

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 5 août 2015

AVIS

de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**relatif aux lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels portant sur les
aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses s'est autosaisie le 20 mars 2014 afin d'identifier et d'harmoniser les éléments scientifiques nécessaires à la constitution des dossiers industriels relatifs à des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (addfms).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

1.1. Contexte réglementaire

Les addfms sont des aliments très spécifiques destinés à des personnes malades qui ne peuvent s'alimenter des produits conventionnels. Ils peuvent être consommés temporairement (dans les cas de dénutrition, déshydratation ou après des actes chirurgicaux par exemple) ou de manière permanente pour les maladies incurables, comme les troubles héréditaires du métabolisme des acides aminés. Les addfms sont soit des aliments complets, c'est-à-dire qu'ils constituent la seule source d'alimentation, dont la composition est adaptée ou non à une pathologie (nutrition entérale, nutrition infantile), soit des aliments incomplets qui se consomment en complément d'autres aliments courants (renutrition, réhydratation, maladies métaboliques héréditaires).

En France, l'opérateur doit déclarer à la Dgccrf la première mise sur le marché d'un addfms. Il joint à cette déclaration un exemplaire de l'étiquette du produit.

Si aucune autorisation préalable n'est requise, la réglementation exige néanmoins une notification aux autorités au moment de la mise sur le marché (Art 7 de l'arrêté du 20 septembre 2000). Lorsqu'elle l'estime nécessaire, la Dgccrf demande au responsable de la mise sur le marché de lui faire parvenir tous les éléments scientifiques de nature à justifier le statut addfms du produit et peut ensuite solliciter l'Anses pour la réalisation d'une évaluation par le CES « Nutrition humaine ».

Par la suite, toute modification de composition et/ou d'étiquetage doit également faire l'objet d'une déclaration.

L'évaluation réalisée par le CES nutrition humaine peut donc avoir lieu après la mise sur le marché du produit concerné. Cette évaluation ne porte donc pas sur les exigences élémentaires en termes d'hygiène et de sécurité, valables pour tout aliment destiné à l'alimentation humaine¹.

1.2. Contexte scientifique

Pour la constitution de leur dossier, les industriels disposent actuellement de lignes directrices communes à tous les dossiers soumis au CES « Nutrition Humaine », datant de 2001 (Afssa). Néanmoins la qualité des dossiers soumis à l'évaluation de l'Anses s'avère extrêmement hétérogène. L'Anses a donc jugé nécessaire d'adapter des lignes directrices à la constitution des dossiers de ces produits spécifiques.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine » réuni les 11 septembre 2014, 16 octobre 2014, 28 novembre 2014, 18 décembre 2014, 17 avril 2015 et 26 juin 2015, sur la base des rapports initiaux rédigés par cinq experts rapporteurs du CES et des rapports de relecture de trois experts extérieurs au CES.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Pour réaliser cette expertise, le CES s'est basé sur :

- l'ensemble des textes réglementaires encadrant la commercialisation des addfms au niveau européen et français ;
- les lignes directrices actuelles (Afssa, 2001) ;
- les précédents avis rédigés par l'Anses concernant les addfms ;
- les comptes-rendus de réunions avec la Dgccrf ;
- les comptes-rendus d'auditions des principaux industriels français commercialisant des addfms.

¹ Sur ce point, un expert du CES, M Belegaude a souhaité exprimer une position divergente : « Les textes réglementaires européens considèrent les addfms comme des aliments à visée particulière devant répondre aux exigences réglementaires des aliments et donc non soumis à autorisation avant leur mise sur le marché. Ces lignes directrices qui ont été profondément discutées, amendées et qui présentent une nette avancée par rapport à celles existantes actuellement devraient de mon point de vue être appliquées dès la mise sur le marché de l'addfms et non pas « a posteriori ». A titre personnel, en tant que rapporteur et membre du CES Nutrition, je ne peux que m'abstenir sur la validation de ce texte considérant qu'il ne prend suffisamment en compte ni la **sécurité des patients**, traités souvent pour des pathologies assez lourdes avec des médicaments à index thérapeutique élevé et ne pouvant être assimilés à de simples consommateurs, ni la **qualité** du produit addfms ».

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Lignes directrices pour la constitution des dossiers industriels addfms

Ces lignes directrices ont été conçues afin de permettre aux opérateurs de constituer un dossier informatif comportant toutes les données nécessaires à une évaluation complète et approfondie du produit, afin d'éviter que le traitement des saisines ne soit retardé en raison d'un manque d'information.

Sont listés ci-dessous tous les éléments que le CES juge a priori nécessaires à son évaluation des produits. L'absence d'un de ces éléments devra être dûment justifiée. En l'absence de justification, l'Anses se réserve le droit de retourner le dossier non conforme à ces lignes directrices à l'administration qui le lui transmet.

Cette liste n'est pas exhaustive, le pétitionnaire pourra apporter toute donnée supplémentaire qui lui paraîtra utile pour justifier sa demande.

Le CES souligne l'importance de la cohérence entre les différents éléments du dossier et notamment ce qui figure sur l'étiquetage du produit.

Lors de l'évaluation scientifique du dossier, le CES peut demander des éléments complémentaires.

En début de dossier, devront être présentés :

- la nature de la demande (type de produit, population cible, pathologie) ;
- le résumé du dossier (approximativement une page) ;
- les données administratives caractérisant le pétitionnaire ;
- le sommaire et la pagination du document.

Les différentes parties ci-dessous devront ensuite être renseignées comme suit :

1. Introduction, état actuel des connaissances

1.1. Contexte scientifique

Cette partie présentera les données utiles disponibles dans la littérature scientifique, concernant :

- la(les) pathologie(s) ou les fonctions physiologiques spécifiquement concernées par les produits ;
- les besoins nutritionnels particuliers de la population cible et les insuffisances ou excès d'apport nutritionnel ;
- les recommandations et/ou bonnes pratiques en matière de prise en charge diététique de la/des pathologies concernées (HAS, sociétés savantes, etc.).

Si le produit a été évalué par une agence sanitaire dans un autre pays, le rapport d'expertise traduit le cas échéant en français ou à défaut en anglais, doit être joint au dossier du pétitionnaire.

1.2. Contexte réglementaire

Le pétitionnaire devra justifier que son produit répond à la définition d'un addfms en termes réglementaires et préciser la catégorie réglementaire à laquelle le produit appartient. Il fera référence à l'ensemble des textes réglementaires de droits français et communautaire en vigueur qui encadrent spécifiquement la mise sur le marché du (des) produits(s) concernés.

2. **Présentation du produit**

2.1. Description du produit

- la forme du produit tel que consommé (par ex. : boisson, biscuit, crème dessert) ;
- le conditionnement ;
- le mode de consommation : dose et fréquence de consommation recommandées en fonction de l'âge et éventuellement du statut physiologique (par exemple les enfants, femmes enceintes) ou physiopathologique (par exemple la forme ou le stade de la pathologie), durée de consommation préconisée et critère d'arrêt de la prise du produit;
- les indications revendiquées (pathologies) ;
- les propriétés revendiquées (allégations de santé).

Concernant les addfms pour lesquels il existe déjà des aliments courants comparables sur le marché, le pétitionnaire devra présenter les particularités du produit qui justifient son statut d'addfms.

2.2. Population cible

L'intérêt de l'utilisation d'un addfms dans la population cible indiquée fera l'objet d'une argumentation précise par le pétitionnaire. Le dossier devra démontrer l'existence d'une adéquation entre la composition du produit et les besoins de cette population particulière.

La population cible devra être définie par :

- sa tranche d'âge ;
- les caractéristiques de sa pathologie ;
- son statut nutritionnel et ses besoins spécifiques permettant de justifier la composition du produit.

Si plusieurs populations sont spécifiquement ciblées, la justification devra pouvoir s'appliquer à chacune de ces populations.

Ainsi, si la population cible est large, il convient de justifier l'intérêt du produit pour l'ensemble des populations proposées.

Exemples

- *Pour les patients atteints de troubles de la déglutition, il est nécessaire de préciser le type de trouble (liquide, solide ou mixte).*
- *Pour la population dénutrie, préciser les causes de la dénutrition.*
- *Pour les personnes âgées, préciser les situations nutritionnelles dans lesquelles le produit peut être prescrit (dénutrition, sarcopénie, etc.)*
- *Pour les sujets atteints de maladies héréditaires du métabolisme, les addfms hypoprotidiques ne pourront pas, sans justifications précises, prétendre être indiqués pour la prise en charge d'autres maladies telles que l'insuffisance rénale ou hépatique.*

3. Composition et analyse nutritionnelle du produit

3.1. Composition nutritionnelle

La description de la composition du produit doit être conforme au contexte réglementaire cité au point 2.2.

Selon la nature du produit, son indication et ses allégations, il convient d'ajouter des informations sur les teneurs détaillées en acides aminés, en acides gras, en sucres et en fibres, selon les modes d'expression utilisés dans les textes réglementaires, ou d'autres précisions qui seraient rendues nécessaires.

L'usage de tout ingrédient ou l'ajout de nutriment ou de substance dont la présence n'est pas requise pour couvrir les besoins de la population devra être justifié.

Dans le cas d'aliments liquides (ou destinés à être reconstitués sous forme liquide), l'osmolarité devra être précisée.

3.2. Comparaison de la composition en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires

Le dossier devra présenter un tableau consignait les teneurs en vitamines et minéraux du produit, pour 100 kcal, ainsi que les valeurs minimales et maximales réglementaires.

3.3. Comparaison avec les produits sur le marché

Un tableau comparant le produit avec les addfms équivalents présents sur le marché permettra de fournir des données utiles à l'expertise.

3.4. Justifications des doses utilisées et des éventuels dépassements des limites supérieures réglementaires et de sécurité

Le dossier devra présenter des données de simulation de consommation du produit concerné. Cette simulation devra être réalisée dans le contexte de consommation alimentaire habituelle de la population-cible, sur la base des estimations les plus précises des apports en nutriment par l'alimentation courante de cette population, pour évaluer l'apport total en nutriments lors de la consommation du produit.

Le pétitionnaire devra comparer ces apports aux limites supérieures réglementaires et de sécurité et aux références nutritionnelles pour chacune des populations ciblées.

Tout dépassement sera dûment justifié.

3.5. Études réalisées avec le produit

Le pétitionnaire devra argumenter l'acceptabilité et la tolérance du produit au regard de données obtenues avec le produit lui-même ou à défaut avec des produits de composition similaire.

Si la composition du produit répond à un besoin spécifique de la population cible qui ne pourrait pas être estimé à partir de données scientifiques déjà publiées, une étude d'efficacité clinique devra être présentée pour justifier cette composition.

Exemples

- *Les tests d'acceptabilité de la texture sont notamment essentiels pour les produits destinés aux patients atteints de troubles de la déglutition, car ils déterminent l'intérêt et la sécurité d'emploi du produit en cas de troubles de la déglutition aux liquides.*
- *Pour les compléments nutritionnels oraux pour lesquels il n'existe pas de preuve directe d'efficacité clinique avec le produit considéré, il conviendra d'apporter la preuve que leur usage permet d'augmenter effectivement l'apport énergétique total.*

4. Données technologiques

4.1. Matières premières : liste, origine et traçabilité

Le dossier devra présenter les fiches techniques de tous les ingrédients.

4.2. Stabilité des propriétés nutritionnelles

Lorsque les procédés de fabrication et le mode de conservation sont susceptibles de modifier les propriétés nutritionnelles du produit, le dossier présentera des données permettant de juger de sa stabilité.

Par exemple, pour les produits contenant des acides gras n-3 en quantité significative, des données sur la peroxydabilité des acides gras n-3 au sein de ce produit seront présentées.

Si nécessaire, le pétitionnaire précisera les conditions de conservation permettant de préserver la stabilité du produit.

5. Projet d'étiquetage

Le dossier devra présenter le projet d'étiquetage, c'est-à-dire l'étiquette du produit et tous les documents qui accompagnent sa commercialisation. Les documents fournis devront être lisibles.

Outre les mentions obligatoires réglementairement, en cas de forte osmolarité du produit, l'étiquetage devra comporter une mention conseillant aux consommateurs de boire de l'eau entre les prises.

Références citées

Toutes les références citées par le pétitionnaire doivent être présentées de façon rigoureuse dans une liste et les articles intégraux correspondant doivent être joints au dossier sous forme électronique, au format PDF.

Le pétitionnaire veillera à faire référence aux données de la littérature dans son ensemble, sans omettre les références récentes.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les lignes directrices proposées par le CES nutrition humaine. Ainsi, les dossiers transmis à l'Anses pour évaluation par le CES devront être conformes aux exigences de ce document. Les demandes pour lesquelles les dossiers associés seront incomplets au regard des attendus énoncés par ces lignes directrices, et entravant de fait une évaluation complète et argumentée, pourront être considérées par l'Anses comme non recevables.

Ces lignes directrices présentant la liste des éléments nécessaires au CES pour réaliser une évaluation complète et approfondie des addfms, elles permettront aux industriels de constituer un argumentaire complet pour étayer l'intérêt nutritionnel des produits qu'ils souhaitent proposer.

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Addfms, lignes directrices, actualisation, dossier industriel

ANNEXE

Liste des éléments devant figurer dans les dossiers des pétitionnaires

	Chapitres	Critères	O/NA ²	P, L ³
		Présentation de la demande		
		Résumé du dossier		
		Informations administratives		
		Sommaire et pagination		
Introduction	1.1	Contexte scientifique		
	1.2	Contexte réglementaire		
Description du produit	2.1	Forme du produit tel que consommé		
		Conditionnement		
		Mode de consommation		
		Indications revendiquées (pathologies)		
		Propriétés revendiquées (allégations de santé)		
		Intérêt par rapport aux aliments courants similaires		
Population cible	2.2	Age		

² Oui/Non Applicable

³ Page, Ligne

		Caractéristiques liées à sa pathologie		
		Statut nutritionnel et besoins nutritionnels spécifiques		
		Justification pour l'ensemble des populations envisagées		
Composition et analyse nutritionnelle	3.1	Composition du produit (format réglementaire)		
		Informations nutritionnelles complémentaires (selon la nature du produit ou si allégations)		
		Justification de la présence des ingrédients non nécessaires aux besoins spécifiques de la population cible		
	3.2	Composition en vitamines et minéraux pour 100 kcal		
		Comparaison de la composition en vitamines et minéraux avec les valeurs réglementaires		
	3.4	Simulations d'apports nutritionnels pour une consommation habituelle du produit et comparaisons avec les valeurs de références (besoins et limites supérieures)		
	3.5	Etudes d'acceptabilité		
		Etudes de tolérance digestive		
Etude d'efficacité clinique				
Données technologiques	4.1	Fiches techniques de tous les ingrédients		
	4.2	Données de stabilité		
	5.	Projet d'étiquetage		
Bibliographie		Références récentes et pertinentes		
		Références citées en intégralité en version électronique		