



Santé Health
Canada Canada

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

DIRECTION DES PRODUITS DE SANTÉ NATURELS

Décembre 2006
Version 2.0

Canada

« Notre mission est d'aider la population canadienne à conserver et à améliorer sa santé, tout en respectant les choix et les situations individuels. »

Santé Canada

« Notre rôle consiste à s'assurer que la population canadienne a un accès rapide à des produits de santé naturels sécuritaires, efficaces et de grande qualité, tout en respectant la liberté de choix ainsi que la diversité philosophique et culturelle. »

Direction des produits de santé naturels

Also available in English under the title:

Evidence for Safety and Efficacy of Finished Natural Health Products

Cette publication est également offerte en version électronique à l'adresse www.santecanada.gc.ca/psn

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de la Santé, 2006.

Cat. 978-0-662-73150-4
ISBN H164-39/2006F-PDF

Contactez la Direction des produits de santé naturels

Direction des produits de santé naturels
Santé Canada
2936, chemin Baseline Tour A
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

www.santecanada.gc.ca/psn

Téléphone : 1-888-774-5555

Télécopieur : 1-613-948-6810

Courriel : nhpd_dpsn@hc-sc.gc.ca

INTRODUCTION

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

En publiant ce document, nous désirons nous assurer que nos exigences sont assez rigoureuses pour protéger la santé publique et accroître la confiance du consommateur, tout en étant suffisamment flexibles pour permettre à l'industrie d'élaborer des produits de santé naturels utiles et de composer avec les nouveaux développements scientifiques.

Les renseignements présentés ici sont fondés sur le *Règlement sur les produits de santé naturels* (le Règlement) publié le 18 juin 2003 dans la partie II de la Gazette du Canada.

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 à l'adresse suivante : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/index_f.html.

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

- les produits visés par la disposition concernant la décision dans les 60 jours (lorsque l'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 médicaments homéopathiques; ou
- les PSN 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 médicaments homéopathiques et les PSN assortis de DIN délivrés par Santé Canada, le demandeur consultera les documents de référence de la DPSN suivants : *Compendium des monographies*, *Preuves relatives aux médicaments homéopathiques* et le *document de référence concernant la période de transition*.

La DPSN utilise les preuves fournies par les demandeurs pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des produits de santé naturels avant d'approuver ces derniers pour la vente au Canada. Pour toute information sur les exigences en matière de qualité des PSN, le demandeur voudra bien consulter le document de référence *Preuves attestant la qualité des produits de santé naturels finis*.

On trouvera la définition des termes utilisés dans le présent document de référence dans le **Glossaire**.

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

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	i
1.0 APERÇU GÉNÉRAL	1
1.1 Conditions d'utilisation recommandées.....	1
1.2 Autogestion de la santé.....	1
1.3 Ensemble des preuves.....	2
1.4 Définition du produit de santé naturel.....	3
2.0 ALLÉGATIONS RELATIVES À LA SANTÉ	4
2.1 Types d'allégations.....	4
2.2 Catégories d'allégations relatives à la santé.....	6
2.2.1 Allégations relatives à l'utilisation traditionnelle.....	6
2.2.2 Allégations relatives à l'utilisation non traditionnelle.....	10
3.0 TYPES DE PREUVES	12
3.1 Essais cliniques.....	12
3.1.1 Examens systématiques.....	13
3.1.2 Essais aléatoires contrôlés.....	13
3.1.3 Autres essais cliniques.....	13
3.1.4 Études descriptives et observationnelles.....	14
3.2 Pharmacopées et traités.....	14
3.3 Articles publiés et évalués par les pairs.....	15
3.4 Études précliniques.....	15
3.5 Rapports d'expert.....	15
3.6 Rapports d'organisme de réglementation réputés.....	16
3.7 Expérience antérieure de mise en marché.....	16
4.0 RECHERCHE DE DOCUMENTATION	17
5.0 ÉVALUATION DES PREUVES	18
5.1 Crédibilité des preuves.....	18
5.2 Poids des preuves.....	18
5.3 Qualité des preuves.....	19
5.4 Adéquation des preuves.....	20
5.4.1 Preuves adéquates.....	20

5.4.2 Preuves inadéquates	20
6.0 INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX	21
6.1 Ingrédients non médicinaux acceptables	22
6.1.1 Ingrédients présents sur la liste des ingrédients acceptables et respectant les limites prescrites (le cas échéant)	22
6.1.2 Ingrédients présents sur la liste des ingrédients acceptables, mais se trouvant hors des limites OU qui sont absents de la liste des ingrédients acceptables	22
6.2 Ingrédients non médicinaux inacceptables	22
6.3 Ingrédients indirects	24
7.0 THÈMES SPÉCIAUX : INGRÉDIENTS SUJETS À DES EXIGENCES SUPPLÉMENTAIRES.....	25
7.1 Ingrédients dérivés des tissus animaux	25
7.2 Exigences additionnelles pour les probiotiques	25
7.2.1 Considérations relatives à l'innocuité.....	26
7.2.2 Considérations relatives à l'efficacité.....	27
8.0 COMBINAISON D'INGRÉDIENTS MÉDICINAUX.....	29
8.1 Justification de la combinaison	29
8.2 Doses des composants dans les produits mixtes	29
8.3 Innocuité	30
8.4 Classification des produits mixtes	30
8.4.1 Formules traditionnelles.....	30
8.4.2 Formules non traditionnelles.....	31
8.5 Produits emballés et vendus sous forme de combinaisons.....	31
8.6 Quantités relatives de composants en combinaison	32
8.6.1 Combinaisons complémentaires.....	32
8.6.2 Combinaisons additives.....	32
8.7 Monographies et produits mixtes	33
9.0 EXIGENCES DE PRÉSENTATION	34
9.1 Rapport de synthèse sur les preuves.....	34
9.1.1 Utilisation ou fins recommandées (c.-à-d. allégations)	34
9.1.2 Aperçu critique.....	35
9.1.3 Posologie et autres conditions d'utilisation	36
9.2 Rapport de synthèse sur l'innocuité	36

9.2.1 Information générale sur l'innocuité.....	37
9.2.2 Renseignements sur les risques et atténuation du risque	37
9.3 Justification des combinaisons.....	39
9.4 Information sur les ingrédients non médicinaux	39
9.5 Références.....	39
GLOSSAIRE	40
ANNEXE 1: EXEMPLES DE RÉFÉRENCES UTILES.....	45
ANNEXE 2 : RÉFÉRENCES SUR LE FORMATAGE.....	48
ANNEXE 3 : LISTE DE RÉFÉRENCES POUR LES INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX	51
ANNEXE 4 : MODÈLE D'EXIGENCES DE PRÉSENTATION EN MATIÈRE D'INNOCUITÉ ET D'EFFICACITÉ.....	52
ANNEXE 5A : MODÈLE DE FORMULAIRE D'ÉVALUATION DES PRODUITS ADDITIFS	53
ANNEXE 5B : EXEMPLE DE FORMULAIRE D'ÉVALUATION DES PRODUITS ADDITIFS	54

1.0 APERÇU GÉNÉRAL

L'article 5 du *Règlement sur les produits de santé naturels* (le Règlement) présente les renseignements nécessaires à la présentation d'une demande de licence de mise en marché. L'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité d'un produit de santé naturel (PSN) comprend une évaluation des conditions d'utilisation recommandées, sa pertinence dans l'autogestion de la santé et la totalité des preuves existantes liées au PSN.

1.1 Conditions d'utilisation recommandées

Première partie : LICENCES DE MISE EN MARCHÉ
Demande de licence
Article 5

Une demande de licence de fabrication du produit devra être soumise au ministre et elle doit comporter les renseignements et documents suivants :

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

Les conditions d'utilisation recommandées, telles que définies dans le Règlement, comprennent les six éléments suivants. Ils aideront le consommateur à faire un choix éclairé concernant l'utilisation d'un PSN. Ce sont, en lien avec le produit :

- son usage ou ses fins recommandés;
- sa forme posologique;
- sa voie d'administration recommandée;
- sa dose recommandée;
- sa durée d'utilisation recommandée, s'il y a lieu; et
- les mentions de risque qui y sont associées, notamment, toutes les précautions, mises en garde, contre-indications et réactions indésirables connues liées à son utilisation.

1.2 Autogestion de la santé

L'autogestion de la santé comprend les mesures que prennent les individus pour prévenir, traiter et soulager les symptômes liés aux maladies, aux blessures ou aux affections chroniques qu'ils peuvent identifier et dont ils peuvent s'occuper eux-mêmes, de façon indépendante ou en collaboration avec un professionnel de la santé. Cette démarche personnelle comprend l'utilisation de produits sûrs, efficaces et de qualité supérieure qui sont conçus pour l'autogestion de la santé, comme les PSN.

Les preuves que le demandeur soumet avec sa demande de licence de mise en marché permettent à la Direction des produits de santé naturels (DPSN) de déterminer si le PSN est approprié ou non à l'autogestion de la santé. Lorsque certains risques sont associés à l'usage d'un produit de santé naturel (par exemple, s'il est utilisé par un groupe particulier, comme les

personnes âgées), la DPSN peut demander au demandeur de prendre certaines mesures pour réduire les risques. Il peut s'agir de placer sur l'étiquette du produit un avis concernant les risques ou de restreindre la dose, la voie d'administration, la sous-population, la source, la préparation ou la forme sous laquelle le produit de santé naturel est présenté. Cependant, si le risque ne peut être atténué (p. ex., si la DPSN considère que le produit de santé naturel n'est pas sécuritaire pour un usage chez les humains selon les conditions d'utilisation recommandées ou s'il n'est pas approprié pour l'autogestion de la santé), la DPSN n'approuvera pas la demande de licence de mise en marché en vertu du Règlement.

L'article 7(d) du Règlement déclare que Santé Canada ne doit pas approuver un produit qui pourrait nuire à la santé des consommateurs. En élaborant le Règlement, Santé Canada avait pour objectif de répertorier les produits qui peuvent être sélectionnés et utilisés par le client lui-même, sans qu'il ait à recourir à un professionnel de la santé et à obtenir une ordonnance. C'est pourquoi, à l'exception des médicaments homéopathiques, les produits faits à partir d'ingrédients devant être vendus sur ordonnance (énumérés à l'annexe F du *Règlement sur les aliments et drogues*) ne sont pas considérés comme des PSN. Lorsqu'elle examinera les demandes de tous les autres produits pour s'assurer de leur innocuité et de leur efficacité, la DPSN gardera cet objectif à l'esprit.

1.3 Ensemble des preuves

Les demandeurs devront soumettre des preuves probantes provenant de sources documentaires pertinentes et appuyant l'innocuité et l'efficacité du PSN selon ses conditions d'utilisation recommandées. Ces preuves doivent provenir d'une utilisation sur les humains. Les preuves obtenues expérimentalement chez les animaux ou *in vitro* pourront également être examinées à titre d'information additionnelle, mais l'approbation ne peut être fondée essentiellement sur elles. Les preuves requises pourront varier selon le produit et le type d'allégation proposée (**chapitre 2.1**). On incite les demandeurs à soumettre une recherche documentaire bien conçue et effectuée avec méthode (**chapitre 4**) qui permette d'examiner l'ensemble des preuves pertinentes à l'évaluation du produit, qui comprendra toute la documentation favorable et défavorable publiée et non publiée (p. ex., l'avis d'un expert), des rapports émis par un organisme de réglementation et une expérience avant et après mise en marché, lorsque c'est applicable

Le rapport de synthèse sur les preuves et le rapport de synthèse sur l'innocuité devront contenir une analyse critique référencée de tous les renseignements pertinents afin de refléter l'ensemble des preuves liées à l'innocuité et à l'efficacité du PSN (**chapitre 3**). Toutes les conditions d'utilisation doivent être appuyées par des références appropriées dont le texte intégral est soumis à la DPSN en copie papier. Lorsque l'expérience d'utilisation chez les humains offre suffisamment de preuves pour appuyer l'innocuité et l'efficacité, les études animales ou *in vitro* ne sont pas indispensables. Les preuves seront évaluées selon les procédures détaillées au **chapitre 5**.

1.4 Définition du produit de santé naturel

Un produit de santé naturel est une substance ou une combinaison de substances (présentées à l'**annexe 1** du *Règlement sur les produits de santé naturels*), un médicament homéopathique ou traditionnel, qui est destiné à produire une activité pharmacologique ou un autre effet direct dans :

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

En d'autres termes, un ingrédient est considéré de nature médicinale s'il contribue à l'activité pharmacologique associée à l'usage ou aux fins recommandés.

2.0 ALLÉGATIONS RELATIVES À LA SANTÉ

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 PSN lorsqu'il est utilisé selon les conditions d'emploi recommandées. Le terme « utilisation ou fins recommandées » est souvent employé de façon interchangeable avec le terme « allégation relative à la santé » ou « indications relatives à l'utilisation ».

Les allégations sont évaluées par la DPSN en fonction de la crédibilité, du poids et de la qualité des preuves présentées pour les étayer. Divers types d'allégations exigent divers niveaux de preuves. Selon le produit et selon l'importance de l'allégation, les preuves à l'appui pourraient ne pas devoir comprendre des essais cliniques. Par exemple, il peut s'avérer nécessaire de présenter des données cliniques pour étayer une allégation portant sur le traitement d'un problème de santé particulier, alors qu'une allégation moins précise à propos du maintien de la santé peut être appuyée par une preuve de niveau (ou d'importance) inférieur (**chapitre 5.2**).

La totalité du dossier de preuves (**chapitre 1.3**) doit démontrer que les bienfaits du produit dépassent de beaucoup tout risque pouvant lui être associé. Le niveau des risques varie en fonction de nombreuses considérations incluant, mais sans y être limité, les suivantes, à savoir :

- si l'ingrédient est destiné à être le seul agent thérapeutique ou à servir de complément;
- si l'ingrédient est utilisé pour aider à la gestion des symptômes ou à la guérison/au traitement de la condition; et
- quelle est la gravité du problème de santé à traiter.

La DPSN autorise trois types d'allégations : thérapeutiques, de réduction des risques et relatives à la structure et à la fonction.

Les allégations thérapeutiques ont trait au diagnostic, au traitement ou à la réduction, ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre ou d'un état physique anormal, ou de ses symptômes chez l'être humain.

Les allégations de réduction des risques précisent la nature des rapports entre un ingrédient médicinal et la réduction des risques de développer une maladie ou un état physiologique anormal. Cette réduction est obtenue en modifiant de façon importante les principaux facteurs de risque qui sont réputés contribuer au développement de la maladie chronique ou de l'état physiologique anormal.

La plupart des allégations concernant la réduction des risques se fondent sur des études observationnelles (épidémiologiques) (**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 bien conçues.

Les allégations relatives à la structure et à la fonction décrivent les effets d'un ingrédient médicinal sur une fonction structurelle ou physiologique du corps humain ou sur 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 (p. ex. « contribue au maintien de gencives saines ») au traitement d'une maladie ou d'une affection (p. ex. « réduit le cholestérol sanguin »). Les allégations relatives à la structure et à la fonction qui sont synonymes d'allégations thérapeutiques seront évaluées comme telles.

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 permettant de faire un choix éclairé.

Les preuves à l'appui des allégations générales, qu'elles proviennent de sources traditionnelles (**chapitre 2.2.1**) ou de la documentation scientifique (**chapitre 3.0**), sont essentielles. Voici des exemples d'allégations générales qui pourraient être acceptées :

- « contribue au maintien de la santé »;
- « tonique digestif en médecine chinoise traditionnelle »;
- « adaptogène »; et
- « immunomodulateur ».

Prenez note que les produits ou ingrédients traditionnels peuvent recevoir le nom de « toniques » seulement si le système ou organe sur lequel ils agissent est indiqué (c.-à-d. « tonique pour la digestion » ou « tonique pour les poumons », etc.). De plus, le paradigme de guérison ou le système médical sur lequel s'appuie l'utilisation traditionnelle du produit ou de l'ingrédient doit être mentionné sur l'étiquette (p. ex. « utilisé pour tonifier le Qi en médecine chinoise traditionnelle ») si l'utilisation est différente de celle de la tradition occidentale.

L'allégation « adaptogène » exige des preuves médicales qui confirment que le produit ou l'ingrédient médicinal a une action normalisante. De la même façon, l'allégation « modulateur » exige des preuves scientifiques et doit être associée au système ou à l'organe sur lequel agit l'ingrédient médicinal.

Certaines allégations générales comme « source d'acides gras essentiels... » sont inacceptables, car elles ne précisent aucun contexte. Elles devraient être modifiées de façon à indiquer un contexte de santé, p. ex., « source d'acides gras essentiels pour le maintien d'une bonne santé ». L'allégation « supplément alimentaire » est inacceptable seule; elle peut cependant être ajoutée à au moins une autre allégation plus précise dans le cas de certains éléments nutritifs comme les vitamines et les minéraux.

2.2 Catégories d'allégations relatives à la santé

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

- les allégations relatives à l'utilisation traditionnelle; et
- les allégations relatives à l'utilisation non traditionnelle.

2.2.1 Allégations relatives à 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, 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. Cette définition est basée sur celle qui est utilisée dans le cadre du programme de l'Organisation mondiale de la santé sur les médecines traditionnelles.

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 (p. ex., la médecine traditionnelle chinoise) durant une période d'au moins 50 années consécutives. Cette durée couvre deux générations et permet donc de relever tout effet éventuel sur la reproduction.

Dans le cadre d'une allégation relative à un usage traditionnel, il faut présenter la posologie et la méthode de préparation qui sont traditionnellement utilisées. Les méthodes traditionnelles de préparation comprennent notamment :

- l'utilisation de l'organisme entier ou de certaines parties (feuille, racine, organe de fructification, etc.), qu'ils soient frais, séchés ou lyophilisés, ou conservés dans l'alcool, le miel ou le sucre;
- les extraits obtenus par l'application d'une pression sur la matière d'origine;
- les extraits aqueux, comme les infusions, les décoctions et les sirops;
- les extraits à base d'éthanol, comme les teintures, les extraits fluides et les suc;
- les extraits à base de glycérine;
- les extraits à base de vinaigre;
- les infusions à base d'huile, de graisse ou de matière grasse;
- les baumes et les onguents à base de cire d'abeille.

D'autres méthodes de préparation pourront être jugées « traditionnelles » si elles sont appuyées par au moins une référence - considérée comme acceptable par la DPSN - décrivant l'utilisation de la méthode dans le cadre de la pratique de la médecine traditionnelle. Selon les preuves disponibles, les demandeurs peuvent soumettre une allégation d'utilisation traditionnelle à des fins de traitement, de réduction des risques ou des 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 (p. ex. « utilisé en médecine chinoise pour reconstituer le *Qi*... », « traditionnellement utilisé en médecine ayurvédique pour traiter la suractivité de l'*agni* »).

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... ».

Preuves à l'appui de l'utilisation traditionnelle

Les produits auxquels sont associées des allégations d'utilisation traditionnelle sont divisés en deux sous-catégories selon la preuve fournie :

- preuves officinales à l'appui des allégations d'utilisation traditionnelle; et
- autres preuves à l'appui des allégations d'utilisation traditionnelle.

Les sections qui suivent présentent les exigences d'innocuité et d'efficacité requises pour ces deux catégories de preuves.

Preuves officinales à l'appui des allégations d'utilisation traditionnelle

Les produits qui correspondent aux critères de ce volet requièrent seulement une référence. En utilisant l'exemple d'un produit conçu comme provenant de la médecine traditionnelle chinoise, cette référence peut provenir de l'une de ces deux sources : *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* ou *State Drug Standard* (SDS). Pour combler ces exigences, la demande doit démontrer que les éléments suivants dans la demande de mise en marché sont identiques aux normes de la *Pharmacopée de la République de Chine* ou *State Drug Standard* :

- ingrédients médicinaux;
- quantité de matière brute équivalente (consulter la définition dans le document de référence sur la demande de mise en marché);
- l'usages ou les fins recommandées;
- la posologie recommandée;
- la voie d'administration recommandée;
- la durée d'utilisation recommandée;
- la forme posologique;
- le mode d'emploi;
- l'information sur les risques; et
- la méthode de préparation (traditionnelle).

De plus, le demandeur doit veiller à fournir comme preuves à l'appui les pages pertinentes tirées d'une pharmacopée reconnue (p. ex., la *Pharmacopée ayurvédique de l'Inde*),

accompagnées d'une traduction en anglais ou en français lorsque le langage de la publication est autre que l'une des langues officielles du Canada.

Le demandeur devrait recourir à la liste d'autovérification fournie à l'**annexe 6** pour l'aider à déterminer si oui ou non le produit correspond au volet officinal et, par conséquent, requiert une seule référence acceptée. Cette liste est destinée au seul usage du demandeur qui n'a donc pas à l'inclure à la demande. Cependant, le produit en question ne pourra être évalué dans le volet officinal si le demandeur a répondu « non » à l'une ou l'autre des questions qu'elle contient.

Il n'est *pas* nécessaire de présenter un Rapport de synthèse sur les preuves (**chapitre 9.1**) dans le cas de demandes qui peuvent être évaluées par le volet officinal.

Autres preuves à l'appui des allégations d'utilisation traditionnelle

Les demandeurs qui présentent une allégation concernant l'utilisation traditionnelle, mais qui ne se conforment pas au volet officinal, doivent fournir 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 (**chapitre 1.1**). Les références devront faire autorité et provenir d'une source réputée. On trouvera des exemples de telles références à l'**Annexe 1** dans la rubrique « Références relatives à l'utilisation traditionnelle ».

S'il n'existe qu'une seule référence écrite ou si plusieurs références renvoient à une même source, un rapport d'un expert fondé sur l'expérience et les connaissances d'un praticien quant à l'utilisation du produit sur une période minimale de 50 ans pourrait remplacer la deuxième référence. Par contre, l'avis d'un expert *ne peut pas* constituer la seule source de preuves à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité. Le demandeur trouvera au **chapitre 3.5** les exigences relatives aux données à consigner dans les rapports d'expert.

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 provenant des autorités reconnues en matière de guérison traditionnelle qui ont les connaissances et l'expérience à l'égard du produit. À titre d'exemple, trois ou plusieurs herboristes ou aînés autochtones pourraient servir de source d'information. Les preuves devront comporter 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, elles doivent préciser que l'utilisation traditionnelle de l'ingrédient remonte à au moins 50 ans.

Justification des allégations relatives à l'utilisation traditionnelle

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 50 années consécutives. En pareil cas, les demandeurs évalueront les éléments suivants pour déterminer si les renseignements présentés se conforment à la définition d'utilisation traditionnelle.

- La référence précise-t-elle l'utilisation du produit dans le cadre d'un système de croyances propre à une culture ou à un paradigme de santé? Par exemple, l'ouvrage *Native American Ethnobotany* cite l'utilisation de plantes par certaines cultures autochtones nord-américaines. Il existe d'autres sources pertinentes comme les pharmacopées ayurvédiques, unani, kampo, et celle de la médecine traditionnelle chinoise, etc. ainsi que les ouvrages 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 50 ans, la DPSN supposera que le groupe a utilisé l'ingrédient médicinal à cette fin durant une période qui s'étend sur au moins 50 ans.

- 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 50 années consécutives.

- 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 50 années consécutives? Par exemple, « Plante utilisée à l'époque du roi Édouard II pour soulager la toux ». Même si on ne mentionne ni date ni intervalle déterminé (p. ex. de l'an 1284 à 1330 après J.-C.), si la période citée s'étend sur plus de 50 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 50 ans.
- 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 (p. ex., 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 chez les humains.

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, il devient impossible de formuler une allégation concernant une utilisation traditionnelle du produit. En pareils cas, l'ingrédient ou le produit sera considéré comme non traditionnel, et devra être conforme aux preuves nécessaires à la formulation d'une allégation concernant une utilisation non traditionnelle (**chapitre 2.2.2**).

Information sur les risques et produits traditionnels

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. Le Rapport de synthèse sur l'innocuité des produits traditionnels devrait contenir les renseignements sur l'innocuité présents dans les références traditionnelles *et* scientifiques (non traditionnelles) disponibles (consulter le **chapitre 3**).

La DPSN est consciente que certains paradigmes de santé peuvent communiquer l'information concernant les risques dans un langage qui est propre à ce paradigme de guérison ou à cette culture. Dans les cas où il n'est pas évident pour le consommateur si les mentions de risque sont de nature traditionnelle, il est indispensable d'indiquer, dans la mention de risque, la tradition à laquelle on fait référence [p. ex., « Ne pas utiliser pour traiter la chaleur pathogénique externe (médecine chinoise traditionnelle) »].

Lorsque les preuves proviennent de plusieurs références (c.-à-d. de références à une utilisation traditionnelle ou à des preuves scientifiques), les demandeurs doivent se conformer à la liste des critères énumérés au **Tableau 1**.

2.2.2 Allégations relatives à l'utilisation non traditionnelle

Les exigences de preuve nécessaires au support d'une allégation d'utilisation non traditionnelle sont plus rigoureuses que celles qui sont requises à l'appui d'une allégation d'utilisation traditionnelle. En effet, les allégations relatives à des usages non traditionnels doivent être étayées par des preuves scientifiques (p. ex., des essais cliniques) que l'on peut compléter par d'autres formes de données probantes (**chapitre 3**).

De façon générale, les preuves requises pour attester adéquatement chacune des allégations non traditionnelles relatives à la santé (**chapitre 5.4**) et les conditions d'utilisation qui y sont associées, dépendront du type d'allégation formulée (**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 l'allégation non traditionnelle et de toutes les conditions d'utilisation recommandées (**chapitre 1.1**). Lorsque les preuves présentées proviennent de références diverses, les demandeurs devront respecter les critères présentés au **tableau 1**.

Tableau 1: Preuves provenant de références diverses

Partie de la demande	Critères
Usage ou fins recommandés (allégation)	Les références citent une allégation identique à celle qui se trouve sur le formulaire de Demande de licence de mise en marché (même si les termes utilisés diffèrent). Par exemple : Référence 1 : Accroît le débit urinaire Référence 2 : Diurétique (l'effet est identique à celui cité à la première référence)
Nom propre	Les références indiquent le nom propre de l'ingrédient médicinal, puisque le nom usuel n'est pas toujours le même. Si une référence particulière répond à toutes les conditions d'utilisation, mais cite uniquement le nom usuel plutôt que le nom propre, le demandeur pourra alors utiliser la référence accompagnée d'une autre preuve acceptable qui établit un lien entre le nom propre et le nom usuel.
Source	Les références corroborent la source indiquée sur le formulaire de Demande de licence de mise en marché pour chaque ingrédient médicinal. Par exemple, pour une plante donnée, si les références étayeraient seulement l'utilisation des racines comme source de l'ingrédient médicinal, alors les fleurs ne seront pas considérées comme une source acceptable.
Forme posologique	La forme posologique doit correspondre à la voie d'administration. Par exemple : la forme posologique est une capsule et la voie d'administration indiquée dans la référence est la voie orale.
Voie d'administration	Les références étayeront la voie d'administration qui est indiquée sur le formulaire de Demande de licence de mise en marché.
Posologie	Les références étayeront la posologie (ou gamme de posologies) qui est indiquée sur le formulaire de Demande de licence de mise en marché. Le cas échéant, indiquer la matière brute équivalente. Par exemple : La posologie recommandée est 3 à 4 g de matière brute équivalente. Référence 1 : 2 à 4 g de matière brute équivalente Référence 2 : 3 à 5 g de matière brute équivalente
Teintures et extraits	Les références fournissent suffisamment d'information sur les teintures ou les extraits pour permettre de calculer l'équivalent de matière brute, le cas échéant. Le demandeur doit expliquer tout écart dans la concentration du solvant et du ratio d'extraction ou de l'activité indiqués dans les références citées.
Renseignements sur les risques	L'information pertinente sur l'innocuité provenant de toutes les sources disponibles, y compris les références traditionnelles et scientifiques, sera utilisée pour déterminer les renseignements sur les risques associés au PSN.

3.0 TYPES DE PREUVES

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

- les références à l'utilisation traditionnelle (**chapitre 2.2.1**);
- les références aux preuves scientifiques (**chapitres 3.1 à 3.4**);
- les références aux rapports concernant l'avis d'un expert (**chapitre 3.5**);
- les références aux rapports d'organismes de réglementation réputés (**chapitre 3.6**); et
- les références à une expérience antérieure de mise en marché (**chapitre 3.7**).

Le demandeur peut utiliser l'un ou l'autre des types de preuves précédentes si de telles preuves sont conformes aux exigences de la catégorie d'allégation et si elles sont suffisantes pour appuyer le type d'allégation formulée.

La DPSN reconnaît différents niveaux de preuves qui correspondent au poids des preuves présentées (consulter le tableau 2 du **chapitre 5.2**). 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 de preuve.

On peut trouver certains des types de preuves énumérés ci-dessus dans plusieurs sources, notamment les bases de données comme PubMed. De plus, les demandeurs pourront se reporter au **chapitre 4.0** pour connaître la méthodologie de dépouillement, 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 qui pourront l'utiliser pour attester l'innocuité et l'efficacité des ingrédients médicinaux. Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive, mais elle constitue toutefois un bon point de départ.

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 formulé. Si on relève des problèmes en ce qui a trait à l'innocuité, la DPSN évaluera les stratégies de réduction des risques présentées par le demandeur.

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.

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 PSN. 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 d'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; et
- les études observationnelles non expérimentales comme les études épidémiologiques, les études par cohortes, ou les études cas-témoin.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur les essais cliniques, veuillez consulter le document de référence *Essais cliniques pour les produits de santé naturels*.

3.1.1 Examens systématiques

De façon générale, les examens systématiques, 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. Ces renseignements doivent être résumés ou consignés dans le Rapport de synthèse sur les preuves, le cas échéant. Parmi les examens systématiques, 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 puisqu'elle 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 PSN 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 justifie par les écarts observés dans les 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 PSN 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 PSN pour une allégation particulière et corroborent généralement cette allégation de façon plus probante que les autres types d'essais.

3.1.3 Autres essais cliniques

Il s'agit notamment des études cliniques bien conçues sur un échantillon non aléatoire et/ou groupes témoins.

3.1.4 Études descriptives et observationnelles

L'épidémiologie est l'étude de la fréquence d'apparition et de la distribution d'une maladie ou d'une condition physiologique dans des populations humaines et des facteurs qui influent sur sa distribution. À ce titre, l'épidémiologie constitue un type d'étude observationnelle et descriptive.

Voici quelques-uns des avantages que procurent les études épidémiologiques :

- elles ne nécessitent pas d'extrapolation 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 par contre certains inconvénients de ce type d'études :

- absence de surveillance de plusieurs variables non statistiques (notamment les expositions, 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 de mesures réelles;
- 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 les relations de cause à effet.

Par ailleurs, les études descriptives ou observationnelles bien conçues peuvent être considérées comme des études comparatives, corrélationnelles et des études cas-témoin. Elles pourront également fournir des renseignements utiles. Voici les deux grands types d'études observationnelles :

- les études par 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 traités

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*). La DPSN étudiera également les preuves qui proviennent d'autres sources non évaluées par les pairs à condition que ce type de référence ne constitue pas la seule source de renseignements présentés à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité du PSN.

3.4 Études précliniques

Les preuves présentées à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité d'un PSN doivent avant tout être fondées sur les expériences sur des sujets humains. Par ailleurs, les données provenant d'études précliniques (sur des animaux et *in vitro*) peuvent fournir des renseignements utiles sur la pharmacocinétique (l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de l'ingrédient médicinal), la pharmacodynamique (le mécanisme d'action et la relation entre la concentration et les effets), la toxicité, les effets sur la reproduction et la génotoxicité ou cancérogénicité potentielle d'un ingrédient particulier. Vous trouverez de plus amples renseignements sur les études précliniques qui ne sont pas réalisées sur des humains dans les sources suivantes :

- Directives de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) pour le contrôle des produits chimiques (http://www.oecd.org/document/13/0,2340,en_2649_34377_2740429_1_1_1_1,00.html).
- Directives de la CIH (Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain) (<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>)

3.5 Rapports d'expert

Le demandeur pourra utiliser le rapport d'un expert pour fournir des renseignements absents de la documentation (p. ex., la durée d'utilisation d'un ingrédient) ou à l'appui d'une nouvelle utilisation pour un ingrédient précédemment approuvé. Toutefois, les avis d'expert ne pourront pas être les seules sources de preuves présentées à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité d'un PSN.

Ces rapports devront répondre aux critères suivants :

- 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 PSN (ou de l'ingrédient médicinal) proposé;
- 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 devront faire part de tout conflit d'intérêts;
- le rapport contiendra des renseignements sur les conditions d'utilisation recommandées;

- le rapport expliquera pourquoi le demandeur recourt à l'avis de l'expert (p. ex., le comité d'expert peut transmettre certains renseignements qui sont absents de la documentation); et
- le rapport présentera les compétences et les coordonnées de chaque membre du comité d'experts.

3.6 Rapports d'organisme de réglementation réputés

Les organismes de réglementation à l'échelle internationale peuvent produire des rapports concernant l'innocuité, l'efficacité et l'exposition à des ingrédients ou produits particuliers. Lorsque ce type d'information existe, le demandeur devrait l'inclure dans la Demande de licence de mise en marché lorsqu'elle est pertinente pour l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité d'un PSN. Par exemple :

- le statut réglementaire actuel de l'ingrédient médicinal ou du produit (p. ex., autorisé pour la vente comme produit disponible en vente libre à [nom des administrations]);
- rapports de surveillance après mise en marché;
- avis ou rappels adressés à la population;
- rapports sur des effets indésirables; et
- monographies d'ingrédients ou de produits.

3.7 Expérience antérieure de mise en marché

Le demandeur pourra présenter des preuves fondées sur une expérience antérieure de mise en marché du PSN fini à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité des ingrédients ou des produits, si elles existent. Par exemple :

- 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;
- la date à laquelle le produit a été vendu, l'endroit où il l'a été et la période pendant laquelle il l'a été;
- les renseignements consignés sur l'étiquette dans chacune des administrations dans lesquelles le produit a été mis en marché;
- la date à laquelle le produit a été retiré du marché, le lieu de l'événement et le motif du retrait, le cas échéant; et
- le nombre de réactions indésirables déclarées et une description de leur nature; et
- une description des ingrédients composant le produit et des conditions d'utilisation recommandées.

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 PSN en vue d'en faire la vente au Canada sur la seule base des preuves qui proviennent d'une expérience antérieure de mise en marché.

NOTE : les demandeurs ne sont plus tenus d'inclure une stratégie de recherche documentaire dans leur Rapport de synthèse sur les preuves.

4.0 RECHERCHE DE 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 possible à l'appui de l'allégation proposée et des conditions d'utilisation recommandées pour un PSN.

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 (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi), l'une des principales bases de données du secteur biomédical qui sont disponibles sur le Web (l'accès y est gratuit). De plus, nous incitons les demandeurs à consulter les ressources Internet qui font autorité, notamment les sites Web des autorités réglementaires et ceux d'autres organismes reconnus.

Le dépouillement de la documentation visera avant tout les études sur des sujets humains. Toutefois, le demandeur pourra fournir d'autres types d'études si elles permettent de mieux comprendre l'innocuité et l'efficacité du PSN.

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 accompagnés d'une traduction.
- Les résumés d'articles peuvent servir à éliminer des références qui ne contiennent pas de renseignements pertinents et qui ne sont pas appropriées dans le cadre de la demande. La DPSN n'évaluera pas les résumés qui constitueront la seule forme de preuves soumise.
- 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 posologie, la forme posologique, la voie d'administration, la fréquence d'utilisation, la population qui a fait l'objet de l'analyse, les données statistiques ou d'autres facettes de l'étude).
- Si la recherche produit de nombreux documents (p. ex., plus de 50 articles), il pourrait ne pas être approprié de tous les annexer à la demande. On présentera seulement les preuves les plus pertinentes à l'appui des conditions d'utilisation recommandées. Par exemple :
 - Si plusieurs références provenant d'un même auteur fournissent des renseignements similaires, il faudra soumettre seulement le rapport le plus complet.
 - Si le niveau I de preuve suffit pour étayer adéquatement l'allégation et les conditions d'utilisation, il peut ne pas être nécessaire de présenter des renseignements d'un autre niveau (le tableau 2 au **chapitre 5.2** donne une description des niveaux de preuve).
 - Il sera plus facile de présenter les références selon un format approprié à la fin des Rapports de synthèse si l'information consultée est bien répertoriée (le chapitre 9.5 et l'Annexe 2 donnent des renseignements additionnels sur la façon de procéder à un référencement).

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

Les demandeurs pourront, s'ils le souhaitent, utiliser les questions suivantes 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 équilibrées?
- 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 à l'information ou à l'édition la plus récente?

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 (**chapitre 2.1**), les preuves présentées sont appropriées (consulter le tableau 2 ci-contre) et de poids correspondant (consulter le tableau 2 au **chapitre 5.2**).

Le demandeur se reportera au tableau 2 pour déterminer le niveau (poids) de la preuve pour un type particulier de référence.

Tableau : Système de notation du poids des preuves¹

Degré de preuve	Types selon les études réalisées chez des sujets humains
I	Études méthodiques et méta-analyses d'essais aléatoires contrôlés bien conçues 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, telles que les études corrélationnelles, les études par 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, traités de référence, site Web (si l'information en est une de type évalué par les pairs et s'il existe une version cartonnée du site, p. ex. une base de données globale des médicaments naturels)
V	Références à une utilisation traditionnelle, à des pharmacopées

¹ Adapté à partir d'un modèle élaboré par la *U.S. Agency for Healthcare Research and Quality*.

Selon les renseignements du tableau 2, les preuves de niveau I sont les plus solides. La DPSN incite les demandeurs à faire le dépouillement de la documentation afin de recueillir des preuves de tous les niveaux à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité du PSN.

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 non traditionnelles pour lesquelles le poids de la preuve est plus important que ce qui est requis pour une allégation d'utilisation traditionnelle et ses conditions d'utilisation.

Le tableau 2 ne présente pas un niveau de preuves qui correspond aux études sur les animaux ou *in vitro*. Toutefois, comme nous l'avons déjà mentionné, il est possible de présenter de telles études comme des preuves additionnelles.

NOTE : on attribue aux références se trouvant sur le Web (p. ex., *PDR Health et Natural Medicines Comprehensive Database*) un poids de preuve moins grand (niveau IV) parce qu'il s'agit de compilations de preuves qui n'ont pas fait l'objet d'une analyse critique. Elles ne sont pas suffisantes en elles-mêmes pour étayer l'innocuité et l'efficacité d'un produit traditionnel ou non traditionnel.

5.3 Qualité des preuves

Nous invitons le demandeur qui désire déterminer et comparer la qualité des preuves issues de diverses études à l'intérieur d'un même niveau de preuve (consulter le tableau 2 au **chapitre 5.2**) à tenir compte des éléments suivants :

- A-t-on énoncé les objectifs de l'étude?
- A-t-on énoncé clairement les méthodes, les indicateurs de résultats ou les résultats définitifs?
- A-t-on donné une description claire des critères d'inclusion et d'exclusion?
- Les méthodes d'analyse statistique étaient-elles adéquates et décrites avec précision?
- Y avait-il au moins un groupe témoin (de comparaison)?
- S'agissait-il d'une étude sur un échantillon aléatoire?
- S'agissait-il d'une étude à double insu?
- Y avait-il une description des mentions de risque, notamment les réactions indésirables ou d'autres motifs qui expliquent le retrait des participants?
- 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)?
- Avait-on tenu adéquatement compte des sources de biais?
- Les résultats ont-ils été publiés dans une source reconnue et réputée?
- L'étude a-t-elle été évaluée par les pairs?
- Les auteurs citent-ils (renvoient-ils à) leurs sources?

5.4 Adéquation des preuves

Le demandeur trouvera dans la présente section des lignes directrices qu'il devrait utiliser pour déterminer le volume de preuves qu'il est nécessaire de présenter à l'appui d'une allégation. Les références choisies par un demandeur pour appuyer l'innocuité et l'efficacité d'un PSN doivent étayer expressément chacune des conditions d'utilisation recommandées, c'est-à-dire l'usage ou les fins recommandés (allégation relative à la santé), la forme posologique, la voie d'administration recommandée, la posologie recommandée, la durée d'administration recommandée, le cas échéant, et l'information sur les risques.

La DPSN évalue toutes les preuves présentées par le demandeur. Cependant, en se conformant aux lignes directrices suivantes, celui-ci s'assure de fournir la preuve adéquate dès la première soumission de sa demande, et il améliore l'efficacité du processus d'évaluation.

5.4.1 Preuves adéquates

La DPSN estime que les preuves sont adéquates lorsque :

- elles étayent l'allégation et toutes les autres conditions d'utilisation recommandées de façon précise;
- elles correspondent à des niveaux pertinents (tableau 2, **chapitre 5.2**);
- elles reflètent la notion d'autogestion de la santé (**chapitre 1.2**);
- elles expriment la totalité de la preuve (**chapitre 1.3**);
- elles proviennent de sources réputées et reconnues;
- elles sont pour la plupart de qualité supérieure (**chapitre 5.3**); et
- elles appuient l'innocuité du produit lorsqu'il est employé dans les conditions d'utilisation recommandées.

5.4.2 Preuves inadéquates

La DPSN estime que les preuves sont inadéquates lorsque :

- elles n'étayent pas de façon précise l'allégation et toutes les autres conditions d'utilisation recommandées;
- elles n'appuient pas l'usage du PSN en mode d'autogestion de la santé (**chapitre 1.2**);
- elles n'expriment pas la totalité de la preuve (**chapitre 1.3**);
- pour la plupart, on y fait peu référence et elles sont de qualité inférieure;
- elles n'appuient pas l'innocuité du produit lorsqu'il est employé dans les conditions d'utilisation recommandées.

Si les preuves fournies sont inadéquates, le demandeur aura la possibilité de présenter de l'information additionnelle au moyen d'un Avis de demande de renseignements (ADR). Si l'information ainsi présentée est toujours inadéquate, la demande peut être refusée.

6.0 INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX

Un ingrédient non médicinal est toute substance ajoutée à un PSN pour conférer la consistance ou la forme voulue aux ingrédients médicinaux. 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 effectuées 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 conviennent au type de formulation.

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. On peut obtenir la liste des fins des ingrédients non médicinaux dans le *Document de référence concernant la licence de mise en marché*.

Les ingrédients non médicinaux comportent, mais sans y être limité, des substances telles que les diluants, les liants, les substances lubrifiantes, les désintégrants, les colorants, les fragrances et les saveurs nécessaires à la formulation de la forme posologique. L'objectif d'un ingrédient non médicinal, par exemple les agents de surface, lesquels s'appliquent seulement aux produits topiques, est également indiqué. Les ingrédients non médicinaux comme les préservatifs antimicrobiens et les antioxydants ne doivent pas être utilisés comme une alternative aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Conformément à la section 5 du Règlement, le demandeur indiquera dans la demande de licence de mise en marché le nom usuel et l'utilité des ingrédients non médicinaux. Les composants individuels d'un mélange contenant des ingrédients non médicinaux doivent être énumérés indépendamment sur le formulaire de Demande de licence de mise en marché, sauf lorsque :

- le mélange possède un nom usuel qui se trouve dans la Liste des ingrédients non médicinaux acceptables; ou
- le mélange est un assemblage breveté de saveurs ou de parfums qui peut être décrit quantitativement, p. ex., « mélange de saveurs artificielles de fruits A106 ».

La DPSN pourra demander des renseignements supplémentaires, comme la quantité de l'ingrédient, dans le cas d'une préoccupation relative à l'innocuité. La DPSN suggère que les demandeurs demeurent à jour dans leurs informations sur les spécifications, les formulations alternatives et les composantes de chacun des ingrédients (nom et adresse du fournisseur, pourcentage en poids, limites agréées le cas échéant, numéros de registre CAS, autres numéros de référence [p. ex. n° FEMA] et effet de la formulation).

6.1 Ingrédients non médicinaux acceptables

6.1.1 Ingrédients présents sur la liste des ingrédients acceptables et respectant les limites prescrites (le cas échéant)

Comme nous l'avons vu précédemment, la liste des ingrédients non médicinaux acceptables de la DPSN contient des ingrédients non médicinaux estimés comme étant les moins préoccupants au chapitre de la toxicité. Dans les cas appropriés, certaines limites relatives à la quantité, à la forme posologique et à la voie d'administration sont énumérées. Si les ingrédients non médicinaux contenus dans la liste respectent les limites imposées, ils ne requièrent pas d'autre évaluation.

6.1.2 Ingrédients présents sur la liste des ingrédients acceptables, mais se trouvant hors des limites OU qui sont absents de la liste des ingrédients acceptables

Le demandeur peut choisir d'utiliser un ingrédient non médicinal faisant partie de la liste des ingrédients acceptables, mais se trouvant hors des limites prescrites, ou recourir à un ingrédient non médicinal absent de la liste. Ce dernier doit toutefois correspondre 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 pourrait par conséquent exiger des informations supplémentaires. Les demandeurs sont incités à fournir ces informations en même temps que la demande initiale afin que le processus d'évaluation ne soit pas retardé. En vertu des sections 15 et 16 du Règlement, le demandeur pourra se voir demander de présenter l'information suivante pour chaque ingrédient non médicinal, y compris les composantes des mélanges :

- le nom propre, le nom usuel, la source, l'usage et la quantité de chacun des ingrédients non médicinaux;
- 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 la *United States Pharmacopeia*, 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 (consultez la section précitée); et
- les références à l'information toxicologique.

Le demandeur trouvera à l'**Annexe 3** une liste des références suggérées en lien avec les ingrédients non médicinaux.

6.2 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.

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; et
- les autres ingrédients qui ne sont pas visés par la définition d'ingrédient non médicinal du Règlement.

Certains ingrédients peuvent avoir à la fois des propriétés non médicinales et médicinales, selon le dosage. Ceux-ci devront faire l'objet d'une évaluation exhaustive à titre d'ingrédients médicinaux s'ils se situent en dehors des seuils de concentration définis par la liste des ingrédients non médicinaux acceptables. Par exemple, si l'huile de menthe est utilisée comme aromatisant dans des seuils de concentration définis, la DPSN la considérera donc comme un ingrédient non médicinal. Toutefois, 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 la Demande de licence de mise en marché et sur l'étiquette du produit qu'elle est utilisée comme ingrédient médicinal.

Généralement, les plantes dont les fins non médicinales n'ont pas été reconnues sont considérées comme ingrédients non médicinaux inacceptables. Elles devraient être évaluées comme ingrédients médicinaux. Par exemple, un produit qui utilise 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, la poudre de feuille comporte quand même des effets pharmacologiques et donc ne correspond pas à la définition d'un ingrédient non médicinal. La poudre de feuille d'échinacée renferme des composants qui pourraient avoir un effet stimulant sur le système immunitaire et ainsi améliorer l'efficacité du produit pour traiter les symptômes du rhume. Les résidus de plantes ne sont pas acceptés non plus comme agents de remplissage.

La raison de cette façon de faire est que tous les PSN 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 telles substances (p. ex., 10 %) en deçà de laquelle un ingrédient médicinal peut être considéré comme non médicinal, n'est défendable sur le plan scientifique.

Dans les exemples ci-dessus, le demandeur peut simplement retirer la plante de la liste des ingrédients non médicinaux et l'indiquer comme ingrédient médicinal sur le formulaire de Demande de licence de mise en marché dans l'ensemble de l'information requise, en prenant soin d'inclure une justification acceptable des combinaisons (**chapitre 8.1**). Dans de tels cas, une reformulation du produit n'est pas nécessaire.

Lorsqu'il utilise des résidus de plantes (la substance qui reste après l'extraction) comme agents de remplissage, le demandeur doit démontrer qu'elles ne produisent plus d'activité médicinale.

6.3 Ingrédients indirects

Les ingrédients indirects sont des ingrédients qui peuvent avoir été présents dans la matière brute, mais dont les quantités présentes dans la forme posologique finale sont trop petites pour participer aux fins d'un ingrédient non médicinal. Il n'est pas nécessaire de répertorier les ingrédients indirects sur le formulaire de Demande de licence de mise en marché ni sur l'étiquette.

7.0 THÈMES SPÉCIAUX : INGRÉDIENTS SUJETS À DES EXIGENCES SUPPLÉMENTAIRES

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

7.1 Ingrédients dérivés des tissus animaux

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 la licence de mise en marché* de la DPSN pour obtenir plus de précisions.

Les ingrédients dérivés de tissus animaux peuvent faire l'objet d'exigences particulières en matière de qualité (consulter le document de référence *Preuves attestant la qualité des produits de santé naturels finis* publié par la DPSN. Par exemple, il est interdit d'utiliser des matières à risque spécifiées (MRS) dans la fabrication et/ou le traitement de PSN. Les MRS sont définies dans le *Règlement sur les aliments et drogues* comme le crâne, le cerveau, les ganglions trigéminaux (nerfs rattachés au cerveau), les yeux, les amygdales, la moelle épinière et les ganglions de la racine dorsale (nerfs attachés à la racine dorsale), de bovins âgés de 30 mois ou plus ET l'iléum distal (une partie de l'intestin grêle) de bovins de tous âges.

Il est possible d'utiliser de la gélatine issue d'une variété de matières animales dans la formulation et l'encapsulation des PSN. Pour améliorer encore l'innocuité et la qualité des produits qui contiennent de la gélatine faite à partir des os des animaux suivants : bovins, moutons, chèvres, chevreuils et wapitis, qui sont vulnérables aux formes d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) comme l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB ou maladie de la vache folle), veuillez consulter le document *Politique révisée sur la gélatine contenue dans les produits de santé naturels* (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/bulletins/gelatin_gelatine_f.html).

7.2 Exigences additionnelles pour les probiotiques

Dans le Règlement 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 PSN, 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 censé 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 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 » (2002). Elles s'appliquent à toutes les souches qui ne figurent pas aux *Normes d'étiquetage de modificateurs de la flore intestinale* du TPD.

Certaines bactéries probiotiques ont été associées à des maladies chez les humains et/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 PSN sans autre forme :

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

7.2.1 Considérations relatives à l'innocuité

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 résistants 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.

Le demandeur doit notamment répondre aux questions suivantes :

- Est-il intrinsèque ou acquis?
- S'il est acquis, est-il attribuable à une mutation génique dans un gène intrinsèque à la bactérie?
- Si non, est-il attribuable au transfert de gène?

Les antibiotiques à l'essai doivent inclure : le ceftiofur, la ceftriaxone, la ciprofloxacine, l'amikacine, l'amoxicilline avec acide clavulanique, la gentamicine, la kanamycine, l'acide nalidixique, la streptomycine, le triméthoprim-sulfaméthoxazole, l'ampicilline, la céfoxitine sodique, la céphalothine, le chloramphenicol, le sulfaméthoxazole et la tétracycline. Les souches bactériennes doivent leur résistance aux antibiotiques à la production d'enzymes qui modifient la structure chimique des antibiotiques tels les aminosides de la streptomycine. Elles peuvent développer une antibiorésistance par mutation en présence du médicament. La souche résistante a alors un avantage sélectif et pourrait remplacer la souche parent.

Production d'antibiotiques

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.

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 apportée au niveau génotypique plutôt que phénotypique.

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

Activités métaboliques

Certaines souches produisent des métabolites qui peuvent causer des problèmes dans la physiologie humaine. Par exemple, la consommation de comprimés de lactobacille a été associée à l'acidose lactique-D chez les patients souffrant du syndrome de l'intestin court. Les personnes qui présentent ce syndrome ne devraient pas non plus consommer des souches probiotiques qui produisent du D-lactate ou dont on ne sait pas si elles en produisent. Comme second exemple, certaines espèces de lactobacilles peuvent causer la déconjugaison des sels biliaires. La présence de cette activité dans l'intestin est importante, le demandeur doit donc s'assurer que la déconjugaison dans l'intestin grêle n'est pas accrue et qu'aucun changement ne survient dans le gros intestin.

7.2.2 Considérations relatives à l'efficacité

Comme avec d'autres PSN, les expériences précliniques 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.

Dose minimale journalière

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} unités formant colonie (ufc) par jour pour *L. rhamnosus* GG. Pour *L. johnsonii* LJ1, 10^9 ufc/jour sont requises pour les effets immunitaires.

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.

Qualification 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 ou à la croissance. L'adhésion à des échantillons de biopsie intestinale devrait, si possible, être envisagée comme test d'adhésion *in vitro* final.

Incidence 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. Par ailleurs, les étiquettes des produits conçus à partir de ces bactéries devraient présenter des instructions relatives aux exigences particulières en matière de régime.

8.0 COMBINAISON D'INGRÉDIENTS MÉDICINAUX

La DPSN permet la combinaison des substances de produit de santé naturel figurant à l'Annexe 1 du Règlement, pourvu qu'il n'y ait pas de problèmes liés à l'innocuité et que des motifs raisonnables justifient la combinaison. 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. tout ingrédient contenant de l'éphédrine combiné à un ingrédient contenant de la caféine). Les demandes concernant des combinaisons du genre ne seront pas approuvées.

Si un produit est associé à un paradigme de guérison particulier, le demandeur doit donner une explication logique à la combinaison dans le cadre de ce paradigme. Lorsque les ingrédients et les allégations qui leur sont associées proviennent de différents paradigmes de guérison, il faut justifier la raison pour laquelle la combinaison interparadigmes est logique.

8.1 Justification de la combinaison

Pour chaque ingrédient médicinal de la formule, le demandeur doit fournir une justification qui étaye les aspects suivants :

- l'allégation qui est faite en lien avec la combinaison;
- la dose de chaque ingrédient médicinal individuel qui se trouve dans le produit à ingrédients multiples;
- son innocuité et son efficacité en combinaison avec d'autres ingrédients médicinaux dans les conditions d'utilisation recommandées;
- les avantages de la combinaison dépassent les risques qui y sont associés; et
- la logique de la combinaison interparadigmes (le cas échéant).

Il n'est pas nécessaire de justifier la combinaison dans certaines circonstances comme lorsque :

- le produit est considéré comme une « formule traditionnelle » (**chapitre 8.4.1**); ou
- tous les ingrédients médicinaux sont des vitamines et des minéraux; ou
- le demandeur fournit des preuves suffisantes pour étayer l'innocuité et l'efficacité du produit fini.

Lorsque le niveau de preuves supportant l'allégation est plus élevé pour un ingrédient que pour un autre (**chapitre 5.2**), le libellé de l'allégation ne doit pas porter à croire que le niveau de preuves supérieur s'applique à tous les ingrédients.

8.2 Doses des composants dans les produits 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 composants peuvent être additives (pour le même symptôme) ou complémentaires (pour 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.

8.3 Innocuité

- Tous les ingrédients médicinaux doivent être sécuritaires pour utilisation en vente libre selon les conditions d'utilisation proposées.
- Les renseignements sur les risques pourraient être plus complexes pour un produit mixte en fonction de la quantité d'ingrédients et de leurs interactions.
- Le demandeur devra fournir une solide justification pour que Santé Canada accepte des produits qui contiennent des ingrédients qui produisent une réaction déplaisante dans le but de prévenir l'usage abusif du produit.
- 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);
ou
 - › physicochimique (des réactions chimiques entre des composants en raison de leurs propriétés physiques, comme des précipitations tanniques-protéiques);
 - › des réactions indésirables additives, ou
 - › des différences importantes entre la durée d'action des composants, à moins qu'on puisse démontrer qu'une telle combinaison est bénéfique malgré ou en raison des différences de durée d'action.

Des différences significatives entre la durée d'utilisation recommandée des composants, par exemple, un ingrédient médicinal qui peut être utilisé seulement à court terme, qui est incorporé à un produit mixte dont la durée d'utilisation est longue.

8.4 Classification des produits mixtes

8.4.1 Formules traditionnelles

Certains produits sont des combinaisons de composants qui sont utilisés depuis longtemps comme formule particulière. De telles formules sont qualifiées de « traditionnelles ». 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.

Si une formule traditionnelle se conforme aux critères établis dans le **chapitre 2.2.1** concernant l'évaluation par le volet officinal, il n'est *pas* nécessaire de justifier la combinaison étant donné que la combinaison des composants dans sa totalité est précisée dans la pharmacopée à laquelle on renvoie et appuyée par elle.

S'il s'agit de formulations traditionnelles qui ne peuvent être évaluées dans le volet officinal, il est nécessaire de fournir deux références indépendantes pour étayer la combinaison d'ingrédients traditionnels et des allégations associées.

8.4.2 Formules non traditionnelles

Une combinaison est non traditionnelle quand elle ne répond pas aux critères d'une combinaison traditionnelle établis dans le **chapitre 8.4.1**. Il faut cependant noter que la combinaison d'un ingrédient médicinal non traditionnel avec des ingrédients médicinaux traditionnels produit 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. Par exemple, un composant avec une allégation relative à la médecine traditionnelle chinoise et un autre avec une allégation ayurvédique. Étant donné que la nouvelle formule proposée ne relève ni de la médecine traditionnelle chinoise ni de la médecine ayurvédique, l'allégation associée au produit mixte doit indiquer sans l'ombre d'un doute que les ingrédients médicinaux ont été utilisés individuellement en médecine traditionnelle, sans porter à croire que la formule est, en soi, « traditionnelle ».

8.5 Produits emballés et vendus sous forme de combinaisons

Les produits contenant des préparations individuelles emballées et vendues 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 évalués de la même façon et possèdent les mêmes exigences de preuves que d'autres produits mixtes. Les allégations doivent être proportionnées aux preuves à l'appui. La combinaison pourrait être considérée additive ou complémentaire, selon la preuve et la justification.

Toutefois, cette méthode ne s'applique pas à certains produits qui sont en réalité des produits différents, chacun avec son propre numéro de produit naturel (NPN), son numéro de produit homéopathique (DIN-HM) ou numéro d'identification de drogue (DIN), emballés ensemble pour la commodité ou à des fins de mise en marché (p. ex. trois différents produits de vitamines avec différents NPN et peuvent également être vendus séparément) et qui s'appellent des trousseaux. Cette méthode ne s'applique pas non plus à une drogue (produit de santé naturel, biologique ou pharmaceutique) qui est emballée avec instrument médical. On parle alors de produit de combinaison thérapeutique. Santé Canada est en train d'élaborer une politique qui s'appliquera exclusivement aux trousseaux et aux produits de combinaison thérapeutique.

8.6 Quantités relatives de composants en combinaison

8.6.1 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 sénéca qui agirait comme expectorant pour traiter les symptômes d'un rhume de poitrine.

Deux ou plusieurs ingrédients médicinaux en doses thérapeutiques intégrales peuvent être présents dans un seul produit pour traiter les mêmes symptômes, pourvu que l'innocuité et l'efficacité de chacun soient bien étayées et que les avantages dépassent les risques lorsqu'ils sont utilisés 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.

8.6.2 Combinaisons additives

Lorsque deux ou plusieurs ingrédients médicinaux d'un même produit possèdent une action pharmacologique identique et sont susceptibles de présenter un risque de surmédication pour le consommateur si chacun est présent en dose thérapeutique intégrale (p. ex., huile de bourrache + huile d'onagre qui contiennent toutes deux de l'acide gamma-linoléique qui permet de soulager les symptômes de l'eczéma, ou encore houblon + fleurs de la passion + camomille pour aider au sommeil), le demandeur peut utiliser le formulaire d'évaluation des produits additifs (**Annexe 5**) pour calculer la quantité appropriée de chacun des ingrédients médicinaux afin qu'on les retrouve dans une plage de pourcentages raisonnables (80-20 %) afin d'assurer l'innocuité et l'efficacité du produit mixte pour cet usage particulier.

Des ingrédients médicinaux multiples qui possèdent le même effet sont considérés comme additifs, à moins qu'il n'y ait évidence de :

- synergie (l'activité de la combinaison est supérieure à la somme des activités des composants); ou
- antagonisme (l'activité de la combinaison est inférieure à la somme des activités des composants).

Il n'existe en général pas de limite minimale arbitraire en ce qui a trait à la gamme de doses acceptables (c.-à-d., pas de règle du < 10 %), mais lorsque des doses minimales ont été définies, comme c'est le cas pour certaines vitamines et certains minéraux, il faut s'y conformer.

Pour l'ensemble des ingrédients médicinaux additifs contenus dans un produit mixte pris à la dose quotidienne recommandée, la somme des pourcentages des doses de référence quotidiennes minimales des ingrédients médicinaux individuels doit être égale ou supérieure à 80 %. Quant à elle, la somme des pourcentages des doses de référence quotidiennes maximales des ingrédients médicinaux individuels doit être égale ou inférieure à 120 % conformément au formulaire d'évaluation des produits additifs, de l'**Annexe 5B**.

8.7 Monographies et produits mixtes

Le demandeur peut faire référence aux monographies d'ingrédient unique du *Compendium des monographies* de la DPSN pour étayer l'innocuité et l'efficacité d'un ou plusieurs ingrédients médicinaux individuels contenus dans des produits mixtes. Toutes les autres exigences (p. ex. la justification de la combinaison) s'appliquent. Les produits mixtes qui ne sont pas inclus dans une monographie (p. ex., monographie d'une catégorie de produits) ne sont pas visés par la disposition concernant la décision dans les 60 jours du Règlement, car la justification de la combinaison et les rapports de synthèse devront être évalués.

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*.

9.0 EXIGENCES DE PRÉSENTATION

En vertu de la section 1.5 (g) du Règlement, la demande de licence de mise en marché doit contenir des renseignements qui étayent l'innocuité et l'efficacité du PSN lorsque celui-ci est utilisé dans les conditions recommandées.

En suivant le modèle qui se trouve à l'**Annexe 4**, présentez l'information requise sous forme de paragraphes ou en style télégraphique. Dans tous les cas, indiquez les références dans le corps du texte dans le format auteur-date (vous trouverez à l'**Annexe 2** d'autres renseignements sur le formatage des références).

Les éléments suivants doivent être présentés :

- un rapport de synthèse sur les preuves;
- un rapport de synthèse sur l'innocuité;
- une justification de la combinaison (le cas échéant);
- l'information sur les ingrédients non médicinaux (le cas échéant);
- des copies de références qui étayent l'innocuité et l'efficacité; et
- une liste des références présentées.

Les rapports de synthèse ont pour but d'aider le demandeur à fournir l'information concernant l'innocuité et l'efficacité dans un format qui facilitera le processus d'évaluation. La DPSN utilise en effet ces rapports au cours de l'évaluation des preuves présentées pour étayer l'innocuité et l'efficacité d'un PSN.

Elle encourage les demandeurs à consacrer le temps nécessaire à la préparation d'une documentation claire et concise. Des rapports inexacts ou incomplets retarderont le processus d'évaluation et peuvent entraîner un refus de la demande.

La DPSN veillera à ce que l'information contenue dans les rapports de synthèse soit protégée.

9.1 Rapport de synthèse sur les preuves

Le Rapport de synthèse sur les preuves comprend les trois sections suivantes :

9.1.1 Utilisation ou fins recommandées (c.-à-d. allégations)

Dans cette section, le demandeur devra indiquer :

- l'allégation de santé proposée telle qu'elle apparaît sur le formulaire de Demande de licence de mise en marché;
- 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)
- les références (présentées sous forme auteur-date) qui étayent l'allégation.

Par exemple :

Allégation 1 : « contribue à maintenir la santé du cartilage »

- allégation relative à la structure et à la fonction;
- références qui appuient l'allégation : Gunter et al. 2006; Ahmed et al. 2005; Merrill 2003.

Allégation 2 : « aide à soulager la douleur associée à l'arthrose »

- allégation thérapeutique
- références qui appuient l'allégation : Gunter et al. 2006; Smith et al., 1993.

9.1.2 Aperçu critique

Le demandeur doit organiser l'aperçu critique sur la base des allégations relatives au produit.

Dans cette section, il devra indiquer :

- une analyse critique et un résumé de l'ensemble des preuves (**chapitre 1.3**) tirées de toutes les sources appropriées (**chapitre 3**) associées à l'emploi du produit de santé naturel dans les conditions d'utilisation recommandées.
- des renseignements de nature pharmacocinétique et pharmacodynamique lorsqu'ils sont disponibles (préférentiellement des données prises sur l'humain; de source animale ou *in vitro* au besoin), pour étayer l'innocuité et la sécurité du produit; et
- les références textuelles (nom de famille de l'auteur et date de publication) pour les preuves soumises.

Choix des preuves pour la présentation

Parmi les résultats du dépouillement de la documentation (**chapitre 4**), sélectionnez, pour la présentation, les preuves dont le niveau de qualité est le plus élevé (**chapitre 3**) et qui étayent de façon **appropriée** l'innocuité et l'efficacité du produit de santé naturel lorsqu'il est pris selon les conditions d'utilisation recommandées sur le formulaire de Demande de licence de mise en marché. Par exemple :

- Si l'allégation est « favorise la santé du cœur », veillez à ce que les preuves étayent tout spécialement la capacité du produit à favoriser la santé du cœur.
- Si la posologie recommandée est 1 500 mg/jour, fournissez des preuves qui appuient expressément l'efficacité d'une dose de 1 500 mg/jour.
- Si l'ingrédient est un extrait, présentez suffisamment d'information pour permettre de comparer la dose quotidienne recommandée avec celle qui se trouve dans les références.
- Si la sous-population est formée d'enfants, veillez à ce que la preuve étaye adéquatement l'efficacité du produit chez les enfants.
- Si la forme posologique est « comprimé » et la voie d'administration « orale », ne présentez pas de preuve concernant des voies ou des formes différentes, comme « intraveineuse ».

- Si le produit de santé naturel doit être pris sur une longue période, ne fournissez pas de preuve qui appuie seulement l'utilisation à court terme.
- Si seul le court terme a fait l'objet de recherches, mentionnez, sur le formulaire de Demande de licence de mise en marché, la durée d'utilisation qui a été étudiée.

Résumé des preuves pour la présentation

Sous forme de paragraphe ou en style télégraphique, résumez les preuves pertinentes de façon critique en donnant une brève description des éléments suivants :

- le type de preuve;
- la méthode utilisée (le protocole expérimental);
- les participants ou sujets (nombre, critères d'inclusion et, si disponible, les critères d'exclusion);
- dose quotidienne et fréquence;
- caractéristiques du traitement (p. ex., forme posologique, formulation, méthodes de préparation, voie d'administration, etc.);
- durée du traitement;
- paramètres finaux ou mesures de l'efficacité;
- effets ou résultats (valeur ou absence de valeur statistique, tendances);
- conclusions tirées de l'ensemble des preuves; et
- références textuelles (en format auteur-date) pour toutes les preuves résumées.

Note : il n'est pas nécessaire de procéder à un examen plus poussé des méta-analyses et des examens systématiques.

9.1.3 Posologie et autres conditions d'utilisation

Dans cette section, inscrivez l'information qui appuie les conditions d'utilisation recommandées indiquées sur le formulaire de Demande de licence de mise en marché :

- la posologie [quantité, fréquence et mode d'emploi, y compris une référence au formulaire d'évaluation des produits additifs, le cas échéant (**chapitre 8.1**)]
- la forme posologique;
- la voie d'administration; et
- la durée d'utilisation (le cas échéant).

Présentez des références (en format auteur-date) qui étayent **chacune** des conditions d'utilisation recommandées; par exemple, prendre une capsule 3 fois par jour (dose quotidienne totale : 600 mg) (Carson 2006; Berthold et al., 2005) en mangeant (Agarwal et al., 2006). Utilisez le produit pendant au moins 6 semaines (Agarwal et al. 2006).

9.2 Rapport de synthèse sur l'innocuité

Lorsque la demande fait référence à une monographie du *Compendium des monographies* de la DPSN ou à une monographie de catégorie IV ou une norme d'étiquetage de la DPT, il n'est

pas nécessaire de présenter un rapport de synthèse sur l'innocuité. Veuillez vous assurer de renvoyer à la monographie sur le formulaire de Demande de licence de mise en marché.

Pour tous les autres types de Demande de licence de mise en marché, le rapport de synthèse sur l'innocuité devrait comporter les deux sections suivantes :

9.2.1 Information générale sur l'innocuité

Dans cette section, faites une synthèse de l'information pertinente sur l'innocuité du produit de santé naturel, en tenant compte des éléments suivants :

- les réactions indésirables connues associées à son utilisation (y compris les rapports portant sur ces réactions, s'il en existe);
- des analyses toxicologiques précliniques ou cliniques (**chapitre 3.4** et fournir seulement s'il y a lieu);
- des expériences passées de mise en marché (**chapitre 3.7**);
- les interactions (p. ex. avec d'autres produits médicinaux ou aliments, essais de laboratoire normalisés);
- les références textuelles (en format auteur-date) relatives aux éléments précédents.

9.2.2 Renseignements sur les risques et atténuation du risque

Dans cette section, vous indiquerez :

- les renseignements sur les risques, notamment, les précautions, les mises en garde et les contre-indications liées à l'utilisation du produit naturel en autogestion de la santé;
- les stratégies visant à réduire le ou les risques associés à l'utilisation du produit naturel en autogestion de la santé;
- les références textuelles (en format auteur-date) relatives aux éléments précédents.

Élaboration de stratégies d'atténuation du risque

Règle générale, les stratégies d'atténuation des risques devraient refléter la nature du risque associé à l'utilisation du produit naturel en autogestion de la santé (**chapitre 1.2**). Le demandeur peut également inscrire les renseignements concernant les risques sur les étiquettes du produit.

Lorsque vous évalueriez la nature des risques, tenez compte des facteurs suivants :

- la gravité des effets indésirables;
- la probabilité ou la fréquence d'apparition des effets indésirables;
- la gravité de la maladie ou du problème de santé pour lequel le produit est recommandé;
- les sous-populations potentiellement sensibles.

Facteurs d'innocuité

Les questions suivantes pour vous aideront à déterminer la nature et le niveau des risques. Lorsque vous répondez par « oui », déterminez la nature du risque et suggérez des stratégies pour le réduire.

- Des instructions particulières et/ou la supervision directe d'un praticien, un traitement auxiliaire avec calendrier de médication ou des examens de laboratoire systématiques sont-ils nécessaires pour assurer l'innocuité ou l'efficacité de l'ingrédient médicinal ou du produit?
- L'ingrédient médicinal ou le produit est-il utilisé pour traiter une maladie qui ne peut être auto diagnostiquée, p. ex. une maladie grave que le grand public a souvent du mal à identifier?
- L'utilisation du produit ou de l'ingrédient médicinal peut-elle masquer d'autres malaises ou leur manifestation?
- L'ingrédient médicinal ou le produit a-t-il des effets secondaires indésirables connus aux niveaux de dosage thérapeutique normaux?
- 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 allaitant est-elle étroite?
- 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?
- 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?
- 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?
- L'ingrédient médicinal ou le produit a-t-il des interactions indésirables connues avec d'autres produits de santé naturels, médicaments ou aliments?
- L'ingrédient médicinal ou le produit est-il reconnu pour influencer des tests de laboratoire ou d'autres tests de diagnostic standard?
- 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?
- L'ingrédient médicinal ou le produit présente-t-il un niveau de risque élevé par rapport à ses avantages prévus?

Renseignements sur les risques en cas de grossesse et d'allaitement

Lorsque les preuves fondées sur la documentation scientifique disponible et acceptable permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité d'un produit sur la femme qui est enceinte ou qui allaite sont insuffisantes, le demandeur doit inscrire « Ne pas utiliser en cas de grossesse ou d'allaitement » sur le formulaire de Demande de licence de mise en marché et sur l'étiquette du produit de santé naturel.

9.3 Justification des combinaisons

Lorsqu'il s'agit d'un produit mixte, le demandeur doit expliquer les raisons pour lesquelles la combinaison des ingrédients médicinaux dans leurs quantités respectives est susceptible d'être sécuritaire et efficace dans les conditions recommandées d'utilisation (**chapitre 8.1**).

9.4 Information sur les ingrédients non médicinaux

La DPSN pourrait exiger l'information suivante pour évaluer l'innocuité d'un ingrédient non médicinal qui ne se trouve pas sur sa Liste des ingrédients non médicinaux acceptables (**chapitre 6**) :

- le nom propre, le nom usuel, la source, l'usage et la quantité;
- une 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 à des sources crédibles, comme la *United States Pharmacopeia*, qui peuvent être citées pour justifier l'utilisation de l'ingrédient non médicinal hors des limites indiquées;
- la justification de son utilisation dans le cadre de la définition d'ingrédient non médicinal de la DPSN (**chapitre 6**); et
- les références à l'information toxicologique.

9.5 Références

Dans cette section, vous indiquerez :

- une liste contenant toutes les références soumises en texte intégral avec la demande; et
- une copie (en texte intégral) des références qui étayent de façon pertinente l'innocuité et l'efficacité du produit de santé naturel pris dans les conditions d'utilisation recommandées.

Nous suggérons au demandeur de citer directement dans les rapports de synthèse chaque article en texte intégral qui accompagne avec la demande. Cette mesure permettra d'en accélérer l'examen. Ne présentez pas d'articles qui n'étayent pas de façon appropriée l'innocuité et l'efficacité du produit de santé naturel pris dans les conditions d'utilisation recommandées.

Vous trouverez de plus amples renseignements sur le formatage des références à l'**Annexe 2**.

GLOSSAIRE

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

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

Allégation relative à la santé. Énonciation des bienfaits attendus si le consommateur utilise un produit de santé naturel.

Allégation relative à la réduction du risque. Met en évidence la relation entre l'utilisation d'un produit et la réduction du risque de développer une maladie chronique ou un état physiologique anormal, en agissant de façon significative sur un facteur de risque majeur (ou plusieurs) reconnu pour être la cause de la maladie.

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 le soutien apporté par le produit à une fonction anatomique, physiologique ou mentale. Cette catégorie inclut des allégations relatives au maintien ou 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 trouble, d'un état physique anormal ou de ses symptômes chez l'être humain.

Animal. Être vivant appartenant au règne animal et constitué d'eucaryotes multicellulaires complexes dont les cellules possèdent une membrane, mais pas de paroi. La plupart des animaux possèdent du tissu nerveux et musculaire. C'est un hétérotrophe qui ingère généralement 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. Certains animaux ont aussi une reproduction asexuée.

Antagonisme. Interférence d'un ingrédient dans l'action physiologique d'un autre, avec pour résultat un effet inférieur à l'effet prévu.

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 professionnel de la santé.

Conditions d'utilisation. (voir à Conditions d'utilisation recommandées).

Conditions d'utilisation recommandées. Comme on peut le lire à la section 1(1) du Règlement sur les produits de santé naturels, les conditions d'utilisation recommandées d'un produit de santé naturel sont :

- son usage ou ses fins recommandés;
- sa forme posologique;
- sa voie d'administration recommandée;
- sa posologie recommandée;
- sa durée d'utilisation recommandée, s'il y a lieu; et
- les mentions de risque qui y sont associées, notamment, toutes les 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 au Canada ou à l'étranger. Les demandeurs qui se trouvent à l'extérieur du pays doivent avoir un représentant au Canada.

DIN (identification numérique de drogue). 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 justesse ou de la réussite d'un diagnostic ou d'une technique thérapeutique, lorsqu'effectué dans un environnement clinique classique. Critère qui indique dans quelle mesure un traitement atteint son objectif.

Efficacité (2). Critère qui indique dans quelle mesure une intervention, une procédure, un schéma de traitement ou un service précis donne des résultats positifs dans des conditions idéales.

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

Étiquette. Sont assimilés aux étiquettes les inscriptions, mots ou marques accompagnant les aliments, drogues, cosmétiques, dispositifs et 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 non humaine à l'aide de solvants en vue d'en retirer les constituants.

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

Formulation. Opération qui consiste à préparer les composants et à combiner les matières premières afin de produire la forme posologique.

Innocuité. La capacité d'un produit de santé naturel à produire un résultat bénéfique pour la santé humaine, plus significatif que les risques liés à son utilisation dans les conditions recommandées.

Ingrédient. Substance simple entrant dans la composition d'une combinaison ou d'un mélange. Par exemple, la vitamine C est un ingrédient classique des complexes vitaminés. (voir aussi « produit »).

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 obtenue à partir d'une plante ou matière végétale, d'une algue, d'une bactérie, d'un champignon ou de tissus animaux non humains.

Médecine 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, 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 médecine traditionnelle doit exister depuis longtemps (au moins 50 années consécutives).

Médicament homéopathique. Pour être considéré comme un médicament homéopathique, un produit doit répondre à deux critères. Il doit :

- 1) être fabriqué seulement à partir des substances mentionnées dans l'une des monographies de produits homéopathiques de l'une des pharmacopées énumérées ci-dessous, qui sont régulièrement mises à jour, ou contenir ces substances comme ingrédient médicinal :
 - la *Homeopathic Pharmacopoeia of the United States* (HPUS)
 - la *Homöopathische Arzneibuch* (HAB) ou pharmacopée homéopathique allemande
 - la Pharmacopée française (PhF)
 - la Pharmacopée européenne (Ph.Eur.)
 - l'*Encyclopedia of Homeopathic Pharmacopoeia* (EHP)
- être préparés selon les méthodes décrites dans une des pharmacopées homéopathiques ci-dessus, lesquelles sont révisées de temps à autre.

Minéral. Substance inorganique naturelle qui possède une composition chimique et des propriétés physiques prévisibles.

Nom propre. Pour un ingrédient contenu dans un PSN :

- s'il s'agit d'une vitamine, le nom donné à cette vitamine à l'article 3 de l'annexe 1;
- s'il s'agit d'une plante ou d'une matière végétale, d'une algue, d'une bactérie, d'un champignon, d'un tissu animal non humain ou d'un probiotique, la nomenclature latine du genre et, le cas échéant, de l'épithète spécifique; et
- 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 dans les références techniques ou scientifiques.

Normes de preuve. Critères clairement définis utilisés par les autorités de réglementation pour évaluer la sécurité, la qualité et l'efficacité d'une déclaration relative à un produit de santé naturel ou un aliment. Les critères définissent la quantité et le type de données requises pour établir la sécurité d'un produit et de toutes les déclarations relatives à la santé qui y sont associées. Bien que les normes de preuve diffèrent 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 ont une action biologique, ils sont donc soumis aux mêmes exigences en matière de données qu'un ingrédient médicinal.

Probiotique. Monoculture ou culture mixte de micro-organismes vivants qui sont bénéfiques au microbiote interne à l'organisme humain.

Produit de santé naturel (PSN). Substance mentionnée à l'annexe 1 du Règlement ou combinaison de substances dont tous les ingrédients médicinaux sont des substances mentionnées à cette annexe; médicament homéopathe 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;
- à la restauration ou à la correction des fonctions organiques chez l'être humain; ou
- à la modification des fonctions organiques chez l'être humain de manière à maintenir ou à 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 médicament homéopathe ou médecine traditionnelle qui est une substance mentionnée à l'annexe 2 ou qui contient l'une de ces substances. De plus, une substance ou une combinaison de substances ou un remède traditionnel n'est pas considéré comme étant un PSN si, en vertu du *Règlement sur les aliments et drogues*, il nécessite une ordonnance lorsqu'il est vendu dans des conditions différentes de celles qui sont énoncées à la section C.01.043 de ce Règlement. Veuillez cependant prendre note que les médicaments homéopathiques peuvent être fabriqués à partir des substances énumérées à l'Annexe D et de l'Annexe F, ou de *tabacum* et de *nicotinum*, parce qu'elles sont assujetties à la Loi sur les aliments et drogues et ne tombent donc pas sous le couvert de la *Loi sur le tabac*.

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

Qualification. Action de rendre une personne compétente ou qualifiée pour occuper une charge, un poste ou une fonction par l'acquisition des aptitudes, connaissances, qualités, diplômes, réalisations ou qualités nécessaires ou appropriées.

Quantité. La quantité d'ingrédients médicinaux par unité posologique.

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

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

Synergie. Interaction de deux constituants ou plus, dont l'effet combiné est supérieur à la somme de leurs effets isolés.

Vitamine. Substance organique dont l'organisme a besoin en petite quantité pour maintenir un état de santé normal.

ANNEXE 1: EXEMPLES DE RÉFÉRENCES UTILES

Les ressources suivantes peuvent s'avérer utiles dans la recherche documentaire que vous effectuerez sur les preuves relatives à l'innocuité et à l'efficacité.

Références relatives à une utilisation traditionnelle

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

Bensky D, Gamble A (1993). *Chinese Herbal Medicine: Materia Medica 2nd Ed*. Seattle (WA): Eastland Press.

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

Marles RJ, Clavelle C, Monteleone L, Tays N, Burns D (2000). *Aboriginal plant use in Canada's northwest boreal forest*. Vancouver (C.-B.): UBC Press.

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

Williamson EM (2002). *Major Herbs of Ayurveda*. London (R.-U.): Churchill Livingstone.

Pharmacopées et dispensaires

The Ayurvedic Pharmacopoeia of India, Volume II, Part I. (1999). New Delhi: The Controller of Publications.

The Ayurvedic Pharmacopoeia of India, Volume I, Part I. Reprint (2001). New Delhi: The Controller of Publications.

The Ayurvedic Pharmacopoeia of India, Volume III, Part I (2001). New Delhi: The Controller of Publications.

The Ayurvedic Pharmacopoeia of India, Volume IV, Part I (2004). New Delhi: The Controller of Publications

Bradley, P.R, editor. *British Herbal Compendium Vol. 1* (1992).. Bournemouth (R.-U.): British Herbal Medicine Association.

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

Felter HW, Lloyd JU (1983). *King's American Dispensatory* (volumes 1 et 2). Sandy, OR: Eclectic Medical Publications.

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

The Japanese Pharmacopoeia, 14^e édition, Version anglaise (2001). Tokyo: Society of Japanese Pharmacopoeia.

Pharmacopoeia of the People's Republic of China, édition anglaise (2000). Beijing: The State Pharmacopoeia Commission of P.R. China.

United States Pharmacopoeia and National Formulary (USP 29 - NF 24) (2006). Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention.

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

Willoughby MJ, Mills SY, compileurs. *The British Herbal Pharmacopoeia* (1996). Exeter, Royaume-Uni : une publication de la *British Herbal Medicine Association*.

Monographies

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

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

Blumenthal M and Riggins CW (1997). *Popular Herbs in the U.S. Market: Therapeutic Monographs*. Austin (TX): American Botanical Council.

Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs (1999). Exeter (R.-U.) : une publication de la *European Scientific Cooperative on Phytotherapy*.

WHO Monographs on Selected Medicinal Plants (volumes 1 et 2) (1999). Genève (Suisse) : Organisation mondiale de la santé.

Compendium of Monographs (2006). Ottawa (ON): Direction des produits de santé naturels, Santé Canada. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/monograph/index_f.html

Textes de référence

Barnes J, Anderson LA, Phillison JD (2002). *Herbal Medicines* (2^e édition). Londres (R.-U.): Pharmaceutical Press.

Bisset NG, éditeur (1989). *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Ann Arbor (MI): CRC Press.

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

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

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

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

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

McGuffin M *et al*, éditeurs (1997). *Botanical Safety Handbook*. Boca Raton (FL): CRC Press.

McGuffin M, Kartesz JF, Leung A Y, Tucker AO, éditeurs (2000). *Herbs of Commerce* (2^e édition). US: American Herbal Products Association.

Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines (1993). Organisation mondiale de la santé - Bureau régional du Pacifique ouest. Disponible à l'adresse : http://www.wpro.who.int/publications/pub_9290611103.htm

Revue publiant 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 (formerly *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, London NW4 2JQ, Royaume-Uni.

Planta Medica. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Allemagne.

ANNEXE 2 : RÉFÉRENCES SUR LE FORMATAGE

Le système de Harvard est un exemple de format de référencement auteur-date qui est souvent utilisé dans les travaux scientifiques.

Références textuelles

Les références textuelles à un ouvrage différent sont immédiatement suivies du nom de l'auteur et de l'année de publication entre parenthèses sans ponctuation entre les deux éléments. Par exemple :

Une étude précédente (Smith 2006) a rapporté des tendances dose-réaction similaires.

Lorsque le nom de l'auteur apparaît dans la phrase, on indique seulement l'année entre parenthèses. Par exemple :

- Smith (2006) a déjà rapporté des tendances dose-réaction similaires.

Lorsque les travaux ont été réalisés par deux auteurs, on inscrit les deux noms devant la date. Par exemple :

Certains des mécanismes d'action suggérés ont été étudiés *in vitro* (Costa-Meyers et Meyers 2004).

Lorsqu'il s'agit de trois auteurs ou plus, on inscrit le nom du premier auteur suivi de « et al. » devant la date. Par exemple :

- Dans une analyse récente, Bennett et al. (2005) ont noté que...
- Le groupe expérimental a présenté une amélioration clinique significative (Newall et al. 2005).

Si l'on fait référence à plus d'un travail dans une même déclaration, il faut séparer les références par des points-virgules. Par exemple :

- Parmi les autres facteurs de risque pour cette affection, on retrouve les antécédents familiaux et le vieillissement (James 2006; Lee et al. 1999).

Lorsque l'on cite deux travaux ou plus d'un même auteur, qui ont été publiés la même année, on les distingue en ajoutant à la date une lettre en bas de casse. Par exemple :

- Des études cliniques réalisées par Bowen et de Vries (2005a, 2005b) ont démontré...
- Bowen et de Vries (2005a) ont démontré...; ce qui a plus tard été confirmé par une étude similaire (2005b).

Liste des références

La liste de références devrait contenir les renseignements détaillés concernant celles qui sont mentionnées dans les rapports de synthèse (comme dans les références textuelles) et/ou soumises en texte intégral avec les demandes.

Il est nécessaire de joindre à la demande une copie en texte intégral de tous les travaux cités (références textuelles) dans les rapports de synthèse. Cependant, si cela est nécessaire et pertinent pour étayer l'innocuité et la sécurité du produit de santé naturel lorsqu'il est pris dans les conditions d'utilisation recommandées, le demandeur peut également présenter des copies en texte intégral d'autres articles auxquels il n'est pas directement fait référence dans les rapports de synthèse. Dans la liste de références, n'inscrivez aucun travail qui ne soit pas directement cité dans les rapports de synthèse et/ou joint en texte intégral à la demande.

Formatage de la liste de référence

La liste de référence sera organisée par ordre alphabétique du premier nom de famille de l'auteur. L'année de publication suivra immédiatement les noms des auteurs. Si aucun auteur n'est mentionné, inscrivez uniquement le titre de l'ouvrage.

Voici des exemples de formatage de références concernant certains types de publications.

Articles de périodiques (revues) :

[Nom de famille, initiale(s) (Date)]. [Titre de l'article]. [Titre du périodique, volume (numéro, le cas échéant) : pp. ____].

Exemples :

Auteur unique :

Habtemariam S (2002). *Hamamelitannin from Hamamelis virginiana inhibits the tumour necrosis factor-alpha (TNF)-induced endothelial cell death in vitro*. *Toxicol* 40:83-88.

Jusqu'à six auteurs :

Dauer A, Metzner P, Shimmer O (1998). *Proanthocyanidins from the bark of Hamamelis virginiana exhibit antimutagenic properties against nitroaromatic compounds*. *Planta Med* 64(4):324-327.

Plus de six auteurs : les six premiers auteurs, suivis de « et al. » :

Hughes-Formella BJ, Bohnsack K, Rippke F, Benner G, Rudolph M, Taush I et al. (1998). *Anti-inflammatory effect of Hamamelis lotion in a UVB erythema test*. *Dermatology* 96(3):316-322.

Livres :

[Nom de famille, initiale(s) (Date)]. [Titre du livre, maison d'édition (si ce n'est pas la première)]. [Lieu de publication : éditeur, pp. ____] #].

Exemples :

Auteur unique :

Chevallier A. (1996). *The Encyclopaedia of Medicinal Plants*. New York: Dorling Kindersley, pp. 9-11.

Jusqu'à six auteurs : (comme dans le cas des périodiques, énumérez tous les auteurs).

Plus de six auteurs : (comme pour les périodiques, énumérez les six premiers auteurs et ajoutez la mention « et al. »).

Livres édités :

Blumenthal M, Goldberg A, Brinkmann J, editors (2000). *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*. Boston (MA): Integrative Medicine Communications, pp. 17-22.

Sans mention d'auteur :

Style manual for authors, editors and printers (1988). Canberra: Australian Government Publishing Service, pp. 56-60.

Sources électroniques :

Les informations requises pour les sources électroniques (CD-ROM, disquettes, sites Web, etc.) sont similaires à celles requises pour les sources imprimées, à cette exception près 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 Web; et
- la date de consultation de la source.

Exemple :

RTECS (*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances*) (2001). Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail [Internet]. [Hamilton, cité le 6 novembre 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>

ANNEXE 3 : LISTE DE RÉFÉRENCES POUR LES INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX

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

Kibbe AH. *Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd edition)* (2000). Washington DC (US): American Pharmaceutical Association.

Pharmacopée européenne. Publié sous la direction du *European Directorate for the Quality of Medicines*, du *European Pharmacopoeia Commission Council of Europe* (entente partielle) conformément à la *Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia* (Convention sur l'élaboration de la pharmacopée européenne).

Ministère des Travaux publics et Services gouvernementaux (2001). *Règlements canadiens sur les aliments et drogues*. Ottawa (Canada) : gouvernement du Canada. http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/legislation/acts-lois/index_f.html

Ministère des Travaux publics et Services gouvernementaux (2003). *Règlement sur les produits de santé naturels de la loi canadienne sur les aliments et drogues*. Ottawa (Canada) : gouvernement du Canada. Disponible à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/legislation/acts-lois/index_f.html

Pharmacopée française. 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. Publié sous la direction du *General Council of Medical Education and Registration* du Royaume-Uni, conformément aux lois XXI et XXII Victoria, cap. XC, 1858 and XXV and XXVI Victoria, cap. XCI, 1862.

The International British Pharmacopoeia. Marketing et diffusion : Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse) : Organisation mondiale de la Santé.

Congrès de la *United States Pharmacopeia*. *United States Pharmacopeia* (2001). Le National Formulary. Rockville (MD) : Congrès de la *United States Pharmacopoeial Convention*.

ANNEXE 4 : MODÈLE D'EXIGENCES DE PRÉSENTATION EN MATIÈRE D'INNOCUITÉ ET D'EFFICACITÉ

1. Rapport de synthèse sur les preuves

1.1 Utilisation ou fins recommandées (allégation relative à la santé)

1.2 Aperçu critique

1.3 Posologie et autres conditions d'utilisation

2. Rapport de synthèse sur l'innocuité

2.1 Information générale sur l'innocuité

2.2 Renseignements sur les risques et atténuation du risque

3. Justification de la combinaison (s'il y a lieu)

4. Information sur les ingrédients non médicinaux (s'il y a lieu)

5. Références

ANNEXE 5A : MODÈLE DE 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	Dose quotidienne minimale de référence (mg/jour)	Dose quotidienne maximale de référence (mg/jour)	Poids par unité posologique (mg)	Dose quotidienne recommandée (mg/jour)	Dose quotidienne minimale de référence (%)	Dose quotidienne maximale de référence (%)
Somme des pourcentages :						

Remarque : des références sont requises pour appuyer les conditions d'utilisation de chaque ingrédient médicinal et les conditions d'utilisation des produits mixtes lorsqu'elles sont disponibles.

Les calculs s'effectuent comme suit :

% Dose quotidienne minimale de référence =
 $100 \% \times [(Dose\ quotidienne\ recommandée) / (Dose\ quotidienne\ minimale\ de\ référence)]$

% Dose quotidienne maximale de référence (%) =
 $100 \% \times [(Dose\ quotidienne\ recommandée) / (Dose\ quotidienne\ maximale\ de\ référence)]$

ANNEXE 5B : EXEMPLE DE FORMULAIRE D'ÉVALUATION DES PRODUITS ADDITIFS

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	Dose quotidienne minimale de référence (mg/jour)	Dose quotidienne maximale de référence (mg/jour)	Poids par unité posologique (mg)	Dose quotidienne recommandée (mg/jour)	Dose quotidienne minimale de référence (%)	Dose quotidienne maximale de référence (%)
<i>Passiflora incarnata</i> fleurs séchées 250-1 000 mg 3x/jour ^{3,4}	750	3000	300	2 x 300 = 600	600/750 = 80 %	600/3 000 = 20 %
<i>Humulus lupulus</i> Strobiles séchés 500-1 000 mg/jour ^{5,6}	500	1000	150	2 x 150 = 300	300/500 = 60 %	300/1 000 = 30 %
<i>Matricaria recutita</i> fleurs séchées 2 000-8 000 mg 3x/jour ^{7,8}						
Somme des pourcentages :					157 %	54 %

¹⁻⁸ Conditions d'utilisation pour les doses simples, quotidiennes, etc. tirées de la documentation.

À la dose recommandée :

- le pourcentage de dose quotidienne minimale de référence s'élève à 157 %, ce qui est supérieur à 80 % et appuie donc l'efficacité
- le pourcentage de dose quotidienne maximale de référence s'élève à 54 %, ce qui est supérieur à 120 % et appuie donc l'innocuité.

L'innocuité et l'efficacité de la combinaison se trouvent à l'intérieur de la plage acceptable, soit entre 80 % et 120 %.

ANNEXE 6 : LISTE DE VÉRIFICATION DU VOLET D'ÉVALUATION OFFICINAL TRADITIONNEL

Présentations d'un produit de médecine chinoise traditionnelle (MTC) avec citation de la *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (PPRC) ou *State Drug Standard* (SDS)

Information	Identique à la PRC ou au MTC Commentaires (oui ou non)*
Tous les ingrédients médicinaux	
Quantité d'ingrédients médicinaux par équivalent de matière brute sèche, le cas échéant	
Posologie recommandée	
Voie d'administration recommandée	
Durée d'utilisation recommandée (le cas échéant)	
Forme posologique	
Directions d'utilisation	
Mention des risques	
(avertissements, mises en garde, contre-indications, réactions adverses connues)	
Méthodes de préparation (traditionnelle)	
Copie des pages pertinentes provenant de la PRC ou du MTC (en anglais ou en français) fourni.	
Copie de la documentation sur les renseignements relatifs aux risques scientifiques actuels fournie.	
Aucune allégation de type A.	
Aucune substance de type 2.	

* Nous évaluerons dans le volet officinal seulement les produits qui ont obtenu un « oui » à toutes les questions.