

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par

Adrien SCHEFFER

.....
Présentée et soutenue publiquement le 23 janvier 2012

LA RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE SUR LES ALLÉGATIONS SANTÉ : BILAN ET ANALYSE CRITIQUE DES PREMIÈRES DEMANDES EVALUÉES
--

Président :	M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie, Faculté de Pharmacie de Nantes
Membres du jury :	Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maitre de Conférences en Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nantes
	Mme Murielle CAZAUBIEL, Head of Biofortis Clinical
	Mme Béatrice HOUSEZ, Nutrition Scientist, Biofortis

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
ABBRÉVIATIONS.....	6
INTRODUCTION	8
LES ALLÉGATIONS NUTRITIONNELLES ET DE SANTÉ	10
1. Le Règlement (CE) n°1924/2006 concernant les allégations	10
1.1. Objectifs du Règlement.....	10
1.2. Définitions	11
1.3. Calendrier de mise en place.....	12
1.4. Champ d'application du Règlement.....	12
1.5. Conditions générales d'utilisation	13
1.6. Conditions spécifiques d'utilisation	14
2. Allégations article 13.1 "génériques"	16
2.1. Procédure d'évaluation.....	16
2.2. Procédure de réévaluation	17
2.3. Calendrier.....	18
2.4. Utilisation	18
3. Allégations article 13.5 : nouvelles allégations relatives à la fonction	19
3.1. Procédure d'évaluation : article 18.....	19
3.2. Le concept de données propriétaires	20
4. Allégations article 14	21
4.1. Procédure d'évaluation : articles 15, 16, 17, 19	21
4.2. Allégations de réduction de risque de maladie	22

4.3. Allégations relatives au développement et à la santé des enfants	23
JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET MARQUEURS DANS LE DOMAINE DES ALLÉGATIONS SANTÉ	24
1. Analyses des avis rendus par l'EFSA	24
1.1. Règles générales	24
1.1.1. Caractérisation du constituant	25
1.1.2. Bénéfice santé de l'effet allégué	25
1.1.3. Justification scientifique de l'effet revendiqué	26
1.1.4. Relation de cause à effet	26
1.2. Allégations 13.1 génériques	27
1.2.1. Les différents lots	27
1.2.2. Les motifs de refus	28
1.3. Allégations 13.5 et 14	29
1.3.1. Allégations article 13.5	30
1.3.2. Allégations article 14	33
2. Approche marqueurs	36
2.1. Définition	36
2.2. Situation actuelle	37
2.3. Les marqueurs dans les avis de l'EFSA	37
3. Rapports ILSI-PASSCLAIM	43
3.1. Présentation	43
3.2. Objectifs	44
3.3. Les rapports PASSCLAIM	44
3.3.1. Maladies cardiovasculaires liées à l'alimentation	45
3.3.2. Santé osseuse et ostéoporose	45

3.3.3.	Forme et performance physique	46
3.3.4.	Régulation du poids corporel, sensibilité à l'insuline et risque de diabète	47
3.3.5.	Cancers liés à l'alimentation	47
3.3.6.	État mental et performance	48
3.3.7.	Bien-être intestinal et immunité.....	48

LES POINTS DE DISCUSSIONS AUTOUR DU RÈGLEMENT EUROPÉEN N°1924/2006 ET DE SON APPLICATION

1.	Données chez les personnes malades.....	50
2.	Allégations fondées sur des données de tradition.....	51
3.	Allégations beauté.....	51
4.	Utilisation du terme "normal"	52
5.	Allégations relevant de l'article 13.1 pour lesquelles la déficience nutritionnelle n'est pas avérée.....	52
6.	Traduction des allégations	53
7.	Les profils nutritionnels.....	53
7.1.	Objectifs	54
7.2.	Situation actuelle	54
8.	Échanges entre EFSA et industriels	56
8.1.	Cas Elvir	56
8.2.	Cas Actimel.....	60
9.	Avis de l'EFSA discutables : concentré de tomates	62
10.	Situation aux USA	63

SITUATION VIS-À-VIS DU MÉDICAMENT

1.	Contexte	67
2.	Le médicament.....	68

2.1. Médicament par fonction	68
2.2. Médicament par présentation	68
3. Risque de confusion avec le complément alimentaire	69
4. Avenir des allégations article 14 réduction de risque	71
4.1. Arguments en défaveur du maintien de l'article 14	71
4.1.1. Processus d'analyse de l'EFSA	71
4.1.2. Facteurs de risque	71
4.2. Arguments en faveur du maintien de l'article 14	72
CONCLUSION	73
BIBLIOGRAPHIE	75
SITES INTERNET	75
ANNEXES.....	Erreur ! Signet non défini.

ABBREVIATIONS

8-OHdG : 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

AESA : Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ALA : Acide α -Linolénique

ARA : Acide Arachidonique

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CDC : Centers for Disease Control and prevention

CE : Commission Européenne

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPCASA : Comité Permanent de la Chaîne Alimentaire et de la Santé Animale

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRMLN : Cholesterol Reference Method Laboratory Network

CRO : Contract Research Organisation

CSP : Code de la Santé Publique

DG SANCO : Direction Générale de la SANTé et des Consommateurs

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DHA : Acide DocosaHexaénoïque

DMO : Densité Minérale Osseuse

EFSA : European Food Safety Authority

EM : États Membres

EMA : Agence Européenne du Médicament

FDA : Food and Drug Administration

FDAMA : FDA Modernization Act

HDL-c : HDL-cholestérol

HOMA : Homeostatic Model Assessment

ILSI : International Life Science Institutes

JOUE : Journal Officiel de l'Union Européenne

LA : Acide Linoléique

LDL-c : LDL-cholestérol

NAS : National Academy of Sciences

NDA : human Nutrition, Dietetic and Allergy

NIH : National Institutes of Health

NLEA : Nutrition Labeling and Education Act

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Pression Artérielle

PASSCLAIM : Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods

RCT : Randomized Controlled Trial

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable

TG : TriGlycérides

UE : Union Européenne

USA : United States of American

INTRODUCTION

Les "aliments santé" sont de plus en plus présents dans les rayons de nos supermarchés car le segment est porteur : la santé fait vendre et a permis de stimuler un marché alimentaire devenu stagnant. Ainsi, parmi les nouveaux produits lancés en France en 2006, trois sur quatre vantaient leurs atouts en termes de santé et de bien-être, contre un sur deux en 2000 et seulement un sur trois en 1998.

Aujourd'hui, pratiquement toutes les catégories de produits transformés promeuvent leurs bienfaits pour la santé : les produits laitiers, les produits céréaliers, les eaux minérales et les boissons aux fruits ou aromatisées, mais aussi les corps gras et certains produits sucrés (dans leur version "light"). Que la revendication d'effets bénéfiques pour l'organisme ne soit plus seulement le fait d'un enrichissement en vitamines, minéraux ou fibres et d'un allègement en sucre, gras ou sel est remarquable, et ces produits, toujours très présents sur le marché, ont constitué la première génération des "aliments santé".

Recherches et innovations technologiques aidant, des produits affichant de nouvelles promesses santé sont apparus : "réduit significativement le cholestérol", "participe au confort intestinal", "aide à réguler le transit" et "contribue à renforcer les défenses naturelles de l'organisme", ou encore "participe au bon fonctionnement du système cardiovasculaire". Ces produits, actuellement en plein boom, constituent la deuxième génération des "aliments santé".

Cette profusion de produits va de pair avec une multitude de dénominations : aliments-santé, aliments fonctionnels, alicaments, produits diététiques, nutraceutiques, cosméto-food, produits light, etc. Ces définitions souvent floues et différentes d'un pays à l'autre, révélaient encore il ya peu le manque de structure sur le plan réglementaire d'un marché relativement récent. Les dérives marketing et publicitaires entraînées par l'absence de cadre réglementaire précis ont conduit au vote en mai 2006, par le Parlement européen, du projet de Règlement concernant les allégations nutritionnelles et de santé.

Dans cette thèse, je présenterai le Règlement (CE) n° 1924/2006 qui est le document de référence pour l'analyse des avis de l'EFSA concernant les allégations de santé.

Je présenterai ensuite l'analyse globale de ces avis, pour m'orienter enfin plus particulièrement vers les marqueurs utilisés dans ces dossiers. Il m'est par ailleurs paru pertinent de s'intéresser aux dossiers du PASSCLAIM dont je présenterai quelques résultats en parallèle des avis EFSA.

Et enfin j'aborderai quelques réflexions et incertitudes d'interprétation du Règlement, et le positionnement par rapport au médicament.

LES ALLÉGATIONS NUTRITIONNELLES ET DE SANTÉ

1. Le Règlement (CE) n°1924/2006 concernant les allégations

1.1. Objectifs du Règlement

Les objectifs de ce Règlement sont :

- d'harmoniser les réglementations des EM jusqu'ici très disparates en la matière ;
- de faciliter la libre circulation des denrées alimentaires au sein de l'UE ;
- d'assurer aux consommateurs un niveau de protection élevé.

Avant le Règlement, aucune législation spécifique aux allégations portant sur les denrées alimentaires n'existait au niveau européen. La justification des allégations prenait la forme d'un contrôle *a posteriori*. Si doutes sur la véracité de l'allégation, le dossier était mis à la disposition des autorités de contrôle, en France la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). L'évaluation des preuves scientifiques par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) était une démarche strictement volontaire.

Le Règlement instaure donc le contrôle *a priori*, pour garantir que toute allégation figurant sur l'étiquette d'un aliment vendu au sein de l'UE est claire et justifiée par des preuves scientifiques. Le Panel NDA (human Nutrition, Dietetic and Allergy) de l'Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire (AESA ou EFSA pour European Food Safety Authority) est chargée de vérifier le bien-fondé scientifique des demandes d'allégation introduites. Ces informations sont ensuite utilisées par la Commission Européenne pour décider si l'utilisation de ces allégations est autorisée ou non.

Une fois ces décisions prises, les allégations autorisées et refusées sont inscrites au Registre Communautaire, mis à la disposition du public.

1.2. Définitions

Le Règlement (CE) n°1924/2006 définit :

- Allégation : tout message ou toute représentation, non obligatoire en vertu de la législation communautaire ou nationale, y compris une représentation sous la forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, quelle qu'en soit la forme, qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières ;
- Allégation nutritionnelle : toute allégation qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques particulières ;
- Allégation de santé : toute allégation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et, d'autre part, la santé.

Le Règlement (CE) n°178/2002 ou "Food Law" définit la denrée alimentaire ou aliment comme toute substance ou produit, transformé, partiellement transformé ou non transformé, destiné à être ingéré ou raisonnablement susceptible d'être ingéré par l'être humain.

La directive 90/496/CEE définit les nutriments comme les protéines, les glucides, les lipides, les fibres alimentaires, le sodium, les vitamines et les sels minéraux, ainsi que les substances qui relèvent ou sont des composants de l'une de ces catégories.

Le Règlement définit plusieurs types d'allégations :

- les allégations nutritionnelles qui font référence à la composition en certains nutriments du produit (listées en annexe du Règlement, exemple : "riche en", "source de"...) ;

- les allégations fonctionnelles (concernent la croissance, le développement et les fonctions de l'organisme; les fonctions psychologiques et comportementales; l'amaigrissement, le contrôle du poids, la réduction de la sensation de faim, l'accentuation de la sensation de satiété ou la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire) (article 13.1 et 13.5 du Règlement) ;
- les allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie (article 14 du Règlement) ;
- les allégations se rapportant au développement et à la santé infantiles (article 14 du Règlement).

La distinction entre les allégations se référant aux articles 13.1 et 13.5 réside dans le fait que les allégations 13.1 sont des allégations fonctionnelles génériques, tandis que les allégations 13.5 sont des allégations fonctionnelles basées sur des preuves nouvellement établies ou contenant une demande de protection des données.

1.3. Calendrier de mise en place

Le Règlement a été publié le 30 décembre 2006 au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) sous une version erronée. Un rectificatif est paru le 18 janvier 2007 (JOUE du 18 janvier 2007 - Série L12).

Le Règlement est entré en vigueur le 19 janvier 2007 et est applicable depuis le 1er juillet 2007 (Article 29).

1.4. Champ d'application du Règlement

Ce Règlement s'applique aux allégations nutritionnelles et de santé formulées dans toutes les communications à caractère commercial sur des denrées alimentaires : étiquetage,

présentation ou publicité, dès lors que ces denrées sont destinées à être fournies en tant que telles au consommateur final.

Les allégations qui sont formulées dans les communications à caractère non commercial, telles que les orientations ou les conseils diététiques émanant d'autorités ou d'organismes publics compétents, ou les communications et informations à caractère non commercial figurant dans la presse et dans les publications scientifiques, ne sont pas concernées par le Règlement.

Ce Règlement s'applique sans préjudice des directives concernant :

- les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière (89/398/CEE et directives spécifiques) ;
- les compléments alimentaires (2002/46/CE) ;
- les eaux minérales naturelles (80/777/CEE) et eaux de consommation humaine (98/83/CEE).

1.5. Conditions générales d'utilisation

Les allégations nutritionnelles et de santé ne peuvent être employées dans l'étiquetage et la présentation des denrées alimentaires mises sur le marché communautaire ainsi que dans la publicité faite à l'égard de celles-ci que si elles sont conformes aux dispositions du Règlement.

Les allégations nutritionnelles et de santé doivent remplir les conditions suivantes :

- la présence, l'absence ou la teneur réduite d'un nutriment ou d'une substance faisant l'objet de l'allégation doit avoir un effet nutritionnel ou physiologique bénéfique et scientifiquement prouvé ;
- le nutriment ou la substance faisant l'objet de l'allégation est présent en quantité suffisante pour atteindre l'effet nutritionnel ou physiologique affirmé. Son absence

ou sa présence en moindre quantité doit également produire l'effet nutritionnel ou physiologique escompté ;

- le nutriment ou la substance faisant l'objet de l'allégation est sous une forme directement consommable ;
- les conditions spécifiques d'utilisation doivent être respectées, par exemple la substance active doit être présente en quantité suffisante pour avoir des effets bénéfiques dans la denrée alimentaire.

Les allégations nutritionnelles et de santé protègent le consommateur en interdisant toute information qui :

- est inexacte, ambiguë ou trompeuse ;
- suscite des doutes concernant la sécurité ou l'adéquation nutritionnelle d'autres denrées alimentaires ;
- encourage ou tolère une consommation excessive d'une denrée alimentaire ;
- incite à consommer une denrée alimentaire en affirmant ou suggérant directement ou indirectement qu'une alimentation équilibrée ne fournit pas tous les nutriments nécessaires ;
- essaie d'effrayer le consommateur en mentionnant des modifications des fonctions corporelles.

1.6. Conditions spécifiques d'utilisation

Seules les allégations nutritionnelles énumérées en annexe du présent Règlement sont autorisées. Les allégations nutritionnelles comparatives sont possibles pour des denrées alimentaires de la même catégorie et dont la composition ne permet pas l'emploi d'une

allégation. Elles doivent se rapporter à des quantités identiques de denrées alimentaires et indiquer la différence de teneur en nutriments et/ou de valeur énergétique.

Les allégations de santé sont soumises à des exigences spécifiques. L'étiquetage, la présentation ou la publicité dont elles font l'objet doivent fournir certaines informations obligatoires :

- une mention indiquant l'importance d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain ;
- la quantité de la denrée alimentaire et le mode de consommation assurant le bénéfice allégué ;
- une mention à l'attention des personnes qui doivent éviter cette substance ;
- un avertissement sur les risques pour la santé en cas de consommation excessive.

Enfin le présent Règlement interdit un certain nombre d'allégations :

- les allégations de santé faisant référence au rythme ou à l'importance de la perte de poids ;
- les allégations de santé qui indiquent qu'il est préjudiciable pour la santé de ne pas consommer un certain type d'aliment ;
- les allégations de santé faisant référence à un médecin, un professionnel de santé déterminé, ou aux associations autres que les associations médicales nationales et organismes philanthropiques actifs dans le domaine de la santé ;
- les allégations de santé donnant à penser que s'abstenir de consommer la denrée pourrait être préjudiciable à la santé.

2. Allégations article 13.1 "génériques"

2.1. Procédure d'évaluation

Chaque EM a dû regrouper ses allégations en une liste, soumise ensuite à son autorité compétente, en France, la DGCCRF. Les listes des différents EM ont été compilées en une liste d'environ 44000 allégations, elle-même transmise à la CE avant le 31 janvier 2008. Cette liste a été retravaillée par la CE, afin de supprimer les doublons, pour obtenir une "liste consolidée" de 4637 allégations.

L'EFSA évalue actuellement scientifiquement les dossiers d'allégations de cette liste consolidée, et rend ses avis en les regroupant par substance. Du fait de la quantité d'avis à rendre, l'EFSA publie ses avis par lots.

La décision finale d'autorisation ou de refus des allégations revient à la CE et s'appuie sur les avis scientifiques de l'EFSA. La CE mandate le CPCASA (Comité Permanent de la Chaîne Alimentaire et de la Santé Animale), un comité d'experts composé de représentants des EM et dépendant de la Direction Générale de la SANTé et des Consommateurs (DG SANCO) qui prend une décision au nom de la CE.

Les allégations autorisées et refusées sont enfin publiées au JOUE puis inscrites au Registre Communautaire.

Après la publication de la première partie de liste d'allégations autorisées par la Commission, plusieurs cas se présenteront :

- les allégations listées comme interdites auront six mois après l'entrée en vigueur pour disparaître du marché ;
- les allégations toujours en cours d'évaluation verront leur période de transition prolongée jusqu'à la décision les concernant ;
- les allégations non déposées ou retirées ne devront plus être sur le marché à la publication de la liste.

La Commission a cependant proposé qu'il soit possible de fournir des compléments sur certains dossiers. Ainsi les allégations pour lesquelles un complément sera fourni ne seront pas listées dans les allégations rejetées le temps de leur réévaluation.

2.2. Procédure de réévaluation

Deux catégories d'allégations ayant reçu un avis négatif dans le premier lot d'allégation vont pouvoir bénéficier de cette procédure :

- les allégations sur les microorganismes non suffisamment caractérisés ;
- les allégations pour lesquelles l'EFSA a conclu que les preuves étaient insuffisantes pour établir un lien de cause à effet.

La Commission va publier sur son site la liste des allégations concernées par cette procédure au plus tard le jour de la publication de la première liste d'allégations de santé autorisées. A compter de cette date de publication, les pétitionnaires auront trois mois pour déposer un dossier de réévaluation.

Certaines conditions seront exigées pour justifier une réévaluation, et le dossier devra apporter des informations nouvelles et pertinentes par rapport à la demande :

- des éléments de caractérisation des probiotiques ;
- de nouvelles preuves scientifiques ;
- des modifications des conditions d'utilisation ;
- des modifications des libellés des allégations.

En ce qui concerne le format, deux procédures de dépôt pour ces compléments sont évoquées :

- passer par les EM, mais c'est une option complexe car plusieurs EM peuvent être concernés et il n'y a aucun opérateur identifié ;
- refournir un dossier sous la forme d'un article 13.5 : option privilégiée par la Commission et les EM étant donné que l'interlocuteur est identifié (un opérateur est responsable de l'allégation), la procédure est cadrée, ce qui amène potentiellement plus de chances d'aboutir à un avis positif.

2.3. Calendrier

Après un premier lot en octobre 2009, un deuxième en février 2010, et un troisième en octobre 2010, les prochains avis de l'EFSA continueront à être rendus par lot : le prochain en mai 2011, et deux autres en juin 2011.

La Commission voulait rendre ses décisions sur les allégations génériques autorisées par lots correspondant aux lots d'avis de l'EFSA, mais devant la pression des industriels pour des motifs de non-équité principalement, les allégations concernant les produits autres que les plantes seront regroupées et publiées dans un seul et même lot, qui serait publié fin 2011. Les allégations concernant les produits à base de plantes seront eux aussi regroupées et publiées dans un même lot distinct, courant 2012.

2.4. Utilisation

A partir du moment où le Registre sera établi, les fabricants qui souhaiteront mettre sur le marché un produit avec ce type d'allégation de santé pourront consulter le Registre pour connaître les allégations autorisées et les règles à respecter, sans passer par une procédure d'autorisation.

L'industriel devra simplement disposer des justifications de la conformité du produit aux conditions applicables à cette allégation figurant dans le registre.

3. Allégations article 13.5 : nouvelles allégations relatives à la fonction

Les allégations relevant de l'article 13.5 sont les allégations basées sur des preuves scientifiques nouvellement établies et/ou qui contiennent une demande de protection des données relevant de la propriété exclusive du demandeur. Les "thèmes" sont les mêmes que les thèmes des allégations génériques. L'autorisation de ces allégations de santé est accordée au cas par cas, après évaluation par l'EFSA d'un dossier scientifique.

3.1. Procédure d'évaluation : article 18

Les pétitionnaires font la demande à l'autorité compétente de l'EM qui la transmet à l'EFSA après avoir vérifié qu'elle est conforme aux dispositions du Règlement.

L'EFSA rend un avis dans les cinq mois. Un délai supplémentaire d'un mois peut être accordé si des informations complémentaires sont nécessaires, l'EFSA dispose alors de six mois. À partir de l'avis émis, la Commission prend une décision dans les deux mois. Pour simplifier la démarche, la procédure de comitologie n'est utilisée que si l'avis de l'EFSA est négatif.

Cette procédure dure donc de 7,5 à 8,5 mois dans le cas où l'avis de l'EFSA est positif. Elle présente l'avantage d'avoir un délai maximal fixé en cas d'avis positif de l'EFSA (8,5 mois) en évitant le passage au CPCASA pour lequel aucun délai n'a été fixé.

La décision finale, c'est-à-dire l'autorisation ou le rejet de l'allégation, est inscrit au Registre Communautaire, consultable en ligne sur le site de la DG SANCO.

Cette procédure est illustrée dans la Figure 1 ci-dessous.

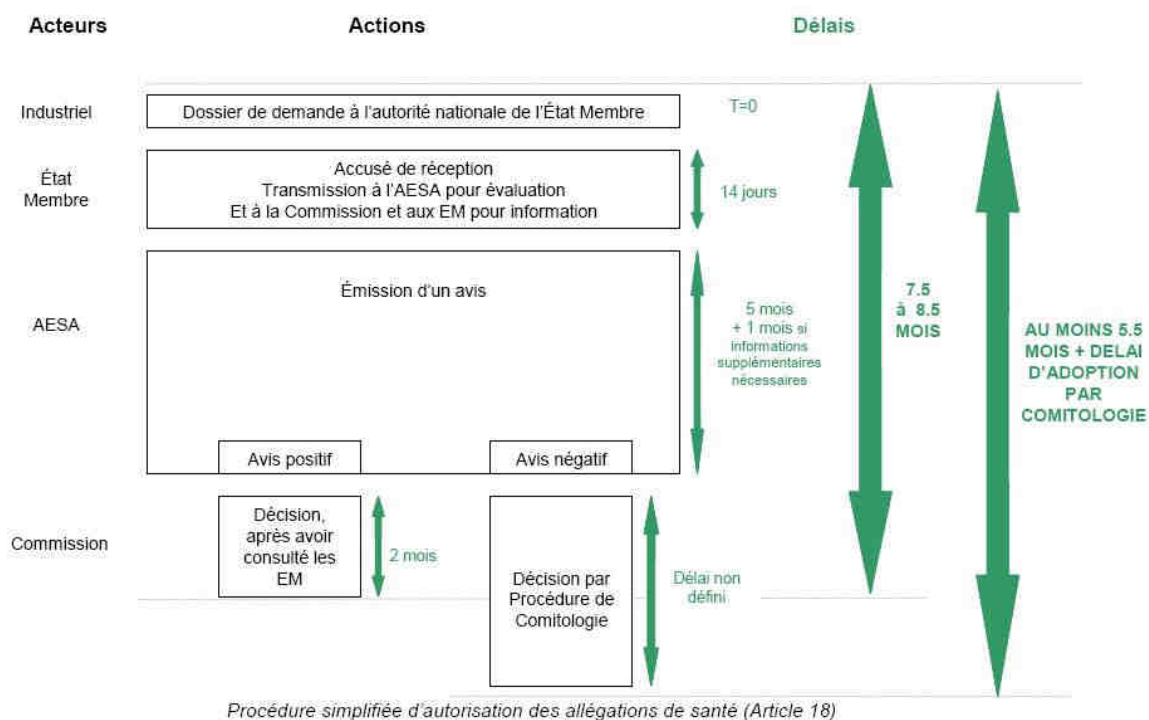


Figure 1 : procédure simplifiée d'autorisation des allégations article 13.5 (Source ANIA)

3.2. Le concept de données propriétaires

La donnée propriétaire n'étant pas définie dans le Règlement, la situation n'est pas très claire, et encore soumise à discussions.

Toutefois les données propriétaires permettent au pétitionnaire et à lui seul d'utiliser l'allégation pour une durée de cinq ans. Un autre pétitionnaire qui veut utiliser cette allégation devra redéposer son propre dossier.

La Commission a précisé que si les données scientifiques ont déjà été publiées dans une revue scientifique (ou un poster dans un congrès...) avant l'introduction de la demande de propriété, le demandeur ne peut alors plus bénéficier de la propriété exclusive des données et du droit de communiquer sur ces données, étant donné qu'elles sont rendues publiques.

Selon les services juridiques de la DGCCRF, il n'existe aucune définition des "données de propriétés exclusives". La France considère donc que ce qui est proposé par la Commission

relève d'une interprétation restrictive et juridiquement fragile -qui pourrait donc être facilement contestée- mais néanmoins pratique, car le caractère "exclusif" est en effet incompatible avec le fait que d'autres concurrents puissent utiliser les mêmes données.

4. Allégations article 14

Les allégations relevant de l'article 14 sont les allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie et celles se rapportant au développement et à la santé des enfants.

4.1. Procédure d'évaluation : articles 15, 16, 17, 19

Les pétitionnaires adressent leur demande à l'autorité compétente de l'EM qui la transmet à l'EFSA après avoir vérifié qu'elle est conforme aux dispositions du Règlement.

L'EFSA rend un avis dans les cinq mois (prolongeables de périodes de deux mois renouvelables en cas de demandes d'informations complémentaires), à partir duquel la Commission a deux mois pour établir un projet de décision. Enfin, la décision définitive est adoptée par le CPCASA via la procédure de comitologie. La Commission ne peut adopter la demande que si la majorité qualifiée du comité a donné son accord, ce qui peut entraîner des délais de décision assez longs.

Cette procédure dure donc au minimum 7,5 mois, auxquels s'ajoute le délai nécessaire pour un accord par le CPCASA.

Le résultat final de l'évaluation, c'est-à-dire l'autorisation ou le rejet de l'allégation, est inscrit au Registre Communautaire, consultable en ligne sur le site de la DG SANCO.

Cette procédure est illustrée dans la Figure 2 ci-dessous.

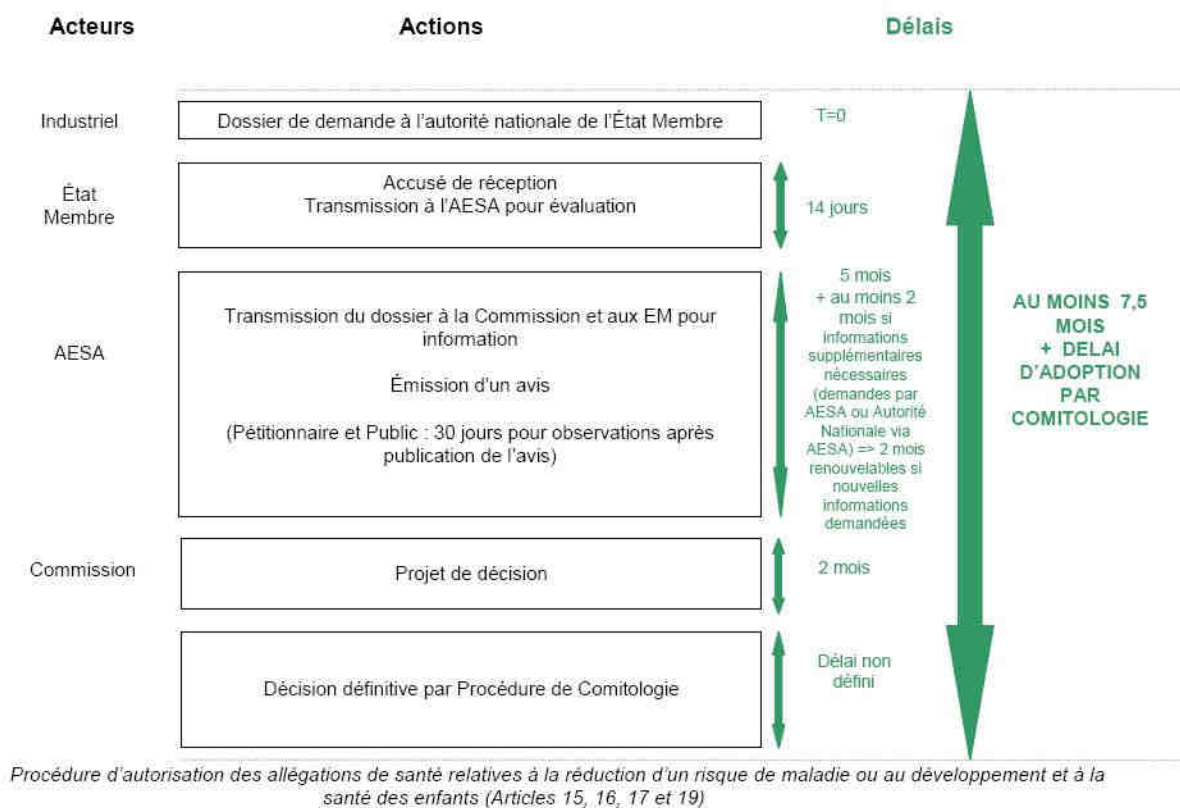


Figure 2 : procédure d'autorisation des allégations article 14 (Source ANIA)

4.2. Allégations de réduction de risque de maladie

Ces allégations qui n'existaient pas avant le Règlement sont définies comme "toute allégation de santé qui affirme suggère ou implique que la consommation de denrées alimentaires, d'une denrée alimentaire ou de l'un de ses composants réduit sensiblement un facteur de risque de développement d'une maladie humaine".

Un facteur de risque de maladie doit donc être expressément identifié et mentionné dans le libellé de l'allégation, comme par exemple : "les phytostérols réduisent le taux de cholestérol sanguin. Un taux de cholestérol élevé est un facteur de risque dans le développement de maladies cardiovasculaires".

Récemment, un avis concernant l'Eau a été refusé car "l'allégation proposée ne satisfait pas aux exigences du Règlement n° 1924/2006 concernant les allégations article 14 de réduction

de risque de maladie". L'industriel avait défini comme facteur de risque "la perte d'eau dans les tissus", un paramètre que l'EFSA considère comme étant en réalité un état de la pathologie, "la déshydratation".

L'étiquetage doit quant à lui clairement annoncer que la maladie à laquelle l'allégation fait référence est multifactorielle, et que la modification de l'un de ces facteurs peut ou non avoir un effet bénéfique.

4.3. Allégations relatives au développement et à la santé des enfants

Ce sont les allégations se référant exclusivement au développement et à la santé des enfants, c'est-à-dire les allégations dont la justification scientifique ne sera valable que chez les enfants, par exemple : calcium et croissance.

Le terme "enfant", qui n'est pas défini dans le Règlement, doit s'entendre comme s'étendant jusqu'à la fin de la période de la croissance de l'enfant. Une limite de 18 ans peut être mentionnée à titre indicatif, mais cette indication n'entend pas définir ce terme dans le cadre du Règlement.

Le droit communautaire en matière de denrées alimentaires fournit la définition de nourrissons et d'enfants en bas âge dans la directive 2006/141/CE concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite, à savoir :

- "nourrissons" : les enfants de moins de douze mois ;
- "enfants en bas âge" : les enfants âgés de un à trois ans.

Les nourrissons et les enfants en bas âge sont des sous-groupes "d'enfants" et sont donc concernés par l'article 14 se référant au développement et à la santé infantiles.

JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET MARQUEURS DANS LE DOMAINE DES ALLÉGATIONS SANTÉ

1. Analyses des avis rendus par l'EFSA

1.1. Règles générales

L'évaluation de chaque relation spécifique aliment/santé à la base d'une demande d'allégation santé obéit à des règles générales et se fait à l'aide d'une grille de critères. Le panel NDA de l'EFSA considère ainsi la mesure dans laquelle :

- l'aliment/constituant est défini et caractérisé ;
- l'effet allégué est défini et bénéfique pour la santé humaine ;
- une relation de cause à effet est établie entre la consommation de l'aliment/constituant et l'effet allégué.

Si une relation de cause à effet est considérée comme établie, le panel NDA évalue si :

- la quantité ou les modalités de consommation requises pour obtenir l'effet allégué peuvent raisonnablement être intégrées à une alimentation équilibrée ;
- la formulation proposée reflète les preuves scientifiques ;
- la formulation proposée est conforme aux critères d'utilisation spécifiés dans le Règlement ;
- les conditions d'utilisations ou de restriction proposées sont appropriées ;
- dans le cas des allégations relevant des articles 13 .5 et 14, la justification dépend de données revendiquées comme propriétaires par le pétitionnaire.

1.1.1. Caractérisation du constituant

Une bonne caractérisation du constituant est indispensable. Si le constituant n'est pas suffisamment caractérisé, la relation de cause à effet avec l'effet allégué ne pourra pas être établie. Pour ce faire, doivent être mentionnés des éléments concernant :

- les propriétés physico-chimiques ;
- la matrice utilisée, composition détaillée, analyse nutritionnelle ;
- la méthode analytique (standardisée) ;
- les données de stabilité du produit ;
- le process de fabrication.

Pour les probiotiques, la détermination de l'espèce (par hybridation de l'ADN ou par analyse de la séquence du gène 16S rRNA), la détermination de la souche (par macro-restriction de l'ADN puis typage génétique), son identification selon le code international de nomenclature, son dépôt dans une collection reconnue et les détails du mélange et de la matrice utilisée sont des éléments nécessaires à leur caractérisation.

Pour les plantes et les extraits de plantes, le nom latin, la partie utilisée, la méthode de préparation et la teneur en molécule active sont les éléments de caractérisation.

1.1.2. Bénéfice santé de l'effet allégué

C'est une étape fondamentale dans l'évaluation de la demande d'allégation.

L'effet allégué doit être parfaitement et clairement défini, il doit être suffisamment spécifique pour être mesuré par des méthodes généralement acceptées.

L'effet allégué doit être évalué avec des marqueurs appropriés. Dans le cas des allégations relevant des articles 13.5 et 14 (santé des enfants) on doit observer le maintien ou l'amélioration d'une fonction ; et dans le cas des allégations relevant de l'article 14

(réduction de risque de maladie) on doit observer une réduction d'un facteur de risque, lui aussi bien identifié.

1.1.3. Justification scientifique de l'effet revendiqué

Le pétitionnaire doit fournir un dossier scientifique le plus exhaustif possible pour justifier scientifiquement son allégation. Il n'y a pas de règles préétablies concernant le nombre et le type d'études nécessaires, mais l'étude contrôlée et randomisée (Randomized Controlled Trial (RCT)) apparaît comme le Gold Standard de l'EFSA c'est-à-dire l'étude de référence en la matière.

La justification scientifique répond à différents critères qui, s'ils ne sont pas respectés, compromettent l'obtention d'un avis positif :

- si l'allégation est faite sur un constituant, les études fournies doivent être réalisées sur ce constituant, dans une matrice similaire ;
- si l'allégation est faite sur un produit spécifique, les études fournies doivent être réalisées sur cette formulation ;
- si l'allégation est faite pour une population définie, les études fournies doivent être réalisées sur cette population cible ;
- la présence de chaque ingrédient doit être pertinente et justifiée pour l'effet allégué ;
- la présentation des études favorables mais aussi des études défavorables est attendue.

1.1.4. Relation de cause à effet

L'EFSA finit systématiquement son évaluation en statuant sur le fait qu'une relation de cause à effet est ou non établie.

Chaque évaluation est conclue par une de ces trois phrases :

- "une relation de cause à effet a été établie entre la consommation de l'aliment/constituant et l'effet allégué" : c'est le jugement le plus favorable de l'EFSA, à savoir que les preuves fournies sont généralement admises et suffisent à étayer la demande. L'avis rendu est positif.
- "les preuves fournies sont insuffisantes pour établir une relation de cause à effet entre la consommation de l'aliment/constituant et l'effet allégué" : c'est le jugement intermédiaire de l'EFSA, négatif mais néanmoins encourageant. Bien qu'il y ait des preuves pour appuyer la relation de cause à effet, elles ne sont pas concluantes, c'est-à-dire non généralement admises (preuves nouvelles ou contradictoires). L'avis rendu est négatif.
- "une relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation de l'aliment/constituant et l'effet allégué" : c'est le jugement défavorable de l'EFSA, à savoir qu'il n'y a pas ou, tout au plus, peu de preuves scientifiques fournies pour étayer la demande, et que ces preuves ne sont pas généralement admises. L'avis rendu est négatif.

1.2. Allégations 13.1 génériques

Le processus d'évaluation de l'EFSA sur les allégations santé génériques a pris du retard, retard lié notamment au nombre très important de dossiers : au lieu de s'être achevée début 2010, l'évaluation des allégations de santé génériques va se poursuivre jusqu'à l'été 2011, voire jusqu'en 2012 pour les allégations concernant les plantes.

1.2.1. Les différents lots

L'EFSA doit évaluer 4637 allégations génériques 13.1.

Le 1er Octobre 2009, l'EFSA a publié un premier lot qui comportait 94 opinions, correspondant à 523 allégations :

- environ un tiers des allégations examinées a reçu un avis positif (195 allégations) ;
- les avis positifs concernent principalement les vitamines et les minéraux (91% des avis positifs), les fibres (4% des avis positifs), les acides gras (2% des avis positifs), les protéines (2% des avis positifs), les chewing-gums sans sucre (1% des avis positifs) ;
- des familles entières n'ont fait l'objet d'aucun avis positif (substances botaniques, probiotiques, glucides...).

Un second lot d'avis a été publié le 25 février 2010 et comportait 31 opinions, correspondant à 416 allégations, dont seulement 2%, soit 8 allégations, ont reçu un avis positif.

Un troisième lot d'avis a été publié le 19 octobre 2010, et comportait 75 opinions, correspondant à 808 allégations. Parmi les 75 avis scientifiques évaluant ces allégations potentielles, les conclusions positives relèvent principalement des effets des vitamines et minéraux. S'en sortent bien également des allégations spécifiques concernant certaines fibres diététiques et leur lien avec la maîtrise de la glycémie, des fonctions intestinales et de la gestion du poids, certains acides gras oméga 3 et les fonctions cérébrales, oculaires et cardiaques, ainsi que d'autres allégations comme celle relative aux ferments vivants de yaourt et la digestion du lactose.

Il reste donc à l'EFSA à évaluer 2890 allégations dont les avis seront rendus dans trois lots prévus courant 2011, un en mai et deux autres en juin.

1.2.2. Les motifs de refus

D'une manière générale, beaucoup d'allégations ont été refusées du fait de données scientifiques de faible qualité, l'EFSA reprochant le manque d'études cliniques humaines pertinentes fournies ; et du fait du manque d'évidence que l'effet revendiqué soit bénéfique pour le maintien ou l'amélioration d'une fonction. L'absence de définition précise de l'effet allégué est aussi une cause fréquente de refus.

Globalement le manque d'information sur la substance explique 50% des résultats négatifs, les allégations sur les probiotiques étant ainsi principalement rejetées en raison de leur manque de caractérisation. Dans le second lot, l'EFSA a considéré qu'une relation de cause à effet n'a pas été établie pour environ trois cents allégations, ce qui explique le taux élevé d'avis négatifs. Pour les demandes d'allégations ayant reçu un avis négatif dans le troisième lot, les raisons évoquées restent les mêmes que pour les deux lots précédents : incapacité à identifier la substance spécifique, défaut de preuves scientifiques quant à l'effet bénéfique, manque de précision quant à l'effet santé, ou absence d'études cliniques.

A la décharge de certains pétitionnaires, les informations précises à fournir n'ont été communiquées qu'au moment de la publication du premier lot. Des informations que ces pétitionnaires avaient en leur possession n'ont ainsi pas été transmises. D'autres demandes dont les seules justifications étaient des citations sans fondement scientifique (référence à la Bible) ou des publications fournies dans une langue autre que l'anglais et sans traduction ont évidemment été refusées.

Plusieurs dossiers ont reçu des avis négatifs dus au fait que les données scientifiques fournies s'appliquaient à une population malade, alors que le Règlement concerne la population bien portante. Les allégations sur les articulations ont ainsi été rejetées, car les données fournies concernaient uniquement des personnes souffrant d'arthrose. A contrario, les allégations concernant le bien-être intestinal chez des individus avec un Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) sont considérées comme recevables car extrapolables à la population générale. La prise en compte des données chez les personnes malades suscite de nombreuses discussions, le problème étant de bien cerner la pathologie. Ces dossiers sont étudiés au cas par cas par l'EFSA.

1.3. Allégations 13.5 et 14

Les avis concernant les dossiers d'allégations 13.5 ou 14, rendus au fur et à mesure de leur évaluation, sont à 80% négatifs.

Les principaux motifs de refus sont à 26% pour cause de bénéfice santé non établi, et à 24% pour manque de caractérisation, les ingrédients concernés étant à 70% des probiotiques. Un exemple de bénéfice santé non établi : un produit revendique le maintien d'une flore intestinale normale, mais qu'est ce qu'une flore normale ou saine ?

L'EFSA reproche aussi aux pétitionnaires la faiblesse des études cliniques fournies, et refuse les dossiers d'allégations justifiés par des études dans lesquelles :

- le produit testé est différent du produit fini ou utilisé à des doses différentes des modalités prévues ;
- l'analyse statistique est inadéquate (absence de randomisation, analyses présentées non prévues initialement) ;
- la population étudiée est différente de la population cible ;
- le ou les marqueurs employés sont non pertinents.

1.3.1. Allégations article 13.5

En mars 2011, l'EFSA avait :

- reçu 49 dossiers ;
- rendu 28 avis, dont seulement 3 positifs (10% des avis rendus) ;
- vu 13 dossiers retirés par les pétitionnaires (26% des dossiers déposés à l'EFSA).

En mars 2011, la CE avait :

- rendu 14 décisions
 - o autorisé une seule allégation

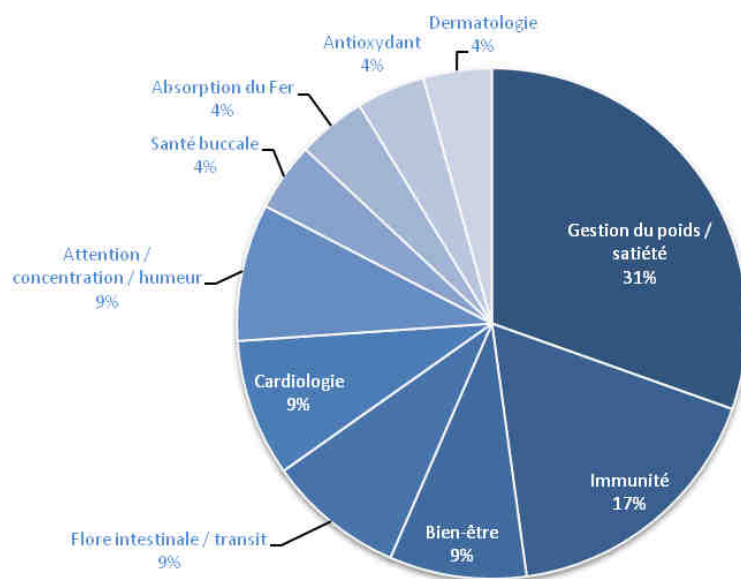
Deux des avis positifs de l'EFSA sont détenus par le même pétitionnaire, une petite société, et concernent le même produit. Le premier avis concerne le produit en lui même, le deuxième avis étant une extension des modalités d'utilisation de ce produit. Le fait qu'une

petite structure puisse obtenir un avis positif est encourageant pour le secteur, quelque peu accablé par les multiples refus.

L'autorisation de la CE concerne le produit ayant reçu l'avis positif de l'EFSA. Ces décisions sont consultables en ligne, sur le Registre Communautaire.

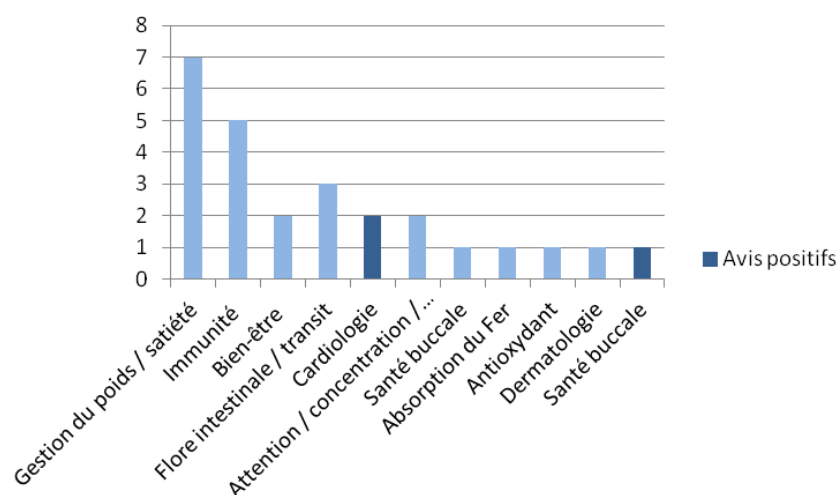
À l'heure actuelle la thématique "gestion du poids" est importante, avec sept allégations évaluées, mais aucun avis positif. L'immunité est aussi un thème porteur avec cinq allégations évaluées, mais les difficultés pour définir les paramètres d'évaluation induisent un refus systématique (Graphique 1). Le bien-être et l'attention/concentration/humeur ont chacun deux dossiers évalués mais sans avis positif. Le transit et la flore intestinale, et la cardiologie sont des thématiques ayant chacune trois allégations évaluées, avec deux avis positifs pour la cardiologie, sur un produit maintenant une agrégation plaquettaire normale. L'absorption du Fer, le caractère antioxydant et la dermatologie n'ont chacun fait l'objet que d'une demande d'allégation, pour l'instant sans résultat positif. La santé buccale a récemment obtenu un avis positif de l'EFSA pour un produit réduisant la déminéralisation dentaire (Graphique 2).

Le Graphique 1 qui représente les thématiques des dossiers évalués illustre bien le fait que la gestion du poids et la satiété sont des thèmes importants.



Graphique 1 : thématiques des dossiers article 13.5 évalués par l'EFSA (mars 2011)

Le Graphique 2 qui représente les avis positifs rendus par l'EFSA sur le nombre de dossiers déposés montre que seuls les thèmes cardiologie et santé buccale ont reçu des avis positifs.



Graphique 2 : Avis positifs rendus par l'EFSA sur le nombre de dossiers évalués (mars 2011)

1.3.2. Allégations article 14

En mars 2011, l'EFSA avait :

- reçu 268 dossiers ;
- rendu 76 avis :
 - o 25 avis pour les allégations de réduction de risque de maladie, dont 8 sont positifs (32%) ;
 - o 51 avis sur les allégations relatives à la santé des enfants, dont 14 sont positifs (27%) ;
- vu 100 dossiers retirés par les pétitionnaires (37%).

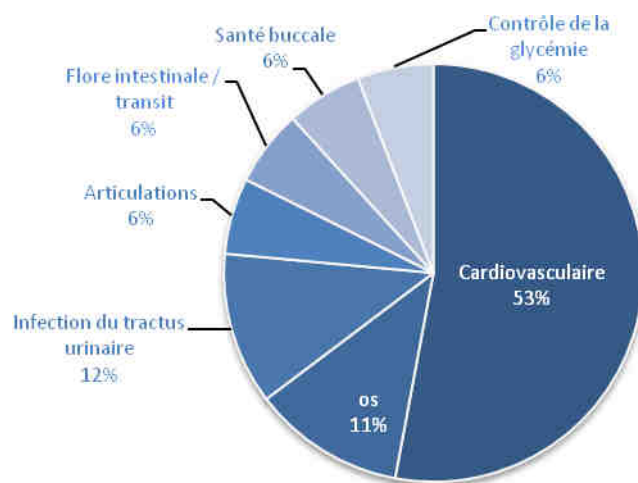
En mars 2011, la CE avait :

- rendu 42 décisions :
 - o 8 décisions pour les allégations de réduction de risque de maladie, dont 5 sont autorisées (62%) ;
 - o 34 décisions sur les allégations relatives à la santé des enfants, dont 8 sont autorisées (23%).

Ces décisions sont également consultables en ligne sur le Registre Communautaire.

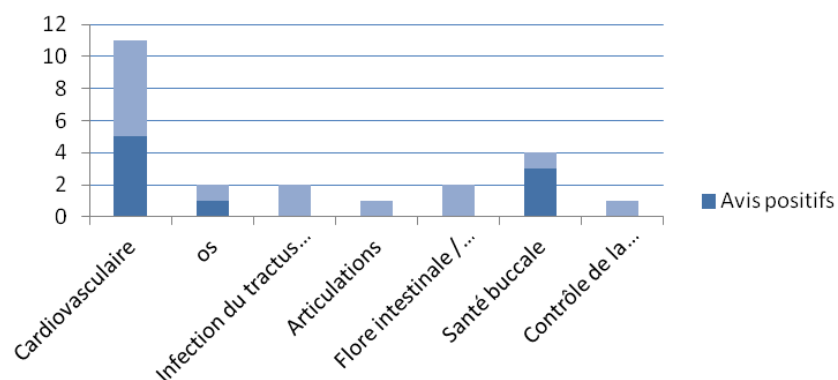
Concernant les allégations de réduction de risque de maladie, la thématique cardiovasculaire est majoritaire (Graphique 3), et voit quatre avis positifs obtenus sur neuf dossiers déposés, tous sur l'allégation de baisse du LDL-cholestérol. Sur les deux dossiers déposés concernant l'os, une allégation a reçu un avis positif sur "augmentation de la Densité Minérale Osseuse (DMO) et réduction du risque fracturaire" pour l'association Calcium-Vitamine D₃. Les deux allégations concernant la réduction du risque d'infection urinaire ont toutes deux été rejetées. Un seul dossier a été déposé dans chacune des quatre autres thématiques, et seul le dossier sur la santé buccale avec l'allégation "réduit le nombre de caries" pour les chewing-gums au xylitol a obtenu un avis positif (Graphique 4).

Le Graphique 3 qui représente les thématiques des dossiers d'allégation de réduction de risque évalués met en évidence la prédominance de la thématique cardiovasculaire.



Graphique 3 : Thématiques des dossiers article 14 réduction de risque de maladie évalués par l'EFSA (mars 2011)

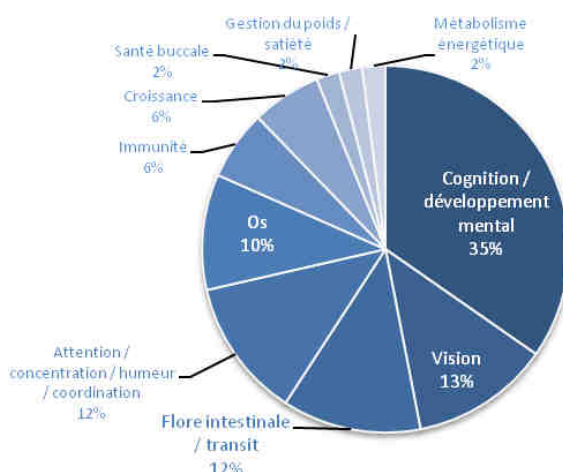
Le Graphique 4 qui représente les avis positifs rendus par l'EFSA sur le nombre de dossiers déposés montre que la cardiologie a reçu des avis positifs, ainsi que la santé osseuse et la santé buccale.



Graphique 4 : Avis positifs rendus par l'EFSA sur le nombre de dossiers article 14 réduction de risque de maladie évalués (mars 2011)

Concernant les allégations sur la santé des enfants, sur les dix-sept dossiers cognition/développement mental, thématique majoritaire (Graphique 5), seulement trois allégations sont acceptées, sur le Fer, l'Acide α -Linoléique (ALA) et la Thiamine. Les six dossiers déposés sur la contribution au développement visuel des enfants ont vu trois allégations acceptées sur l'association d'Acide DocosaHexaénoïque (DHA) - Acide Arachidonique (ARA). Aucun des six dossiers sur la flore intestinale et le transit n'a reçu d'avis positif, tout comme pour les six dossiers concernant l'attention/concentration/humeur/coordination. Sur les cinq dossiers sur l'os tous ont été acceptés, concernant les fromages frais laitiers, le Calcium et la Vitamine D seuls ou en association et les protéines animales. Aucun des trois dossiers sur le thème immunité n'a été accepté. Pour la croissance, l'Iode et l'association ALA-Acide Linoléique (LA) ont reçu des avis positifs, sur trois dossiers déposés. Les deux dossiers sur la santé buccale et gestion du poids/satiété ont été refusés. Le dossier sur la Thiamine et le métabolisme énergétique est accepté (Graphique 6).

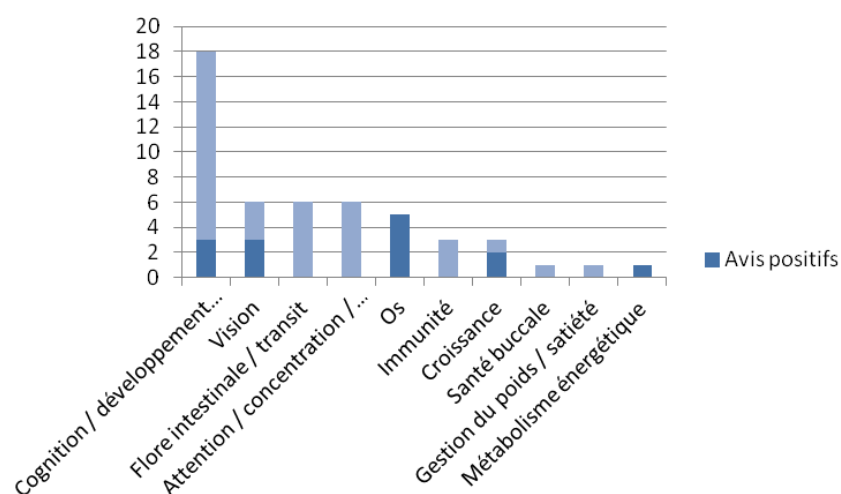
Le Graphique 5 qui représente les thématiques des dossiers d'allégation évalués sur la santé des enfants, met en évidence la grande part qu'occupent les allégations sur la cognition et le développement mental.



Graphique 5 : Thématiques des dossiers article 14 santé infantile évalués par l'EFSA (mars 2011)

Le Graphique 6 qui représente les avis positifs rendus par l'EFSA sur le nombre de dossiers déposés montre que la cognition / développement mental n'a reçu que très peu d'avis

positifs sur le nombre de dossiers évalués, et que les autres avis positifs sont dans les thématiques vision, os, croissance et métabolisme énergétique.



Graphique 6 : Avis positifs rendus par l'EFSA sur le nombre de dossiers article 14 santé infantile évalués (mars 2011)

2. Approche marqueurs

2.1. Définition

Les biomarqueurs sont des caractéristiques mesurées de façon objective et évaluées comme indicateur des réponses physiologiques résultant d'une intervention, ou comme des indicateurs de processus biologiques, normaux ou pathologiques. Ces outils sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique, et l'on s'y intéresse de plus en plus dans le domaine de la nutrition, qui devient avec les contraintes réglementaires croissantes proche de l'exigence qui sied au médicament. Certains biomarqueurs dits "surrogate endpoint" sont des paramètres biologiques particuliers destinés à se substituer à un critère clinique. Sur la base de preuves scientifiques, ils sont supposés prédire un effet clinique, bénéfique ou délétère.

2.2. Situation actuelle

Le manque de qualification des biomarqueurs représente aujourd'hui un des freins à l'innovation. Le Leem (Les Entreprises du médicament) Recherche a justement souligné que la recherche et la qualification de nouveaux biomarqueurs prédictifs représentaient un des challenges clé de la recherche biomédicale d'ici 2015.

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) met actuellement en place une procédure de qualification des biomarqueurs en collaboration avec la FDA (Food and Drug Administration). La FDA a en effet pris de l'avance dans ce domaine pour avoir fait face à une recrudescence des demandes d'évaluation d'allégations de santé basées sur les effets de biomarqueurs en 2008.

Depuis 2008, les développeurs industriels peuvent soumettre à l'EMA un biomarqueur en vue d'une qualification pour un usage spécifié. Le processus d'évaluation se décompose en trois étapes :

- validation analytique : s'assurer que les tests sur les biomarqueurs sont sensibles, reproductibles, fiables et spécifiques ;
- qualification : vérifier que le biomarqueur est bien associé au résultat clinique ;
- utilisation : déterminer si le biomarqueur est bien approprié pour l'utilisation proposée.

Ce processus devrait être appliqué avec la même rigueur scientifique dans tous les domaines d'application : les aliments et compléments alimentaires, les médicaments et dispositifs médicaux.

2.3. Les marqueurs dans les avis de l'EFSA

Les avis de l'EFSA sont très standardisés, à l'image des dossiers soumis, ce qui peut expliquer le peu de commentaires réellement exploitables pour celui chargé de les analyser.

En effet, et c'est ce qui lui est souvent reproché par nombre d'industriels, l'EFSA ne s'étend que très peu sur ses avis de telle sorte que l'industriel n'a pas de justification détaillée du refus de son dossier. Les commentaires sont très limités qualitativement, l'EFSA ne portant souvent pas de jugement sur la pertinence et la validité des marqueurs utilisés.

L'EFSA accepte des dossiers avec un seul marqueur universellement reconnu, mais accepte aussi des dossiers avec un panel de marqueurs, moins spécifiques mais néanmoins suffisant à la justification par leur nombre. Les industriels ont tendance à utiliser plusieurs marqueurs, ce qui semble être la voie d'avenir, face à la difficulté de valider un marqueur unique.

L'objectif serait de réaliser un arbre décisionnel à partir des avis de l'EFSA, afin de s'orienter vers ce qui s'est fait et qui a été concluant, ou vers une voie non exploitée mais prometteuse, et se détourner des voies sans issue. A ce jour, et face au manque de détails dans les avis, cet objectif est encore difficilement atteignable, mais l'enrichissement de la base de données aboutira probablement à une plus grande systématisation dans le choix des marqueurs par les pétitionnaires.

Dans la thématique cardiologie un dossier a été déposé avec l'allégation "prévient les lipoprotéines plasmatiques des dommages oxydatifs". Le marqueur utilisé, l'oxidabilité du LDL *ex vivo* n'est pas commenté dans l'avis EFSA qui s'avère être négatif. Cet avis négatif s'explique peut-être par la non validité du marqueur, mais compte tenu de l'absence d'informations, l'interrogation sur le motif subsiste.

Un autre dossier en cardiologie, avec l'allégation "maintien l'agrégation plaquettaire normale", justifié par le pourcentage d'inhibition de l'agrégation plaquettaire en réponse à différents agonistes déterminé par la méthode de transmission lumineuse, est accepté. Le marqueur et la méthode ont été considérés comme valides par l'EFSA.

Certains marqueurs font depuis longtemps consensus, comme le LDL-cholestérol pour la justification de l'allégation "diminue / réduit le cholestérol sanguin".

Dans la thématique antioxydante, le marqueur 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) utilisé dans le but de justifier l'allégation "favorise la réponse antioxydante" a été refusé par l'EFSA car soumise à de nombreux biais physiologiques, et donc non pertinent.

Dans la thématique immunologie, il ressort que la variation du ou des biomarqueurs seuls (balance Th1 / Th2, concentration d'IgA salivaire...) ne suffise pas pour justifier un dossier d'allégation. Il doit nécessairement y avoir une amélioration clinique observable, soutenue par des paramètres biologiques. Par exemple le nombre de lymphocytes en plus de la diminution de la durée d'une infection. Pour mieux aider les demandeurs à préparer et soumettre leurs demandes d'autorisation des allégations de santé, l'EFSA organise une série de consultations publiques, et des réunions sur les exigences scientifiques pour la justification de certains types d'allégations de santé au cours de la période 2010-2012.

L'objectif général de ces consultations est de fournir des orientations supplémentaires pour les pétitionnaires en vue de la justification de leurs allégations de santé dans certains domaines. Les questions spécifiques abordées seraient les suivantes :

- quels sont les effets allégués physiologiquement bénéfiques ?;
- quelles sont les études ou les paramètres à mesurer appropriés pour la justification des allégations fonctionnelles et de réduction du risque de maladie ?

La première consultation sur le thème "Fonction intestinale et immunitaire" a eu lieu le 2 décembre 2010. Celle-ci a généré beaucoup de frustration de la part des industriels, causée par un nombre important de questions restées sans réponse, mais aussi par des réponses jugées non concluantes par les industriels, notamment à propos du niveau d'exigence requis. Cependant, cette première consultation a permis l'échange d'une quantité d'information supérieure aux meetings précédents, et les efforts de l'EFSA ont été salués.

Concernant la fonction intestinale, les principaux éléments à retenir sont :

- effets physiologiques bénéfiques pris en considération : réduction du temps de transit, selles plus fréquentes, augmentation et ramollissement du bol fécal. Il a été

précisé que "dans la fourchette normale" est destiné à être compris comme "sans entraîner la diarrhée" ;

- l'EFSA considère que la diarrhée peut être une pathologie ou un symptôme. Cela signifie qu'une allégation sur la diminution de l'incidence de la diarrhée est possible si elle est supportée par la réduction d'un facteur de risque, par exemple la réduction du nombre de bactéries pathologiques. La démonstration de la diminution de l'incidence de la diarrhée est nécessaire mais insuffisante seule, l'identification de l'agent pathogène et la preuve de son pouvoir pathogène sont requises. Bien que non encore évoqué dans les avis, l'EFSA convient en principe que la diarrhée pourrait être acceptable comme une mesure de la fonction intestinale ;
- l'EFSA a confirmé que la réduction de l'inconfort gastro-intestinal ne serait pas limitée aux adultes, mais serait également acceptable comme un effet bénéfique chez l'enfant ;
- lors de l'utilisation de critères subjectifs (par exemple les "Global Symptom Scales"), il faut prendre soin de confirmer ou de démontrer que ceux-ci ont été validés dans des populations et dans des conditions qui sont représentatives de l'application spécifique ;
- la question sur la façon de mesurer la consistance des selles a été soulevée, il est d'avis de l'EFSA que c'est à l'industriel de proposer des moyens pour la mesure ;
- il a aussi été demandé à l'EFSA si les paramètres de qualité de vie seraient acceptables. Il semblerait qu'ils le soient mais ne seraient pas suffisants en soi, les paramètres mesurés devant être directement liés à l'effet revendiqué ;

- pour les allégations relatives à la digestion / absorption des nutriments, l'EFSA a seulement évalué le lactose, dont les conséquences néfastes de la mauvaise digestion sont bien définies. Il n'est pas évident que ce type d'allégation soit considéré comme bénéfique pour d'autres nutriments. L'augmentation de l'absorption est considérée comme bénéfique si c'est le facteur limitant au maintien d'un taux normal. Le ciblage de la population est important, car les effets sur l'absorption et la digestion peuvent être spécifiques d'un groupe de la population.

Concernant le microbiote intestinal :

- l'EFSA indique que dans l'état actuel des connaissances, il n'a encore été montré aucun lien de causalité entre la composition de la microflore intestinale et la santé, et que le rôle bénéfique des bifidobactéries et des lactobacilles est principalement basé sur des généralisations. Cependant, le pouvoir pathogène spécifique de certains groupes de micro-organismes est un élément bien établi ;
- l'EFSA a aussi souligné que les allégations non suffisamment définies ne peuvent être évaluées ;
- l'EFSA ne considère ni l'augmentation des bifidobactéries ou des lactobacilles, ni la diminution d'autres groupes de bactéries commensales (entérobactéries, clostridia, bacteroides, etc) comme étant physiologiquement bénéfique ;
- l'EFSA indique que les mesures pouvant être acceptables incluent le nombre de pathogènes et/ou les niveaux de toxines. Il peut s'agir d'agents pathogènes gastro-intestinaux (*Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*, etc) et d'agents pathogènes d'origine alimentaire (salmonelles, staphylocoques, streptocoques, enterobactéries, etc). La preuve de leur pathogénicité doit être fournie.

Concernant la fonction immunitaire :

- l'EFSA a précisé que la stimulation des paramètres immunologiques n'est pas nécessairement bénéfique en soi ;
- l'EFSA remarque que nous ne savons pas ce qui constitue une fonction immunitaire normale, tandis que nous savons ce qu'est un système immunitaire affaibli ;
- les allégations doivent être suffisamment définies, un wording du type "défenses naturelles" ne l'est pas, tandis que "défense contre les pathogènes via la stimulation de la réponse immunologique" l'est ;
- les allégations concernant la défense immunitaire contre les pathogènes nécessitent à la fois des données cliniques (incidence, durée et gravité de l'infection, réduction du nombre d'agents pathogènes) et les preuves d'un changement significatif des paramètres immunologiques, de préférence dans la même étude ;
- pour les allégations relatives à la restauration des paramètres immunologiques, les seuls éléments de preuve relatifs à cet aspect pourraient être suffisants, étant donné qu'ils concernent la restauration de valeurs en dehors de la norme ;
- l'EFSA ne hiérarchise pas les paramètres immunitaires, et considère qu'une mesure de la fonctionnalité a un poids plus important qu'une mesure de quantité ;
- les allégations relatives à l'inflammation sont complexes en raison de l'incertitude quant à savoir si une diminution ou une augmentation des marqueurs de la réponse inflammatoire est bénéfique ou non, ou si l'inflammation est une conséquence ou une cause.

Le calendrier des consultations qui ont débuté en décembre 2010 s'étaleront sur 2 ans :

- allégations de santé liées à la réponse glycémique post-prandiale et au contrôle de la glycémie ; et allégations relatives à la gestion du poids, à l'apport énergétique et à la satiété ;
- allégations de santé relatives à la protection contre les dommages oxydatifs ; et allégations relatives à la santé cardiovasculaire ;
- allégations de santé relatives à l'os, aux articulations et à la santé buccale; et allégations relatives à la fonction cognitive ;
- allégations de santé liées aux performances physiques.

Pour émettre ses avis scientifiques l'EFSA s'appuie sur les rapports du Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods (PASSCLAIM). Ces rapports sont donc intéressants à étudier car ils sont considérés comme base de travail pour l'EFSA, mais il est cependant nécessaire pour les pétitionnaires de rester prudent et de pas considérer que ces rapports ne font pas consensus.

3. Rapports ILSI-PASSCLAIM

3.1. Présentation

Le PASSCLAIM est une Commission d'Action Concertée coordonnée par l'International Life Science Institutes (ILSI) qui s'est penchée de 2000 à 2005 sur la justification scientifique des allégations de santé et la communication au consommateur. L'ILSI est une fondation créée en 1978 pour faire progresser la compréhension des questions scientifiques relatives à la nutrition, la sécurité alimentaire, la toxicologie, l'évaluation des risques, et à l'environnement. Le PASSCLAIM fournit la structure pour préparer les dossiers scientifiques

soutenant les allégations, et améliore aussi la crédibilité des allégations auprès des consommateurs.

3.2. Objectifs

Cette Commission était destinée à mettre en place une trame de critères communs et validés, afin d'évaluer la justification scientifique des allégations de santé. Cette trame pourrait globalement être résumée par les points suivants :

- avoir un produit défini ;
- avoir une allégation précise, soit sur une amélioration d'une fonction, soit sur une réduction du risque de maladie ;
- avoir des données humaines lors d'une intervention mettant en œuvre le produit visé ;
- avoir avec des études adéquates (sujets, produits, etc.) ;
- avoir avec des marqueurs pertinents ;
- avoir des changements significatifs (facile de mesurer l'amélioration d'une performance physique et d'en apprécier la signification, mais difficultés pour définir une amélioration biologiquement significative d'un marqueur).

S'ils sont remplis, ces critères fournissent une assurance raisonnable que les données scientifiques qui soutiennent les allégations de santé faites pour un aliment sont adéquates et que les revendications peuvent être considérées comme valables.

3.3. Les rapports PASSCLAIM

Le document PASSCLAIM est constitué des rapports de sept groupes rédigés par sept panels d'experts compétents dans les domaines abordés.

Il est à noter que le PASSCLAIM s'intéresse à la réduction du risque de maladie, tandis que l'EFSA s'intéresse à la réduction d'un facteur de risque de maladie.

3.3.1. Maladies cardiovasculaires liées à l'alimentation

Dans ce domaine très actif de la recherche nutrition-santé, le groupe a conclu que le LDL-cholestérol (LDL-c) et la Pression Artérielle (PA) sont des marqueurs bien établis et généralement reconnus comme liés aux maladies cardiovasculaires. Les allégations d'amélioration de fonction pourraient être justifiées par les changements du LDL-c et de la PA liés à l'alimentation, et puisque la relation avec le risque de maladie est bien établie, l'évolution de ces marqueurs pourrait également venir justifier les allégations de réduction de risque de maladie.

Le taux de HDL-cholestérol (HDL-c), les triglycérides (TG) plasmatiques et l'homocystéine sont reconnus comme des marqueurs sensibles à des facteurs alimentaires et sont validés méthodologiquement, mais il n'est pas encore clairement défini dans quelle mesure les changements de ces marqueurs reflètent une amélioration de fonction ou la réduction d'un risque de maladie.

Concernant la fonction hémostatique et les dommages oxydatifs de l'ADN, des protéines et des lipides, il est nécessaire de développer et valider des marqueurs d'amélioration de fonction et de réduction de risque.

3.3.2. Santé osseuse et ostéoporose

Bien que les problèmes de santé osseuse englobent de nombreux troubles squelettiques, le groupe s'est concentré sur l'ostéoporose, problème majeur de santé publique dans l'UE.

La DMO, mesure de la teneur des os en minéraux, a été identifiée comme un marqueur d'amélioration de la solidité osseuse pour les personnes de tout âge quelque soit leur sexe.

Pour les personnes de plus de 50 ans présentant un risque de fracture élevé, la DMO a été considérée comme un bon marqueur du risque fracturaire, ce qui signifie que les modifications de la DMO engendrées par une denrée alimentaire pourraient fournir la preuve d'une réduction de risque de maladie (réduction du risque de fractures).

On remarque ici une divergence d'avis entre l'EFSA et le PASSCLAIM. L'EFSA valide les marqueurs de renouvellement osseux pour montrer une réduction du risque de fracture ostéoporotique, tandis que le PASSCLAIM ne les accepte pas. À l'inverse, l'EFSA ne valide pas la DMO comme marqueur de réduction du risque de fracture ostéoporotique tandis que cette mesure est pertinente pour le PASSCLAIM. C'est un des rares cas où les deux organisations ne vont pas dans le même sens.

3.3.3. Forme et performance physique

Le groupe a étudié les revendications relatives à la force musculaire et la puissance (poids maximum soulevé), à l'endurance (Time to exhaustion test), à l'approvisionnement en énergie et à la récupération, à l'état d'hydratation (poids corporel), à la flexibilité (flexion latérale du tronc), à la croissance des tissus, et au fonctionnement immunitaire général. De nombreuses méthodes pour établir ces paramètres en tant que preuves pour les demandes d'allégations ont été examinées.

Le groupe a conclu que, dans chaque aspect évalué, il existe des marqueurs qui répondent aux critères de justification des allégations, leur fiabilité et leur validité ayant été jugées bonnes.

L'interprétation des marqueurs disponibles a cependant été jugée problématique en ce qui concerne les fonctions immunitaires par rapport à la performance et la forme physique globale.

3.3.4. Régulation du poids corporel, sensibilité à l'insuline et risque de diabète

Le groupe a caractérisé et relié chacun des ces trois aspects aux pathologies correspondantes : excès de poids, syndrome métabolique et diabète, et a été en mesure d'identifier des marqueurs pertinents et des méthodes de mesure fiables.

En ce qui concerne la régulation du poids corporel, la cible est le dépôt de graisse corporelle, qui peut être mesuré à la fois par des méthodes de laboratoire (hydrodensitométrie, absorption bi-photonique à rayons X...) ou par des méthodes cliniques (poids, indice de masse corporelle...). Des fonctions associées, impliquées dans la régulation de la masse grasse corporelle telle que l'apport et la dépense énergétique, peuvent aussi être mesurées.

La sensibilité à l'insuline est la fonction cible dans le syndrome métabolique et des méthodes de mesure validées sont disponibles, tel que le HOMA (Homeostatic Model Assessment) ou le "Glucose Clamp Technique". Les fonctions mesurables associées à l'insulino-sensibilité comprennent la lipotoxicité, la composition corporelle en matières grasses, le stress oxydatif, l'inflammation et la fonction vasculaire.

Dans le diabète, la fonction cible est la régulation de la glycémie, associée à des fonctions telles que la libération de glucose dans le sang, l'utilisation du glucose et la sécrétion d'insuline, et la sensibilité à l'insuline.

A l'avenir, la glycémie post-prandiale et le lien avec le développement de maladies cardiovasculaires mérite une attention supplémentaire.

3.3.5. Cancers liés à l'alimentation

Environ un tiers des cancers seraient liés à l'alimentation, il est donc d'une importance capitale de développer des critères clairs afin de justifier les allégations de réduction de risque.

Le groupe s'est concentré sur les tumeurs coliques, pulmonaires, mammaires et prostatiques. Dix-huit marqueurs ont été identifiés à différentes étapes du processus de cancérisation : de la première exposition à des agents cancérogènes à la tumeur maligne manifeste.

Le marqueur le plus puissant disponible est la présence de lésions précancéreuses comme les polypes coliques, la récurrence de polypes étant considérée comme le seul marqueur qui puisse actuellement soutenir une allégation de réduction de risque.

Le développement de marqueurs du processus de cancérisation est donc essentiel.

3.3.6. État mental et performance

L'alimentation peut influencer sur les fonctions cérébrales, et affecter l'état mental et les performances intellectuelles.

Le groupe a examiné l'humeur, l'éveil (qui comprend l'excitation, la vigilance, l'attention et le sommeil), la motivation et l'effort, la perception, la mémoire et l'intelligence.

Le critère final, qui est l'amélioration de la fonction, peut souvent être évalué au moyen de méthodes validées, comme des tests (Kaufman Adult and Adolescent Intelligence Test), des questionnaires, et des échelles visuelles (Visual Analogue Mood Scales).

Le groupe a donc conclu qu'un certain nombre de méthodes validées existe, afin de justifier l'influence bénéfique de nombreux aliments sur une large variété de fonctions mentales.

3.3.7. Bien-être intestinal et immunité

De nombreux paramètres digestifs peuvent être mesurés, comme l'absorption et la sécrétion, la fonction, la flore et le temps de transit intestinal, la vidange gastrique et la motilité ; mais le concept de normalité, et la grande variabilité individuelle qui en découle,

complique les interprétations. Le groupe a ainsi, dans la mesure du possible, défini une fonction normale et examiné les méthodes pour la mesurer. Le concept bien connu mais mal défini de bien-être gastro-intestinal s'annonce à l'avenir comme un domaine important pour le développement de méthodes.

Concernant le système immunitaire, l'exploitation des paramètres quantitatifs est complexe, dans la mesure où une augmentation ou une diminution des composants ne prédit pas le bénéfice santé pour l'individu. Un seul paramètre ne peut définir le fonctionnement immunitaire, mais la mesure d'un panel de plusieurs paramètres semble être plus pertinente. Les changements de susceptibilité, ou de gravité des infections apparaît comme le critère fondamental.

Le PASSCLAIM a été créé dans le but de fournir des informations claires et exploitables sur les méthodes validées pour la justification des dossiers de demande d'allégations. De l'analyse de ces rapports ressort donc naturellement nettement plus d'informations pertinentes que de l'analyse des avis de l'EFSA.

LES POINTS DE DISCUSSIONS AUTOUR DU RÈGLEMENT EUROPÉEN N°1924/2006 ET DE SON APPLICATION

L'analyse des avis EFSA aussi bien 13.1 que 13.5 et 14 soulève des interrogations sur le bien-fondé de certains avis, avec parfois des désaccords entre les EM. Les syndicats montent au créneau afin de pousser l'EFSA à revoir sa position quant à certaines évaluations.

1. Données chez les personnes malades

Le Règlement concerne les personnes saines et les données obtenues chez les personnes malades ne devraient pas être recevables, mais dans certains cas, les dossiers sont acceptés.

La DGCCRF a confirmé que ces données peuvent être utilisées seulement si l'on prouve, au cas par cas, qu'elles sont extrapolables à la population saine, deux cas de figure se présentent :

- soit la fonction physiologique visée par l'allégation est différente dans la population "malade" et dans la population générale. Dans ce cas les résultats obtenus ne sont pas extrapolables à la population générale. Exemple précédemment cité des allégations concernant l'arthrose ;
- soit la population cible a effectivement une fonction altérée sans pour autant avoir une physiologie différente de la population saine. Dans ce cas, on peut s'attendre à ce que le mécanisme d'action soit le même dans les deux populations, si bien que les résultats sont extrapolables à la population générale. Exemple des allégations concernant le SII.

2. Allégations fondées sur des données de tradition

Les dossiers de demande d'allégations sur les plantes reposent uniquement sur la tradition et sur des ouvrages bibliographiques, comme ce qui se fait pour le médicament.

Tous les avis de l'EFSA sur les plantes sont négatifs car l'EFSA considère que les preuves sont insuffisantes du fait d'absence d'études sur l'homme. La DGCCRF a soulevé le fait qu'il serait mal venu et contre-productif que ce qu'on accepte pour les médicaments (monographies) ne soit pas accepté pour les aliments.

La tendance serait que les éléments reposant sur la tradition soient pris en compte mais ne puissent pas être les seules preuves justifiant une allégation de santé.

3. Allégations beauté

Les allégations beauté, type raffermissement mammaire, sont refusées par l'EFSA car elles ne sont pas considérées comme entrant dans le champ de la santé.

Cependant, si on considère la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de la santé : "La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité", elles entrent dans le champ du Règlement.

Lors du dépôt de son dossier en 13.5, l'opérateur devra donc justifier le bénéfice santé de son allégation, ce qui est problématique car on manque de méthode pour évaluer le caractère bénéfique de ces allégations, c'est ce qui les conduit à obtenir un avis négatif.

4. Utilisation du terme "normal"

Le terme "normal" figure dans de nombreux libellés d'allégations, exemple "maintien une agrégation plaquettaire normale", et certains EM considèrent qu'il ne faudrait pas que le consommateur croit que si on ne consomme pas le produit en question, il y aura dysfonctionnement de la fonction sur laquelle porte l'allégation. Toutefois si le terme "normal" est enlevé, cela pourrait laisser croire à une amélioration de la fonction, ce qui n'est pas forcément le cas.

La normalité est parfois difficile à définir, dans le cas de la flore intestinale par exemple, il n'y a pas de consensus.

5. Allégations relevant de l'article 13.1 pour lesquelles la déficience nutritionnelle n'est pas avérée

L'EFSA a rendu des avis positifs pour lesquels elle a ajouté des restrictions, dont notamment la mention de l'absence d'une déficience nutritionnelle au niveau de la population. La France propose de nuancer le libellé : "tel nutriment peut contribuer à rétablir le fonctionnement de telle fonction dans de rares cas de déficience en ce nutriment".

La Commission indique que la non-déficience ne peut être un critère pour rejeter une allégation.

6. Traduction des allégations

Quand la CE prend décision d'autoriser une allégation, elle mentionne sous quel libellé cette allégation peut être présentée. Le libellé est en anglais, et est donc traduit par chaque EM.

La traduction nécessite de bien respecter l'esprit de l'allégation tout en tenant compte du vocabulaire du pays.

La compréhension du consommateur doit être assurée, le libellé doit être compréhensible par le consommateur moyen, c'est un point important du Règlement.

7. Les profils nutritionnels

L'article 4 du règlement N° 1924/2006 prévoit que la Commission devait définir (au plus tard le 19 janvier 2009) des profils nutritionnels spécifiques que les denrées alimentaires ou certaines catégories de denrées alimentaires doivent respecter avant de donner lieu à des allégations nutritionnelles et de santé.

Les profils nutritionnels sont fondés sur des connaissances scientifiques concernant les régimes alimentaires et l'alimentation, et leur lien avec la santé.

Les profils nutritionnels devraient être fixés en prenant en compte:

- la quantité de certains nutriments et autres substances contenues dans les denrées :
 - o matière grasse
 - o acide gras saturés, trans
 - o sucres
 - o sel / sodium ;

- le rôle et l'importance de la denrée dans le régime alimentaire de la population générale et, s'il y a lieu, de certain groupes à risques ;
- la composition nutritionnelle globale de l'aliment et la présence de nutriments reconnus scientifiquement comme ayant des effets sur la santé.

7.1. Objectifs

L'application de profils nutritionnels en tant que critère vise à éviter une situation où des allégations de santé masqueraient le statut nutritionnel global d'un aliment, ce qui pourrait induire les consommateurs en erreur lorsqu'ils s'efforcent de faire des choix sains dans le cadre d'une alimentation équilibrée.

Par exemple certaines brioches ont un emballage qui laisse apparaître une présentation et une formulation liées aux qualités nutritionnelles du lait, ce qui encourage la consommation par les enfants, alors même que sa valeur énergétique est très élevée sur le plan de l'équilibre nutritionnel.

7.2. Situation actuelle

Les profils nutritionnels devaient être utilisés par l'EFSA dans l'évaluation des dossiers d'allégation. Le retard dans l'établissement de ces profils n'a pas empêché l'EFSA de rendre ses avis, mais on ne sait quelles seront les répercussions de la parution des profils nutritionnels sur les allégations déjà évaluées par l'EFSA, et comment seront évaluées les allégations avec cette fois la prise en compte de ces profils.

Depuis mars 2009, le dossier est bloqué au niveau de la Commission dans le contexte du renouvellement de la Commission. Des bruits de couloirs début 2010 laissaient entendre que les profils nutritionnels pourraient bien être abandonnés. En effet en mars 2010 les députés européens de la Commission ENVI (Commission de l'environnement, de la santé publique et

de la sécurité alimentaire) avaient adopté, dans le cadre des discussions sur le projet de règlement d'information du consommateur, l'amendement 162 de Renate Sommer proposant la suppression des profils nutritionnels.

Toutefois, lors du vote en première lecture au Parlement européen le 16 juin 2010, cet amendement n'a finalement pas été retenu. La Commission Européenne serait prête à rouvrir le dossier profils nutritionnels courant 2011.

En France, la position de la DGCCRF est de ne pas exclure des catégories entières d'aliments, afin de ne pas freiner l'innovation et l'optimisation nutritionnelle. En effet, un système de profils nutritionnels trop strict empêcherait des catégories entières d'aliments d'avoir accès aux allégations et ainsi de valoriser leurs atouts nutritionnels. Par exemple, si le seuil des graisses était trop strict pour la catégorie "produits laitiers", les fromages ne pourraient plus valoriser leur richesse en calcium, alors qu'ils en sont le premier vecteur, et qu'il est recommandé de les consommer pour cette raison. De plus, des seuils trop stricts constitueraient un frein majeur à l'innovation et à l'optimisation nutritionnelle des aliments : une reformulation visant à réduire la teneur en sel, en sucre, ou à augmenter les fibres dans un aliment, doivent pouvoir faire l'objet de communication aux consommateurs, par une allégation "riche en fibre", "allégé en sucre", "teneur réduite en sel".... Si les optimisations nutritionnelles de certaines catégories d'aliments (biscuits, charcuteries...) ne peuvent plus être valorisées du fait de seuils trop stricts, la Recherche et Développement (R&D) s'orientera alors vers des produits plus gourmands, très appréciés des consommateurs, mais souvent délétères pour la santé.

En 2009, l'OMS a amorcé la rédaction de recommandations concernant les profils nutritionnels dans différents domaines tels que la publicité pour enfants, les allégations, l'étiquetage, les achats publics, l'influence sur le comportement alimentaire et d'achat des consommateurs etc. Le rapport de l'OMS sur les profils nutritionnels est toujours en attente de publication officielle.

La mise en place institutionnelle des profils nutritionnels paraît donc déjà fragile, et ce d'autant plus que les connaissances scientifiques évoluent rapidement. Ainsi des nutriments hier considérés comme dangereux pour la santé étant demain dédouanés (cas de certains acides gras saturés), ce qui devrait conduire à beaucoup de prudence.

8. Échanges entre EFSA et industriels

Les cas présentés ci-dessous permettent d'illustrer les relations entre les industriels et l'EFSA concernant l'évaluation des dossiers, pendant la période de 30 jours après la publication de l'opinion, permettant à chacun de soumettre des commentaires.

8.1. Cas Elvir

L'industriel Elvir a envoyé à l'EFSA un dossier article 13.5 avec l'allégation "réduit la sensation de faim". L'allégation se réfère à un lait fermenté riche en fibres et en protéines - que le panel considère comme suffisamment caractérisées-, nutriments généralement reconnus pour leur effet satiétant. L'allégation est soutenue par les résultats d'une étude clinique de six semaines, les résultats obtenus ont été mesurés par Échelle Visuelle Analogique (EVA).

L'EFSA a rendu une opinion négative pour cette allégation, en évoquant un manque de significativité statistique des résultats en fin d'étude. L'EFSA a jugé qu'un effet significatif a été montré en début d'étude, mais pas après six semaines de consommation du produit : *"the sense of hunger (...) was significantly less at the beginning of the experiment but not after six weeks of consumption of two 100 mL portions of the product per day"*. C'est apparemment le seul motif de rejet de l'allégation.

L'EFSA approuve cependant, dans la même opinion, la méthode choisie par Elvir pour mesurer la réduction de la sensation de faim. En effet, cette méthode est jugée pertinente et suffisante pour justifier l'allégation : *"the methods used for measuring the claimed effect (the product reduces the sense of hunger) under laboratory conditions in human studies, i.e. Visual Analogue Scales (VAS), are well established and reasonably robust"*.

En d'autres termes, l'EFSA reconnaît que la méthode employée est adéquate pour démontrer une réduction de la sensation de faim, mais juge que les résultats ne sont pas statistiquement convaincants.

Elvir en réponse à ces commentaires démontre que les conclusions de l'EFSA sont basées sur un malentendu -dû à la mauvaise présentation des données statistiques- concernant les résultats de l'étude clinique, et que l'effet est bien présent au début de l'étude mais aussi au terme des six semaines.

Après avoir pris en considération la réponse d'Elvir, l'EFSA admet le malentendu dans un second avis et reconnaît la significativité statistique des résultats de l'étude dans son intégralité. Ceci étant, Elvir essuie un deuxième avis négatif alors que, pour employer les termes de l'EFSA, une relation de cause à effet a été établie entre la consommation du produit et la réduction de la sensation de faim.

Dans ce nouvel avis, l'EFSA refuse l'allégation avec un raisonnement non évoqué dans l'avis initial, découlant apparemment de "l'absence de mesures du poids corporel" ou des "mesures de l'apport calorique". Ces raisons sont contradictoires avec le fait que l'EFSA ait validé la méthode utilisée dans l'étude clinique.

Dans un échange entre Elvir et l'EFSA, Elvir souligne le fait que l'effet allégué est la "sensation de faim" et non le "poids" ni la "réduction de l'apport calorique". En effet, d'un point de vue réglementaire, l'article 13.1-c distingue l'amaigrissement, le contrôle du poids, la réduction de la sensation de faim, l'accentuation de la sensation de satiété et la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire. Ces allégations n'ont donc pas la même signification, et les preuves à apporter pour la justification sont donc différentes.

De plus, avant même le commencement du projet Elvir envisageait deux allégations, l'une sur la perte de poids, l'autre sur la satiété. Elvir a donc conduit une étude dans le but de choisir l'une ou l'autre de ces allégations. Celle sur la perte de poids a été rejetée presque unanimement, car jugée trop ambitieuse et non crédible ; tandis que l'allégation sur la notion de produit d'aide à la régulation et au contrôle du poids lié à l'effet de satiété, était jugée crédible. Pendant le développement du projet, Elvir a testé la compréhension des allégations et la clarté du packaging. Il a été conclu qu'il n'y a pas de confusion dans l'esprit du consommateur quant à la perte de poids, étant donné que le pourcentage d'erreur à la question du bénéfice santé du produit est de seulement 2,5% (avec deux réponses mentionnant "produit diététique", et une "minceur").

Elvir souligne aussi que l'étude aurait été désignée différemment pour montrer d'autres effets, en témoigne le tableau suivant soumis à l'EFSA.

	Design étude clinique sur la perte de poids	Design étude clinique sur la satiété et la sensation de faim
Cible	- Obèses / surpoids - Très souvent avec désordres métaboliques et pathologies associées	- Personnes normopondérées et en surpoids - Bonne santé
Régime	- Hypocalorique (à différentes intensités)	- 1 à 2 produits test, avec régime normal
Hygiène de vie	- Recommandations additionnelles (activités physiques, pas de grignotages)	- Aucune recommandation particulière
Durée de l'étude	- Au moins 3 mois - Jusqu'à 1 an ou plus	- Courte (< 2 semaines), en cross-over - Habituellement intense
Critère principal	- Poids, contrôle de la graisse corporelle	- Echelle Visuelle Analogique (sensation de faim, satiété)
Critères secondaires	- Cholestérolémie, glycémie, insulinémie - Questionnaires (régime, hygiène de vie) - Mesures de l'apport énergétique - Poids quelques semaines après étude	- Marqueurs biologiques de la satiété - Mesures de l'apport énergétique
Design	- Vs placebo, no cross-over	- Vs placebo, often with cross-over

Tableau 1 : Design des études sur la perte de poids et la sensation de faim / satiété (Source : *Details of Elvir's response to the questions raised at the SCFAH meeting on April 28 2009*)

8.2. Cas Actimel

Danone a soumis de nombreux dossiers de demandes d'allégations à l'EFSA, sur différentes thématiques. L'allégation article 14 qui nous intéresse ici concerne l'Actimel®, un lait fermenté contenant du *Lactobacillus casei* DN-114 001/CNCM I-1518 en plus des bactéries du yaourt, et la "réduction -des toxines de *C. difficile* dans l'intestin/du risque de diarrhée aiguë- chez des patients sous antibiothérapie".

L'EFSA rend un avis négatif, en invoquant plusieurs raisons : un défaut d'aveugle, un non-respect des mesures des toxines, et une méthode d'imputation des données non pertinente, le tout introduisant des faiblesses. Danone réagit et envoie à l'EFSA des explications supplémentaires.

En commentaires préliminaires, Danone relève dans les conclusions du Panel que la réduction des toxines de *C. difficile* "may be beneficial" ; alors que dans une autre phrase de l'avis, le Panel considère que la réduction du risque de diarrhée associée à *C. difficile* en réduisant la présence des toxines "is a beneficial physiological effect".

Tout d'abord, l'EFSA a noté un biais potentiel concernant l'aveugle. En effet, certains patients finissant leur étude à domicile ont emporté avec eux le produit conditionné dans deux bouteilles de tailles différentes ; tandis qu'à l'hôpital, le produit était présenté dans des gobelets identiques. Danone réplique en précisant que seules les infirmières hospitalières étaient au courant des deux bouteilles de tailles différentes, le patient n'ayant vu aucune des deux bouteilles ; et s'étonne qu'une telle réflexion n'ait pas été faite pendant la "stop-the-clock procedure".

Ensuite l'EFSA demande si, comme il était prévu dans le protocole, les niveaux de toxines ont été mesurés chez tous les patients pendant, et à la fin de l'étude. Danone répond clairement que bien que ces deux mesures aient été prévues, les toxines de *C. difficile* n'ont été mesurées que chez les sujets développant une diarrhée. Danone justifie cet écart au protocole en précisant que les niveaux de toxines chez les patients ne présentant pas de diarrhées sont très faibles, et assure que cela n'affecte pas la qualité de l'étude ou change la

significativité des résultats observés. Danone accorde à l'EFSA que ce sont des manquements purement réglementaires, mais que cela ne constitue pas une faiblesse en soi.

Enfin, concernant l'imputation des données, l'EFSA considère que la méthode employée introduit une faiblesse. Danone se défend en soulignant que toutes les études sont cohérentes et confirment les résultats de l'étude, en faveur de l'efficacité du produit testé, sur les critères principaux et secondaires. Danone indique de plus qu'une méthode d'imputation plus conservatrice mais moins probable a été utilisée, et que les résultats obtenus ont été eux aussi significatifs en faveur du produit testé.

Pour renforcer ses arguments, Danone a fait appel à des consultants indépendants. Forts de leur expérience, ils apportent du poids aux commentaires de Danone concernant les différents raisons évoquées pour le refus, et abondent dans le sens de l'industriel dans les désaccords avec l'EFSA.

Un des experts recommande à l'EFSA d'envisager le dossier dans sa globalité, et ce de manière cartésienne. Ainsi, les résultats obtenus *in vitro* ne doivent pas être rejetés, et bien qu'ils ne soient pas prédictifs de l'activité *in vivo*, sont pleinement supportifs pour l'allégation. De même, l'étude pilote doit être considérée comme la clé pour la démonstration finale, les résultats ne devant pas nécessairement être significatifs. Ce qu'il est important de considérer est la pertinence clinique d'une telle étude, évaluant l'activité potentielle du produit, pour ensuite construire une étude plus puissante et plus importante. L'étude observationnelle en ouvert n'est pas suffisante en soi, mais doit être considérée comme une confirmation des autres études, tandis que l'étude clinique principale met l'accent sur les résultats positifs et statistiquement significatifs obtenus.

Un autre expert s'indigne qu'une étude publiée dans un journal aussi rigoureux et prestigieux que le *British Medical Journal*, et ayant de ce fait passé la *peer-review*, puisse être remise en question par l'EFSA, elle-même en apprentissage quant au processus d'évaluation des dossiers. D'un point de vue purement mathématique, une hypothèse

appropriée pour ce type d'étude est que l'Actimel® n'a pas d'effet bénéfique comparé à un placebo ; c'est l'hypothèse nulle classique. Le fait qu'une réduction significative de la diarrhée et des toxines de *C. difficile* soit observée chez les patients consommant Actimel® par rapport à un placebo suffit à rejeter l'hypothèse nulle et à conclure qu'Actimel® a un effet bénéfique. Cet expert s'inquiète des conséquences sur l'investissement dans la recherche sur les relations alimentation/santé que peut avoir un avis négatif malgré la soumission d'un travail de qualité. Il rajoute que des décisions comme celle-ci ne sont pas en adéquation avec l'objectif initial du règlement, à savoir aider les consommateurs, et que cela risque de provoquer un désintérêt de l'industrie agroalimentaire pour la recherche. De plus, n'importe quelle étude qui montre les bénéfices d'un produit au-delà de la nutrition pure, et spécialement celles publiées dans des revues connues, devraient être accueillies et supportées par l'EFSA en tant qu'exemple des bonnes pratiques.

Ces deux cas montrent bien les divergences dans l'interprétation des données et les difficultés qui en découlent, dans l'évaluation des dossiers, et donc dans la mise en place du règlement.

9. Avis de l'EFSA discutable : concentré de tomates

Un avis discutable concerne le dossier article 13.5 sur l'extrait de concentré de tomates (*water-soluble tomato concentrate*) et la réduction de l'agrégation plaquettaire.

Le dossier respecte les exigences du Règlement et les résultats présentés sont solides, l'avis est donc positif. Cependant, dans la justification, il est dit que les états d'hypercoagulabilité et d'hyperactivité plaquettaire sont plus communément observés chez les sujets présentant de nombreux facteurs de risques cardio-vasculaires, les antiagrégants plaquettaires étant développés dans cet objectif.

Ceci est en contradiction avec le Règlement qui ne concerne que la population saine. En effet les antiagrégants ne sont aujourd'hui prescrits qu'en prévention secondaire, ce qui ne correspond plus à la population saine.

Il est par ailleurs vraisemblable que la population saine ne tire pas d'avantage particulier à l'utilisation d'un produit faisant diminuer son agrégabilité plaquettaire, il est ainsi indiqué dans le Draft de Guidance que les personnes saines -à risques cardio-vasculaires très faibles- ont généralement des plaquettes circulantes non activées. De ce fait, une diminution de l'agrégation plaquettaire chez les sujets ayant une activation constitutive des plaquettes, après exposition prolongée à un aliment, serait un effet physiologique bénéfique. L'utilisation du conditionnel de la part de l'EFSA sous-entend qu'il faudrait le vérifier mais cela nous renverrait vers l'article 14.

Ici apparaît clairement la difficulté de séparer l'article 14 de l'article 13.5 et la limite de n'accepter que des études sur la population saine, sans jamais -ou presque- s'adresser aux malades.

10. Situation aux USA

Il m'a semblé pertinent de s'intéresser au système américain de réglementation des allégations, car plus ancien que le système européen, et ainsi d'envisager des évolutions de ce dernier.

Comme défini par la FDA les allégations santé décrivent la relation entre un aliment, un constituant d'un aliment ou un ingrédient d'un supplément alimentaire, et la réduction d'un risque de maladie ou d'un état de santé.

La règle d'or pour l'utilisation d'allégations sur les aliments, les boissons et les compléments alimentaires est de rester en dehors de toute implication concernant la prévention ou le traitement d'un état de santé, au risque de tomber sous la qualification de médicament.

Il existe quatre grands types d'allégations différents :

- Les *Authorized Health Claims*

Les allégations santé sont réglementées par le *Nutrition Labeling and Education Act* (NLEA) de 1990, qui donne autorité à la FDA en matière d'allégation. Ces allégations doivent être soutenues par une efficacité clinique substantielle, et être basées sur le *significant scientific agreement* pour supporter les bénéfices présumés.

À l'heure actuelle, les allégations de santé qui répondent au *significant scientific agreement* sont acceptées pour douze catégories de relation alimentation-pathologie. Par exemple, le calcium et l'ostéoporose, les phytostérols/stanols et les risques de pathologies cardiovasculaires et l'acide folique et les risques d'anomalies du tube neural.

La FDA peut aussi autoriser les allégations santé grâce au FDA Modernization Act (FDAMA) de 1997. De telles allégations sont basées sur les publications d'organismes scientifiques américains officiels, responsables de la protection de la santé publique ou de la recherche liée à la nutrition humaine, par exemple le *National Institutes of Health* (NIH), le *National Academy of Sciences* (NAS) et le *Centers for Disease Control and prevention* (CDC). Courant 2009, cinq allégations santé avaient été approuvées suivant le FDAMA.

- Les *Qualified Health Claims*

Les processus d'autorisation via le NLEA ou le FDAMA sont chronophages et requièrent des preuves rigoureuses suivant des standards rigides. La FDA a donc reconnu le besoin de permettre des allégations santé nécessitant moins de preuves scientifiques, tant qu'elles ne trompent pas les consommateurs.

Les *Qualified Health Claims* fournissent des informations sur une relation alimentation-pathologie, et doivent contenir une qualification :

- o *Level B claim* : "Although there is some scientific evidence supporting [the claim], the evidence is not conclusive" ;
- o *Level C claim* : "Some scientific evidence suggests [the claim]. However, the FDA has determined that this evidence is limited and not conclusive" ;
- o *Level D claim* : "Very limited and preliminary scientific research suggests [the claim]. The FDA concludes that there is little scientific evidence supporting this claim".

À l'heure actuelle, les *Qualified Health Claims* sont autorisés pour six catégories de pathologies : cancer, pathologies cardio-vasculaires, fonction cognitive, diabète, hypertension, et anomalies du tube neural. Par exemple, le sélénium et le risque de certains cancers, les noix et le risque de pathologies coronaires.

- *Les Structure-Function Claims*

Ils décrivent le rôle d'un nutriment ou d'un ingrédient destiné à affecter une structure ou une fonction normale, par exemple, "le calcium construit des os solides". De plus, ils doivent caractériser le moyen par lequel le nutriment agit pour maintenir la structure ou la fonction, par exemple, "les fibres maintiennent la régularité du transit", ou "les antioxydants maintiennent l'intégrité cellulaire", ou peuvent décrire le bien-être général de la consommation d'un nutriment. Ils peuvent aussi décrire le bénéfice lié à une carence en nutriment, par exemple la vitamine C et le scorbut, tant que l'ampleur de la pathologie au sein des USA est mentionnée.

- *Les Nutrient Content Claims*

Ils décrivent la teneur en nutriment dans un aliment (par exemple *low fat* ou *high fiber*) ou peuvent comparer la teneur en nutriment dans un aliment à un autre aliment, en utilisant des termes comme *more* ou *reduced*.

Le système américain apparaît donc comme étant plus avantageux pour les différentes parties prenantes -industriels et consommateurs- que le système européen. En effet, il assure une protection du consommateur, et procure une bonne information, la transparence étant assurée par les différents *Levels of claims*. Ces *Levels of claims* encouragent de plus les industriels à poursuivre la recherche et développement.

SITUATION VIS-À-VIS DU MÉDICAMENT

1. Contexte

Il y a une trentaine d'années, il était très facile de différencier un médicament (gélule ou comprimé acheté en pharmacie, comprenant une posologie et obtenu par prescription) et un aliment (denrée courante en vente libre). Mais ces deux marchés se rapprochent de plus en plus, à tel point qu'ils sont parfois difficiles à distinguer : des produits vendus en pharmacie ou en parapharmacie sans prescription médicale, des compléments alimentaires vendus en pharmacie ou en grandes et moyennes surfaces, et des aliments fonctionnels ou aliments santé vendus en grandes et moyennes surfaces.

Aujourd'hui, il est difficile pour le consommateur de différencier une indication médicamenteuse (par exemple, des comprimés hypocholestérolémiants) d'une allégation santé (une margarine annonçant une diminution du taux de cholestérol de 10 à 15% en trois semaines), d'autant plus que, les industriels de l'agroalimentaire utilisent les codes de la pharmacie et de la cosmétique pour renforcer l'image santé de leurs produits.

La denrée alimentaire sur laquelle on appose une allégation santé ne doit donc pas empiéter sur le territoire du médicament. Elle ne doit pas pouvoir être confondue avec un médicament du fait des propriétés qu'elle affiche, sans pour autant avoir été soumise aux exigences qui incombent à cette qualification.

L'article R. 112-7 du Code de la Consommation prévoit cette limite en indiquant que "l'étiquetage d'une denrée alimentaire ne doit pas faire état de propriétés de prévention, de traitement et de guérison d'une maladie humaine ni évoquer ces propriétés".

Le développement de produits frontières donne donc toute son importance à la définition du médicament (article L. 5111-1 du CSP) qui représente le seuil de sécurité et d'efficacité le plus élevé.

2. Le médicament

La définition du médicament est double, par présentation et par fonction, et un produit est un médicament s'il entre dans l'une ou l'autre de ces définitions.

2.1. Médicament par fonction

C'est le but réel ou recherché du médicament.

"Toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique."

A la vue de cette définition on pourrait considérer qu'un individu qui consomme n'importe quel aliment restaure ses fonctions organiques par l'apport de glucides, lipides et protéines nécessaires à celles-ci. De plus la définition de l'aliment ne précise pas qu'il a un but nutritionnel, ce qui laisse penser qu'il peut avoir d'autres fonctions, et notamment un bénéfice santé. Mais il ne semble pas qu'une interprétation aussi large soit correcte.

2.2. Médicament par présentation

La définition est volontairement large afin de s'étendre à un maximum de produits, mais c'est justement cette largeur qui peut poser problème.

"Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales."

De cette définition viennent les risques de confusions, car la présentation de la denrée alimentaire pourrait induire la qualification de la denrée en médicament alors qu'elle ne possède aucune propriété curative.

Par exemple, une allégation présentée comme prévenant les risques d'ostéoporose concernant le contenu en calcium d'une denrée ferait qualifier la denrée en médicament, dans la mesure où le consommateur peut penser que c'est une solution à sa pathologie. Par contre, une allégation présentant le calcium comme intervenant dans la formation osseuse serait acceptable, car il n'y a pas de références directes à la pathologie, et que le terme "intervenant" souligne son caractère multifactoriel.

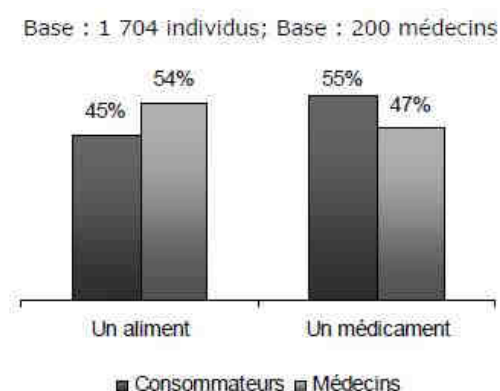
3. Risque de confusion avec le complément alimentaire

Le complément alimentaire (défini dans la Directive 2002/46/CE), réservé au bien-être ou à l'amélioration de la santé des sujets non malades, est une denrée alimentaire avec des propriétés nutritionnelles et des effets physiologiques à la différence du médicament, qui lui, a des propriétés pharmacologiques et des effets thérapeutiques bien établis. Un médicament est prescrit dans le cadre de la prise en charge d'une pathologie, et s'adresse à des personnes malades.

S'il existe -au vu de ces définitions- des frontières réglementaires bien définies entre un complément alimentaire et un médicament, il n'a pourtant pas été identifié de frontière claire entre un effet physiologique et un effet pharmacologique. Il s'agirait plutôt d'une continuité entre la physiologie et la pharmacologie, entre un état d'équilibre et l'apparition d'un état pathologique et, donc, d'un continuum entre un effet physiologique et un effet pharmacologique. Ainsi, maintenir une fonction de l'organisme se fera par un effet physiologique, la rétablir en corrigeant un état pathologique sera la conséquence d'un effet pharmacologique.

Pour les consommateurs comme pour les médecins généralistes, la perception des compléments alimentaires est aujourd'hui floue. Alors que pour une majorité d'individus

(55%), les compléments alimentaires sont des médicaments, ceux-ci sont considérés comme des aliments par la majorité des médecins (54%) (Graphique 7).



Graphique 7 : "Percevez-vous les compléments alimentaires ou les produits de phytothérapie comme des aliments ou des médicaments ? " (Source CREDOC, Enquête Alimentation Santé 2006)

Plus les individus consomment des compléments alimentaires, plus ils les considèrent comme des aliments, les raisons de consommation étant d'abord des raisons de santé (prévention et forme). 72% des médecins considèrent que la surconsommation de certains compléments alimentaires peut entraîner des effets indésirables en matière de santé.

Par exemple, un risque potentiel réside dans le fait que les patients substituent un complément alimentaire visant à maintenir une agrégation plaquettaire normale à leur antiagrégant. Pour des personnes polymédiquées souffrant souvent d'effets secondaires, cette solution est tentante, mais le résultat thérapeutique peut être catastrophique.

La frontière entre l'aliment et le médicament n'est donc pas bien tracée en ce qui concerne les compléments alimentaires. Pour preuve, la majorité des consommateurs comme des médecins considèrent qu'en matière de santé, les compléments alimentaires et produits de phytothérapie ne devraient être prescrits que par des médecins ou des pharmaciens.

4. Avenir des allégations article 14 réduction de risque

Suite aux questionnements soulevés dans la partie précédente et à l'état des lieux quant au positionnement par rapport au médicament, le réel intérêt des allégations article 14 réduction de risque se pose.

4.1. Arguments en défaveur du maintien de l'article 14

4.1.1. Processus d'analyse de l'EFSA

Dans l'analyse des avis de l'EFSA et des commentaires relatifs à ces avis, le reproche d'une approche trop pharmaceutique dans l'évaluation des produits -qui restent des denrées alimentaires- est souvent mentionné par les industriels.

Par exemple, suite à la consultation mise en place sur la thématique "Fonction intestinale et immunitaire", l'EFSA indique que les allégations pourraient être mieux envisagées si elles relataient la correction d'un système immunitaire endommagé ou diminué, plutôt que le maintien d'un système immunitaire sain. Les industriels ont donc dénoncé cette médicalisation de l'analyse de l'EFSA.

4.1.2. Facteurs de risque

D'un point de vue plus sémantique, on peut se demander quelle est ou quelles sont les différences d'un facteur de risque par rapport à une fonction de l'organisme. Un facteur de risque n'est-il pas nécessairement une fonction de l'organisme ?

Ainsi, le produit concernant l'agrégation plaquettaire a été déposé selon la procédure des dossiers article 13.5 relatifs à une fonction de l'organisme avec l'allégation "maintien d'une agrégation plaquettaire normale". Mais l'agrégation plaquettaire n'est-elle pas un facteur de risque cardiovasculaire si elle est déficiente ? Une allégation type article 14 "réduit

l'agrégation plaquettaire, facteur de risque de maladies cardiovasculaires" parait pourtant envisageable.

La rigueur scientifique est donc très élevée, et les exigences de l'EFSA, malgré ce qui est assuré, paraissent plus élevées pour les dossiers article 14 de réduction de risque que pour les dossiers article 13.5. Est-ce alors une volonté de l'industriel de soumettre son allégation suivant la procédure ayant le plus de chances d'aboutir ?

De plus, l'action sur les facteurs de risque n'est-elle pas le propre du médicament ? Quel est le positionnement d'une margarine agissant sur un facteur de risque identifié, le LDL-cholestérol, par rapport à une statine ou à un réducteur sélectif de l'absorption intestinale du cholestérol ?

4.2. Arguments en faveur du maintien de l'article 14

D'un point de vue économique, les déremboursement successifs des médicaments et l'augmentation de leurs prix incitent les individus à adopter une attitude visant à éviter une future prise de médicaments.

Cette attitude passe par la prévention, tendance bien identifiée et de plus en plus présente dans les gammes de produits, renforcée par la prise de conscience d'une grande majorité de la population que la prévention passe par l'alimentation.

Ainsi, privilégier une alimentation saine réduisant les facteurs de risques (exemple des margarines et du LDL-cholestérol), apparait comme la mise en place d'une alternative ou d'un moyen d'évitement du recours aux médicaments.

CONCLUSION

Les résultats de l'analyse des avis de l'EFSA concernant les allégations santé sont apparus difficilement exploitables tant ils sont standardisés. Cela a été intéressant pour avoir une vue d'ensemble, produire quelques statistiques, et comprendre comment fonctionne l'EFSA, mais peu concluant pour mettre en place une application pratique.

Mon analyse s'est ensuite affinée pour se concentrer sur les marqueurs utilisés dans les dossiers, et ainsi voir ceux qui sont validés par l'EFSA et ceux qui ne le sont pas. Quelques marqueurs sont reconnus, d'autres rejetés, mais encore une fois, très peu d'informations sont fournies de la part de l'EFSA qui ne commente que rarement les marqueurs utilisés.

L'EFSA se basant sur les travaux du PASSCLAIM, il m'est apparu intéressant d'étudier les comptes-rendus des groupes de travail. Ils regroupent l'ensemble des méthodes validées pour justifier d'un effet physiologique, y compris les marqueurs reconnus à l'heure actuelle. Pour certaines thématiques, le PASSCLAIM propose des axes de recherches pour le développement de nouveaux marqueurs. Il a été intéressant de voir que l'EFSA et le PASSCLAIM vont de manière générale dans le même sens.

Globalement quelques tendances se dégagent, mais l'EFSA -ce qui lui est souvent reproché par les pétitionnaires- est très peu loquace dans ses avis et ses communications. Les consultations prévues permettront peut-être de faire évoluer la situation afin de la rendre plus saine et plus "gagnant-gagnant" pour tous les acteurs.

Il reste néanmoins de nombreux points de discussions à aborder pour optimiser l'application de ce Règlement. Il est ainsi apparu intéressant d'étudier le fonctionnement hors Europe, notamment aux USA, système qui semblerait répondre aux objectifs du Règlement Européen.

Le positionnement par rapport au médicament s'affinera au fur et à mesure de l'établissement du règlement qui n'en est encore qu'à ses débuts.

La base de données débutée ici se complètera petit à petit lors de la parution d'avis, avec un enrichissement progressif qui permettrait à terme de faire du conseil, en s'appuyant sur les résultats de l'analyse des avis de l'EFSA.

BIBLIOGRAPHIE

- Règlement (CE) n°1924/2006 : *Journal officiel* n° L 012 du 18/01/2007 p. 0003 – 0018
- Règlement (CE) n°178/2002 ou Food Law : *Journal officiel* n° L 031 du 01/02/2002 p. 1
- Directive 2002/46/CE sur les compléments alimentaires : *Journal officiel* n° L 183 du 12/07/2002 p. 51
- CREDOC, Enquête Alimentation Santé 2006 : *Du discours nutritionnel aux représentations de l'alimentation*

SITES INTERNET

- site internet de l'EFSA : <http://www.efsa.europa.eu/fr>
- site internet de NutraIngredients : <http://nutraingredients.com>
- site internet de l'ILSI-PASSCLAIM: http://www.ilsa.org/Europe/Pages/PASSCLAIM_Pubs.aspx

Nom - Prénoms : SCHEFFER Adrien, Éric

Titre de la thèse : La Réglementation Européenne sur les allégations santé : Bilan et analyse critique des premières demandes évaluées.

Résumé de la thèse : Le Règlement (CE) n° 1924/2006 a été mis en place face à l'émergence de nombreux aliments vantant leurs bénéfices santé, principalement dans le but de protéger le consommateur et d'assainir le marché. Le rôle de l'Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire (AESa/EFSA) est d'évaluer les dossiers de demandes d'allégations déposés par les industriels, afin de rendre un avis scientifique qui servira de base à la Commission Européenne pour émettre des règlements, autorisant ou non les denrées à porter une allégation santé. Ici sont analysés les avis rendus par l'EFSA sur ces dossiers dans le but d'en dégager les points forts et les points faibles, et d'identifier ainsi -avec l'aide des rapports de l'ILSI/PASSCLAIM- des stratégies pertinentes pour pouvoir à terme monter un dossier ayant le maximum de chances d'aboutir. Du positionnement par rapport au médicament à l'avenir de ce Règlement, différents points de discussions sont abordés.

MOTS CLÉS :

- RÈGLEMENT (CE) N° 1924/2006
 - AESA / EFSA
 - ALLÉGATION SANTÉ
 - ILSI / PASSCLAIM
-

JURY :

PRÉSIDENT : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie, faculté de Pharmacie de Nantes

MEMBRES DU JURY : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de Pharmacologie, faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Murielle CAZAUBIEL, Head of Biofortis Clinical

Mme Béatrice HOUSEZ, Nutrition Scientist, Biofortis
