

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 9 décembre 2013

AVIS

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

**relatif à une modification de l'annexe I de la directive 2008/38/CE concernant
l'objectif nutritionnel particulier
« soutien de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique » chez les
chiens et les chats**

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

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

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

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

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses a été saisie le 12 juillet 2013 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis sur une modification de l'annexe I de la directive 2008/38/CE concernant l'objectif nutritionnel particulier « soutien de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique » chez les chiens et les chats.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le règlement (CE) n° 767/2009 du Parlement européen et du Conseil du 13 juillet 2009¹ concernant la mise sur le marché et l'utilisation des aliments pour animaux prévoit, dans son chapitre 3, la mise sur le marché de types spécifiques d'aliments pour animaux. Ce chapitre 3 énonce à l'article 9 que « *les aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers ne peuvent être commercialisés en tant que tels que si leur destination est incluse sur la liste établie conformément à l'article 10 et s'ils répondent aux caractéristiques nutritionnelles essentielles correspondant à l'objectif nutritionnel particulier qui figure sur cette liste* ». L'article 10, point 1, du même règlement prévoit que « *la Commission peut mettre à jour la liste des destinations énoncées dans la directive 2008/38/CE en ajoutant ou en supprimant des destinations ou en ajoutant, supprimant ou modifiant les conditions associées à une destination donnée* ». Ces modifications peuvent être demandées par des pétitionnaires. L'article 10, point 2, indique que « *pour être recevable, la demande doit comporter un dossier démontrant que la composition*

¹ Modifié en dernier lieu par le règlement (UE) n° 939/2010 de la Commission du 20 octobre 2010.

spécifique de l'aliment pour animaux répond à l'objectif nutritionnel particulier auquel il est destiné et qu'il n'a pas d'effets négatifs sur la santé animale, la santé humaine, l'environnement ou le bien-être des animaux ».

La directive 2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008 établit une liste positive des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers. Cette liste mentionne la destination précise, à savoir l'objectif nutritionnel particulier, les caractéristiques nutritionnelles essentielles, les déclarations d'étiquetage et, le cas échéant, les indications particulières d'étiquetage.

Une modification est demandée pour un objectif nutritionnel particulier par un pétitionnaire :

	Objectif nutritionnel particulier	Caractéristiques nutritionnelles essentielles	Espèce ou catégorie d'animaux	Déclarations d'étiquetage	Durée d'utilisation recommandée	Autres dispositions
Formulation actuelle	Soutien de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique	Faible teneur en phosphore et teneur réduite en protéines mais de qualité élevée	Chiens et chats	Source(s) de protéines Calcium Phosphore Potassium Sodium Teneur en acides gras essentiels (si ajoutés)	Au départ, jusqu'à 6 mois	Indiquer sur l'emballage, le récipient ou l'étiquette : « Avant utilisation ou avant prolongation de la durée d'utilisation, il est recommandé de demander l'avis d'un vétérinaire. » Indiquer dans le mode d'emploi : « Eau disponible en permanence »
Modification proposée	Soutien de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique	Faible teneur en phosphore et teneur réduite en protéines mais de qualité élevée <u>Critères de conformité**</u> : <u>Chat</u> : Phosphore ≤ 0,71%MS ET Protéines ≤ 36% MS <u>Chien</u> : Phosphore ≤ 0,58%MS ET Protéines ≤ 25% MS	Chiens et chats	Source(s) de protéines Calcium Phosphore Potassium Sodium Teneur en acides gras essentiels (si ajoutés)	Au départ, jusqu'à 6 mois	Indiquer sur l'emballage, le récipient ou l'étiquette : « Avant utilisation ou avant prolongation de la durée d'utilisation, il est recommandé de demander l'avis d'un vétérinaire. » Indiquer dans le mode d'emploi : « Eau disponible en permanence »

*basé sur un régime à densité énergétique de 4 000kcal/kg MS calculée selon l'équation décrite dans les lignes directrices nutritionnelles FEDIAF de juillet 2012 (annexe I, paragraphe 3b) (FEDIAF, 2012) ; Ces valeurs doivent être adaptées si la densité énergétique s'écarte de 4 000 kcal/*kg MS.

** n'a pas à figurer sur l'étiquette

L'objet de la présente expertise est d'analyser le dossier présenté par le pétitionnaire et de se prononcer en conséquence sur la validité de la modification de l'objectif nutritionnel particulier dans l'annexe I de la directive 2008/38/CE.

Il convient de noter que la directive 2008/82/CE du 30 juillet 2008 « *modifiant la directive 2008/38/CE en ce qui concerne les aliments pour animaux destinés à soutenir la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique* » a ajouté une alternative pour les chats adultes : « *diminution de l'absorption de phosphore grâce à l'adjonction de carbonate de lanthanum octahydrate* ». Les déclarations d'étiquetage prévues par cette directive sont :

- source(s) de protéines
- calcium
- phosphore
- potassium
- sodium
- carbonate de lanthanum octahydrate
- teneur en acides gras essentiels (si ajoutés)

Le dossier du pétitionnaire ne porte pas sur cette alternative.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisé «Alimentation animale» (ALAN) réuni le 12 novembre 2013. Elle s'est appuyée sur le rapport commun de deux rapporteurs. L'analyse et les conclusions du CES ont été validées par voie télématique le 2 décembre 2013.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ALAN

3.1. Etat de l'art

3.1.1.L'insuffisance rénale chronique (IRC)

L'IRC est une maladie dégénérative qui concerne une part importante de la population canine et féline âgée (Burkholder, 2000). Seule une fraction des animaux touchés présentant des signes cliniques, l'IRC est souvent une découverte fortuite. Au fur et à mesure de la perte de fonctionnalité d'un nombre croissant de néphrons, la maladie progresse de façon lente et irréversible d'une forme asymptomatique vers la forme clinique. Cette évolution sera d'autant plus lente qu'un soutien nutritionnel approprié aura été mis en place (Plantinga *et al.*, 2005).

Afin de choisir les options nutritionnelles les mieux adaptées, il est nécessaire d'apprécier le stade précis auquel l'animal atteint d'IRC se trouve. Pour ce faire il est particulièrement utile de se rapporter à la classification proposée par l'International Renal Interest Society (IRIS, 2009). Cette classification transpose aux carnivores domestiques une échelle préalablement établie pour l'Homme. Elle prend en compte au premier chef la concentration plasmatique en créatinine (la créatinine du plasma étant totalement filtrée par le glomérule et non réabsorbée par les tubules, elle sert d'index de mesure du débit de filtration glomérulaire – DFG) définissant ainsi quatre stades d'IRC, du plus précoce, non ou faiblement azotémique, jusqu'au plus sévère, azotémique, associé à une atteinte systémique et à des signes cliniques. D'autres paramètres biologiques sont également pris en compte (ratio protéines urinaires / créatinine urinaire ; pression artérielle) afin d'affiner ce positionnement et donc d'orienter vers les options nutritionnelles (et/ou médicales) qui semblent les plus appropriées.

3.1.2. Le paradigme de la toxicité rénale des protéines

Quoique n'ayant pas toujours fait l'objet de démonstrations très probantes, la restriction protéique comme principal élément du ralentissement de la maladie rénale est un paradigme qui a été durablement accepté par la communauté scientifique. Il fut largement appliqué tant aux carnivores domestiques en IRC qu'aux patients humains. Ceci est désormais remis en cause tant pour les carnivores domestiques (Bovée, 1999) que pour l'espèce humaine (Klar *et al.*, 1994 ; Pedersen *et al.*, 2013), au moins pour les IRC en phase initiale.

La toxicité rénale des protéines a longtemps été justifiée par l'observation des effets associés à une restriction protéique (1) qui réduit le taux d'urée circulante et les troubles nauséux qui peuvent lui être associés chez les patients en IRC avancée et (2) qui atténue la charge de travail induite au niveau rénal et donc ralentit la perte de fonctionnalité de cet organe.

Si la consommation de protéines se traduit bien par une production de déchets azotés (urée) au prorata des apports, cela est habituellement sans conséquence clinique chez l'animal en IRC débutante. De plus, une couverture même libérale des besoins ne sera pas associée à une production excessive de créatinine : en effet, hormis lors d'excès d'exercice ou d'IRC, la créatininémie est essentiellement le reflet de sa production (proportionnelle à la masse musculaire) et de son élimination (fonction du débit de filtration glomérulaire). Elle est donc, contrairement à l'urée, moins variable en fonction de l'apport en protéines brutes de la ration.

En maintenant des apports protéiques suffisants, l'animal pourra conserver un appétit normal. C'est notamment le cas du Chat, dont l'appétit est étroitement lié à la quantité de protéines présentes dans l'aliment, et qui accepte très mal toute restriction protéique. Cette dernière observation est d'autant plus importante à prendre en compte qu'il a été confirmé récemment (Laflamme, 2013a) que la quantité de protéines dont le Chat a besoin pour maintenir sa masse maigre (excellent marqueur d'une bonne qualité de vie mais aussi d'une plus longue espérance de vie en bonne santé) s'avère très supérieure à celle dont il a besoin pour simplement équilibrer son bilan azoté (5,2 g vs 1,5 g/kg poids corporel). Un carnivore trop restreint puiserait alors dans ses tissus les acides aminés que ne lui fournirait pas son alimentation (Polzin *et al.*, 1989). Ce catabolisme des protéines corporelles est délétère (Kronfeld, 1999). Il accentue par ailleurs le risque d'acidose déjà notable chez l'animal en IRC (Burkholder, 2000). Une restriction protéique trop sévère s'avérerait encore plus pénalisante pour les chats âgés, catégorie la plus concernée par le risque d'IRC et chez qui le maintien de la masse maigre est toujours plus aléatoire car nécessitant un apport protéique encore plus élevé (Laflamme, 2013b).

Au total, si la fourniture d'un apport protéique de qualité est une condition importante permettant de limiter la quantité de déchets à excréter, une restriction protéique précoce et massive n'est pas fondée. Elle ne peut qu'être préjudiciable à l'animal notamment si elle se traduit par une diminution de l'appétit, prologue à une perte de poids et notamment de masse maigre et à un affaiblissement de l'organisme pouvant être rapidement fatal.

La seconde justification ayant conduit à restreindre les apports protéiques afin de limiter la perte de fonctionnalité rénale découle de l'extrapolation de la théorie dite de la surcharge de travail, issue d'observations anciennes faites chez le rat. Un excès d'azote (1) entraînerait ainsi l'excrétion d'une quantité élevée d'urée, d'où un surcroît de dépense énergétique au niveau du rein (Addis *et al.*, 1947) et (2) soumettrait les néphrons résiduels à une hypertension et une hyperfiltration glomérulaire qui accélère la décompensation rénale (Brenner *et al.*, 1982). On parle parfois de super-néphrons. Si ces dernières observations ont été validées chez le rat qui développe de façon spontanée avec l'âge une glomérulo-sclérose dont l'évolution est accélérée par des apports libéraux en protéines, elles ne l'ont pas été en début d'IRC ni chez l'Homme (Pedersen *et al.*, 2013) ni chez les carnivores domestiques (Kronfeld, 1993, Finco *et al.*, 1996). Selon Bovée (1999), aucun des 10 travaux expérimentaux publiés entre 1977 et 1994 cherchant

à mettre en évidence l'impact d'une restriction azotée chez le Chien en IRC n'a pu démontrer l'existence d'un réel bénéfice de cette seule restriction sur la progression de la maladie faute de pouvoir distinguer l'impact respectif de la restriction en protéines de celle en phosphore. Finco *et al.* (1996) soulignent ainsi que « *la restriction protéique n'affecte ni le rythme de progression de la maladie, ni le développement des lésions rénales, ni ne réduit la mortalité des animaux* » en IRC provoquée par réduction de 15/16 de la masse rénale.

En tout état de cause, chez les carnivores domestiques, et particulièrement chez le Chat, animal carnivore obligatoire, la mise en œuvre d'une restriction protéique doit être réalisée avec prudence et discernement car pouvant engendrer sinon :

1) une perte d'appétence vis-à-vis des aliments hypoprotéiques et donc une sous-consommation d'énergie et de nutriments, rendant aléatoire la couverture des besoins essentiels. Certains animaux refusent ainsi systématiquement de consommer l'aliment appauvri en protéines (Polzin *et al.*, 1989 ; Plantinga *et al.*, 2005) ;

2) une rémission d'une durée très variable et sans lien direct avec l'importance de la restriction, que ce soit avec un modèle d'insuffisance rénale induite par néphrectomie partielle (Burkholder, 2000) ou avec des animaux présentant une IRC spontanée (Plantinga *et al.*, 2005) ;

3) l'apparition progressive d'une situation de malnutrition protéique cachectisante (hypoalbuminémie, anémie, perte de masse maigre), l'animal prélevant sur ses propres tissus et hypothéquant sa survie.

Ainsi, une restriction protéique quantitative précoce (même associée, pour assurer la couverture des besoins, à une sélection qualitative rigoureuse) n'apparaît plus comme susceptible de ralentir l'évolution de la maladie rénale. Il s'agit, avec la restriction protéique, davantage d'atténuer les manifestations biochimiques (urémie en particulier) de l'affection que d'en ralentir l'évolution.

Cette restriction devient particulièrement pertinente lors d'IRC avancée (stades III et IV selon la classification IRIS), notamment si les signes cliniques associés à l'accumulation des « toxines urémiques » affectent gravement la qualité de vie de l'animal.

3.1.3. Le phosphore, vrai ennemi du rein

Si dans le passé il a pu être noté qu'un certain bénéfice était retiré d'une restriction protéique en termes de ralentissement du processus lésionnel, ce bénéfice était principalement à mettre à l'actif de l'inévitable diminution du taux de phosphore des rations restreintes en protéines. C'est sur la restriction en phosphore que doit se porter désormais l'essentiel de la correction nutritionnelle, et ce le plus tôt possible. Cet élément est maintenant désigné comme principal responsable du vieillissement rénal. L'hyperphosphatémie (consécutive à la perte de la fonction excrétoire) est en effet responsable d'une néphrocalcinose par précipitation tubulo-interstitielle de cristaux de carbonate de calcium. L'hypocalcémie et l'hyperparathyroïdisme secondaire qui en découlent sont également reconnus comme particulièrement délétères pour l'animal.

Après traitement éventuel de la maladie causale, le suivi d'un animal en IRC doit permettre de ralentir l'évolution naturelle de la perte de fonctionnalité rénale. Le maintien de la phosphatémie dans les valeurs usuelles basses passe en premier lieu par la réduction de la charge en phosphore de l'organisme (réduction des apports alimentaires, réduction de la biodisponibilité). Cette restriction de l'apport en phosphore (avec des apports de phosphore de 0,4% contre 1,4% de la matière sèche [MS – concentration fréquemment observée]) permet de prolonger l'espérance de vie (Ross *et al.*, 1982 ; Polzin *et al.*, 1989 ; Ross *et al.*, 2006). Cette restriction doit être mise en place dès le premier stade de l'IRC. Cet objectif n'est cependant pas simple à assurer en l'absence d'une restriction protéique, les protéines animales étant habituellement riches en phosphore, même si la présence simultanée d'une quantité suffisante de calcium peut contribuer à réduire la biodisponibilité du phosphore (Kienzle *et al.*, 1998). On peut ainsi

en parallèle d'une baisse plus modeste du phosphore alimentaire, augmenter l'apport en calcium pour un ratio Ca/P voisin de 2 et réduire l'excrétion urinaire en phosphore (Pastoor *et al.*, 1994).

Cette difficulté de devoir disposer en même temps, dans un même aliment à objectif particulier, d'une restriction significative en phosphore et d'un apport suffisamment libéral en protéines, explique pour une large part que, dans nombre d'aliments industriels, on retrouve actuellement une restriction qui porte à la fois sur le phosphore et les protéines. Cette option est loin d'être idéale pour les carnivores en IRC débutante (stades IRIS I et II) et n'est acceptable que pour ceux en IRC avancée (stades IRIS III et IV), chez lesquels la restriction protéique permet de réduire les manifestations systémiques de la maladie. Cette difficulté explique également l'intérêt qui a été porté à certaines substances liant le phosphore au niveau intestinal (Schmidt *et al.*, 2006). Ainsi, la Commission européenne a récemment donné son aval à une option différente pour l'objectif nutritionnel particulier « *Soutien de la fonction rénale en cas d'IRC* » chez le Chat adulte, à savoir la diminution de l'absorption de phosphore grâce à l'adjonction de carbonate de lanthane (directive (CE) n°2008/82 du 30 juillet 2008). Cette option permet de maîtriser la phosphatémie et de protéger la fonction rénale sans toucher à l'apport en protéines, sans affecter l'appétit de l'animal et donc sans hypothéquer sa masse maigre.

Au total, une restriction des apports de phosphore est un élément clé pour la maîtrise de la fonctionnalité rénale chez les individus à risque d'IRC. Cette restriction, qui dans les conditions pratiques d'alimentation n'a pas d'effet secondaire négatif, doit être mise en place de façon précoce et graduelle. C'est un moyen particulièrement efficace et à moindre coût de protéger la fonction rénale.

3.1.4. Autres nutriments possiblement impliqués dans la maîtrise de l'insuffisance rénale chronique

La cause principale d'aggravation de l'IRC est la persistance d'une hypertension capillaire glomérulaire qui va se traduire en pratique par une protéinurie dont l'importance est corrélée à la gravité de l'IRC et à celle de l'hypertension artérielle.

Certains ajustements nutritionnels peuvent participer à la gestion de ce risque et compléter la prise en charge thérapeutique.

En première ligne de ce soutien nutritionnel, un nouveau groupe de nutriments est venu compléter au cours de la dernière décennie la panoplie des candidats à la protection du tissu rénal vieillissant : les acides gras essentiels de la série ω -3, notamment l'EPA (acide eicosapentaénoïque) (Brown *et al.*, 1998, Brown, 2008). Il est ainsi démontré qu'un apport en ces acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) conduit, chez des chiens en IRC provoquée, à une amélioration significative de l'hémodynamique rénale (hypertension glomérulaire réduite, débit de filtration glomérulaire accru) et à une réduction de la protéinurie, ce qui revient à ralentir l'évolution délétère de la maladie rénale.

Il est par ailleurs intéressant de noter que lors de l'étude rétrospective conduite par Plantinga *et al.* (2005) sur plus de 300 chats atteints d'IRC acquise, la médiane de la durée de survie n'a été que de 7 mois pour les 175 chats témoins ayant reçu un aliment standard non diététique contre 16 mois pour les 146 chats ayant reçu les aliments à objectif de soutien de la fonction rénale (tous diversement appauvris en protéines et en phosphore). Mais parmi les différents aliments ayant le même objectif, un groupe s'est distingué, celui des 24 chats ayant reçu le seul aliment spécifiquement enrichi en EPA (près de 2 g/Mcal) : sa médiane de survie a été de 23 mois.

Pour Bauer (2011), s'il n'est pas encore possible de proposer une recommandation chiffrée qui fasse consensus, on peut considérer qu'un apport de 0,41% de la MS (soit environ 1 g/Mcal) d'EPA + DHA (acide docosahexaénoïque) constitue un appoint pertinent au soutien de la fonction rénale chez le Chien.

De façon plus accessoire, un ajustement des apports en sodium à un niveau raisonnable, plus bas que celui habituellement observé dans les aliments sans objectif santé avéré peut être utile afin de ne pas contribuer à une aggravation de l'hypertension très fréquemment associée à l'IRC tant chez le Chien que chez le Chat. La perte de fonctionnalité rénale étant associée à une plus faible capacité d'excrétion de cet élément, la rétention sodique pourra induire une rétention liquidienne elle-même génératrice d'une hypertension susceptible d'aggraver l'hémodynamique rénale. Dans le cas d'un traitement avec des IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), le sodium est éliminé et le potassium épargné. Ce traitement médical étant de plus en plus fréquent, l'apport de sodium devra donc être maintenu à un niveau tendant vers les recommandations moyennes, et seuls les excès devront être évités.

En définitive, on peut désormais admettre que :

- 1) la gestion raisonnée des apports quantitatifs en protéines, c'est-à-dire :
 - a. la couverture du besoin, sans restriction prématurée de façon à épargner la masse maigre, et sans excès inutile ;
 - b. la prise en compte du grade de la maladie avant toute révision à la baisse afin de préserver au maximum l'appétit de l'animal ;
- 2) un approvisionnement protéique de très bonne qualité, conditionné à la fois par une très haute digestibilité (supérieure à 85%), un équilibre optimal des acides aminés essentiels et un apport suffisant d'acides aminés non indispensables ;
- 3) la restriction précoce et graduelle des apports en phosphore biodisponible ;
- 4) la supplémentation en acides gras essentiels de la série ω -3 à chaîne longue (EPA + DHA) ;
- 5) et le maintien à un niveau bas à modéré des apports en sodium,

contribuent à l'amélioration de la qualité et de l'espérance de vie des chiens et chats atteints d'IRC. Les trois premières assertions constituent les caractéristiques nutritionnelles essentielles associées à l'objectif « *Soutien de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique* » de la directive 2008/38/CE du 5 mars 2008.

On peut regretter que les quatrième et cinquième assertions n'aient pas été ajoutées comme caractéristiques nutritionnelles essentielles sous une forme telle que « *teneur accrue en acides gras de la série ω -3 à chaîne longue* » et « *teneur modérée en sodium* ».

3.2. Analyse critique du dossier du pétitionnaire

3.2.1. Constat initial

Le pétitionnaire a fait le choix de conserver le libellé exact de la directive 2008/38/CE, libellé qui reprenait sans modification le libellé premier de la directive 94/39/CE du 25 juillet 1994. Son dossier ne prend pas en compte l'alternative prévue pour les chats adultes par la directive 2008/82/CE modifiant la 2008/38/CE.

Le pétitionnaire a également fait le choix de viser, pour cet objectif nutritionnel particulier, les espèces canine et féline, toutes deux également concernées par l'IRC.

La totalité de l'argumentaire est orientée vers la seule justification d'un aliment ayant « *un niveau bas en phosphore et restreint en protéines mais de qualité élevée* ». Le pétitionnaire positionne le niveau de phosphore à un maximum de 710 mg par kg de MS ou 1775 mg/Mcal EM (énergie métabolisable) pour les aliments destinés aux chats en IRC et à un maximum de 580 mg par kg de MS ou 1450 mg/Mcal EM pour les aliments destinés aux chiens.

Pour les protéines, le pétitionnaire positionne le niveau des protéines à un maximum de 36% de la matière sèche ou 90 g/Mcal EM pour les aliments destinés aux chats en IRC et

à un maximum de 25 % de la matière sèche ou 62,5 g/Mcal EM pour les aliments destinés aux chiens.

Aucune autre modification n'est proposée.

3.2.2. Argumentaire du pétitionnaire

3.2.2.1. Libellé de l'objectif particulier

Le libellé « *Soutien de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique* » vise une affection parfaitement décrite dans la littérature et désormais bien documentée. Depuis la rédaction initiale de l'objectif particulier repris par la directive 94/39/CE du 25 juillet 1994, les connaissances ont progressé sur la genèse de la maladie, les différents stades caractérisant son évolution, les paramètres pertinents permettant de suivre cette évolution et les facteurs, notamment nutritionnels, susceptibles d'accélérer ou de ralentir celle-ci. L'amendement proposé par le pétitionnaire ne prend que très partiellement en compte l'évolution des connaissances, notamment en ne distinguant pas l'IRC dans sa phase initiale (stades I et II) et dans sa phase clinique et terminale (stades III et IV) (IRIS 2009). En 2013, il n'est pas possible de faire l'impasse sur les différences existant entre ces deux périodes, tant en termes de tableau biochimique et clinique, qu'en termes de gestion thérapeutique et nutritionnelle. Une différenciation en « *IRC débutante* » et « *IRC avancée* » est indispensable.

3.2.2.2. Concernant la faible teneur en phosphore

Le pétitionnaire propose une restriction à la fois uniforme, quel que soit le stade de décompensation rénale, et insuffisante des apports de cet élément alors qu'il influe de façon déterminante sur l'évolution de la maladie.

Une restriction uniforme ne tient pas compte de la difficulté croissante dans laquelle se trouve l'animal dont l'IRC s'aggrave pour stabiliser et réguler sa phosphatémie. Une proposition prenant en compte le stade de l'IRC est indispensable avec *a minima* une segmentation entre « *IRC débutante* » et « *IRC avancée* ».

Si la fixation d'un niveau maximum d'apport de phosphore est parfaitement justifiée, le niveau retenu apparaît trop peu contraignant et reflète mal les données de la littérature.

Ainsi, pour les aliments destinés aux chats, le pétitionnaire a déterminé un seuil maximal de phosphore de 0,71% de la MS en se basant sur des données bibliographiques. Il a d'abord retenu la teneur en phosphore la plus élevée parmi sept aliments pour chats insuffisants rénaux chroniques testés par Plantinga *et al.* (2005), soit 0,57% de la MS. Le pétitionnaire n'a pas pris en compte le taux moyen en phosphore de ces sept aliments, soit 0,39 %.

Le pétitionnaire majore ensuite de 25% ce niveau maximum (0,57 % majoré de 25 %, soit 0,71 %) afin de prendre en compte notamment la biodisponibilité variable du phosphore des matières premières. Au demeurant, si ce constat est une évidence, le fait d'appliquer une telle majoration à l'élément le plus critique de la ration conduit, pour une ration donnée de composition donnée, à perdre de façon certaine une partie du bénéfice attendu de la restriction et à sous-estimer le risque de détérioration de la fonction rénale qui peut en découler. Aussi, cette démarche apparaît minimaliste quant à la recherche d'une formule optimale à vocation santé.

3.2.2.3. Concernant la teneur réduite en protéines mais de qualité élevée

Le pétitionnaire n'apporte aucun argument en soutien de la mention « *qualité élevée* (des protéines) » et propose une restriction modeste et uniforme des apports protéiques.

La couverture des besoins protéiques au plus juste des exigences de l'animal et dans un souci d'épargne de la fonction excrétoire de l'organisme passe par une très haute exigence qualitative. Deux critères peuvent être mis en avant :

- la digestibilité des protéines : la digestibilité réelle doit être la plus élevée possible afin de limiter les conséquences néfastes des putréfactions (production d'amines bioactives et d'ammoniac notamment) dans le tube digestif terminal. Un objectif minimal de 85 % de digestibilité réelle est réaliste ;
- la valeur biologique (VB) des protéines : des protéines de haute valeur biologique, c'est-à-dire dont l'équilibre des acides aminés essentiels (AAE) est ajusté au mieux aux exigences de l'animal, permettent de limiter la production de déchets azotés au niveau hépatique et donc de réduire leur impact au niveau rénal. Il n'existe pas de méthode officielle permettant de procéder à une évaluation chiffrée de la VB des aliments à destination des chiens et chats au-delà de la vérification de la couverture effective des besoins en AAE. La seule approche indirecte consiste à faire la liste des sources de protéines en les classant par ordre décroissant. C'est la seule mention actuellement retenue dans les déclarations d'étiquetage.

Une restriction uniforme du taux de protéines ne tient pas compte de la place essentielle qu'occupent les protéines dans le maintien d'une appétence suffisante des aliments pour chiens et chats, condition *sine qua non* d'une consommation permettant de maintenir la masse maigre de l'animal. En revanche, leur contribution à la détérioration de la fonction est remise en cause et la restriction protéique n'a d'impact visible que sur la détérioration des paramètres azotémiques et lors d'IRC avancée. Le pétitionnaire, reprenant à son compte les propos de Burkholder (2004), souligne d'ailleurs cette nécessaire modulation des apports dans son considérant p13 du dossier : « *la quantité optimale d'un nutriment (protéines) peut être différente en fonction de la cause et du stade de la maladie rénale et de l'importance de la protéinurie* ».

3.2.2.4. Eléments complémentaires sur le dossier du pétitionnaire

- Concernant l'absence de référence aux AGPI de la série oméga-3

Le pétitionnaire ne fait pas référence dans ses conclusions à l'effet positif d'un apport d'AGPI-LC de la série oméga-3, notamment EPA + DHA. S'il paraît prématuré de mentionner un seuil minimum en ces deux nutriments, il est souhaitable (1) que la teneur totale en EPA + DHA (et pas seulement celle des AGPI de la série ω -3) de l'aliment figure dans les déclarations d'étiquetage et (2) que figure parmi les caractéristiques nutritionnelles essentielles la mention d'un « *enrichissement en AGPI-LC de la série ω -3* ». Ces deux mentions sont importantes afin de permettre au prescripteur de l'aliment de faire un choix raisonné prenant en compte les exigences spécifiques de l'animal malade.

- Concernant l'absence de référence au sodium

Le pétitionnaire ne fait pas référence, dans ses conclusions, à l'effet positif d'un taux réduit en sodium. Si la teneur totale en sodium figure déjà dans les mentions d'étiquetage, il est souhaitable que figure parmi les caractéristiques nutritionnelles essentielles la mention d'un « *taux réduit en sodium* », dont le pétitionnaire proposera une valeur maximale.

3.3. Conclusions et recommandations du CES ALAN

Considérant :

- que l'insuffisance rénale chronique (IRC) ne peut plus être considérée comme une entité clinique unique et qu'il convient de dissocier l'objectif nutritionnel particulier « *Soutien de la fonction rénale en cas d'IRC* » en fonction de la gravité de l'atteinte rénale à savoir « *Soutien ... en cas d'IRC débutante* » (non ou faiblement azotémique – stades IRIS I et II) d'une part et « *Soutien ... en cas d'IRC avancée* » (azotémique et clinique – stades IRIS III et IV) d'autre part,

- que la restriction en phosphore n'est pas assez contraignante et qu'elle n'est pas modulée en fonction de la gravité de l'atteinte rénale,
- que la restriction en protéines est mise en place de façon trop précoce et n'est pas modulée en fonction de la gravité de l'atteinte rénale,
- que la notion de « protéines de qualité » retenue dans les caractéristiques nutritionnelles essentielles n'est pas assez caractérisée, omet d'évoquer un éventuel seuil de digestibilité réelle minimale des protéines et ne peut se limiter à la seule mention des sources de protéines,

le CES ALAN donne un avis défavorable à la proposition du pétitionnaire, dont les caractéristiques ne permettent pas d'atteindre l'objectif nutritionnel particulier.

Considérant en outre :

- qu'aucune référence dans les caractéristiques nutritionnelles essentielles n'est faite à un éventuel « *enrichissement en AGPI-LC de la série oméga-3* » et que la teneur totale en EPA + DHA (et pas seulement celle des AGPI de la série oméga-3) de l'aliment ne figure pas dans les déclarations d'étiquetage,
- qu'aucune référence dans les caractéristiques nutritionnelles essentielles n'est faite quant à un éventuel « *taux réduit en sodium* »,

le CES ALAN souligne que la proposition du pétitionnaire ne prend pas non plus en compte tous les éléments nutritionnels permettant d'atteindre l'objectif de manière optimale.

En dehors de la proposition du pétitionnaire, le CES ALAN souhaite attirer l'attention des autorités sur le fait que l'alternative aujourd'hui proposée dans cet objectif nutritionnel particulier, qui a été complétée par la directive 2008/82/CE (ajout d'une alternative pour le chat adulte, avec apport de carbonate de lanthanum octahydrate) peut induire une difficulté de compréhension pour les aliments destinés aux chats adultes :

- dans le premier cas, l'objectif nutritionnel est atteint par des caractéristiques touchant à la fois les protéines et le phosphore ;
- dans le deuxième cas, l'objectif est atteint par des caractéristiques touchant le seul phosphore.

Les deux propositions sont assorties des mêmes déclarations d'étiquetage (source(s) de protéines, calcium, phosphore, potassium, sodium, carbonate de lanthanum octahydrate si ajouté, teneur en acides gras essentiels si ajoutés).

- Si l'aliment contenant le carbonate de lanthane (deuxième proposition) est un aliment complémentaire (ce qui est actuellement le cas sur le marché) visant à être ajouté à la ration quotidienne de l'animal, la coexistence de ces deux propositions ne poserait pas de problème de compréhension. Mais dans ce cas, les déclarations d'étiquetage ne devraient pas être identiques entre un aliment complémentaire de cette nature et un aliment complet ayant des caractéristiques nutritionnelles visant à la fois les protéines et le phosphore.
- Si l'aliment contenant le carbonate de lanthane est un aliment complet, alors il peut être mis en parallèle avec l'aliment complet de la première proposition. Ceci induit alors une confusion, entre un objectif visant à la fois les protéines et le phosphore et un autre ne visant que le seul phosphore.

Le CES ALAN recommande qu'à l'occasion d'une refonte de la directive 2008/38/CE des modifications soient apportées pour éviter une confusion de la part des propriétaires d'animaux ou des vétérinaires.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du CES ALAN relatives à une demande de modification de l'annexe I de la directive 2008/38/CE concernant l'objectif nutritionnel particulier « soutien de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique » chez les chiens et les chats. L'Anses recommande en outre de préciser le libellé de l'objectif nutritionnel particulier en ajoutant « soutien '*nutritionnel*' de la fonction rénale ». Cette mention permettrait d'éviter toute confusion avec la définition du médicament vétérinaire, notamment par présentation.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Directive 2008/38/CE, objectif nutritionnel particulier, Chien, Chat, insuffisance rénale chronique, protéines, sodium, potassium, acides gras ω -3

BIBLIOGRAPHIE

- Addis T (1948) *Glomerular nephritis : Diagnosis and Treatment*. New York, pp 222-314.
- Bauer JE (2011) Therapeutic use of fish oils in companion animals. *JAVMA* 239(11), 1441-1451.
- Bovée KC (1999) Mythology of protein restriction for dogs with reduced renal function. *Comp Cont Educ* 21(11), 15-20.
- Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH (1982) Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. *N Engl J Med* 307, 652-659.
- Brown SA, Brown CA, Crowell WA, Barsanti JA, Allen T, Cowell C, Finco DR (1998) Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J Lab Clin Med*, 131(5), 447-455.
- Brown SA (2008) Oxidative stress and chronic kidney disease. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 38: 157-166.
- Burkholder WJ (2000) Dietary considerations for dogs and cats with renal disease. *JAVMA* 216(11), 1730-1734.
- Burkholder WJ, Lees GE, LeBlanc AK, Slater MR, Bauer JE, Kashtan CE, Hannah SS (2004) Diet modulates proteinuria in heterozygous female dogs with X-linked hereditary nephropathy. *J Vet Intern Med* 18(2), 165-175.
- FEDIAF (2013) Nutritional guidelines for complete and complementary pet food for cats and dogs. 85p.
- Finco DR, Brown SA, Crowell WA (1996) Effects of Dietary Protein and Phosphorus on the Kidneys of Dogs. Paper presented at the Recent advances in canine and feline nutrition. Iams International Nutrition Symposium, Wilmington, Ohio.

- International renal Interest Society (2009) IRIS staging for Chronic Kidney Disease in cats and dogs : http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009_Staging_CKD.pdf
- Kienzle E, Thielen C, Pessinger C (1998) Investigations on phosphorus requirements of adult cats. *J Nut* 128: 2598S-2600S.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G (1994) The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330, 877-884.
- Kronfeld DS (1993) Dietary management of chronic renal disease in dogs : a critical appraisal. *J Small Anim Pract* 34, 211-219.
- Laflamme DP, Hannah SS (2013a) Discrepancy between use of lean body mass or nitrogen balance to determine protein requirements for adult cats. *J Feline Med Surg* 15(8), 691-697.
- Laflamme DP (2013b) Lean body mass as affected by aging and protein intake in geriatric cats. Proceed 17th ESVCN congress, Gand 19-21 September 2013, p50.
- Pastoor FJH, Van 'T Klooster ATh, Mathot JNJJ, Beynen AC (1994) Increasing calcium intakes lower urinary concentrations of phosphorus and magnesium in Adult Ovariectomized Cats. *J Nut* 124(2), 299-304.
- Pedersen AN, Kondrup J, Borheim E (2013) Health effects of protein intake in healthy adults : a systematic literature review. *Food & Nut Res.*, 57:21245 – <http://dx.doi.org/10.3402/fnr.v57i0.21245>
- Plantinga EA, Everts AM, Kastelein AMC, Beynen AC (2005) Retrospective study of the survival of cats with acquired chronic renal insufficiency offered different commercial diets. *Vet. Record* 157, 185-187.
- Polzin DJ, Osborne CA (1989) Dietary management of canine and feline chronic renal failure. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 19(3): 539-560.
- Ross LA, Finco DR, Crowell WA (1982) Effect of dietary phosphorus restriction on the kidneys of cats with reduced renal mass. *AJVR* 43, 1023-1026.
- Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA, Lowry SR, Koehler LA, Polzin DJ (2006) Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *JAVMA* 229(6): 949-957.
- Schmidt B, Delpont P, Spiecker-Hausen U (2006) Bay 78-1887, a novel lanthanum-based phosphate binder, decreases intestinal phosphorus absorption in cats. *J Vet Pharmacol Therap* 29(suppl. 1): 206-207