

Maisons-Alfort, le 10 janvier 2007

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif aux lignes directrices pour la constitution et l'évaluation de dossiers portant sur les allégations nutritionnelles et de santé revendiquées pour les denrées alimentaires

LA DIRECTRICE GENERALE

Dans l'attente du vote définitif du règlement européen sur les allégations nutritionnelles et de sa mise en application, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) s'est auto-saisie le 18 novembre 2004 d'une demande d'élaboration de lignes directrices pour la constitution et l'évaluation de dossiers portant sur les allégations nutritionnelles et de santé revendiquées pour les denrées alimentaires.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » réuni les 26 janvier et 23 mars 2006, l'Afssa rend l'avis suivant :

L'objectif de ce document est double :

contribuer à l'homogénéisation et la cohérence de l'évaluation des allégations nutritionnelles et de santé par les experts du CES « Nutrition humaine » ;
proposer un guide aux industriels pour la constitution de dossiers en vue de l'évaluation des allégations nutritionnelles et de santé.

Les présentes lignes directrices répertorient un ensemble des critères jugés pertinents par les experts du CES « Nutrition humaine » pour l'évaluation des allégations. Ils sont regroupés en 4 grands thèmes :

- les critères d'exclusion définitive de l'allégation,
- l'évaluation du produit portant l'allégation,
- l'évaluation de l'allégation
 - o données établissant un lien entre le nutriment et l'effet revendiqué
 - o pertinence en termes de santé publique
- la formulation de l'allégation et sa compréhension par le consommateur,

De l'intégration de l'ensemble de ces critères dépend l'avis définitif rendu quant à la justification scientifique de l'allégation.

Ces lignes directrices sont en phase avec des documents antérieurs émis au niveau européen (Howlett & Shortt 2004 ; Conseil de l'Europe 2001).

Elles viennent compléter celles relatives à la constitution de dossiers industriels soumis au Comité d'experts « Nutrition humaine » (Avis Afssa du 19 avril 2001) et doivent être uniquement considérées comme un outil d'aide à la démonstration et à l'expertise scientifiques. En effet, elles présentent les principales questions que soulève la justification scientifique d'une allégation et constituent le support de l'évaluation des allégations par les experts.

Ce guide constitue donc un repère auquel l'industriel pourra se référer, chaque fois que nécessaire, de manière à s'assurer que le dossier soumis intègre les éléments jugés indispensables à l'évaluation. Il est amené à s'enrichir compte tenu des discussions nationales et européennes actuelles dans le cadre de la mise en place de la future réglementation communautaire en matière d'allégations.

Enfin, ces lignes directrices générales ne remettent pas en cause les recommandations spécifiques de l'Afssa en matière d'évaluation de certaines catégories de produits : notamment, les produits portant des allégations et destinés aux enfants de moins de 3 ans (Avis Afssa du 26 avril 2006), produits contenant des pro- ou pré-biotiques et portant des allégations relative à la flore et l'immunité chez le sujet adulte (Rapport Afssa, février 2005), produits à base de plantes (Rapport Afssa, février 2003), produits contenant des acides gras oméga 3 et portant des allégations relatives au système cardiovasculaire (Rapport Afssa, juillet 2003).

Produit portant l'allégation :	
Intitulé de l'allégation ¹ :	

1. CRITÈRES D'EXCLUSION DE L'ALLÉGATION²

	Critère	oui	non
1.1	Allégation thérapeutique, notamment relative à la prévention, au traitement ou à la guérison d'une maladie		
1.2	Allégation faisant référence au rythme et à l'importance de la perte de poids		
1.3	Allégation faisant référence à des recommandations de professionnels de santé		
1.4	Allégation se rapportant au bien-être en général		
1.5	Allégation portant sur les boissons titrant plus de 1,2 % d'alcool en volume		

2. EVALUATION DU PRODUIT

	Critère
2.1	Evaluation du produit sur le plan de la sécurité (Evaluation toxicologique et microbiologique (voir Lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels examinés par le comité d'experts spécialisé Nutrition Humaine et lignes directrices OCDE et FDA)
2.2	Evaluation nutritionnelle du produit (voir Lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels examinés par le comité d'experts spécialisé Nutrition Humaine) ³ Dont Evaluation du profil nutritionnel global de l'aliment

3. EVALUATION DE L'ALLÉGATION

3.1. DONNEES PHYSIOLOGIQUES ET ISSUES DE L'EPIDEMIOLOGIE NUTRITIONNELLE

	Critère
3.1.1	Exhaustivité de la bibliographie fournie à l'appui de l'allégation : les études fournies permettent-elles de disposer de l'ensemble des connaissances, sur les plans quantitatif et qualitatif, relatives au sujet ? (articles originaux préférables aux revues)
3.1.2	Bibliographie fournie par le pétitionnaire, à hiérarchiser selon les différents types d'études : - études épidémiologiques - études <i>in vivo</i> sur modèles animaux - études <i>in vitro</i> - études cliniques Les données fournies font-elles état d' approches complémentaires ?
3.1.3	Analyse de la bibliographie <i>Etablissement du lien de causalité entre le nutriment ou la substance et l'effet revendiqué : utiliser les critères de Hill</i> - Constance de l'association /cohérence des résultats (nombre d'études concordantes) - Force de l'association : valeur du risque relatif et de sa significativité - Relation dose-effet (test de tendance) - Lien temporel entre exposition et effet <i>Plausibilité biologique</i> - Concordance avec les expérimentations animales et <i>in vitro</i> (mécanistiques) (voir ci-dessous)

¹ Il est recommandé de présenter autant de grilles que d'allégations soumises à l'évaluation

² Selon les termes du projet de règlement du Parlement et du Conseil européens concernant les allégations nutritionnelles et de santé sur les denrées alimentaires, version du 16 octobre 2006

3.1.3.1	<p>Etudes épidémiologiques d'observation : Cas-témoins et prospectives Critères de validité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Effectif (varie en fonction de l'incidence de la pathologie considérée, du type d'étude : (N) cas-témoin>prospectif, de la mesure de l'exposition (N) questionnaire>biomarqueur à discuter ; dépend du type de questionnaire et du type de biomarqueur) - Certitude du diagnostic - Représentativité des témoins ou de la cohorte - Qualité du questionnaire alimentaire (nombre d'items, validation) - Analyse statistique (prise en compte des facteurs de confusion)
3.1.3.2	<p>Etudes épidémiologiques d'intervention Critères de validité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude contrôlée en double aveugle - Effectif (calcul de puissance) - Représentativité de l'échantillon - Nombre de perdus de vue - Marqueurs d'adhésion au protocole - Pertinence et validité des marqueurs intermédiaires de risque (le cas échéant)
3.1.3.3	<p>Expérimentations sur modèles animaux Critères de validité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre d'animaux - Protocole expérimental - Pertinence du modèle (espèce, animal transgénique) - Pertinence de l'utilisation du modèle (substance administrée, voie d'administration, doses utilisées, durée, biodisponibilité vérifiée) - Pertinence des biomarqueurs d'effets examinés - Qualité des résultats obtenus : tests statistiques ; les résultats concernent-ils la fonction ciblée ou des marqueurs intermédiaires (de caractères anatomiques, des constantes physiopathologiques) ? - Les résultats obtenus sont-ils aisément transposables à l'homme ? (ont-ils un sens au plan nutritionnel chez l'homme ?)
3.1.3.4	<p>Expérimentations cellulaires Critères de validité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protocole expérimental - Pertinence du modèle (type cellulaire, souche) - Pertinence de l'utilisation du modèle (substance testée, doses utilisées, durée, biodisponibilité vérifiée) - Pertinence physiologique - Pertinence des biomarqueurs d'effets examinés - Qualité des résultats obtenus : tests statistiques ; les résultats obtenus ont-ils un sens sur le plan nutritionnel chez l'homme ?
3.1.3.5	<p>Etude(s) clinique(s) spécifique(s) ** réalisée(s) avec le produit faisant l'objet de l'allégation : en accord avec les dispositions biomédicales du pays où elles ont été réalisées ; indication de l'état de publication</p>
3.1.4	<p>Définition de la population cible de l'aliment : les études présentées ont-elles été menées sur la cible finale de l'aliment ?</p>
3.1.5	<p>Caractérisation de la quantité d'aliment ou de nutriment responsable de l'effet : les études ont-elles été réalisées avec des doses d'aliment et/ou de nutriment ou de substance comparables à celles recommandées par le pétitionnaire ?</p>
3.1.6	<p>Biodisponibilité du nutriment ou de la substance : le nutriment ou la substance est-il (elle) présent(e) dans l'aliment en quantité suffisante pour revendiquer l'effet ? Si son effet s'exerce au niveau systémique, est-il sous une forme suffisamment biodisponible (aspects quantitatifs et qualitatifs) ?</p>
3.1.7	<p>L'effet revendiqué tient-il compte de l'influence de la matrice alimentaire ?</p>
3.1.8	<p>Les études disponibles ont-elles été menées dans des conditions normales de consommation par la population cible ? L'aliment s'inscrit-il dans le cadre d'une alimentation habituelle ?</p>
3.1.9	<p>L'effet revendiqué apparaît-il dans une période compatible avec la consommation courante du produit ? (lorsque ce n'est pas le cas, des marqueurs intermédiaires validés de l'amélioration de la fonction sont-ils favorablement modifiés ?)</p>

3.2. PERTINENCE EN TERMES DE SANTE

	Critère
3.2.1	L'allégation est-elle en phase avec les recommandations nutritionnelles actuelles, notamment ANC, PNNS, et plus généralement avec les objectifs de santé publique ?
3.2.2	L'allégation porte t-elle sur un nutriment pour lequel certaines tranches de la population présentent des risques d'inadéquation d'apport ?

4. ANALYSE RELATIVE À LA FORMULATION DE L'ALLÉGATION

	Critère	oui	non
5.1	L'allégation renferme t-elle des termes suffisamment précis, faisant référence à des bénéfices spécifiques, vérifiables et justifiables ?		
5.2	L'allégation est-elle compréhensible par le « consommateur moyen ³ » ?		
5.3	L'allégation renferme t-elle des termes adaptés ou scientifiquement validés, permettant de garantir une information loyale du consommateur ?		
5.4	Les propriétés suggérées par l'allégation sont-elles effectivement attribuables à l'aliment ?		
5.5	Le nutriment ou la substance responsable de l'effet revendiqué est-il (elle) clairement identifiable dans l'intitulé de l'allégation ?		
5.6	L'allégation est-elle cohérente avec la communication globale réalisée par le pétitionnaire, quels que soient la forme et le mode de diffusion utilisés ?		
5.7	L'allégation n'est-elle pas susceptible d'entraîner ou d'entretenir un comportement à risque pour le consommateur (modifications du comportement alimentaire, consommation excessive du produit, autres comportements à risque)		
5.8	L'allégation ne laisse-t-elle pas supposer que l'aliment peut se substituer à un traitement prescrit ?		

5. CONCLUSION

Éléments clé relatifs à la justification de l'allégation :

³ On entend par « consommateur moyen » le consommateur normalement informé et raisonnablement attentif et avisé (Projet de Règlement du Parlement et du Conseil Européens concernant les allégations nutritionnelles et de santé sur les denrées alimentaires, version du 16 octobre 2006)

**** Suggestions pour l'évaluation chez l'homme d'un effet sur la santé revendiqué pour un produit alimentaire**

1. Type d'étude

- ouverte
- contrôlée
- tirage au sort
- insu
- durée

(Etude de référence : présence d'un groupe témoin, avec tirage au sort du traitement contre placebo, réalisation en double insu)

2. Nature du traitement

- pertinence par rapport à la consommation alimentaire courante
- échelle de temps appropriée à l'effet attendu
- méthode d'évaluation de la compliance (du retour du contenant jusqu'à l'inclusion d'un marqueur de consommation)

2. Critères de jugement

- critère principal défini et unique
- pertinence et spécificité par rapport à l'effet postulé
- représentativité par rapport à l'effet postulé
- critères secondaires (idem que pour le critère principal)

3. Méthodes de mesure du critère principal et des critères secondaires

- description des techniques
- précision, exactitude et spécificité
- domaine de validité
- contrôle qualité des mesures (Xplicates, standards, contrôle inter-laboratoire,...)

4. Population étudiée

- précision des critères d'inclusion et de non-inclusion
- pertinence par rapport à la population cible (âge, sexe, état de santé, etc.)
- mesures adoptées pour éviter les facteurs de confusion (exposition à des traitements ou aliments interdits, analyse de la consommation, etc.)

5. Stratégie d'analyse des données

- choix *a priori* du type d'étude
- justification de l'effectif (notamment, erreur de type 2)
- choix *a priori* de la méthode d'analyse des données (exemple : analyse intermédiaire, etc.)
- justification a priori de la méthode (transformation, analyse non paramétrique, etc..)
- analyse en intention de traiter ou « per protocol »
- analyse des effets des facteurs de confusion (covariance, etc.)

6. Interprétation des résultats

- conclusions compatibles avec les résultats obtenus
- ou inférence dépassant leur portée
- pertinence des conclusion par rapport à l'effet postulé
- pertinence par rapport à la consommation alimentaire courante

Mots clés :

Allégations, lignes directrices, règlement européen

Références bibliographiques :

Howlett J & Shortt C European J. Nutr. (2004) 43, Suppl.II:174-183 Passclaim - Report on the second plenary meeting: review of a wider set of interim criteria for the scientific substantiation of health claims

Déclaration de principe du Conseil de l'Europe concernant la nutrition, la sécurité alimentaire et la santé du consommateur de 2001. Document technique relatif aux Lignes directrices sur la justification scientifique des allégations santé des aliments fonctionnels, Strasbourg, Conseil de l'Europe.

http://www.coe.int/T/F/Coh%20E9sion_sociale/socsp/DOC%20TECH%20LIGNES%20DIRECTRICES%20ALIMENTS%20FONCTIONNELS.pdf

Afssa- Avis du 19 avril 2001 relatif aux Lignes directrices pour la constitution de dossiers industriels examinés par le Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine »

Afssa- Avis du 26 avril 2006 relatif aux lignes directrices pour la constitution de dossiers industriels relatifs aux denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge.

Afssa- Démarche d'évaluation de la sécurité, de l'intérêt et de l'allégation des denrées alimentaires, contenant des plantes, destinées à la consommation humaine. Rapport février 2003

Afssa- Effets des probiotiques et des prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. Rapport de février 2005

Afssa- Acides gras de la famille oméga 3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations. Rapport juillet 2003

Pascale BRIAND