'information de chaque référence précise. Cela pourrait être utile quand le demandeur résume des informations tirées de plusieurs essais cliniques.

C. Pharmacologie

Cette section doit contenir toutes les informations pertinentes concernant la pharmacologie de l'ingrédient médicinal fondées sur les effets observés chez les humains et provenant des études menées sur les animaux ou *in vitro*.

Le demandeur doit présenter les informations de cette section selon les sous-en-têtes suivants et fournir toutes les informations pertinentes tirées des études menées sur les animaux ou *in vitro* :

(a) Pharmacocinétique :

- Humaine
- Animale/*In vitro*

(b) Pharmacodynamique :

- Humaine
- Animale/*In vitro*

Dans certains cas, les mentions de risque pourraient apparaître dans plus d'une catégorie. Dans de tels cas, pour éviter le chevauchement, le demandeur doit choisir la catégorie correspondant le mieux à l'information et indiquer la section qui renferme l'information.

D. Posologie et directives

Cette section doit contenir des informations sur la dose, la forme posologique, la voie d'administration, la durée d'utilisation (au besoin) et la fréquence, et les références à l'appui de ces informations doivent apparaître après chaque directive.

Par exemple :

Prendre par voie orale une capsule de 500 mg 3 fois par jour pendant 6 semaines (référence).

Toutes les informations pertinentes relatives au dosage contenues dans cette section doivent être représentatives de la dose recommandée suggérée par le demandeur dans sa demande de licence de produit.

Si le demandeur fournit des informations fondées sur une commercialisation antérieure ou un rapport de comité d'experts, il doit remplir les sections pertinentes et communiquer les informations nécessaires (voir l' **annexe 4**, section concernant l'aperçu critique).

9.0 RAPPORT DE SYNTHÈSE SUR L'INNOCUITÉ

Tous les demandeurs n'utilisant pas une monographie du Compendium de monographies doivent présenter un rapport de synthèse sur l'innocuité qui identifie toutes les préoccupations connues concernant la santé relativement à l'ingrédient, à partir de références sur l'utilisation traditionnelle en passant par les rapports de réaction indésirable ou la documentation scientifique publiée. Chaque rapport comprendra trois éléments :

- dans le cas d'une application pour un produit traditionnel, les mentions de risque doivent être tirées des deux références indépendantes qui supportent l'allégation ainsi que de la documentation scientifique.
- un examen de la documentation scientifique afin de vérifier les mentions du risque-relatif aux analyses toxicologiques (pré-clinique et clinique), aux réactions indésirables, aux interactions connues avec la nourriture, des médicaments, ~~ou~~ des plantes ou tests standard de laboratoire, mise en garde, avertissements, contre-indications ou toute autre information relative à l'innocuité, doivent être soumis dans le cas d'allégation traditionnelle et non-traditionnelle.
- une réponse à chacune des questions relatives aux facteurs d'innocuité (ci-dessous) en ce qui a trait à l'ingrédient. et
- des informations supplémentaires: commercialisation du produit, y compris les rapports de réaction indésirable, si disponible.

9.1 FACTEURS D'INNOCUITÉ

On a dressé une liste de questions pour déterminer si le produit convient à l'autotraitement. Une réponse affirmative ne signifie pas que le produit ne sera pas autorisé, mais le demandeur doit identifier la nature du risque et apporter des suggestions pour l'atténuer, comme un étiquetage approprié par exemple. Ces suggestions peuvent être inscrites à la section « Aperçu général » du « Rapport de synthèse sur l'innocuité ».

FACTEURS D'INNOCUITÉ

1. Des instructions particulières ou la supervision directe d'un praticien, un traitement auxiliaire au moyen de médicaments inscrits à une annexe ou des examens de laboratoire systématiques sont-ils nécessaires pour assurer l'innocuité ou l'efficacité de l'ingrédient médicinal ou du produit?
 2. L'ingrédient médicinal ou le produit est-il utilisé pour traiter une maladie qui ne peut être autodiagnostiquée, p. ex. une maladie grave que le grand public a souvent du mal à identifier?
 3. L'utilisation du produit ou de l'ingrédient médicinal peut-elle masquer d'autres malaises ou leur manifestation?
 4. L'ingrédient médicinal ou le produit a-t-il des effets secondaires indésirables connus aux niveaux de dosage thérapeutique normaux?
 5. La marge de sécurité entre la posologie thérapeutique et la posologie toxique, notamment chez des groupes comme les personnes âgées, les enfants et les femmes
-

-
- enceintes ou allaitantes, est-elle étroite?
 6. L'ingrédient médicinal ou le produit a-t-il un potentiel de pharmacodépendance ou d'abus qui est susceptible d'entraîner un usage non médical nocif ?
 7. L'ingrédient médicinal ou le produit présente-t-il un effet thérapeutique basé sur des principes pharmacologiques récemment élucidés, dont les conséquences n'ont pas été établies?
 8. Les données expérimentales connues ont-elles montré que l'ingrédient médicinal ou produit induit la toxicité chez les animaux? Le cas échéant, le produit a-t-il fait l'objet d'une utilisation clinique suffisamment longue pour établir le modèle de la fréquence des effets toxiques à long terme chez l'humain?
 9. L'ingrédient médicinal ou le produit a-t-il des interactions connues avec d'autres produits de santé naturels, médicaments ou aliments?
 10. L'ingrédient médicinal ou le produit est-il connu pour influencer des tests de laboratoire ou d'autres tests de diagnostic standard?
 11. L'ingrédient médicinal ou le produit contribue-t-il ou est-il susceptible de contribuer au développement de souches résistantes de micro-organismes chez l'humain?
 12. L'ingrédient médicinal ou le produit présente-t-il un niveau de risque élevé par rapport à ses avantages prévus?
-

9.2 APERÇU GÉNÉRAL

Cette section vise à permettre au demandeur de fournir :

- une évaluation globale de l'innocuité en présentant des recommandations sur la façon d'atténuer les risques associés à l'utilisation de l'ingrédient médicinal et la justification de ces recommandations;
- d'autres informations.

10.0 RÉFÉRENCES

Le demandeur doit communiquer une liste complète de ses références dans les rapports de synthèse dans un format approprié (voir ci-dessous) qui permettra à la DPSN de retracer des informations précises, au besoin.

La DPSN recommande que le demandeur adopte le mode de présentation **Harvard** pour la présentation de références, qui consiste en « style auteur-date ». Selon ce style, vous indiquez le nom de l'auteur et l'année de publication de l'information entre crochets après la citation ou la paraphrase. À la fin des rapports de synthèse, le demandeur doit fournir une **liste complète de références** des citations. Remarque : les demandeurs ne doivent pas numéroter la citation dans le corps du texte, ils doivent respecter le modèle suivant : (nom de famille de l'auteur, année).

Le chapitre 10.1 contient des exemples de citations et de références présentées selon le style Harvard. Les informations présentées dans ce chapitre ne se veulent pas exhaustives, elles visent à donner au demandeur une idée générale de ce à quoi on s'attend en ce qui concerne le style de référence dans les rapports de synthèse.

Direction des produits de santé naturels (DPSN)

Preuves de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis page 49 of 92

10.1 Présentation de citations et de références au moyen du style Harvard

On recommande au demandeur de consigner tous les renseignements relatifs aux sources lors de la préparation et de la rédaction du rapport de preuves. Il gagnera ainsi beaucoup de temps au moment de compiler la liste de références.

Voici des exemples de références dans le système Harvard.

TABLEAU 5 : Présentation de citations et de références au moyen du système Harvard

Faire référence à une source dans le texte des rapports de synthèse
<p>LE SYSTÈME AUTEUR-DATE (HARVARD)</p> <p>Ce système est largement utilisé pour les travaux scientifiques. La référence à une étude dans le texte d'un document est immédiatement suivie du nom de famille de l'auteur et de la date de publication. Lorsqu'il y a trois auteurs et plus, le nom de famille du premier auteur est suivi de la mention « <i>et al.</i> » et la date de publication est indiquée en dernier. Les précisions complètes de la source sont ensuite indiquées dans la liste de référence à la fin du document.</p> <p>Quand un auteur a écrit plus d'un article ou d'un livre au cours d'une année donnée, on peut ajouter à la date la mention a, b, c, etc. en minuscule. Par exemple :</p> <p>Les résultats indiquent qu'une concentration de 200 uM d'hamamélitannine a entraîné un taux de survie plus élevé (environ 72,6 %) comparativement à l'acide gallique (environ 35,5 %). Par ailleurs, les résultats d'une résonance paramagnétique des électrons indiquent que l'hamamélitannine et l'acide gallique sont de puissants épurateurs d'anions radicaux superoxydes, de radicaux hydroxyles et d'oxygène singulet. La réactivité de l'hamamélitannine avec des anions radicaux superoxydes pourrait jouer un rôle dans la survie accrue des cellules exposées à ces radicaux. (Masaki <i>et al.</i>, 1995a, 1995b).</p>
Faire référence à une source dans la liste de références des rapports de synthèse
<p>Livres :</p> <p>De façon générale, le nom de famille et les initiales de l'auteur devraient être utilisés, suivis du titre de la source en italique, du lieu de publication, de l'édition (si ce n'est pas la première) et de l'éditeur, et de la date.</p> <p>Auteur unique</p> <p>Chevallier A. <i>The Encyclopaedia of Medicinal Plants</i>, New York, Dorling Kindersley, 1996.</p> <p>Deux ou trois auteurs</p>

Citez-les tous.

Newall CA, Anderson J, Phillipson D. *Herbal Medicine: A Guide for Health-Care Professionals*, Londres, The Pharmaceutical Press, 1996.

Livres édités :

Blumenthal M, Goldberg A, Brinkmann J, editors. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*, Boston (MA): Integrative Medicine Communications, 2000.

Titre seulement :

Parfois, aucun auteur n'est indiqué. Si tel est le cas, indiquez uniquement le titre.

Style manual for authors, editors and printers (1988). Canberra: Australian Government Publishing Service.

Articles périodiques :

De façon générale, le nom de famille et les initiales de l'auteur devraient être utilisés, suivis du titre de l'article entre guillemets, du nom du périodique, du numéro de l'édition, du volume ou du périodique, de la date de publication et de l'indication des pages de l'article.

Dauer A, Metzner P, Shimmer O. «Proanthocyanidins from the bark of *Hamamelis virginiana* exhibit antimutagenic properties against nitroaromatic compounds », *Planta Med* 64(4), 1998; 324-7.

Habtemariam S. «Hamamelitannin from *Hamamelis virginiana* inhibits the tumour necrosis factor-alpha (TNF)-induced endothelial cell death *in vitro* », *Toxicol*, 2002;40:83-8.

Plus de six auteurs :

S'il y a plus de six auteurs, citez le nom des six premiers auteurs suivi de la mention « *et al.* ».

Hughes-Formella BJ, Bohnsack K, Rippke F, Benner G, Rudolph M, Taush I *et al.*
« Anti-inflammatory effect of *Hamamelis* lotion in a UVB erythema test », *Dermatology*, 196(3), 1998; 316-22.

Une présentation similaire devrait être utilisée quand on cite une référence provenant d'autres sources. Par exemple, pour un livre écrit par plus de six auteurs, consultez la section ci-dessus sur les livres pour déterminer la présentation appropriée de la référence, puis citez uniquement les six premiers auteurs suivis de la mention « *et al.* ».

Sources électroniques :

Elles incluent une grande variété de sources en ligne et d'autres sources électroniques, notamment des CD, des disquettes, des sites Internet.

Les informations requises pour les sources électroniques sont essentiellement les mêmes que celles requises pour les sources imprimées, sauf qu'un **énoncé d'extraction des documents** est ajouté à la fin de la référence. Les autres éléments requis sont :

- le type de support
- le nom ou l'adresse du site
- la date de consultation de la source

Par exemple :

Un document Web publié à Hamilton qu'on a consulté sur Internet :

RTECS. Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail [Internet]. 2001 [Hamilton, cité le 6 nov. 2002]. Disponible à l'adresse :
<http://ccinfoweb.ccohs.ca/rtecs/Action.lasso?-database=rtecs&-layout=Display&-response=detail.html&-op=eq&RTECS+NUMBER=MG8325000&-search>

11.0 THÈMES PARTICULIERS : INGRÉDIENTS VISÉS PAR DES EXIGENCES ADDITIONNELLES

Cette section porte sur les informations additionnelles que les demandeurs devraient fournir relativement à un ingrédient en particulier pour s'assurer que le produit de santé naturel est sécuritaire pour la consommation humaine.

11.1 INGRÉDIENTS PROVENANT D'UN TISSU ANIMAL

Tout ingrédient provenant d'un tissu animal doit être déclaré sur la demande de licence de mise en marché, et le formulaire pour les tissus d'origine animale doit être rempli. Les demandeurs devraient consulter la section applicable du Document de référence concernant les licences de mise en marché de la DPSN pour obtenir plus de précisions.

11.2 EXIGENCES ADDITIONNELLES POUR LES PROBIOTIQUES

Dans le *Règlement sur les produits de santé naturels*, un probiotique est défini comme étant une monoculture ou une culture mixte de micro-organismes vivants qui profitent à la microbiote indigène de l'humain. Contrairement à d'autres produits de santé naturels, l'évaluation traditionnelle de la toxicologie et de l'innocuité n'est pas suffisante pour l'évaluation de l'innocuité des micro-organismes probiotiques. Un probiotique est supposé survivre ou croître pour profiter aux humains, ce qui rend l'utilisation de ces tests inefficace pour les probiotiques. Une approche multidisciplinaire est donc nécessaire

Direction des produits de santé naturels (DPSN)

Preuves de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis page 52 of 92

pour examiner les aspects pathologiques, génétiques, toxicologiques, immunologiques et gastro-entériques de l'innocuité des souches probiotiques. Ces exigences se fondent essentiellement sur un rapport du groupe de travail conjoint du FAO/OMS intitulé « lignes directrices relatives à l'évaluation des probiotiques dans les aliments ». Elles s'appliquent à toutes les souches qui ne figurent pas au Compendium des monographies de la DPSN dans la catégorie probiotique.

Certaines bactéries probiotiques ont été associées à des maladies chez les humains ou présentent un risque élevé de développer une antibiorésistance et ne conviennent pas en tant que probiotiques. Les produits contenant les souches ou espèces suivantes seront rejetés en tant que produits de santé naturels sans autre forme :

- *Bacillus cereus*
- *Bacillus clausii* CNCM MA23/3V et CNCM MA66/4M
- *Enterococcus* spp.
- *Bifidobacterium dentium*
- *Lactobacillus plantarum* CNCM MA40/5B-p
- *Parascardovia denticolens*
- *Pediococcus acidilactici* CNCM MA28/6B
- *Scardovia inopinata*

11.2.1 Considérations relatives à l'innocuité

A. Profil de l'antibiorésistance

Comme pour n'importe quelle bactérie, l'antibiorésistance existe parmi certaines bactéries probiotiques. La résistance pourrait être liée aux gènes chromosomiques, plasmidiques ou aux transposons. Des bactéries contenant des gènes résistants transmissibles, surtout résistant aux antibiotiques importants pour la médecine humaine, ne devraient pas être utilisés comme probiotiques. Les informations fournies devraient comprendre le modèle de résistance aux antibiotiques, le mécanisme de résistance et le transfert de résistance (c.-à-d. est-il intrinsèque ou acquis? S'il est acquis, est-il attribuable à une mutation génique dans un gène intrinsèque à la bactérie? Ou est-il attribuable au transfert de gène?)

B. Production d'antibiotiques

Les souches bactériennes confèrent de la résistance aux antibiotiques en produisant des enzymes qui modifient chimiquement les structures des antibiotiques tels les aminosides de la streptomycine, la néomycine et d'autres antibiotiques. Elles peuvent développer une antibiorésistance par mutation en présence du médicament, et la souche résistante a un avantage sélectif et peut remplacer la souche parent. Certaines souches bactériennes peuvent produire des antibiotiques, en particulier celles présentant des similarités de structure avec des antibiotiques importants en médecine humaine, et l'exposition à ces bactéries encourage le développement de résistance à ces importants antibiotiques. Des

souches du genre ne devraient pas être utilisées comme probiotiques.

C. Potentiel pathogène

Les organismes dont l'utilisation est peu répandue ou qui n'ont pas un long historique d'utilisation doivent être testés pour évaluer leur potentiel pathogène, ce qui inclut la génétique de l'unité taxinomique et la croissance et les caractéristiques biochimiques dans une variété de conditions environnementales pertinentes.

Si la souche est issue d'un groupe taxinomique connu pour contenir des souches capables de produire des toxines, il faudrait démontrer que la souche est exempte de facteurs virulents et de toxinogénèse. La preuve devrait être démontrée au niveau génotypique plutôt que phénotypique.

Si la souche évaluée appartient à une espèce présentant un potentiel hémolytique, la détermination de l'activité hémolytique est requise.

D. Activités métaboliques

Certaines souches produisent des métabolites, comme un D-lactate, ou produisent une déconjugaison des sels biliaires, qui peuvent causer des problèmes dans la physiologie humaine. On ne doit donc pas les utiliser comme probiotiques.

Production de D-lactate

La consommation de comprimés de lactobacille a été associée à l'acidose lactique-D chez les patients souffrant du syndrome de l'intestin court. On devrait donc vérifier si les souches probiotiques sont capables de générer un D-lactate.

Déconjugaison des sels biliaires

Certaines espèces de lactobacille peuvent causer la déconjugaison des sels biliaires. La localisation de cette activité dans l'intestin est importante. Il est essentiel de s'assurer que la déconjugaison dans l'intestin grêle n'est pas accrue et qu'aucun changement ne survient dans le gros intestin.

11.2.2 CONSIDÉRATIONS RELATIVES À L'EFFICACITÉ

Comme avec d'autres PSN, les expériences pré-cliniques menées sur des animaux sont encouragées avant de procéder à des essais cliniques chez les humains. Pour que les souches probiotiques soient efficaces, il est important qu'elles remplissent et conservent certains critères. Ceux-ci comprennent une dose quotidienne minimale, la stabilité acide et biliaire, les propriétés d'adhésion intestinales et des muqueuses, et la viabilité tout au long de la durée de conservation du produit.

A. Dose quotidienne minimale

Direction des produits de santé naturels (DPSN)

Preuves de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis page 54 of 92

Les doses quotidiennes minimales varient selon les diverses souches probiotiques et devraient être fixées pour recommander la gamme de posologies appropriée. Par exemple, afin d'assurer le rétablissement de la fonction intestinale, la dose minimale quotidienne est de 10^{10} ufc de *L. rhamnosus* GG. Pour *L. johnsonii* LJ1, 10^9 ufc/jour sont requises pour les effets immunitaires.

B. Stabilité acide et biliaire

Les souches probiotiques doivent tolérer la présence élevée d'acide et de protéase dans l'intestin ainsi que survivre et croître en présence d'acides biliaires afin de survivre au passage dans l'estomac et l'intestin grêle, et d'atteindre l'endroit cible. Ces qualités sont influencées par des facteurs environnementaux et la sous-culture à long terme.

C. Caractérisation de l'adhésion

La capacité d'adhésion à la muqueuse intestinale est un des critères de sélection les plus importants des probiotiques parce qu'elle est considérée comme une condition préalable à la colonisation-croissance. L'adhésion à des échantillons de biopsie intestinale devrait, si possible, être envisagée comme test d'adhésion *in vitro* final.

D. Impact du régime sur les bactéries probiotiques

Un autre facteur essentiel d'une thérapie réussie est la co-administration d'un régime contenant des facteurs de croissance clés des bactéries probiotiques. Par exemple, le lactobacille exige qu'un contenu élevé en lait ou en lactose soit incorporé au régime, et les produits fondés sur ces bactéries devraient contenir des instructions relatives à l'étiquetage pour des exigences de régime particulières.

11.2.3 Présentation Des résultats

Le demandeur doit présenter les informations précédentes, le cas échéant, dans la section des probiotiques du rapport de preuves, sous les en-têtes suivants :

Considérations relatives à l'innocuité :

Profil d'antibiorésistance
Production d'antibiotiques
Potentiel pathogène
Activités métaboliques
Production de D-lactate
Activité de déconjugaison des sels biliaires

Considérations relatives à l'efficacité :

Dose quotidienne minimale
Stabilité acide et biliaire

Direction des produits de santé naturels (DPSN)

Preuves de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis page 55 of 92

Caractérisation de l'adhésion
Impact du régime

12.0 PRODUITS MIXTES

La DPSN permet la combinaison des substances de produit de santé naturel figurant à l'Annexe 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, pourvu qu'il n'y ait pas de problèmes liés à l'innocuité et que des motifs raisonnables justifient la combinaison. Pour obtenir plus d'informations sur la combinaison des remèdes homéopathiques, veuillez consulter le document de référence sur la preuve des remèdes homéopathiques de la DPSN.

12.1 APERÇU GÉNÉRAL

Composants autorisés pour la combinaison

- La combinaison de produits de santé naturels peut contenir uniquement les ingrédients énumérés dans l'Annexe 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, et les ingrédients non médicinaux acceptables sont définis à http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/nhpd-dpsn/nmi_list1_f.html.
- La DPSN est à compiler une liste, qui sera publiée sur son site Web, des ingrédients qui présentent un risque inacceptable lorsque combinés avec d'autres ingrédients (p. ex. éphédre et tout ingrédient contenant de la caféine). Les demandes concernant des combinaisons du genre ne seront pas approuvées.

Doses des composants mixtes

- Chaque composant doit contribuer de façon positive aux effets prévus allégués ou, comme dans les combinaisons de la médecine traditionnelle chinoise, servir à compenser des réactions indésirables prévues des autres ingrédients.
- Les doses de composant peuvent être additives (pour le même symptôme) ou complémentaires (pour des allégations relatives au traitement des symptômes différents d'un même problème de santé).
- Il doit y avoir une dose suffisante d'au moins un des composants ou une dose suffisante fournie par les effets additifs d'une combinaison de composants pour justifier l'allégation proposée; d'autres ingrédients médicinaux pourraient aussi être présents en des doses justifiées dans les motifs. Un produit combiné contenant uniquement des doses minuscules de composants, c.-à-d. dont la combinaison ne fournit pas de dose thérapeutique, n'aurait pas d'allégation pouvant être appuyée par des preuves et ne serait donc pas acceptable pour la DPSN.

Justification

- Chaque ingrédient médicinal combiné doit être accompagné d'une justification raisonnée en ce qui concerne :
 - son innocuité et son efficacité selon les conditions d'utilisation recommandées;

Direction des produits de santé naturels (DPSN)

Preuves de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis page 56 of 92

- son innocuité et son efficacité combinée selon les conditions d'utilisation recommandées, si disponible;
- le dosage indiqué du produit combiné;
- les avantages surpassant les risques de la combinaison.
- La justification et les preuves à l'appui, si elles sont jugées acceptables du point de vue de leur crédibilité, force, qualité et quantité, peuvent éviter au demandeur d'effectuer des études pré-cliniques et cliniques à l'appui de l'utilisation sécuritaire et efficace du produit combiné chez les humains.
- Les composants des produits mixtes ne doivent pas provoquer des effets qui forment une combinaison ne pouvant pas être expliquée logiquement dans le paradigme de guérison prévu.
- Lorsque des ingrédients et leurs allégations proviennent de paradigmes de guérison différents, on doit expliquer les raisons de la logique de la combinaison des paradigmes croisés.
- Les ingrédients non médicaux doivent être les moins toxiques parmi ceux ayant le même usage et doivent être présents en quantité minimale nécessaire à leur formulation; leur usage doit être indiqué dans la justification.

Allégations et preuves

- La formulation proposée de l'allégation doit être présentée et expliquée dans la justification.
- L'évaluation est fondée sur l'ensemble de la preuve des composants individuels et de leur combinaison.
- La justification et les preuves à l'appui doivent être suffisantes en ce qui concerne la force, la qualité et la quantité pour appuyer l'allégation proposée, p. ex. l'allégation relative au traitement pourrait exiger plus de preuves à l'appui que des allégations moins précises de réduction des risques ou de maintien de la santé.
- Lorsque le niveau de preuve à l'appui d'une allégation est plus élevé pour un ingrédient que pour un autre (voir le **tableau 2**), la formulation de l'allégation ne doit pas laisser entendre que le niveau élevé de preuve s'applique à tous les ingrédients.

Innocuité

- Tous les ingrédients médicaux doivent être sécuritaires pour utilisation en vente libre selon les conditions d'utilisation proposées.
- Comme pour tout ingrédient d'un produit de santé naturel, toutes les précautions, mises en garde, réactions indésirables connues, contre-indications et autres mentions de risque doivent être indiquées sur l'étiquette des produits composés. Ces renseignements pourraient être plus complexes pour un produit mixte (p. ex. la racine de réglisse pourrait être incluse dans un produit pour une question de goût, mais si elle est présente en concentration suffisante pour modifier la pression artérielle ou interagir avec des médicaments de régulation de la pression artérielle, on doit l'indiquer).
- Étant donné que le potentiel d'abus est un des facteurs de risque évalués pour déterminer l'admissibilité d'un produit pour son utilisation en vente libre, l'inclusion

dans un produit de santé naturel mixte d'un composant destiné à causer une réaction désagréable, telle que prévenir l'abus, exigera une justification rigoureuse pour que Santé Canada l'accepte.

- Voici des facteurs qui pourraient empêcher l'approbation d'une combinaison :
 - des interactions entre les composants qui diminuent de façon importante les avantages par rapport aux risques, notamment :
 - pharmacocinétique (l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination);
 - pharmacodynamique (mécanisme d'action et lien entre la concentration et l'effet);
 - physicochimique (des réactions chimiques entre des composants en raison de leurs propriétés physiques, comme des précipitations tanniques-protéiques);
 - des réactions indésirables additives;
 - des différences importantes entre la durée d'action des composants, à moins qu'on puisse démontrer qu'une telle combinaison est bénéfique ou en raison des différences de durée d'action.

Ingrédients médicinaux et non médicinaux des produits mixtes

Les ingrédients médicinaux des produits de santé naturels sont définis dans le *Règlement sur les produits de santé naturels*. Un ingrédient non médicinal est une substance ajoutée à la formulation d'un produit de santé naturel pour conférer une consistance ou une forme convenable aux ingrédients médicinaux. Un ingrédient non médicinal ne devrait pas présenter d'effets pharmacologiques en soi selon les conditions d'utilisation approuvées. Les ingrédients non médicinaux peuvent être dérivés de sources synthétiques ou naturelles. Comme des substances peuvent être soit un ingrédient non médicinal ou un ingrédient médicinal, telles des herbes utilisées pour leur goût, la DPSN a dressé une liste des ingrédients non médicinaux acceptables, y compris leurs conditions d'utilisation en tant qu'ingrédients non médicinaux des produits de santé naturels (voir http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/nhpd-dpsn/nmi_list1_f.html).

Quand le demandeur de licence de mise en marché propose des substances comme ingrédients non médicinaux qui ne satisfont pas aux limites fixées dans la liste des ingrédients non médicinaux acceptables ou qui ne figurent pas dans la liste, mais qui entrent dans la définition d'un produit de santé naturel, elles feront l'objet d'une évaluation complète en tant qu'ingrédients médicinaux. La raison de cette façon de faire est que tous les produits de santé naturels en quantité importante peuvent avoir des effets pharmacologiques. Pour la plupart de ces produits, aucune recherche n'a été menée pour déterminer la dose en deçà de laquelle il n'y a pas d'effet pharmacologique. Aucune concentration maximale arbitraire de substances du genre (p. ex. <10 %) n'est défendable sur le plan scientifique. Par exemple, quand on utilise de l'essence de menthe pour son goût et que sa concentration est suffisante pour avoir des effets pharmacologiques, on doit la déclarer comme ingrédient médicinal, et elle sera évaluée à ce titre.

Dans tout produit de santé naturel, composé d'un ingrédient unique ou de plusieurs ingrédients, les ingrédients médicinaux doivent être indiqués sur l'étiquette du produit par

leur nom propre ainsi que par leur nom usuel, tandis que les ingrédients non médicinaux sont uniquement identifiés par leur nom usuel. La quantité par unité posologique est une exigence additionnelle pour chaque ingrédient médicinal, mais pas pour les ingrédients non médicinaux. Connaître l'identité et la quantité de chaque ingrédient médicinal permet aux consommateurs de faire des choix mieux éclairés concernant l'innocuité et l'efficacité d'un produit, car ils peuvent comparer le contenu des composants du produit mixte avec les doses des produits à ingrédient unique et ainsi juger la valeur relative des produits.

L'impact de la politique en matière de combinaisons relativement aux produits déjà commercialisés qui contiennent des produits de santé naturels en tant qu'ingrédients non médicinaux sera minime quand il n'y a pas de problème relativement à l'innocuité et que la justification de la combinaison est raisonnable. Par exemple, un produit déjà commercialisé pourrait faire une utilisation non médicinale de la poudre de feuille d'échinacée comme substance de remplissage d'une capsule de racine d'échinacée. Bien que cela ne poserait pas de problème d'innocuité, critère nécessaire pour satisfaire à la définition d'ingrédient non médicinal, la poudre de feuille a quand même des effets pharmacologiques. La poudre de feuille d'échinacée renferme des composants qui pourraient avoir un effet sur le système immunitaire et ainsi améliorer l'efficacité du produit pour traiter les symptômes du rhume. Dans cet exemple, des modifications à l'étiquette (nécessaires de toutes façons pour l'attribution de licence de produits de santé naturels; voir la section pertinente du Document de référence concernant les licences de mise en marché de la DPSN) afin d'enlever les feuilles d'échinacée de la liste des ingrédients non médicinaux pour les intégrer à la liste des ingrédients médicinaux en indiquant leur quantité, ainsi que la présentation d'une justification acceptable, pourraient suffire pour répondre aux critères de la politique en matière de combinaison. Dans de tels cas, la reformulation du produit n'est pas nécessaire.

12.2 CLASSIFICATION DES COMBINAISONS

12.2.1 Combinaisons traditionnelles

Certains produits sont des combinaisons de composants qui sont utilisés depuis longtemps comme formulation particulière. Par exemple, la plupart des remèdes de la médecine traditionnelle chinoise sont des préparations contenant de nombreuses herbes, et les composants d'un produit mixte en particulier peuvent être bien établis, tout comme la justification de la combinaison peut être logique selon le paradigme de guérison. Quand une combinaison du genre entre dans la définition d'allégation relative à une utilisation traditionnelle, tel que définie dans le **chapitre 2.2.1**, les exigences visant à appuyer l'innocuité et l'efficacité du produit comprennent ce qui suit :

Les sections suivantes des rapports de synthèse doivent être complétées (voir **Annexe 4**) :

- partie 1 : le rapport de synthèse sur les preuves pour chaque ingrédients médicinaux du produit mixte
- partie 2 : le rapport de synthèse sur l'innocuité
- partie 3 : les références

Direction des produits de santé naturels (DPSN)

Preuves de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis page 59 of 92

- la section sur les ingrédients non médicinaux
- la section sur les probiotiques (s'il y a lieu)
- rapport concernant l'avis d'expert (s'il y a lieu)

L'applicant doit présenter les informations suivantes dans la section des produits mixtes du rapport de synthèse (consulter **Annexe 4**) :

Combinaisons traditionnelles :

- fournir une justification de l'innocuité de la combinaison;
- fournir deux références indépendantes à l'appui de la composition de la combinaison et de l'allégation relative à la composition.

Pour obtenir plus d'informations sur les exigences du rapport de preuves, voir les **chapitres 8.0, 9.0 et 10.0**.

12.2.2 Combinaisons en vue d'une utilisation non traditionnelle

Une combinaison est non traditionnelle quand elle ne répond pas aux critères d'une combinaison traditionnelle, par exemple quand elle comprend des composants utilisés seuls ou utilisés dans d'autres combinaisons, mais pas dans la combinaison proposée. Veuillez noter qu'une combinaison d'ingrédient médicinal non traditionnel avec des ingrédients médicinaux traditionnels est une combinaison non traditionnelle. De même, les combinaisons de paradigme croisées peuvent associer des composants individuels à des allégations traditionnelles dans leur contexte culturel original (p. ex. un composant avec une allégation relative à la médecine traditionnelle chinoise et un autre avec une allégation ayurvédique), mais la nouvelle combinaison proposée ne peut pas en soi être étiquetée comme produit mixte traditionnel (p. ex. la combinaison ne provient pas de la médecine traditionnelle chinoise ni de la médecine ayurvédique; elle est une fusion des deux). Voici l'exigence à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité des produits mixtes non traditionnels :

Les sections suivantes des rapports de synthèse doivent être complétées (voir **Annexe 4**) :

- partie 1 : le rapport de synthèse sur les preuves pour chaque ingrédients médicinaux du produit mixte
- partie 2 : le rapport de synthèse sur l'innocuité
- partie 3 : les références
- la section sur les ingrédients non médicinaux
- la section sur les probiotiques (s'il y a lieu)
- rapport concernant l'avis d'expert (s'il y a lieu)

L'applicant doit présenter les informations suivantes dans la section des produits mixtes du rapport de synthèse (consulter **Annexe 4**) :

Combinaisons non traditionnelles :

- fournir une justification de l'innocuité de la combinaison.
- L'ensemble de la preuve doit toujours appuyer la ou les allégations. Lorsque la preuve à l'appui de l'allégation relative au produit mixte n'est pas disponible, l'efficacité du produit mixte est évaluée en fonction de la preuve à l'appui des ingrédients médicinaux individuels présents en dosage suffisant (y compris des combinaisons additives) pour justifier l'allégation. On doit aussi justifier la présence et la quantité de tous les autres ingrédients médicinaux de la combinaison.

Pour obtenir plus d'informations sur les exigences des rapports de synthèse, voir les **chapitres 8.0, 9.0 et 10.0**.

12.3 PRODUITS EMBALLÉS ET VENDUS SOUS FORME DE COMBINAISONS

Les produits contenant des préparations individuelles emballées et vendus en tant qu'une seule unité posologique (p. ex. trois gélules différentes dans un cellophane vendues comme une unité posologique pour «soulager les symptômes de la ménopause») sont des produits mixtes et sont traités comme n'importe quelle autre combinaison. Les allégations doivent tenir compte des preuves à l'appui. La combinaison pourrait être considérée additive ou complémentaire, selon la preuve et la justification.

12.4 QUANTITÉS RELATIVES DE COMPOSANTS EN COMBINAISON

Combinaisons complémentaires

\$ Deux ou plusieurs ingrédients médicinaux ayant différents types d'effets pharmacologiques peuvent être présents dans leur dose respective pour traiter différents symptômes d'un seul trouble. Par exemple, la vitamine C pourrait être associée à l'échinacée pour traiter le mal de gorge et au polygala séneca qui agirait comme expectorant pour traiter les symptômes d'un rhume de poitrine.

\$ Lorsque deux ou plusieurs ingrédients médicinaux ayant le même type d'effet pharmacologique sont connus pour avoir des mécanismes d'action différents, les doses thérapeutiques complètes d'un ou plusieurs ingrédients pourraient être acceptables même pour le traitement des mêmes symptômes, pourvu qu'il y ait suffisamment de preuves pour appuyer l'innocuité et l'efficacité des ingrédients et que les bienfaits surpassent les risques pour ce qui est de leur utilisation en combinaison. Par exemple, la racine d'échinacée qui traite les maux de gorge pourrait être combinée avec l'orme rouge qui enrobe et apaise la gorge irritée.

Combinaisons additives

\$ Deux ou plusieurs ingrédients médicinaux ayant le même effet pharmacologique qui sont combinés pour traiter les mêmes symptômes ou exercer une action générale (p. ex. le soja, le fenugrec et le trèfle des prés sont des sources de phytoestrogènes pour le soulagement des bouffées de chaleur ménopausiques) sont supposés être additifs à moins qu'il n'y ait des preuves de synergie contraire

(l'activité de la combinaison est plus importante que le total des activités des composants) ou d'antagonisme (l'activité de la combinaison est moins grande que la somme des activités des composants).

- \$ Pour tous les ingrédients médicinaux du produit mixte, dans leur dose quotidienne recommandée, la somme des pourcentages des doses de référence quotidiennes minimales de l'ingrédient unique doit être égale ou supérieure à 80 %, et la somme des pourcentages des doses de référence maximales de l'ingrédient unique doit être égale ou inférieure à 120 % (voir l'Annexe 4 contenant le formulaire d'évaluation des combinaisons additives et un exemple de la façon d'effectuer les calculs).
- \$ La justification doit expliquer la raison pour laquelle les ingrédients médicinaux sont associés et à cette dose.
- \$ Il n'y a pas de limite minimale arbitraire pour la marge posologique (c.-à-d. pas de règle de < 10 %), mais lorsque des doses efficaces minimales sont établies, comme pour certaines vitamines, elles doivent être respectées.

Si le produit de santé naturel remplit les critères mentionnés ci-dessus, l'applicant doit compléter le formulaire d'évaluation des combinaisons additives que l'on peut trouver à l'Annexe 4.

12.5 NOUVEAUX INGRÉDIENTS COMBINÉS

Quand aucun des ingrédients d'une combinaison n'est appuyé par des preuves attestant de son innocuité, de sa qualité et de son efficacité chez les humains lorsque utilisé selon les conditions d'utilisation recommandées, on évalue ces ingrédients comme s'il s'agissait d'un nouvel ingrédient unique avant que son utilisation dans un produit de santé naturel mixte ne soit envisagée. Pour obtenir plus d'informations, voir le **chapitre 5.4.4**.

12.6 MONOGRAPHIES ET PRODUITS MIXTES

La DPSN a préparé des monographies pour certains produits mixtes bien établis comme ceux décrits dans les monographies de catégorie 4 et les normes d'étiquetage de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada, les monographies E de la commission allemande ou les pharmacopées de médecine traditionnelle chinoise, de médecine ayurvédique ou dans d'autres paradigmes de santé bien documentés. Par exemple, le *Règlement sur les aliments et drogues* permet beaucoup de latitude en ce qui concerne la façon dont les vitamines et minéraux peuvent être combinés, une méthode qui continue d'être utilisée en vertu du *Règlement sur les produits de santé naturels*. Outre des monographies d'ingrédient unique concernant des vitamines et des minéraux alimentaires, une monographie de multivitamines, de multiminéraux et de produits mixtes multivitamines-multiminéraux a été préparée par la DPSN en vue d'être intégrée à son *Compendium des monographies*.

Une demande de licence de mise en marché pour une combinaison d'ingrédients médicinaux pour lesquels il existe des monographies de substance individuelle dans le *Compendium* peut citer la monographie appropriée pour attester de l'innocuité et de

l'efficacité des ingrédients individuels. Toutes les autres exigences (p. ex. la justification de la combinaison) s'appliquent. Les produits mixtes qui ne sont pas inclus dans une monographie en tant que combinaison, mais dont les composants le sont, ne sont pas visés par la disposition concernant la décision dans les 60 jours du *Règlement sur les produits de santé naturels* (c'est-à-dire que plus de 60 jours pourraient être nécessaires pour leur évaluation), car la justification et les rapport de synthèse devront être évalués.

GLOSSAIRE

Adaptogène. Substance qui accroît, de manière générale et non spécifique, la résistance de l'organisme à un large éventail de facteurs physiques, chimiques et biologiques. Par définition, un adaptogène doit :

- être inoffensif;
- avoir une grande activité thérapeutique;
- agir seulement contre un problème précis (physique, chimique ou biologique) qui affecte l'organisme;
- exercer une action normalisatrice indépendamment des conditions pathologiques existantes.

Allégations relatives à la santé. Énonciation des bienfaits attendus si le consommateur utilise le produit de santé naturel auquel ces allégations se rattachent.

Allégation relative à la structure et à la fonction. Décrit les effets d'un produit sur une structure ou une fonction physiologique du corps humain, ou l'aide apportée à une fonction anatomique, physiologique ou mentale par le produit. Cette catégorie comprend les allégations relatives au maintien et à la promotion de la santé.

Allégation thérapeutique. Se rapporte au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal, ou de leurs symptômes chez l'être humain.

Allégations touchant la réduction des risques. Met en évidence la relation entre l'utilisation d'un produit et la réduction du risque de développer une maladie chronique ou un état physique anormal, en changeant de façon significative les principaux facteurs de risque reconnus pour être la cause de la maladie.

Animal. Organisme appartenant au règne animal et formé d'eucaryotes multicellulaires complexes dont les cellules possèdent une membrane mais pas de paroi. L'animal possède du tissu nerveux et musculaire dans la plupart de ses membres. C'est un hétérotrophe qui ingère la nourriture dans une cavité spécialisée où elle est digérée. Il se reproduit sexuellement grâce à du sperme motile et à de grands œufs non motiles (quelques-uns des animaux ont aussi une reproduction asexuée).

Autogestion de la santé. Comprend les activités individuelles entreprises pour la prévention, le traitement et le soulagement des symptômes liés aux maladies, aux blessures ou aux affections chroniques que l'on peut identifier et gérer soi-même, de façon indépendante ou en collaboration avec un fournisseur de soins de santé.

Compétence. Le fait d'être habilité ou admissible à occuper une charge, un poste ou une fonction lorsqu'une personne possède les aptitudes, les connaissances, les qualités, les attestations d'études, les réalisations ou les qualités nécessaires ou appropriées.

Conditions d'utilisation. Comme le définit le *Règlement sur les produits de santé naturels*, les « conditions d'utilisation » ou les « conditions d'utilisation recommandées » pour un produit comprennent :

- les allégations relatives à la santé;
- la voie d'administration;
- la dose;
- la forme posologique;
- la durée d'utilisation.

Conditions d'utilisation recommandées. À l'égard d'un produit de santé naturel :

- l'usage ou les fins recommandés;
- la forme posologique;
- la voie d'administration recommandée;
- la dose recommandée;
- le cas échéant, la durée d'utilisation recommandée;
- les mentions de risque, notamment, toutes précautions, mises en garde, contre-indications et réactions indésirables connues liées à son utilisation.

Constituant. Partie composante, p. ex. une substance chimique simple provenant d'une herbe médicinale.

Demandeur de licence de mise en marché. Personne qui est légalement propriétaire d'un produit de santé naturel et qui en a la responsabilité. Le demandeur de licence de mise en marché peut être établi à l'intérieur ou à l'extérieur du Canada. Les demandeurs qui sont de l'extérieur du pays doivent avoir un représentant au Canada.

DIN (identification numérique). Code numérique attribué à chaque produit médicamenteux mis en marché en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Efficacité (1). Mesure de la précision ou de la réussite d'un diagnostic ou d'une technique thérapeutique lorsqu'ils sont effectués dans un environnement clinique. Critère qui indique dans quelle mesure un traitement atteint l'objectif visé.

Efficacité (2). Critère qui indique dans quelle mesure une intervention, une procédure, un schéma posologique ou un service précis crée des résultats bénéfiques dans des conditions idéales.

Essai clinique. Recherche sur des sujets humains dont l'objet est soit de découvrir ou de vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'un produit de santé naturel, soit de déceler les incidents thérapeutiques liés à l'utilisation de ce produit, soit d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou soit d'en établir l'innocuité ou l'efficacité.

Étiquette. Sont assimilés aux étiquettes les inscriptions, mots ou marques accompagnant les aliments, drogues, cosmétiques, instruments ou les emballages, y compris les produits de santé naturels.

Étiqueter. Apposer une étiquette intérieure ou extérieure sur le contenant d'un produit de santé naturel.

Extrait. Substance préparée par le traitement d'une plante ou matière végétale, d'une algue, d'une bactérie, d'un champignon ou d'une matière animale autre qu'une matière provenant de l'humain à l'aide de solvants en vue d'en retirer les constituants.

Forme posologique. La forme définitive du produit de santé naturel prête pour la consommation sans autre transformation.

Ingrédient. Substance simple qui est une partie composante d'une combinaison ou d'un mélange. Par exemple, la vitamine C est un ingrédient commun dans un produit multivitaminique. (voir aussi « produit »)

Innocuité. La capacité d'un produit de santé naturel à produire un résultat bénéfique pour la santé des humains, en l'emportant sur le risque associé à son utilisation, selon les conditions d'utilisation recommandées.

Interaction. En pharmacologie, le phénomène par lequel les effets combinés de deux causes diffèrent de la somme des effets pris séparément (comme dans la synergie et l'antagonisme).

Isolat. Constituant purifié d'une structure moléculaire définie obtenu d'une plante ou matière végétale, d'une algue, d'une bactérie, d'un champignon ou d'une matière animale autre qu'une matière provenant de l'humain.

Nom chimique. Nom d'un ingrédient selon la nomenclature de l'Union internationale de chimie pure et appliquée.

Nom propre. À l'égard d'un ingrédient contenu dans un produit de santé naturel :

- a) s'il s'agit d'une vitamine, le nom figurant pour cette vitamine à l'article 3 de l'annexe 1;
- b) s'il s'agit d'une plante ou d'une matière végétale, d'une algue, d'une bactérie, d'un champignon, d'une matière animale autre qu'une matière provenant de l'humain ou d'un probiotique, la nomenclature latine du genre et, le cas échéant, de l'épithète spécifique;
- c) s'il s'agit d'un ingrédient non visé aux alinéas a) et b), son nom chimique.

Nom usuel. Pour tout ingrédient médicinal ou non médicinal contenu dans un produit de santé naturel, le nom sous lequel il est habituellement connu et qui figure dans une référence technique ou scientifique.

Normes de preuve. Critères clairement définis utilisés par les autorités de réglementation pour évaluer l'innocuité, la qualité et l'efficacité d'une allégation relative à un produit de

santé naturel ou un aliment. Le critère définit la quantité et le type de données requises pour étayer l'innocuité d'un produit et toutes les allégations relatives à la santé qui y sont associées. Bien que les normes de preuve peuvent différer d'un type de produit à un autre, elles sont constantes à l'intérieur d'une même catégorie de produits.

Phytoprotecteur. Ingrédient utilisé dans certains produits de santé naturels à base d'herbes médicinales qui peut atténuer ou altérer les effets de l'ingrédient médicinal principal pour éviter les réactions indésirables. Les phytoprotecteurs, puisqu'ils sont biologiques, sont soumis aux mêmes exigences en matière de données qu'un ingrédient médicinal.

Probiotique. Monoculture ou culture mixte de micro-organismes vivants qui profitent à la microbiote indigène de l'humain.

Produit fini. Produit ayant subi toutes les étapes de la production, y compris l'emballage dans son contenant final et l'étiquetage.

Produit de santé naturel. Substance mentionnée à l'annexe 1, combinaison de substances dont tous les ingrédients médicinaux sont des substances mentionnées à l'annexe 1, remède homéopathique ou remède traditionnel, qui est fabriqué, vendu ou présenté comme pouvant servir :

- (a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal, ou de leurs symptômes chez l'être humain;
- (b) à la restauration ou à la correction des fonctions organiques chez l'être humain;
- (c) à la modification des fonctions organiques chez l'être humain telle que la modification de ces fonctions de manière à maintenir ou promouvoir la santé.

La présente définition exclut les substances mentionnées à l'annexe 2, toute combinaison de substances qui contient une substance mentionnée à l'annexe 2 et tout remède homéopathique ou remède traditionnel qui est une substance mentionnée à l'annexe 2 ou qui contient l'une de ces substances.

Quantité. La quantité d'ingrédients médicinaux par unité posologique. La quantité est toujours requise pour un produit, puisqu'elle représente la teneur de l'ingrédient médicinal dans le produit.

Réaction indésirable. Réaction nocive et non voulue à un produit de santé naturel qui survient lorsque celui-ci est utilisé ou mis à l'essai, quelle qu'en soit la dose, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique.

Remèdes homéopathiques. Produits fabriqués à partir d'ingrédients médicinaux ou composés de tels ingrédients qui sont consignés ou cités dans *le Homeopathic Pharmacopoeia of the United States*, *le Homöopathische Arzneimittel*, la *Pharmacopée française* ou la *European Pharmacopoeia*, lesquelles font parfois l'objet de modifications; ces produits sont préparés selon les procédés décrits dans l'une de ces pharmacopées.

Remède traditionnel. La totalité des connaissances, des compétences et des pratiques fondées sur des théories, des croyances et des expériences indigènes aux différentes cultures, qu'elles soient expliquées ou non, utilisées dans le maintien de la santé et dans la prévention, le diagnostic, l'amélioration ou le traitement de maladies physiques et mentales. Le remède traditionnel doit avoir été utilisé pendant plus de cinquante années consécutives.

Remplissage. Opération qui consiste à introduire le produit en vrac dans son contenant définitif et à fermer le contenant.

Substance minérale. Substance inorganique solide d'origine naturelle, qui comporte des propriétés physiques et une composition chimique prévisible et définie.

Transformation. Opération consistant à préparer des composantes et à combiner des matières premières pour former un produit de santé naturel en vrac.

Tonique. Préparations médicinales utilisées pour restaurer la tonicité normale des tissus ou pour stimuler l'appétit.

VITAMINE. SUBSTANCE ORGANIQUE DONT L'ORGANISME A BESOIN EN PETITE QUANTITÉ POUR MAINTENIR UN ÉTAT DE SANTÉ NORMAL.

ANNEXE 1 : **LISTE DE RÉFÉRENCE DES ÉCHANTILLONS** (en vigueur en juillet 2003)

Cette liste n'est pas exhaustive, mais elle constitue un bon point de départ; d'autres références doivent aussi être prises en compte (voir le **chapitre 3**) pour attester de l'utilisation du produit de santé naturel.

Références liées à l'utilisation traditionnelle

Bensky, D. et R. Barolet. *Chinese Herbal Medicine: Formulas and Strategies*, Seattle (WA), Eastland Press, 1990.

Bensky, D. et A. Gamble. *Chinese Herbal Medicine: Materia Medica*, Seattle (WA), Eastland Press, 1993 (2^e édition).

Hsu, H.-Y., Y.-P. Chen, S.-J. Shen et collab. *Oriental materia medica: a concise guide*, Long Beach (CA), Oriental Healing Arts Institute, 1986.

Marles, R.J., C. Clavelle, L. Monteleone et collab. *Aboriginal Plant use in Canada's Northwest Boreal Forest*, Vancouver (C.-B.), UBC Press, 2000.

Millspaugh, Charles F. *American Medicinal Plants*, Dover (NY), 1974.

Moerman, D.E. *Native American ethnobotany*, Portland (OR), Timber Press Inc., 1999.

Williamson, E.M. *Major Herbs of Ayurveda*, London (UK), Churchill Livingstone, 2002.

Pharmacopée, officine

Bradley, P.R., éditeur. *British Herbal Compendium Vol. 1*, Bournemouth (UK), British Herbal Medicine Association, 1992.

British Herbal Pharmacopoeia. Grande-Bretagne (UK), British Herbal Medicine Association, 1996.

Felter, H.W. et J.U. Lloyd. *King's American Dispensatory*, Sandy, OR, Eclectic Medical Publications, 1983 (Volumes 1 et 2).

Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Édition anglaise, 2 volumes, Beijing, Chemical Industry Press, 1997.

The Homeopathic Pharmacopoeia of the United States. Washington (DC), Homeopathic Pharmacopoeia Convention of the United States, déc. 2000.

Upton, R., éditeur. *American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium*, Santa Cruz (CA), (série de monographies).

Direction des produits de santé naturels (DPSN)

Preuves de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis page 69 of 92

USP 25-NF 20: *The United States Pharmacopeia & The National Formulatory 20*, Rockville (MD), United States Pharmacopeial Convention Inc., 2002. (et suppléments)

Willoughby, M.J. et S.Y. Mills, compilateurs. *The British Herbal Pharmacopoeia*, Exeter, UK, Une publication de la British Herbal Medicine Association, 1996.

Monographies

Blumenthal, M., et collab., éditeurs. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*, Boston (MA), Integrative Medicine Communications, 2000.

Blumenthal, M., et collab., éditeurs. *The Complete German Commission E Monographs*, Boston (MA), Integrative Medicine Communications, 1998.

Blumenthal, M. et C.W. Riggins. *Popular Herbs in the U.S. Market: Therapeutic Monographs*, Austin (TX), American Botanical Council, 1997.

Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs. Exeter (UK), Une publication de la European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1999.

WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Genève (Suisse) : Une publication de l'Organisation mondiale de la santé, 1999 (Volumes 1 et 2).

Textes de référence

Barnes, J., L.A. Anderson, J.D. Phillison. *Herbal Medicines*, (2^e édition). Londres (UK), Pharmaceutical Press, 2002.

Bisset, N.G., éditeur. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*, Ann Arbor (MI), CRC Press, 1989.

Boon H. et Smith M. *A Complete Natural Medicine Guide to the 50 Most Common Herbs: A Botanical Pharmacy*. Toronto (ON): Robert Rose Inc.; 2003.

Brinker, F. *Herb Contraindications & Drug Interactions*, 3^e édition Sandy (OR), Eclectic Medical Publications, 2001.

Chandler, F., éditeur. *Herbs: Everyday Reference for Health Professionals*, Ottawa (ON), Association des pharmaciens du Canada et Association médicale canadienne, 2000.

Huang, K.C. *The Pharmacology of Chinese Herbs*, 2^e édition Boca Raton (FL), CRC Press, 1999.

Jellin, J.M., F. Batz, K. Hitchens. *Pharmacist's Letter/ Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database*, Stockton (CA), Therapeutic Research Faculty, 2003.

Leung, A.Y., S. Foster. *Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs and Cosmetics*, 2^e édition, New York (NY), John Wiley & Sons, Inc., 1996.

McGuffin, M. et collab., éditeur. *Botanical Safety Handbook*, Boca Raton (FL), CRC Press, 1997.

McGuffin, M., J.F. Kartesz, A.Y. Leung et collab., éditeurs. *Herbs of Commerce* (2^e édition). US, American Herbal Products Association, 2000.

Reuves présentant des articles ayant fait l'objet d'un examen par les pairs

Fitoterapia: The Journal for the Study of Medicinal Plants, Elsevier Science Publishers, ISSN: 0367-326X

Journal of Ethnopharmacology, Elsevier Science Inc., Journal Information Center, 655 Avenue of the Americas, New York (NY) 10010.

Pharmaceutical Biology (anciennement l'*International Journal of Pharmacognosy*), Swets & Zeitlinger Publishers, P.O. Box 825, 2160 SZ Lisse, Pays-Bas.

Phytomedicine, VCH Publishers Inc., 303 NW 12th Avenue, Deerfield Beach (FL) 33442-1705.

Phytotherapy Research, Heyden & Son Ltd., Spectrum House, Hillview Gardens, Londres NW4 2JQ, Royaume-Uni.

Planta Medica, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Allemagne.

ANNEXE 2 : COORDONNÉES DE L'OCDE ET DE L'OMS

Pour commander les lignes directrices pertinentes de l'OCDE :

(<http://www.oecd.org/home/>)

En tests individuels (en format PDF à partir uniquement de la librairie en ligne de l'OCDE)

Section 4 : Effets sur la santé (disponible en **anglais** et en **français**)

Pour obtenir la liste complète des lignes directrices de la section 4 ou obtenir de plus amples renseignements, visitez le site de l'OCDE à l'adresse suivante :

http://www.oecd.org/document/13/0,2340,en_2649_34377_2740429_1_1_1_1,00.html

Pour obtenir des informations sur le programme sur les lignes directrices pour les essais de l'OCDE, communiquez avec l'OCDE à l'adresse suivante : **env.tgcontact@oecd.org**.

Pour obtenir des informations sur l'hypersensibilité environnementale, écrivez à

ehscont@oecd.org

Télé. : +33 (0)1 45 24 16 75

Pour obtenir des informations générales concernant l'OCDE, communiquez avec eux à l'adresse suivante :

OCDE

2, rue André Pascal
F-75775 Paris Cedex 16
France

Standard principal, tél. : +33 1.45.24.82.00

Pour commander les lignes directrices de l'OMS : (<http://www.who.int/>)

Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines (Lignes directrices de recherche pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des plantes médicinales)

(ISBN 92 9061 110 3), bureau régional de l'OMS du Pacifique Ouest, Manille, 1993
(7.50 francs suisses) (voir

<http://www.who.int/medicines/library/trm/medicinalplants/safetyguide.shtml> pour obtenir plus d'informations sur cette ligne directrice)

Pour commander cette publication, veuillez communiquer avec :

L'Organisation mondiale de la santé, Marketing et diffusion 1211 Genève 27, Suisse.
Télé. : + 41 22 791 4857, courriel : **bookorders@who.ch**

Pour d'autres publications, consultez :

<http://www.who.int/medicines/library/trm/trmmaterial.shtml>

Direction des produits de santé naturels (DPSN)

Preuves de l'innocuité et de l'efficacité des produits de santé naturels finis page 72 of 92

ANNEXE 3 : LISTE DES RÉFÉRENCES CONCERNANT LES INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX

Committee on Food Chemicals Codex. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Food Chemical Codex . 4^e éd. Washington (DC): National Academy Press, 1996.

Kibbe, A.H. Handbook of Pharmaceutical Excipients 3^e éd. Washington (DC), États-Unis : American Pharmaceutical Association, 2000.

Pharmacopée européenne. Publiée sous l'autorité de la Direction européenne de la qualité du médicament, Pharmacopée européenne, conseil de la commission européenne (accord partiel) conformément à la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne – Sainte Ruffine (Maisonneuve).

Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux. *Règlement sur les aliments et drogues*. Ottawa (Canada) : gouvernement du Canada, 2001. http://www.hc-sc.gc.ca/food-aliment/friia-raaii/food_drugs-aliments_drogues/act-loi/f_index.html

Ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux. *Règlement sur les produits de santé naturels de la Loi sur les aliments et drogues*. Ottawa (Canada) : gouvernement du Canada, 2003. http://www.hc-sc.gc.ca/food-aliment/friia-raaii/food_drugs-aliments_drogues/act-loi/f_index.html

Pharmacopée française. Publiée sous l'autorité de la Commission nationale de la pharmacopée française, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – Direction des laboratoires et des contrôles, Unité pharmacopée.

The British Pharmacopoeia. Publiée sous la direction du General Council of Medical Education and Registration of the United Kingdom, conformément aux lois XXI & XXII Victoria, cap. XC, 1858 et XXV et XXVI Victoria, cap. XCI, 1862.

La Pharmacopée internationale. Publiée par la section marketing et diffusion de l'Organisation mondiale de la santé, Genève (Suisse) : Organisation mondiale de la santé.

United States Pharmacopoeial Convention. The United States Pharmacopoeia. The National Formulary. Rockville (MD) : United States Pharmacopoeial Convention, 2001.

ANNEXE 4 : MODÈLE DE RAPPORT DE SYNTHÈSE (PRÉSENTATION DES RÉSULTATS)

Orientation générale

Les demandeurs sont incités à consacrer suffisamment de temps à la préparation des rapports de synthèse afin que ces derniers soient clairs et précis. En présence de rapports mal remplis ou incomplets, la DPSN devra consacrer plus d'efforts à l'étude de ces demandes.

La DPSN fera en sorte que toute l'information apparaissant sur les rapports de synthèse soit protégée.

Il est possible que le demandeur manque d'espace et doive utiliser des pages supplémentaires pour les sections concernées, tel que requis. Toutefois, les titres/paramètres apparaissant dans les modèles de tableaux doivent être employés. Le demandeur doit inscrire les renseignements dans l'espace prévu à cette fin dans certaines sections, et dans d'autres, annexer des pages à ladite section. Ceci est indiqué par une ligne en zigzag dans le modèle. Le demandeur peut utiliser la page originale comme page titre pour la section en question.

Le demandeur doit écrire de façon clairement lisible, en lettres moulées ou dactylographiées et consulter les sections pertinentes du **chapitre 8.0 (Rapport de synthèse sur les preuves)**, du **chapitre 9.0 (Rapport de synthèse sur l'innocuité)** et du **chapitre 10.0 (Références)** pour bien remplir le rapport. Les sections/chapitres pertinents figurent au modèle pour aider le demandeur. Le demandeur doit consulter ces sections/chapitres pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon de remplir ces sections.

Le demandeur doit remplir toutes les sections pertinentes et indiquer « sans objet » dans les sections que ne s'appliquent pas à un type particulier de présentation.

Veillez consulter les chapitres appropriés pour obtenir plus de renseignements sur la façon de remplir les modèles.

Veillez écrire clairement en lettres moulées ou dactylographiées.

PARTIE 1: RAPPORT DE SYNTHÈSE SUR LES PREUVES (CHAPITRE 8.0)

(Remplir cette section pour chacun des ingrédients médicinaux figurant sur le formulaire de demande de licence de mise en marché [partie 4 : section 1], dans le même ordre.)

A. USAGE OU FINS RECOMMANDÉS (ALLÉGATION) (CHAPITRE 8.1)

(Cocher la catégorie appropriée et fournir les renseignements pertinents dans les cases prévues à cet effet.)

<input type="checkbox"/> Allégation(s) d'utilisation traditionnelle	<u>Référence 1:</u>	<u>Référence 2:</u>
---	---------------------	---------------------

Allégation(s) d'utilisation non traditionnelle

Renseignements supplémentaires :

(le cas échéant)

B. STRATÉGIE DE DÉPOUILLEMENT ET LISTE DES PREUVES (CHAPITRES 8.2 et 8.3)

(Un exemple figure à la fin du modèle. Des pages supplémentaires, sur lesquelles apparaissent les renseignements pertinents dans les tableaux appropriés, doivent être annexées. Les titres des colonnes doivent être employés.)

Base de données 1: _____

URL: http:// _____

Type de preuve	Date de recherche	Mots clés	Limites	Résultats (nombre)	Pertinents (nombre)	Justification de l'exclusion

C. LISTE DE PREUVES (Un exemple figure à la fin du modèle.)

Type et degré de preuve	Dosage : dose, forme posologique, fréquence et voie d'administration	Durée, le cas échéant	Mentions de risque a) Précautions ou mises en garde b) Contre-indication c) Réaction indésirable d) Autre	Chez l'humain; Chez l'animal; ou <i>In vitro</i> (inscrire ci-dessous)	Résultats de la méthodologie et conclusions	Références (Les copies papier de toutes les références en gras doivent être présentées avec les rapports.)
			a) _____ b) _____ c) _____ d) _____			

Présenter la stratégie de recherche et la liste de preuves tout de suite après cette page, dans le format approprié.

D. TYPE DE PREUVES (CHAPITRE 8.4)

(Cocher toutes les cases appropriées, c.-à-d. les sources de référence qui ont été utilisées pour trouver de l'information appuyant les conditions d'utilisation recommandées.)

- Références sur l'utilisation traditionnelle
- Pharmacopée, dispensatoire
- Monographies existantes
- Textes cités comme source de référence
- Articles de recherche examinés par des pairs/revues
- Base de données – PubMed
- Base de données – autre : _____
- Produit préalablement commercialisé
- Rapport concernant l'avis d'un expert
- Autre : _____

Raison d'exclusion d'une source particulière de preuve

(Inscrire la justification dans l'espace ci-dessous.)

Empty space for justification of exclusion.

E. APERÇU CRITIQUE (CHAPITRE 8.5)

(Le demandeur doit fournir tous les renseignements pertinents dans cette section pour chacun des titres énumérés ci-dessous. Toute section non remplie doit être justifiée. Des pages supplémentaires doivent être jointes à cette section.)

- A) Utilisation traditionnelle
- B) Utilisation non traditionnelle
- C) Pharmacologie
- D) Dosage et mode d'emploi

Aperçu critique :

Présenter les pages supplémentaires d'aperçu critique tout de suite après cette page. Cette page servira de page titre pour la section.

PARTIE 2 : RAPPORT DE SYNTHÈSE SUR L'INNOCUITÉ (CHAPITRE 9.0)

(Remplir cette section pour chacun des ingrédients médicinaux figurant sur le formulaire de demande de licence de mise en marché [partie 4 : section 1], dans le même ordre.)

A. MENTIONS DE RISQUE

(Le demandeur doit fournir tous les renseignements pertinents dans cette section pour chacun des titres énumérés ci-dessous. Toute section non remplie doit être justifiée. Des pages supplémentaires doivent être jointes. Afin d'éviter le dédoublement des efforts, le demandeur doit choisir la catégorie la plus pertinente.)

1. Mentions de risque pour l'utilisation traditionnelle, si disponible :

(Cette information doit provenir de deux références indépendantes figurant à la partie I(A) du rapport.)

2. Autres mentions de risque :

A) Toxicologie au stade préclinique

B) Toxicologie clinique

C) Interactions (p. ex. plante-médicament, plante-nourriture, plante-tests en laboratoire, etc.)

D) Incidents thérapeutiques/réactions indésirables, effets secondaires, précautions ou mises en garde, contre-indications

E) Autre : _____

Mentions de risque :

1. Mentions de risque pour l'utilisation traditionnelle, si disponible :

2. Autres mentions de risque :

Présenter les pages supplémentaires des mentions de risque tout de suite après cette page. Cette page servira de page titre pour la section.

B. FACTEURS D'INNOCUITÉ (CHAPITRE 9.1)

(Pour chacune des réponses affirmatives, le risque peut-il être atténué, p. ex. au moyen d'une reformulation ou d'un étiquetage de produit sous ordonnance, etc.? Toute recommandation de ce genre doit figurer à l'aperçu général du rapport.)

1. L'usage de cette drogue nécessite-t-elle des instructions individualisées ou la supervision directe d'un praticien, un traitement auxiliaire nécessitant un médicament d'ordonnance inscrit à l'annexe F ou un contrôle de routine en laboratoire pour que le produit ou l'ingrédient médicinal soit sûr ou efficace?
2. Le produit ou l'ingrédient médicinal est-il utilisé pour le traitement d'une maladie qui n'est pas approprié pour l'autogestion de la santé, p. ex. une maladie grave souvent mal diagnostiquée par le public?
3. L'utilisation du produit ou de l'ingrédient médicinal masque-t-elle d'autres problèmes de santé ou leur développement?
4. Le produit ou l'ingrédient médicinal a-t-il des réactions indésirables connues à des doses thérapeutiques normales ou à la posologie recommandée?
5. La marge de sécurité entre les doses thérapeutiques et toxiques est-elle mince, surtout lorsqu'il s'agit de certains groupes de la population comme les personnes âgées, les enfants et les femmes enceintes ou qui allaitent?
6. Le produit ou l'ingrédient médicinal risque-t-il de créer une dépendance ou de conduire à l'abus, pouvant mener à un usage non médical dangereux?
7. Le produit ou l'ingrédient médicinal présente-t-il un effet thérapeutique fondé sur des concepts pharmacologiques récemment élaborés et dont les conséquences n'ont pas encore été établies?
8. Des données expérimentales démontrent-elles que le produit ou l'ingrédient médicinal est toxique pour les animaux? Dans l'affirmative, a-t-il fait l'objet d'un usage clinique depuis assez longtemps pour qu'un modèle ou que la fréquence des effets à long terme chez l'être humain soit établi?
9. Le produit ou l'ingrédient médicinal a-t-il des interactions indésirables connues avec d'autres produits de santé naturels, des médicaments ou de la nourriture?
10. Le produit ou l'ingrédient médicinal a-t-il une incidence sur les résultats des tests de diagnostic ou de laboratoire standards?
11. Le produit ou l'ingrédient médicinal contribue-t-il, ou risque-t-il de contribuer, au développement de souches résistantes de micro-organismes chez l'être humain?
12. Le produit ou l'ingrédient médicinal présente-t-il un niveau élevé de risque par rapport aux avantages escomptés?

Réponses aux facteurs d'innocuité

(Des pages supplémentaires peuvent être jointes à cette section.)

Réponses aux facteurs d'innocuité :

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.
- 11.
- 12.

Présenter les pages supplémentaires des réponses aux facteurs d'innocuité tout de suite après cette page. Cette page servira de page titre pour la section.

C. RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR L'INNOCUITÉ :

EXPÉRIENCE ANTÉRIEURE DE MISE EN MARCHÉ (CHAPITRE 3.7)

(Le demandeur doit présenter un résumé qui aborde toutes les questions soulevées de chaque point, le cas échéant. Si l'information n'est pas fournie pour une question, le demandeur doit la justifier. Des pages supplémentaires peuvent être jointes à cette section.)

- juridiction où la demande d'autorisation de mise en marché a été faite et les résultats de cette application;
- date et endroit auxquels la vente de l'ingrédient ou du produit a été approuvée;
- énoncé selon lequel le produit faisant l'objet de la demande est le même que celui qui a été préalablement commercialisé relativement aux ingrédients et aux conditions d'utilisation recommandées;
- date et endroit auxquels le produit a été vendu ainsi que la durée de la disponibilité du produit;
- date de mise en marché du produit;
- renseignements qui devaient paraître sur l'étiquette pour chaque juridiction où le produit a été commercialisé;
- date de retrait du marché, le cas échéant, ainsi que la raison de ce retrait;
- nombre de réactions indésirables ainsi qu'une description de la nature de ces dernières.

Résumé de l'expérience antérieure de mise en marché :

(Des pages supplémentaires doivent être jointes à cette section.)

Expérience antérieure de mise en marché :

Présenter les pages supplémentaires du résumé de l'expérience antérieure de mise en marché tout de suite après cette page. Cette page servira de page titre pour la section.

D. APERÇU GÉNÉRAL (CHAPITRE 9.2)

(Le demandeur doit présenter une évaluation générale de l'innocuité, tout en tenant compte des réponses fournies à la section sur les facteurs d'innocuité, et offrir des recommandations sur la façon d'atténuer tout risque associé à l'utilisation de l'ingrédient médicinal et la justification de ces recommandations. Toute information supplémentaire sur l'innocuité peut être fournie. Des pages supplémentaires doivent être jointes à cette section.)

Aperçu général :

Présenter les pages supplémentaires de l'aperçu général tout de suite après cette page. Cette page servira de page titre pour la section.

RAPPORTS CONCERNANT L'AVIS D'UN EXPERT (CHAPITRES 2.2.2 et 3.5)

(Le demandeur doit remplir cette section s'il apporte des preuves étayées par cette source.)

A) Justification de l'utilisation de l'avis d'un expert :

B) Qualifications des experts :

Expert n° 1 :

Expert n° 2 :

Expert n° 3 :

C) Coordonnées :

Coordonnées de l'expert : expert n° 1 : nom :

Numéro de téléphone :

Courriel :

Autre :

Coordonnées de l'expert : expert n° 2 : nom :

Numéro de téléphone :

Courriel :

Autre :

Coordonnées de l'expert : expert n° 3 : nom :

Numéro de téléphone :

Courriel :

Autre :

D) Résumé de l'information pertinente et références correspondantes (des pages supplémentaires doivent être jointes à cette section.) :

PARTIE 3 : RÉFÉRENCES (CHAPITRE 10.0)

(Les références doivent être présentées en ordre alphabétique. Le demandeur doit mettre toute la citation d'une référence en gras lorsque la copie papier de cette référence est présentée à la DPSN. Cette référence doit être la même que celle de la liste sommaire. Des pages supplémentaires doivent être jointes à cette section.)

RÉFÉRENCES :

Présenter les pages supplémentaires des références tout de suite après cette page. Cette page servira de page titre pour la section.

STRATÉGIE DE RECHERCHE ----- EXEMPLE

Base de données n° 1: PubMed

URL: <http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi>

Type de preuve	Date de recherche	Mots clés	Limites	Résultats (nombre)	Pertinents (nombre)	Justification de l'exclusion
Évaluation méthodique	12-08-2003	ginseng	Méta-analyse + Humain + Anglais + Homme	2	1	Les articles exclus n'étaient pas des évaluations méthodiques.
Évaluation méthodique	12-08-2003	ginseng	Méta-analyse + Humain + Anglais	4	1	L'article exclus n'était pas une évaluation méthodique.

Les autres résultats de recherche obtenus au moyen de la base de données n° 1 la même journée doivent figurer au même tableau.

LISTE DE PREUVES ----- EXEMPLE

Type et degré de preuve	Dosage : dose, forme posologique, fréquence et voie d'administration	Durée, le cas échéant	Mentions de risque a) Précautions ou mises en garde b) Contre-indication c) Réaction indésirable d) Autre	Chez l'humain; Chez l'animal; ou <i>In vitro</i> (inscrire ci-dessous)	Résultats de la méthodologie et conclusions	Références (Les copies papier de toutes les références en gras doivent être présentées avec les rapports.)
Tm* (Degré 1)	5.35 g de crème distillée d'hamamélis et 0,64 mg de cétone/100 g; 2 applications non couvertes / jour; topique.	14 jours	a) Aucune signalée b) Aucune signalée c) Réaction cutanée indésirable chez six patients : démangeaisons, érythème, sensation de brûlure, lichénification et peau sèche chez cinq patients recevant un témoin sans excipient. Un patient a développé une irritation de la peau tant à la région traitée à l'hamamélis que celle traitée par l'excipient. Cette réaction a aussi été détectée chez un patient recevant de l'hydrocortisone. d) En règle générale, toutes les préparations ont été bien tolérées.	Chez l'humain	Méthodologie Étude jumelée, à répartition aléatoire et à double insu, comptant 72 malades externes (12 hommes et 58 femmes âgés entre 18 et 62 ans, d'une moyenne de 32 ans) traités à la crème distillée d'hamamélis pour un eczéma atopique de gravité moyenne comparée à un excipient sans médicament et une crème d'hydrocortisone de 0,5 % Résultats : tous les schémas thérapeutiques ont réduit de façon significative la démangeaison, l'érythème et la desquamation après une semaine. L'hydrocortisone à 0,5 % s'est révélée supérieure à la crème distillée d'hamamélis, et cette dernière ne différait pas de l'excipient. Conclusion : Les résultats prouvent la supériorité de l'hydrocortisone à faible dose sur la crème distillée d'hamamélis à 5,35 %, et le résultat thérapeutique de ce traitement n'est pas meilleur que celui de la préparation de base.	Korting et collab., 1995

Le fait que cette référence soit en gras signifie qu'une copie papier de cet essai est présentée avec le rapport.

* Tm = Essais comparatifs randomisés

INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX (CHAPITRE 7.0)

(Le demandeur doit remplir cette section, si nécessaire, après avoir lu les chapitres concernés.)

1. Ingrédients non médicinaux de la liste des ingrédients acceptables (Chapitre 7.1.1)

(Le demandeur doit cocher les boîtes ci-dessous, le cas échéant, après avoir lu le chapitre 7.1.1.)

- Les ingrédients non médicinaux figurent sur la liste des ingrédients acceptables, dans les limites prescrites sur cette liste. Je reconnais que j'ai pris connaissance des exigences du chapitre 7.1.1.

2. Ingrédients non médicinaux dans des doses supérieures aux seuils définis (Chapitre 7.1.2)

(Le demandeur doit fournir ci-dessous l'information pertinente du chapitre 7.1.2, si nécessaire. Des pages supplémentaires doivent être jointes à cette section.)

Ingrédients non médicinaux dans des doses supérieures aux seuils définis :

Présenter les pages supplémentaires tout de suite après cette page. Cette page servira de page titre pour la section.

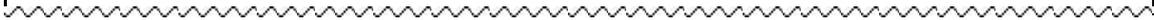
INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX (CHAPITRE 7.0) suite...

(Le demandeur doit remplir cette section, si nécessaire, après avoir pris connaissance des chapitres pertinents.)

3. Ingrédients non médicinaux ABSENTS de la liste des ingrédients acceptables (Chapitre 7.1.3)

(Le demandeur doit fournir ci-dessous l'information pertinente du chapitre 7.1.3, si nécessaire. Des pages supplémentaires doivent être jointes à cette section.)

Ingrédients non médicinaux ABSENTS de la liste des ingrédients acceptables :



Présenter les pages supplémentaires tout de suite après cette page. Cette page servira de page titre pour la section.

PROBIOTIQUES (CHAPITRE 11.0)

(Le demandeur doit remplir cette section, si nécessaire, après avoir pris connaissance des chapitres pertinents.)

L'information pour cette section figure aux points « Considérations relatives à l'innocuité » et « Considérations relatives à l'efficacité » du chapitre 11.2.3

Considérations relatives à l'innocuité :

Considérations relatives à l'efficacité :

Présenter les pages supplémentaires tout de suite après cette page. Cette page servira de page titre pour la section.

PRODUITS MIXTES (CHAPITRE 12.0)

(Le demandeur doit remplir cette section, si nécessaire, après avoir pris connaissance des chapitres pertinents.)

Combinaisons traditionnelles (Chapitre 12.2.1)

(Le demandeur doit fournir ci-dessous l'information pertinente du chapitre 12.2.1, si nécessaire. Des pages supplémentaires doivent être jointes à cette section.)

Combinaisons traditionnelles :

Présenter les pages supplémentaires tout de suite après cette page. Cette page servira de page titre pour la section.

PRODUITS MIXTES (CHAPITRE 12.0) suite...

(Le demandeur doit remplir cette section, si nécessaire, après avoir pris connaissance des chapitres pertinents.)

Combinaisons en vue d'une utilisation non traditionnelle (Chapitre 12.2.2)

(Le demandeur doit fournir ci-dessous l'information pertinente du chapitre 12.2.2, si nécessaire. Des pages supplémentaires doivent être jointes à cette section.)

Combinaisons en vue d'une utilisation non traditionnelle :

Présenter les pages supplémentaires tout de suite après cette page. Cette page servira de page titre pour la section.

PRODUITS MIXTES (CHAPITRE 12.0) suite...

(Le demandeur doit remplir cette section, si nécessaire, après avoir pris connaissance des chapitres pertinents.)

Produits additifs (Chapitre 12.4)

(Le demandeur doit remplir le formulaire ci-dessous avec l'information pertinente, si nécessaire, après avoir pris connaissance du chapitre 12.4. Des pages supplémentaires doivent être jointes à cette section.)

FORMULAIRE D'ÉVALUATION DES PRODUITS ADDITIFS

Nom du produit :						
Indication de l'additif :						
Dose recommandée :						
Ingrédient médicinal, source, marge posologique de référence de l'ingrédient seul	Dose quotidienne minimale de référence (mg/jour)	Dose quotidienne maximale de référence (mg/jour)	Poids par unité posologique (mg)	Dose quotidienne recommandée du produit (mg/jour)	Dose quotidienne minimale de référence (%)	Dose quotidienne maximale de référence (%)
Somme des pourcentages :						

Présenter les pages supplémentaires tout de suite après cette page. Cette page servira de page titre pour la section.

Nota : Des références sont nécessaires pour appuyer les conditions d'utilisation de chaque ingrédient médicinal, et les conditions d'utilisation des produits mixtes lorsqu'elles sont disponibles.

Les calculs pour ce formulaire, tels que démontrés à la page suivante, s'effectuent comme suit :

Dose minimale de référence par jour (%) = 100 % x [(dose quotidienne recommandée du produit)/(dose quotidienne minimale de référence)]

Dose maximale de référence par jour (%) = 100 % x [(dose quotidienne recommandée du produit)/(dose quotidienne maximale de référence)]

FORMULAIRE D'ÉVALUATION DES PRODUITS ADDITIFS ----- EXEMPLE

Nom du produit :	« Gelican »					
Indication de l'additif :	Traditionnellement utilisé comme sédatif pour trouver le sommeil ^{1, 2}					
Dose recommandée :	2 comprimés au coucher ^{1, 2}					
Ingrédient médicinal, source, marge posologique de référence de l'ingrédient seul	Dose quotidienne minimale de référence (mg/jour)	Dose quotidienne maximale de référence (mg/jour)	Poids par unité posologique (mg)	Dose quotidienne recommandée du produit (mg/jour)	Dose quotidienne minimale de référence (%)	Dose quotidienne maximale de référence (%)
<i>Passiflora incarnata</i> Fleurs séchées 250-1000 mg 3x/jour ^{3, 4}	750	3000	300	2 x 300 = 600	600/750 = 80 %	600/3000 = 20 %
<i>Humulus lupulus</i> Strobiles séchés 500-1000 mg/jour ^{5, 6}	500	1000	150	2 x 150 = 300	300/500 = 60 %	300/1000 = 30 %
<i>Matricaria recutita</i> Fleurs séchées 2000-8000 mg 3x/jour ^{7, 8}	6000	24000	500	2 x 500 = 1000	1000/6000 = 17 %	1000/24000 = 4 %
Somme des pourcentages :					157 %	54 %

¹⁻⁸ Documentation de référence indiquant les conditions d'utilisation, y compris les dose uniques et quotidiennes, etc.

Puisque la somme du pourcentage de la dose quotidienne minimale de référence équivaut à 157 %, soit plus de 80 %, et que celle de la dose quotidienne maximale de référence équivaut à 54 %, soit moins de 120 %, le niveau de médicament produit par ces produits additifs, à la dose quotidienne recommandée, est inclus dans les limites de 80 – 120 % et est donc acceptable pour cette formule de produit mixte.