

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 15 octobre 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
« réduction de l'accumulation hépatique du cuivre » chez les chiens

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 « réduction de l'accumulation hépatique du cuivre » chez les chiens.

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 spécifique de l'aliment pour animaux répond à l'objectif nutritionnel particulier auquel il est*

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

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	Réduction de l'accumulation hépatique du cuivre	Faible teneur en cuivre	Chiens	Cuivre total	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. »
Modification proposée	Réduction de l'accumulation hépatique du cuivre	Faible teneur en cuivre <u>Critères de conformité**</u> Cuivre ≤ 10 mg/kg MS*	Chiens	Cuivre total	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. »

*Basé sur un régime à densité énergétique de 4 000 kcal/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.

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 8 octobre 2013. Elle s'est appuyée sur le rapport commun de deux rapporteurs.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Etat de l'art

3.1.1. Besoins et apports recommandés en cuivre

Le cuivre est un oligoélément indispensable à l'organisme, car constitutif de nombreuses métallo-enzymes comme la cytochrome-oxydase, la céruloplasmine (le cuivre est ainsi indispensable au métabolisme du fer), la lysyl-oxydase, la tyrosinase, ainsi que les enzymes transformant la protokératine et celles impliquées dans la synthèse de la myéline.

Le NRC (National Research Council) (2006) a proposé des apports recommandés en cuivre (« *adequate intake* », les besoins stricts n'étant pas connus), avec au minimum 2,7 mg/Mcal (mégacalories) EM (énergie métabolisable) pour le chiot après sevrage, 1,5 mg pour l'adulte et 3,1 mg/Mcal EM pour la chienne reproductrice. La FEDIAF a globalement repris ces recommandations dans ses lignes directrices actualisées en 2013.

	Adulte	Jeune < 14 semaines	Jeune > 14 semaines	Femelle en production	Apport maximal
NRC 2006 (mg/kg MS)	6	ND*	11	12,4	
FEDIAF 2013 (mg/kg MS)	7,2	11	11	11	28 (légal)
NRC 2006 (mg/Mcal EM)	1,5	ND*	2,7	3,1	
FEDIAF 2013 (mg/Mcal EM)	1,8	2,75	2,75	2,75	7,1

*ND : non défini.

Les essais dont résultent ces recommandations ont été conduits chez des chiens recevant du sulfate, forme pour laquelle l'absorption du cuivre est d'environ 60%. Les formes oxydées du cuivre, dont certaines sont également autorisées comme additifs, sont moins bien absorbées, tant chez le Chat (Faschetti *et al.*, 1998) que chez le Chien (Czarnecki-Maulden *et al.*, 1993 ; Ammerman et Miller, 1972). Les autres formes autorisées comme additifs, notamment les chélates, sont très efficacement absorbées. La généralisation de l'usage de formes d'apport dont l'utilisation digestive est maximale explique sans doute pour une part l'accroissement des valeurs constatées pour le cuivre hépatique chez le Chien au cours des dernières décennies (Johnston *et al.*, 2013).

De nombreux facteurs alimentaires peuvent modifier l'absorption du cuivre. Les éléments minéraux comme le molybdène, le soufre, le zinc ou le calcium, mais également les phytates, sont connus pour interagir avec le cuivre (McDowell, 2003). Dans l'alimentation du Chien, les facteurs les plus importants à considérer sont le zinc et le calcium.

Brewer *et al.* (1992) ont montré que, sur le long terme, un ajout significatif de zinc permettait de diminuer la teneur en cuivre du foie chez des chiens atteints de surcharge hépatique en cuivre ; trois Bedlington Terriers et trois West Highland White Terriers ont ainsi reçu, pendant un ou deux ans, 200 mg de zinc en deux prises quotidiennes. La teneur en cuivre de leur foie a été diminuée environ de moitié, alors que tous présentaient initialement une teneur hépatique supérieure à 1000 mg de cuivre/kg MS de foie (la dose de zinc était adaptée pour conserver une zincémie comprise entre 200 et 500 µg/dl, les valeurs usuelles étant de 90-120 µg/dl). En première intention, c'est au niveau de l'entérocyte que le zinc intervient. Il induit à ce niveau la formation de métallothionéine, un chélateur riche en cystéine qui va lier le cuivre dans la cellule intestinale et prévenir son transfert dans la circulation. La métallothionéine liant le cuivre sera ultérieurement éliminée par desquamation épithéliale. Le zinc peut, en seconde intention, induire la

formation de métallothionéine dans l'hépatocyte, protégeant la cellule hépatique du stress oxydatif.

Parallèlement, il est utile de considérer qu'un taux très élevé de calcium réduit l'assimilation du cuivre chez le Chien (McDowell, 2003 ; FEDIAF, 2013).

3.1.2. Supplémentation en cuivre et aspects réglementaires

Le cuivre est naturellement présent dans les matières premières utilisées pour la fabrication des aliments pour chiens. Les abats sont notamment particulièrement riches en cuivre, surtout le foie (de 30 à plus de 500 mg/kg MS pour les ovins), matières premières courantes des formules industrielles, tout comme les hydrolysats de poissons et de volailles.

Si certaines formules conduisent à des apports marginaux, les fabricants peuvent recourir à une supplémentation en cuivre des aliments composés.

De nombreux sels (plus ou moins hydratés) de cuivre sont actuellement autorisés en tant qu'additifs par la réglementation européenne : carbonate, acétate, chlorure, oxyde et certains chélates d'acides aminés. S'il y a ajout de cuivre sous forme d'additif, il doit être mentionné sur l'étiquette en mg d'additif par kg d'aliment, mais la quantité totale de cuivre dans l'aliment n'est pas obligatoirement mentionnée.

Comme les matières premières utilisées dans les aliments pour chiens contiennent également du cuivre, la quantité totale dans l'aliment est toujours supérieure à la quantité de cuivre ajoutée. Seule la valeur totale dans l'aliment est pertinente lorsque l'aliment est destiné à un animal présentant une sensibilité particulière à la présence de cuivre.

3.1.3. Toxicité du cuivre

La toxicité du cuivre est décrite chez le Chien. Le cuivre est majoritairement éliminé *via* le foie par la bile. Si le cuivre s'accumule dans le foie, il peut y provoquer des troubles graves, du fait des propriétés pro-oxydantes de cet élément. Cette accumulation résulte soit d'une anomalie génétique, soit est secondaire à des troubles hépatobiliaires :

- une anomalie génétique, transmise sur un mode autosomal récessif, a été identifiée chez le Bedlington terrier. Dans les autres races chez qui la prédisposition familiale a été décrite, le gène muté n'a pas été identifié à ce jour (Doberman, Pinscher, West Highland White Terrier, Cocker, Skye terrier, Labrador, *etc.*) ;
- l'accumulation hépatique de cuivre peut aussi être secondaire à des troubles hépatobiliaires, et ce dans toutes les races de chien.

Quelle qu'en soit l'origine, la surcharge hépatique en cuivre évolue en plusieurs temps. La première phase peut durer des mois voire des années : le cuivre s'accumule dans le foie sans provoquer de symptômes et sans augmentation des marqueurs sanguins de cytolysé hépatique. A partir d'une certaine quantité de cuivre stockée dans le foie, ces marqueurs augmentent. La limite toxique serait comprise entre 1000 et 2000 mg de cuivre/kg MS de foie ; Johnston *et al.* (2013) la fixent à 1800 mg/kg de MS de foie. Enfin, la phase clinique peut apparaître, suite à une cytolysé massive des hépatocytes.

3.1.4. Gestion nutritionnelle de l'accumulation hépatique de cuivre

Il est possible de retarder, voire d'empêcher la survenue des signes cliniques liés à l'accumulation de cuivre dans le foie par l'apport de la D-pénicillamine (Hoffmann *et al.*, 2006). Cependant, ce désordre étant souvent lié à une anomalie génétique, c'est un traitement à vie qu'il conviendrait de mettre en place chez le Chien à la dose de 10-15 mg/kg par voie orale, deux fois par jour. Il est donc logique de rechercher une solution nutritionnelle plus adaptée à la gestion de ce trouble sur la durée.

Une réduction durable des apports en cuivre semble constituer la méthode de référence. Une démonstration claire en a été faite par Hoffmann *et al.* en 2009. Avec un régime pauvre en cuivre (4,8 mg de cuivre/kg de MS d'aliment), niveau qui correspond à la contribution des seules matières premières sans ajout de sels de cuivre, les auteurs

notent une réduction significative de la teneur en cuivre du foie qui se stabilise en 8 ou 16 mois à hauteur de 400 mg/kg de MS de foie. Un supplément de zinc à hauteur d'environ 100 mg/kg de MS d'aliment n'a pas semblé apporter de bénéfice supplémentaire. Avec une réduction moins drastique des apports en cuivre (en relation avec une richesse plus grande des matières premières), ou avec des individus particulièrement sensibles à l'accumulation hépatique de cuivre, il est possible que l'effet positif d'un apport de zinc se serait fait sentir. Fieten *et al.* (2012) ont observé un tel impact sur des Labrador Retrievers appartenant à des lignées « fragiles ». Les meilleurs résultats ont été observés avec les aliments à teneur très faible en cuivre (moins de 2 mg/Mcal EM) et très enrichis en zinc (plus de 60 mg/Mcal EM) et donc avec un ratio Zn/Cu très élevé (supérieur à 30).

3.2. Analyse critique du dossier

3.2.1. Constat initial

Le dossier transmis par le pétitionnaire en support de la demande de modification de la partie B de l'annexe I de la directive 2008/38/CE concerne l'objectif nutritionnel particulier « Réduction de l'accumulation hépatique du cuivre » chez le Chien.

Le pétitionnaire a fait le choix de conserver tel quel le libellé de la directive 2008/38/CE, qui reprenait sans modification le libellé premier de la directive 94/39/CE du 25 juillet 1994.

Le pétitionnaire a également fait le choix de viser, pour cet objectif nutritionnel particulier, l'espèce canine, espèce apparaissant comme principalement concernée par les hépatites chroniques avec accumulation de cuivre.

La totalité de l'argumentaire est orientée vers la justification de la seule restriction cuprique, le pétitionnaire proposant une teneur en cuivre inférieure ou égale à 10 mg/kg de MS, ou bien inférieure ou égale à 2,5 mg/Mcal EM.

Aucune autre modification n'est proposée.

3.2.2. Libellé de l'objectif nutritionnel particulier

Le libellé « réduction de l'accumulation hépatique du cuivre » vise une caractéristique biologique bien documentée : l'accumulation de cuivre dans le foie de certains chiens jusqu'à la lyse des hépatocytes. Poldervaart *et al.* (2009) ont montré que la prévalence des troubles hépatiques (primaires) serait de 0,5% chez le Chien, dont environ un quart liée à l'accumulation de cuivre.

La modification proposée par le pétitionnaire appelle deux remarques :

- Concernant la seule restriction cuprique : le pétitionnaire propose une restriction cuprique qui n'en est pas vraiment une puisque la teneur maximale proposée (10 mg/kg MS) dépasse de près de 40% la recommandation FEDIAF (2013) (7,2 mg/kg MS) pour les chiens adultes et de plus de 60% celle du NRC (2006) (6 mg/kg MS). Il conviendrait de se rapprocher des apports recommandés en proposant un maximum de 8 mg/kg MS ou 2 mg/Mcal d'EM. Cette teneur correspond à celle qui a été appliquée au groupe de chiens ayant répondu positivement dans la récente publication de Fieten *et al.* (2012).
- Concernant l'absence de référence à la teneur en zinc : le pétitionnaire ne fait pas référence dans ses conclusions à l'effet positif, maintes fois rapporté, d'une teneur accrue en zinc. S'il paraît prématuré de fixer une teneur minimale en zinc, voire un ratio Zn/Cu compte tenu de l'insuffisance de la bibliographie en la matière, il est primordial que la teneur totale en zinc de l'aliment figure dans les déclarations d'étiquetage. Ceci permettra au prescripteur de l'aliment de faire un choix raisonné prenant en compte les exigences spécifiques de son patient et le ratio Zn/Cu qu'il aura pu déterminer précisément.

3.3. Conclusions du CES ALAN

Considérant :

- que l'accumulation de cuivre dans le foie de certains chiens jusqu'à la lyse des hépatocytes est une réalité clinique qui concerne un nombre significatif d'individus appartenant à certaines races ;
- qu'il existe un lien direct entre la teneur en cuivre des aliments et la richesse du tissu hépatique en cet élément qui peut y exercer un stress oxydatif ;
- qu'il existe des preuves d'un effet protecteur du zinc apporté par l'alimentation vis-à-vis de cette accumulation cuprique dans le foie,

le CES ALAN donne un avis défavorable à la proposition du pétitionnaire.

Le CES recommande que soient prises en compte :

- 1) dans les caractéristiques nutritionnelles essentielles, une teneur maximale de cuivre fixée à 8 mg/kg de MS ou 2 mg/Mcal EM, de telle sorte qu'il se rapproche des recommandations nutritionnelles minimales validées en Europe par la FEDIAF et qu'il soit plus en accord avec les valeurs efficaces rapportées par la littérature ;
- 2) dans les déclarations d'étiquetage, la mention de la teneur en zinc total présent dans l'aliment.

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 « réduction de l'accumulation hépatique du cuivre » chez les chiens.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Directive 2008/38/CE, objectif nutritionnel particulier, Chien, foie, cuivre, surcharge hépatique

BIBLIOGRAPHIE

- Ammerman CB, Miller SM (1972) Biological availability of minor mineral ions: a review. *J Anim Sci* 35:681–694.
- Brewer GJ, Dick RD, Schall W, Yuzbasiyan-Gurkan V, Mullaney TP, Pace C, Lindgren J, Thomas M, Padgett G (1992) Use zinc acetate to treat copper toxicosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 201, 564-568.
- Czarnecki-Maulden GL, Rudnick RC, Chausow DG (1993) Copper bioavailability and requirement in the dog: comparison of copper oxide and copper sulfate. *FASEB J* 7: A306 (abstract).
- Fascetti AJ, Morris JG, Rogers QR (1998) Dietary copper influences reproductive efficiency of queens. *J Nutr* 128, 2590S-2592S.
- FEDIAF: Nutrition guidelines for complete and complementary pet food for cats and dogs. July 2013, 85p.
- Fieten H, Hooijer-Nouwens BD, Biourge VC, Leegwater PAJ, Watson AL, van den Ingh TSGAM, Rothuizen J (2012) Association of Dietary Copper and Zinc Levels with Hepatic Copper and Zinc Concentration in Labrador Retrievers. *J Vet Intern Med* 26,1274-1280.
- Hoffmann G., Jones PG, Mesu CJ, van den Ingh TSGAM, Bode P, Rothuizen J (2006) Randomized, double-blind, placebo-controlled treatment with D-penicillamine against hepatic copper accumulation in Labrador Retrievers. *J Vet Intern Med.*, 2006, 20, 752.
- Hoffmann G., Jones PG, Biourge V, van den Ingh TSGAM, Mesu SJ, Bode P, Rothuizen J (2009) Dietary management of hepatic copper accumulation in Labrador Retrievers. *J Vet Intern Med* 23, 957-963.
- Johnston AN, Center SA, McDonough SP, Wakshlag JJ, Warner KL (2013) Hepatic copper concentration in Labrador Retrievers with and without chronic hepatitis. *JAVMA* 242, 372-380.
- McDowell (2003) Minerals in Animal and Human nutrition. Elsevier, Amsterdam, ND, 644p.
- Poldervaart JH, Favier RP, Penning LC, van den Ingh TSGAM, Rothuizen J (2009) Primary hepatitis in dogs: a retrospective review (2002-2006). *J Vet Intern Med* 23, 72-80.