

Maisons-Alfort, le 26 avril 2006

## **AVIS**

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif aux lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels relatifs aux denrées alimentaires destinées aux nourrissons et enfants en bas âge**

LA DIRECTRICE GENERALE

Sur proposition du comité d'experts spécialisé Nutrition humaine lors de la réunion du 15 novembre 2000 un groupe de travail dénommé « allégations nutritionnelles relatives aux préparations pour nourrissons et préparations de suite », chargé de mener un travail de réflexion concernant les allégations nutritionnelles utilisées en pédiatrie a été créé (Décision 2000-0513). Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine », l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a publié le rapport de ce groupe de travail le 13 novembre 2001.

Dans les recommandations énoncées dans ce rapport, l'Afssa propose (proposition 4) de mettre à disposition des professionnels concernés un guide méthodologique présentant les modalités et critères essentiels de présentation des justifications scientifiques à prendre en compte lors de l'utilisation d'une allégation relative aux préparations pour nourrissons et de suite. En effet, la justification scientifique de l'allégation est une obligation. Le lien de causalité entre l'innovation apportée par l'aliment et l'allégation qui est utilisée pour présenter cette innovation doit être prouvé. A l'heure actuelle, aucun texte réglementaire ne précise cependant la nature des justificatifs à apporter. En l'absence de textes, un guide méthodologique de présentation de ces justificatifs est donc proposé.

Par ailleurs, dans son avis en date du 19 avril 2001, l'Afssa a publié « les lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels examinés par le Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ». L'expérience dans l'évaluation des dossiers relatifs aux denrées destinées aux nourrissons et enfants en bas âge a montré que ces lignes directrices devaient être complétées par les spécificités des dossiers pédiatriques.

Considérant donc d'une part l'avis de l'Afssa du 19 avril 2001 et d'autre part le rapport publié le 13 novembre 2001 et en particulier la proposition 4, après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » le 18 novembre 2004 et le 24 février 2005, l'Afssa formule les lignes directrices présentées ci-après.

L'Afssa se propose d'examiner à nouveau cet avis, en tant que de besoin, à l'issue des discussions en cours :

- d'une part, au niveau communautaire dans le cadre du projet de règlement sur les allégations nutritionnelles et de santé ;
- d'autre part, au sein du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » de l'Afssa<sup>1</sup>.

**Pascale BRIAND**

<sup>1</sup> Dossiers en cours sur :

- Lignes directrices pour la constitution de dossiers justificatifs portant sur une demande d'évaluation par l'Afssa des allégations nutritionnelles et de santé
- Saisine sur l'évaluation dans le cadre de l'élaboration d'un registre telle que prévu dans le projet de règlement européen relatif aux allégations nutritionnelles et de santé.

**Lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels relatifs aux denrées alimentaires destinées aux nourrissons et enfants en bas âge.**

**1. INTRODUCTION.**

- Résumé du dossier
- Présentation de la demande
- Données administratives caractérisant le pétitionnaire
- Sommaire avec pagination

**2. PRESENTATION DU PRODUIT**

**A. Présentation générale du produit:**

- Définition
- Cadre réglementaire
- Origine et production des matières premières
- Procédés de fabrication
- Composition détaillée

**B. Originalité, objectifs recherchés:**

- Description de la modification de composition et/ou de l'innovation,
- Effets nutritionnels et/ou biologiques et/ou physiologiques (fonctionnels) et/ou santé recherchés, attendus et mesurables,
- Justification du produit présenté en tant que vecteur de cet effet dans le cadre de l'utilisation diététique préconisée.
- Durée prévisible de manifestation de cet effet bénéfique par rapport à l'utilisation préconisée.

L'originalité et le caractère innovant par rapport aux produits de même « classe » réglementaire, commercialisés pour la même population infantile, définis en particulier par rapport aux périodes d'âges de consommation recommandées, doivent être clairement explicités.

**3. UTILISATION PRECONISEE**

- Population ciblée
- Modes d'emploi (mentionnant en particulier les quantités et les durées d'utilisation recommandées pour assurer que l'effet bénéfique recherché sera obtenu)
- Adéquation avec l'usage diététique préconisé

Les mentions précisant la population ciblée et les modes d'emploi doivent particulièrement prendre en compte la (les) catégorie(s) d'âge considérée(s) et les conditions d'utilisation (alimentation lactée exclusive ou diversifiée)

**4. EVALUATION TOXICOLOGIQUE ET METHODOLOGIQUE**

L'argumentaire doit apporter pour le produit fini les éléments nécessaires pour évaluer :

- la sécurité d'emploi, (innocuité, risques de dépassement des limites de sécurité),
- la tolérance et l'acceptabilité, (présentation d'études correspondant à la population ciblée).

L'évaluation toxicologique et méthodologique doit être présentée en répondant aux obligations réglementaires générales mais aussi spécifiques se rapportant aux différentes catégories d'âges ciblées par le produit. La sécurité d'emploi doit être étayée si nécessaire par une présentation scientifique assurant de l'innocuité totale du produit pour l'âge, dans les conditions de consommation préconisées et pour la durée d'utilisation conseillée.

**5. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE L'INNOVATION ET/OU DE LA MODIFICATION DE COMPOSITION CARACTERISANT LA PREPARATION OU LA DENREE ALIMENTAIRE**

Il est généralement admis que cette justification devrait être basée sur la présentation des données suivantes:

- informations scientifiques appropriées ayant conduit à concevoir ce produit (données bibliographiques, études in vitro, études expérimentales in vivo, études cliniques chez l'homme adulte, ou l'enfant de plus de trois ans),

- synthèse de l'état actuel des connaissances relatives aux questions posées dans une approche spécifiquement pédiatrique, particulièrement par rapport à la population d'enfants concernée,
- essais cliniques réalisés après avis d'un CCPPRB (ou en fonction des pays d'un comité d'éthique de nature équivalente), avec le produit fini, dans au moins deux centres indépendants l'un de l'autre, intéressant une population correspondant à la cible (âge, apports alimentaires soit exclusivement lactés soit diversifiés, conditions de vie), utilisant une méthodologie faisant l'objet d'un consensus scientifique
- indicateurs et durée de l'étude pertinents par rapport à la démonstration présentée,
- méthodes statistiques adéquates,
- résultats : concordance, pertinence et interprétation non excessive par rapport à l'effet observé.

Particularités du dossier pédiatrique :

1. La présence de nutriments ou d'autres substances dans le lait maternel, à l'origine d'un effet bénéfique de ce lait, peut soutenir la réflexion qui a conduit à l'élaboration du produit mais ne suffit pas par elle-même à constituer une preuve que cet effet bénéfique sera retrouvé parce qu'une préparation ou une denrée alimentaire contient ces mêmes substances.
2. Lorsqu'une innovation (ajout d'un ou plusieurs ingrédients ou modification significative de composition), est présentée parce qu'elle est à l'origine d'un effet bénéfique, nutritionnel, biologique, physiologique, fonctionnel ou de santé), le bénéfice attendu doit être démontré pour la population ciblée (article 4 de la directive 91/321/CE).
3. Nature de la preuve et études cliniques : La démonstration de la preuve par des études cliniques de qualité scientifique reconnue, pour des raisons éthiques mais aussi parfois de faisabilité, peut être particulièrement difficile à apporter chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ce peut être particulièrement le cas lorsque le régime est diversifié (ce qui caractérise les conditions d'utilisation des laits de croissance, des préparations à base de céréales et des denrées alimentaires destinées aux enfants en bas âge) parce que les études cliniques en ambulatoire à cet âge sont difficiles à mettre en œuvre. Si le pétitionnaire ne peut présenter de tels essais cliniques, il devra en expliquer les raisons et apporter les arguments qui permettent d'assurer que l'innovation est bien justifiée.
4. Produit fini Ce terme est entendu, pour les études cliniques, tel que commercialisé. Un produit présenté comme identique ou proche d'un produit déjà commercialisé ne peut se prévaloir des preuves apportées pour ce dernier produit sauf s'il est réellement strictement identique ou que les différences de composition, dans le cadre de l'effet attendu ne peuvent certainement pas avoir une influence sur l'obtention de cet effet. Dans tous les cas, il revient à la société pétitionnaire d'en apporter la démonstration par une argumentation étayée.
5. Définition de la population ciblée. Pour certaines études, l'âge, l'immaturité fonctionnelle du nourrisson, le type d'alimentation (lactée exclusive ou diversifiée), la durée d'emploi, l'environnement, peuvent être déterminants pour évaluer un éventuel effet bénéfique (tout comme d'ailleurs un éventuel risque). La preuve devrait donc être apportée pour les conditions d'utilisation recommandées pour la population ciblée. Si ces conditions ne peuvent être respectées, la société devra apporter les arguments qui la conduisent à assurer que l'effet attendu sera bien observé pour la population ciblée.

6. Avis du CCPPRB.

Il est exigé pour toutes les études réalisées en France. Si des essais sont effectués dans d'autres pays, le pétitionnaire doit assurer que les conditions éthiques ont été respectées lors de la réalisation de ces études et présenter les documents de nature et de valeur équivalentes aux avis du CCPPRB .

**6. ALLEGATIONS**

De façon générale, l'allégation doit être démontrée et non trompeuse. Sur ce plan, deux situations peuvent être rencontrées :

1. L'allégation peut correspondre à l'effet bénéfique prouvé justifiant l'innovation ou la modification de composition (cf chapitre 5). Par exemple, l'innovation est justifiée parce qu'elle est à l'origine d'une augmentation prouvée de la flore bifide fécale et l'allégation est centrée uniquement sur l'obtention de cet effet bifidogène. Dans ce cas la preuve existe.
2. L'allégation peut être de portée différente (par exemple, la justification de l'innovation a mis l'accent sur l'effet bénéfique obtenu sur la flore intestinale bifide et l'allégation porte uniquement sur l'effet secondaire sur le transit intestinal). Dans ce cas, la justification de l'allégation ne peut correspondre à celle qui a soutenu l'innovation. Les éléments particuliers de preuve de la véracité de l'allégation doivent alors être apportés de façon spécifique pour l'allégation.

Pour un dossier pédiatrique :

1. La référence à la composition ou à une propriété du lait maternel ne peut suffire à elle seule pour justifier une allégation.
2. Le dossier doit prendre en compte les dispositions réglementaires particulières relatives aux allégations pour les préparations pour nourrissons.
3. Pour les mêmes raisons éthiques et de faisabilité qui expliquent que des études cliniques ne peuvent parfois pas être présentées pour justifier une innovation, une société n'a pas toujours la possibilité de présenter des essais cliniques répondant à tous les critères généralement exigés pour justifier une allégation. Le pétitionnaire doit alors fournir tous les éléments qui lui permettent en l'absence de ces études, d'assurer que l'allégation est vraie, non trompeuse.
4. Une allégation peut être proposée pour évaluation sous deux formes :
  - a. présentation d'une ou de plusieurs formulations précises d'allégations (phrase type). Cette forme de présentation validée ne pourra être modifiée sauf à soumettre un nouveau dossier.
  - b. présentation de mots-clés qui constitueront la base intangible de rédaction de la (ou des) allégation(s). Ces mots-clés se rapporteront à trois données :
    1. caractéristique(s) de l'innovation ou de la modification de composition du produit fini ;
    2. effet bénéfique (nutritionnel, biologique, physiologique, fonctionnel, ou visant à une diminution d'un risque pour la santé) prouvé pour le produit fini ;
    3. population ciblée.

A partir de ces mots clés la société pétitionnaire pourra utiliser dans ce cadre toutes les formulations souhaitées dans la mesure où elles se rapportent aux mots-clés, ont un sens qui est bien en rapport avec les justifications scientifiques apportées, et qu'elles sont compréhensibles dans cette approche pour les parents. La phrase type ainsi formulée à partir de ces mots-clés pourra être éventuellement soumise à une deuxième évaluation avant d'être validée définitivement.

Par ailleurs, deux autres cas de figure peuvent se présenter :

- si les preuves scientifiques apportées sont fondées mais le choix des mots-clés n'est pas compatible, une formulation sous forme de phrase type pourra être demandée ,
- si le choix des mots-clés n'est pas cohérent avec les justifications scientifiques apportées, une demande de compléments d'information sera formulée à l'issue de l'évaluation.

**7. DONNEES TECHNOLOGIQUES**

Pas de particularités pour les dossiers pédiatriques.

**8. ANNEXES**

Pas de particularités pour les dossiers pédiatriques.

27-31, avenue  
du Général Leclerc  
BP 19, 94701  
Maisons-Alfort cedex  
Tel 01 49 77 13 50  
Fax 01 49 77 26 13  
[www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)

REPUBLIQUE  
FRANÇAISE