

Version du 31.07.2019 (deuxième version actualisée)

## La commercialisation de préparations à base de *Monascus purpureus* (levure de riz rouge) est illicite en Suisse

Des préparations à base de *Monascus purpureus* (levure de riz rouge) sont disponibles sur le marché suisse et font débat, car on ne sait pas avec certitude quelle législation leur appliquer pour procéder à leur appréciation. N'étant pas autorisées comme médicaments, elles sont souvent proposées dans différents dosages comme compléments alimentaires et s'accompagnent parfois d'allégations thérapeutiques. Alors que certaines personnes soulignent la teneur en monacoline K de la levure de riz rouge, qui présente un effet pharmacologique typique des statines, et demandent une classification en tant que médicament, d'autres se réfèrent à l'allégation de santé relative à la levure de riz rouge qui a été approuvée par la Commission européenne<sup>1</sup>, à l'évaluation de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA)<sup>2</sup> et à un arrêt rendu par la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE<sup>3</sup>), et en déduisent que ces préparations sont commercialisables en tant que denrées alimentaires.

L'article suivant expose les raisons pour lesquelles les préparations à base de levure de riz rouge ne peuvent à ce jour être commercialisées en Suisse ni comme médicaments ni comme denrées alimentaires, et ne peuvent donc pas être mises sur le marché.

### Contexte

#### Qu'est-ce que la levure de riz rouge (*Monascus purpureus*) et quels sont ses composants?

La levure de riz rouge est un produit de la fermentation du riz commun avec certaines souches de moisissure du genre *Monascus*. Outre des pigments rouges, la fermentation entraîne la formation de différents composants potentiellement actifs tels que les monacolines, les monankarines, les ankalactones et la citrinine. La monacoline K, un composant aux effets significatifs, est identique à la lovastatine, une statine puissante utilisée comme médicament. Les statines sont des principes actifs dotés d'une action pharmacologique, qui inhibent la biosynthèse du cholestérol au niveau de l'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase. La formation de la mycotoxine citrinine dépend des souches de *Monascus* utilisées. La citrinine est considérée comme néphrotoxique<sup>4</sup>.

Aucun médicament contenant le principe actif lovastatine n'est autorisé en Suisse.

Toutefois, plusieurs médicaments contenant de la lovastatine sont autorisés dans certains

<sup>1</sup> Règlement (UE) n° 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles (Journal officiel L 136 du 25.05.2012)

<sup>2</sup> Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 ; EFSA Journal 2011;9(7):2304

<sup>3</sup> Arrêt de la CJUE n° C 140/07 (en ligne) :

<http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=76342&pageIndex=0&doclang=FR&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=1925332>

<sup>4</sup> SKLM, DFG Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln. Toxikologische Bewertung von Rotschimmelreis: Aktualisierung, Deutsche Forschungsgemeinschaft DGF, 2012

pays voisins comme l'Allemagne. La posologie initiale usuelle est de 20 mg de lovastatine par jour (dose journalière minimale : 10 mg).

Le nombre d'indications suggérant des effets secondaires de compléments alimentaires à base de *Monascus purpureus* a récemment augmenté. On peut partir de l'hypothèse que des myopathies toxiques telles que celles qui sont connues et typiquement observées avec les statines peuvent également survenir lors de l'utilisation de monacoline K à une posologie pharmacologiquement active.

### Allégation de santé autorisée par la Commission européenne pour *Monascus purpureus* (levure de riz rouge)

Au sein de l'UE, la Commission a publié une liste européenne des allégations de santé autorisées en vertu de l'article 13, paragraphe 3 du règlement (UE) n° 1924/2006<sup>5</sup>.

L'autorisation de ces allégations repose sur les évaluations de l'EFSA. La liste comprend pour *Monascus purpureus* (levure de riz rouge) l'allégation de santé suivante :

Nutriment, substance, denrée alimentaire ou catégorie de denrées alimentaires	Allégation	Conditions d'utilisation de l'allégation
<i>Monascus purpureus</i> (levure de riz rouge)	La monacoline K de la levure de riz rouge contribue au maintien d'une cholestérolémie normale.	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui garantit une consommation journalière de 10 mg de monacoline K de levure de riz rouge. Pour que l'allégation soit admise, il faut que le consommateur soit informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 10 mg de monacoline K provenant de préparations de levure de riz rouge.

Toutefois, l'évaluation de l'EFSA ne constitue ni une classification ni une autorisation de *Monascus purpureus* (levure de riz rouge) en tant que denrée alimentaire, puisqu'une évaluation de la sécurité n'est généralement pas réalisée en même temps que l'appréciation des allégations de santé. On ne peut donc pas déduire d'un avis positif de l'EFSA concernant les allégations de santé que les substances sont sûres et que des produits contenant ces substances peuvent être commercialisés en tant que denrées alimentaires dans tous les États membres. Le considérant 17 du règlement (UE) n° 432/2012 laisse par ailleurs toujours à chaque État membre la possibilité de procéder à une classification individuelle des produits comme denrées alimentaires ou médicaments, puisque le droit des substances n'a pas été harmonisé à ce jour. L'évaluation de la sécurité des monacolines dans la levure de riz rouge n'a été réalisée que récemment par l'EFSA (2018<sup>6</sup>).

### Arrêt C-140/07 de la CJUE

La CJUE a dû statuer sur la question de savoir si une préparation qui avait été mise sur le marché en tant que complément alimentaire pouvait constituer un médicament susceptible d'être distribué sans autorisation. L'étiquette du produit comportait les mentions suivantes : « *Red Rice, 330 mg, [...] complément alimentaire contenant du riz fermenté, une gélule correspondant à 1,33 mg de monacolin K* ». Le conseil d'utilisation était le suivant : « *comme*

<sup>5</sup> Règlement (UE) n° 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantile (Journal officiel L 136 du 25.05.2012)

<sup>6</sup> Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice, EFSA Journal 2018;16(8):5368

*complément alimentaire, 1 gélule, 1 à 3 fois par jour* ». Élément décisif dans cette affaire, cette recommandation n'aboutissait qu'à une dose journalière de monacoline K de 1,33 mg à 4 mg, alors que la dose journalière recommandée pour les médicaments à base de lovastatine autorisés et soumis à ordonnance était comprise entre 10 mg et 80 mg.

La CJUE a estimé qu'un produit contenant une substance ayant un effet physiologique ne saurait être systématiquement qualifié de médicament par fonction, sans que les autorités compétentes ne procèdent avec la diligence requise à son appréciation au cas par cas. Un produit ne peut pas être considéré comme un médicament par fonction lorsque, compte tenu de sa composition et de son dosage et dans des conditions d'utilisation conformes à l'usage prévu, il n'est pas apte à restaurer, à corriger ou à modifier de manière significative des fonctions physiologiques humaines. Dans le cas présent, le dosage était trop faible pour que la préparation puisse être considérée comme un médicament par fonction.

Conclusion : de nombreuses préparations à base de levure du riz rouge importées de l'étranger comme compléments alimentaires en vue de leur mise sur le marché suisse contiennent nettement moins de 10 mg de monacoline K et ne peuvent donc faire l'objet d'aucune publicité avec l'allégation de santé précitée, même à l'étranger.

### Évaluation par l'EFSA de la sécurité des monacolines dans la levure de riz rouge<sup>7</sup>

Sur mandat de la Commission européenne, l'EFSA a récemment évalué la sécurité de l'utilisation des monacolines dans les compléments alimentaires. Cette évaluation n'a pas permis de fixer de dose journalière sûre pour la monacoline K dans les compléments alimentaires. L'EFSA est arrivée à la conclusion que l'ingestion de monacolines de levure de riz rouge sous forme de complément alimentaire peut conduire à une consommation estimée de monacoline K proche de la dose thérapeutique de lovastatine. Sur la base des informations disponibles sur la levure de riz rouge et ses effets indésirables chez l'homme sur le système musculo-squelettique (la rhabdomyolyse inclus) et sur le foie, l'EFSA estime que l'ingestion de 10 mg/jour de monacolines de levure de riz rouge sous forme de complément alimentaire est source de préoccupations importantes en termes de sécurité. Le panel a pris en compte le fait que, dans des cas isolés, des effets indésirables graves ont été rapportés déjà avec des doses de 3 mg/jour de monacolines de levure de riz rouge.

### Une mise sur le marché en tant que denrée alimentaire est-elle possible en Suisse ?

La mise sur le marché en tant que denrées alimentaires de préparations à base de levure de riz rouge n'est pas possible en Suisse pour les raisons suivantes :

- Les préparations contenant une dose efficace de monacoline K présentent des effets par un mécanisme d'action pharmacologique (identique à celui des statines) et ne sont pas soumises, selon les critères de délimitation définis par le Tribunal fédéral, à la législation sur les denrées alimentaires.
- Les aliments ne doivent pas mettre en danger la santé du consommateur lors de leur emploi usuel. Or, de sérieux doutes existent concernant la sécurité de ces produits. Les monacolines sont des substances médicamenteuses puissantes destinées à réduire le taux de cholestérol, qui ne peuvent être remises que sous contrôle médical. Les produits contenant de la monacoline K doivent être considérés comme des denrées alimentaires qui ne sont pas sûres et ce, pour plusieurs raisons : leurs teneurs en monacoline ne sont généralement pas standardisées, la monacoline présente un risque d'effets indésirables, ils sont consommés en dehors de tout contrôle médical et ils contiennent d'autres composants susceptibles de

<sup>7</sup> Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice, EFSA Journal 2018;16(8):5368

présenter un risque toxicologique. Il est également renvoyé dans ce contexte à l'évaluation de la sécurité par l'EFSA, aux commentaires de la commission allemande Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln (SKLM) de la Deutsche Forschungsgemeinschaft<sup>8</sup> et à l'avis *Einstufung von Rotschimmelreisprodukten (02/2016)* rendu par la commission d'experts du BVL et du BfArM en Allemagne<sup>9</sup>. Les questions relatives à la sécurité portent en particulier sur la toxicité musculaire de la monacoline K et sur la néphrotoxicité de la citrinine. On ne dispose d'aucune spécification permettant de garantir la pureté et l'identité des préparations, ni d'indications sur l'absence de composants toxiques.

- *Monascus purpureus* a donc été inscrit en Suisse dans la liste des substances ne devant pas être ajoutées aux denrées alimentaires lors de la révision complète du droit alimentaire, dont les nouvelles dispositions sont entrées en vigueur le 1<sup>er</sup> mai 2017 (annexe 4 de l'ordonnance du DFI sur l'adjonction de vitamines, de sels minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires [OASM ; RS 817.022.32]), et n'est pas commercialisable comme denrée alimentaire.
- Ainsi, les compléments alimentaires à base de *Monascus purpureus* ne peuvent pas être mis sur le marché en Suisse étant donné que, conformément à l'art. 2, al. 4, de l'ordonnance du DFI sur les compléments alimentaires (OCAI ; RS 817.022.14), l'annexe 4 OASM s'applique également à ce type de produits.

### Une mise sur le marché comme médicament à formule est-elle possible ?

Il a récemment été constaté que certaines personnes avaient manifestement tenté de contourner l'interdiction de commercialisation comme denrée alimentaire ou l'obligation d'autorisation applicable aux médicaments en vendant ou en prescrivant ces produits p. ex. comme des préparations fabriquées selon une formule magistrale ou une formule propre. Selon la législation suisse sur les produits thérapeutiques, cette pratique n'est pas admise et ce, pour la raison suivante : l'art 37 de l'ordonnance sur les médicaments (OMéd ; RS 812.212.21) énonce les principes actifs qui peuvent être utilisés dans des médicaments à formule. La levure de riz rouge, qui contient diverses monacolines pharmacologiquement actives, ne figure dans aucun médicament autorisé et ne répond donc pas aux conditions de cette ordonnance. Par conséquent, elle ne peut pas être utilisée comme principe actif pour la fabrication de médicaments à formule.

## **Conclusion**

À ce jour, *Monascus purpureus* (levure de riz rouge) n'est autorisé en Suisse ni en tant que médicament, ni en tant que denrée alimentaire, et n'est donc pas commercialisable.

---

<sup>8</sup> DFG Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln (SKLM). (2012) Toxikologische Bewertung von Rotschimmelreis: Aktualisierung, Endfassung vom 18.12.2012

<sup>9</sup> Avis de la Gemeinsame Expertenkommission BVL/BfArM «Einstufung von Rotschimmelreisprodukten» (02/2016)