



Maisons-Alfort, le 7 avril 2010

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à un projet de modification des annexes de la directive 2008/38/CE de la
Commission du 5 mars 2008 établissant une liste des destinations des aliments
pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers, en ce qui concerne les
aliments destinés à soutenir la fonction articulaire en cas d'ostéoarthrose**

RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 24 décembre 2009 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à un projet de modification des annexes de la directive 2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008 établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers, en ce qui concerne les aliments destinés à soutenir la fonction articulaire en cas d'ostéoarthrose.

CONTEXTE

La directive 2008/38/CE du 5 mars 2008 établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers prévoit, dans son annexe I, partie B, 17 objectifs nutritionnels particuliers à destination des chiens et chats.

Jusqu'à présent, aucun objectif ne cible le soutien de la fonction articulaire des chiens et chats, bien que ces animaux, notamment les sujets âgés, soient très fréquemment touchés par des affections inflammatoires et dégénératives des articulations.

La directive 2008/38/CE a été prise en application de la directive 93/74/CEE qui prévoit l'établissement d'une telle liste positive devant mentionner, pour chaque cible animale particulière, l'objectif animal particulier, les caractéristiques nutritionnelles essentielles, les déclarations d'étiquetage et, le cas échéant, les indications particulières d'étiquetage.

Le pétitionnaire souhaite l'ajout, dans l'annexe I, partie B de la directive 2008/38/CE, d'un nouvel objectif particulier, à savoir le « soutien de la fonction articulaire dans les cas d'ostéoarthrose » selon la présentation suivante :

27-31, avenue
du Général Leclerc
94701

Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

Objectif nutritionnel particulier	Caractéristiques nutritionnelles essentielles	Espèce ou catégorie d'animaux	Déclarations d'étiquetage	Durée d'utilisation recommandée	Autres indications
Soutien de la fonction articulaire dans les cas d'ostéoartrrose	<p>CHIENS Teneurs élevées en acides gras de la série ω3 et en EPA</p> <p>CHATS Teneurs élevées en acides gras de la série ω3, en DHA, en méthionine et en manganèse</p>	<p>CHIENS</p> <p>CHATS</p>	<p>CHIENS -teneur en acides gras de la série ω3 totaux -teneur en EPA - teneur en vitamine E</p> <p>CHATS -teneur en acides gras de la série ω3 totaux -teneur en DHA -teneur en méthionine -teneur en manganèse -teneur en vitamine E</p>	Au départ, jusqu'à six mois	<p>Indiquer sur l'emballage, le récipient ou l'étiquette :</p> <p>« Avant utilisation ou avant prolongation de la durée d'utilisation, il est recommandé de demander l'avis d'un vétérinaire »</p>

L'objet de la présente expertise est de valider tout ou partie de la demande faite par le pétitionnaire, à savoir de retenir un nouvel objectif nutritionnel particulier pour chiens et chats, ainsi que les caractéristiques nutritionnelles essentielles auxquelles ces aliments devront répondre.

METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisé «Alimentation animale» réuni le 16 mars 2010.

Le dossier est expertisé en accord avec la directive 93/74/CEE du 13 septembre 1993 (inscription dans la partie B de l'Annexe 1 de la directive CE/2008/38).

ARGUMENTAIRE

L'argumentaire de l'Afssa est fondé sur l'avis du Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale » dont les éléments sont présentés ci-dessous :

Le pétitionnaire indique qu'en plus d'une supplémentation classique de soutien nutritionnel des cartilages des articulations (méthionine et manganèse), une supplémentation spécifique en acides gras polyinsaturés (AGPI) longue chaîne de la série ω 3 permet de contrôler les processus dégénératifs et inflammatoires qui apparaissent au sein des articulations des chiens et des chats.

1 Etat de l'art

L'ostéoarthrose est une affection dégénérative, chronique, progressive et irréversible des articulations, conduisant à une certaine raideur des membres, une limitation des capacités motrices, et l'apparition d'une douleur qui vont progressivement handicaper l'animal. Cette affection représente jusqu'à 20% des motifs de consultation des carnivores adultes, des pourcentages très élevés pouvant être relevés dans les populations âgées et/ou en surpoids.

Ce processus pathologique débute par une dégénérescence lente et progressive de la matrice extracellulaire du cartilage sous l'action d'enzymes, en particulier des collagénases et des protéoglycanases, dont les agrécánases. Ces dernières sont activées par des médiateurs pro-inflammatoires. Des glucosaminoglycanes (GAGs) sont alors libérés dans le liquide synovial, avant la dégradation du collagène et la destruction du cartilage avec libération de véritables fragments, ce qui accentue le processus inflammatoire et la douleur. La gestion médicale classique de cette affection passe par l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

1.1 Intérêts des AGPI

Les mammifères, dont les carnivores domestiques, ne peuvent synthétiser les AGPI des séries $\omega 6$ et $\omega 3$ qui doivent donc leur être apportés directement par l'alimentation *via* :

- les huiles végétales pour l'acide linoléique (LA) (série $\omega 6$) et l'acide alpha-linolénique (ALA ; série $\omega 3$) ;
- les graisses animales constitutives des tissus pour l'acide arachidonique (ARA ; série $\omega 6$) ;
- les huiles de poissons pour l'EPA et ses homologues supérieurs de la série $\omega 3$ (DPA et DHA).

Dans l'organisme animal, les AGPI des deux séries ($\omega 6$ et $\omega 3$), comme leurs homologues supérieurs, sont métabolisés sous l'action, en alternance, de systèmes enzymatiques communs. La compétition entre les différents substrats pour les mêmes enzymes conduit à la synthèse de médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes) qui seront très différents selon l'origine des lipides consommés (Calder, 2002 – James *et al.*, 2000).

Les médiateurs issus des AGPI de la série $\omega 6$ ont une très forte implication dans les phénomènes inflammatoires, au contraire de ceux issus des AGPI de la série $\omega 3$, très peu pro-inflammatoires. Une alimentation riche en AGPI de la série $\omega 3$ pourrait ainsi permettre, en orientant le métabolisme des AGPI vers des médiateurs cellulaires peu pro-inflammatoires, un contrôle des processus inflammatoires chroniques, dont ceux qui caractérisent l'ostéoarthrose et le vieillissement artulaire¹.

1.2 Intérêts des autres composants nutritionnels

Concernant les autres facteurs nutritionnels impliqués, le pétitionnaire revendique l'intérêt :

- de l'apport de soufre sous forme de sulfate inorganique ou organique (méthionine notamment chez le Chat) pour la synthèse des protéines, des GAGs et de la S-adenosyl-méthionine aux propriétés anti-oxydantes ;
- du manganèse impliqué dans les glucosyl-transférases essentielles au métabolisme du tissu cartilagineux (protéoglycanes) ;
- et des antioxydants naturels (vitamine E, vitamine C et bêta-carotène) pour une protection anti-oxydative renforcée des chondrocytes, siège d'une importante production de radicaux libres.

Selon le pétitionnaire, cette option nutritionnelle, visant à rééquilibrer les processus destruction/synthèse au sein du cartilage, constituerait un outil complémentaire de choix au traditionnel traitement antalgique (AINS), dont la seule vocation est de soulager les articulations douloureuses du patient, et dont l'usage peut être limité, voire empêché, par des effets secondaires gênants, notamment gastro-intestinaux.

¹ L'Afssa n'a pas observé à ce jour un effet des AGPI de la série $\omega 3$ sur la fonction artulaire chez l'homme.

2 Validation de l'objectif nutritionnel

2.1 Essais *in vitro*

Un modèle *in vitro* a été développé depuis plusieurs années afin de tester l'impact de différentes molécules thérapeutiques ou de divers nutriments sur l'évolution du processus dégénératif au sein du cartilage. Ce modèle est basé sur la technique des explants, qui consiste à cultiver des chondrocytes provenant d'un prélèvement de cartilage obtenu sur un animal et à évaluer leur comportement face à l'action délétère de cytokines de l'inflammation, en l'absence ou en présence d'un facteur de protection nutritionnel.

Ce modèle initialement développé sur cartilage de bovins a pu récemment être transposé aux espèces canine et féline. Sur une culture de chondrocytes de Chien, l'effet protecteur (libération réduite de GAGs dans le milieu de culture) n'a été observé qu'avec l'EPA (Caterston *et al.*, 2005). L'ARA exerce de façon prévisible un effet contraire (détérioration accélérée des cellules cartilagineuses).

Sur une culture de chondrocytes de Chat, l'effet protecteur (libération réduite de GAGs dans le milieu de culture) a été observé, non pas avec l'EPA, mais avec le DHA, ce qui souligne l'importance de conduire les essais sur chacune des espèces cibles (Innes *et al.*, 2008).

Cependant, ces essais *in vitro* ne peuvent suffire à attester d'une efficacité des AGPI de la série $\omega 3$ sur l'animal, et l'effet bénéfique de ces nutriments doit être démontré *in vivo*.

2.2 Essais sur espèces cibles

2.2.1 Essais sur les chiens

Le **tableau 1** présente une synthèse de quatre essais conduits chez le Chien.

Tableau 1 : Synthèse de quatre études prospectives, randomisées et en double aveugle chez des chiens arthrosiques

Nombre de chiens	Durée (j)	Alimentation	Résultats	Publication
127	180	<ul style="list-style-type: none"> • Soit aliment témoin standard • Soit supplémentation 3,5% AGPI $\omega 3$ (0.41% EPA et 0.40% DHA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration clinique (notation subjective) • Augmentation significative des AGPI $\omega 3$ circulants (au détriment des $\omega 6$) 	Roush <i>et al.</i> (2009a)
177	90	Supplémentation en AGPI : <ul style="list-style-type: none"> • 3.4% (0.45% EPA et 0.34% DHA) • 3.8% (1.08% EPA et 0.90% DHA) • 5.0% (1.59% EPA et 1.35% DHA) 	Amélioration clinique (notation subjective) dose-dépendante	Fritsch <i>et al.</i> (2009a-soumis pour publication)
44	90	<ul style="list-style-type: none"> • Soit aliment témoin standard • Soit supplémentation 3.5% AGPI $\omega 3$ (0.41% EPA et 0.40% DHA) avec $\omega 6/\omega 3$ de 0.7 environ 	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration objective des appuis (sur plateforme de force dynamique) • Amélioration clinique 	Roush <i>et al.</i> (2009b)
109 Traitement AINS	84	<ul style="list-style-type: none"> • Soit aliment standard • Soit supplémentation 3.5% AGPI $\omega 3$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration clinique (notation subjective) • Diminution possible des doses d'AINS 	Fritsch <i>et al.</i> (2009b)

Ces essais permettent de considérer qu'une supplémentation importante en AGPI de la série $\omega 3$ et EPA entraînent une amélioration clinique (mobilité, douleur à la palpation, boiteries...) des phénomènes ostéoarthrosiques et qu'elle permet de diminuer les doses d'AINS employées chez le Chien. Cependant, il faut noter que dans trois de ces essais, l'amélioration clinique fait appel à des

notations subjectives, de la part du propriétaire des chiens et du praticien. Ces essais ne présentent pas les effets d'une supplémentation en AGPI de la série $\omega 3$ inférieure à 3.4%.

2.2.2 Essais sur les chats

Le **tableau 2** présente une synthèse de trois essais conduits chez le Chat

Tableau 2 : Synthèse de trois études chez des chats arthrosiques

Etude	Nombre de chats	Durée (j)	Alimentation	Résultats	Publication
Prospective, randomisée, en double aveugle	172	90	<ul style="list-style-type: none"> • Soit aliment standard • Soit supplémentation en AGPI $\omega 3$, méthionine, manganèse, avec un ratio $\omega 6/\omega 3$ bas (3) 	Amélioration clinique (notation subjective)	Sparkes <i>et al.</i> (2009a-soumis pour publication)
Prospective, non randomisée, en formule ouverte	47	30	Aliment Hill's Prescription Diet j/d feline (enrichi en AGPI $\omega 3$, méthionine, manganèse, avec un ratio $\omega 6/\omega 3$ bas(3)	Amélioration clinique (notation subjective)	Sparkes <i>et al.</i> (2009b-soumis pour publication)
Prospective ; non randomisée, simple aveugle	32	56	28 jours : aliment témoin, 28 jours suivants : aliment enrichie en AGPI $\omega 3$ dont DHA, et supplémentation en méthionine, manganèse, vitamines E et C.	Amélioration clinique (notation objective)	Nolan <i>et al.</i> (2009-soumis pour publication)

Ces essais conduisent à considérer qu'une supplémentation importante en AGPI de la série $\omega 3$ et DHA entraînent une amélioration clinique (boiteries, mobilité, douleur...) des phénomènes ostéoarthrosiques chez le Chat. Cependant, il faut noter que deux de ces essais font appel à des notations subjectives de la part du propriétaire des chats et du praticien, difficiles à mettre en œuvre sur des félins.

3 Sécurité pour l'animal consommant des quantités élevées d'AGPI de la série $\omega 3$

Les données de la littérature rapportent trois risques identifiés d'une supplémentation en AGPI de la série $\omega 3$ sur le long terme chez le Chien et le Chat :

- une peroxydation du tissu adipeux accrue,
- des anomalies de la coagulation,
- une immunocompétence réduite.

L'Afssa observe que dans le cadre de l'évaluation des risques des produits de peroxydation des acides gras chez l'Homme, de nombreuses inconnues subsistent en raison du manque de données sur les produits de peroxydation au niveau de la matrice (aliment) et au niveau physiologique (Afssa, 2003).

CONCLUSION

Les résultats des différents essais, conduits sur des chiens dont la clinique et l'examen radiographique montrent l'existence d'un certain degré d'ostéoarthrose, conduisent à considérer que des teneurs élevées en AGPI de la série $\omega 3$ et en EPA permettent de soutenir la fonction

articulaire chez le Chien. Ces résultats ont été observés pour des teneurs en AGPI de la série $\omega 3$ de l'ordre de 3,5% de la MS, avec notamment un taux d'EPA supérieur à 0,38% et un ratio $\omega 6/\omega 3$ de 0,7, mais aucun résultat n'est apporté pour des teneurs inférieures en AGPI de la série $\omega 3$.

De même, les résultats des différents essais réalisés sur des chats caractérisés par le même statut ostéoarticulaire, conduisent à considérer qu'un aliment à teneur élevée en AGPI de la série $\omega 3$ et DHA, contribuent à soutenir la fonction articulaire. Ces résultats ont été observés pour des teneurs en AGPI de la série $\omega 3$ d'environ 5,1% de la MS, avec notamment un taux de DHA supérieur à 0,28% et un ratio $\omega 6/\omega 3$ d'environ 3. Le niveau de peroxydation de l'aliment enrichi doit être contrôlé régulièrement.

Au vu des essais présentés chez le Chien et le Chat, la première durée d'utilisation recommandée doit être de trois mois seulement, avant renouvellement éventuel.

Dans la mesure où cet aliment a un objectif nutritionnel particulier et a vocation à être utilisé chez des animaux atteints d'affection chronique, dégénérative, progressive et irréversible des articulations, il est souhaitable de prévoir une réévaluation par un vétérinaire du statut sanitaire de l'animal après trois mois (et non six mois comme proposé par le pétitionnaire) de distribution régulière de l'aliment supplémenté. La poursuite de la supplémentation devrait être conditionnée par les résultats de cet examen.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Chien, Chat, ostéoarthrose, AGPI $\omega 3$, EPA, DHA, vitamine E, objectif nutritionnel particulier

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

Calder P.C. (2002). Dietary modification of inflammation with lipids. Proc. Nut. Soc, 61, 345-358.

- Caterson B., Little C.B., Cramp J. (2005). Eicosapentaenoate supplementation abrogates canine articular cartilage degradation in *in vitro* explant culture systems. In: Proceedings of the Hill's European Symposium on Osteoarthritis and Joint Health. Genoa, April 25th-27th April 2005:14-18.
- Fritsch D., Allen T.A., Dodd C.E. (2009a-Submitted for publication). Dose-titration effects of fish oil omega-3 fatty acids in osteoarthritic dogs.
- Fritsch D, Allen TA, Dodd CE (2009b). A multicenter study of the effect of a therapeutic food supplemented with fish oil omega 3-fatty acids on the carprofen dosage in dogs with osteoarthritis. J. Amer. Vet. Med. Assoc.
- Innes J., Gabriel N., Vaughan-Thomas A. (2008). Feline Arthritis: Changes in Articular Cartilage, Development of a Degradation Model, and Testing of Candidate Nutrients. In: Proceedings of Hill's Global Mobility Symposium Sunny Isles Beach, Florida, USA. 23-25, 2008: 24-28.
- James M.J., Gibson R.A., Cleland L.G. (2000). Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. Am J Clin Nutr 2000; 71 (suppl.) 343S-348S.
- Nolan F., Abrahamsen M. S., Mickelsen S., Al-Murrani S. (2009- submitted for publication). Effect of a therapeutic food on clinical measures, cartilage biomarkers and metabolomic changes in cats with appendicular degenerative joint disease.
- Roush J.K., Dodd C.E., Fritsch D.A. (2009a). A multi-centre veterinary practice assessment of the effect of omega-3 fatty acids on canine osteoarthritis. J. Amer. Vet. Med. Assoc.
- Roush J.K., Cross A.R., Renberg W.C. (2009b). Effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis. J. Amer. Vet. Med. Assoc.
- Sparkes A., Allen T.A., Fritsch D., Hahn K.A. (2009a-submitted for publication). Effective dietary management of spontaneous appendicular osteoarthritis in cats.
- Sparkes A., Debraekeleer J., Fritsch D., Hahn K.A. (2009b-submitted for publication). An open-label, prospective study evaluating the response to feeding a veterinary therapeutic diet in cats with degenerative joint disease.