

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 19 février 2019

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

**relatif à « une demande de modification des annexes de la directive 2008/38/CE  
de la Commission du 5 mars 2008 établissant une liste de destinations des aliments  
pour animaux visant l'objectif nutritionnel particulier  
'réduction de la formation de calculs d'oxalate' 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 à 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 publiés sur son site internet.*

---

L'Anses a été saisie le 1<sup>er</sup> mars 2018 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande de modification des annexes de la directive 2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008 établissant une liste de destinations des aliments pour animaux visant l'objectif nutritionnel particulier « *réduction de la formation de calculs d'oxalates* » 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 2009<sup>1</sup> 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, dont les aliments visant un objectif nutritionnel particulier (ONP). Un ONP est défini à l'article 3 comme « *un objectif qui consiste à satisfaire les besoins nutritionnels spécifiques d'animaux dont le processus d'assimilation, le processus d'absorption ou le métabolisme est ou risque d'être perturbé temporairement ou de manière irréversible et qui, de ce fait, peuvent tirer des bénéfices de l'ingestion d'aliments pour animaux appropriés à leur état* ». Cet article 3 définit un « *aliment pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers* » comme « *un aliment pour animaux capable de répondre à un objectif nutritionnel particulier du fait de sa composition particulière ou de son procédé de fabrication particulier, qui le distingue clairement des aliments pour animaux ordinaires.* ».

---

<sup>1</sup> Modifié en dernier lieu par le règlement n° 2017/2279 de la Commission du 11 décembre 2017

Le 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 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<sup>2</sup> établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers (ONP) a été prise en application de la directive 93/74/CEE qui prévoit l'établissement d'une liste positive des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers. Cette liste doit mentionner 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.

Le dossier du pétitionnaire vise à créer un nouvel objectif nutritionnel particulier « réduction de la formation de calculs d'oxalates » chez les chiens et les chats libellé comme suit :

	Particular nutritional purpose	Essential nutritional characteristics	Species or category of animals	Labelling declarations	Recommended length of time	Other provisions
<b>Formulation actuelle</b>	Reduction of oxalate stones formation	Low level of calcium, low level of vitamin D, and urine alkalinizing properties	Dogs and cats	Phosphorus Calcium Sodium Magnesium Potassium Chloride	Up to 6 months	Indicate on the package, container or label: 'it is recommended that a veterinarian's opinion is sought before use'
<b>Modification proposée</b>	Reduction of oxalate stones formation	Diet with urine undersaturating* and/or metastabilising** properties for calcium oxalate*  AND/OR  Diets with urine alkalinizing properties (compliance criteria***: urine pH>6,5)	Dogs and cats	Phosphorus Calcium Sodium Magnesium Potassium Chloride Sulfur Total vit D Hydroxyproline	Up to 6 months	Indicate on the indications for use: Water should be available at all times  Indicate on the package, container or label: it is recommended that a veterinarian's opinion be sought before use  Declaration of conformity supporting undersaturation and/or metastabilising properties of the diet shall be made available to the relevant competent authorities upon request

\* Undersaturation properties: urine associated with crystal and stone dissolution and/or prevention of crystal precipitation and growth

\*\* Metastabilising properties: urine associated with crystal prevention of crystal precipitation

\*\*\*Not to be labelled

Conformément aux dispositions du règlement (CE) n°767/2009, la saisine ne porte pas sur une évaluation des caractéristiques nutritionnelles optimales pour répondre à l'objectif nutritionnel particulier, mais sur une appréciation des éléments fournis par le demandeur.

L'avis de l'Anses est donc exclusivement demandé sur l'adéquation des preuves fournies par le demandeur pour démontrer d'une part l'efficacité des caractéristiques nutritionnelles proposées au regard de l'objectif nutritionnel particulier recherché et, d'autre part, l'absence d'effets négatifs sur la santé animale, la santé humaine, l'environnement ou le bien-être des animaux.

<sup>2</sup>Modifiée en dernier lieu par le règlement (UE) n° 1123/2014 de la Commission du 22 octobre 2014

Plus précisément, au cas d'espèce, l'avis de l'Anses est demandé sur la question suivante, selon les termes de la saisine : « *les apports suivants permettent-ils une réduction de la formation de calculs d'oxalates de calcium chez les chiens et les chats :*

- 1) *les régimes suivants prévus pour les chiens et les chats :*
  - *le régime ayant des propriétés de dissolution ou de prévention de la formation des cristaux d'oxalate de calcium,*
  - *et/ou le régime avec des propriétés alcalinisantes de l'urine (critère : pH de l'urine > 6,5), permettent-ils la réduction de la formation des cristaux d'oxalate ?*
- 2) *la durée d'utilisation recommandée est-elle pertinente et adaptée à l'ONP visé ?*
- 3) *les autres dispositions prévues, relatives aux mentions d'étiquetage et au mode d'emploi, sont-elles pertinentes et adaptées à l'ONP visé ?*

*Dans le cas où l'Anses considérerait que les caractéristiques nutritionnelles sont pertinentes, mais que leur définition gagnerait à être précisée pour garantir l'efficacité de l'aliment pour répondre à ces objectifs, il lui est demandé de proposer si possible un complément de définition.*

*Par ailleurs, l'Anses pourra, si elle l'estime nécessaire, émettre toute recommandation qu'elle juge souhaitable sur les caractéristiques des aliments pour animaux destinées à répondre à cet objectif nutritionnel. Ces recommandations devront cependant figurer dans l'avis de manière clairement séparée des réponses apportées aux questions de la saisine ».*

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Alimentation animale (ALAN) » sur la base d'un rapport initial rédigé par deux rapporteurs et discuté lors des réunions du CES ALAN des 18 septembre 2018 et 16 octobre 2018. L'analyse et conclusions du CES a été discutée et validée lors de la réunion du 18 janvier 2019.

## **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ALAN**

### **3.1. Contexte scientifique : les oxalates de calcium chez le chien et le chat**

#### **3.1.1. Eléments d'épidémiologie, de physiopathologie et thérapeutiques**

Les urolithes, ou calculs urinaires, sont des concrétions organisées que l'on peut trouver dans le tractus urinaire ; ils sont constitués d'éléments cristalloïdes organiques ou inorganiques (les ions) et d'une faible quantité de matrice organique.

Concernant la formation des calculs d'oxalate de calcium (CaOx), les cristaux précipitent lorsque l'urine est sursaturée en Ca et en oxalates, donc lors de forte excrétion urinaire en Ca et en oxalates et/ou en conditions de concentration des urines. Cependant, d'autres paramètres interviendraient, soit directement, soit indirectement : tous les facteurs prédisposant à une stase urinaire peuvent être en cause, car la présence prolongée des cristaux dans le tractus urinaire favorise leur agrégation et la formation de calculs (Westropp et Buffington 2010). Néanmoins, la présence de cristaux dans les urines (ou cristallurie) n'est pas considérée comme pathologique chez le chat et, par conséquent, les animaux ne sont pas traités. En effet, chez le chat, les cristaux de CaOx peuvent se former à n'importe quel pH compris dans les normes physiologiques

(Houston *et al.* 2011). Seule la formation de calculs, obstructifs ou non, est considérée comme pathologique dans les deux espèces (Westropp et Buffington 2010).

Chez le Chien,

- la prévalence en Europe serait de 0,5% (Robertson *et al.* 2002) ;
- les facteurs de risque sont le sexe (mâle), la stérilisation, l'obésité et la race (Schnauzer nain, Lhasa Apso, Yorkshire Terrier, Bichon, Shih Tzu, Cairn Terrier, Chihuahua...). Des différences de composition urinaire entre races ont ainsi été rapportées (Stevenson *et al.* 2001). Il est admis que les calculs de CaOx peuvent se former en l'absence d'infection urinaire, mais peuvent causer une infection secondaire. L'hyperoxalurie pourrait également apparaître suite à la diminution de bactéries dégradant les oxalates dans le côlon (Dijcker *et al.* 2014) ;
- la proportion de ces calculs urinaires analysés au Minnesota Urolith Center (MUC) - centre de référence - a augmenté de 5% en 1981 à 41% de l'ensemble des calculs analysés en 2003 (Adams et Syme 2010). En 2017, sur 69 707 calculs analysés, 38% étaient des struvites, et 39% des oxalates<sup>3</sup> ;
- le taux de récurrence a été chiffré à 50% dans les 3 ans chez le chien (Adams et Syme 2010, Houston *et al.* 2011).

Chez le chat,

- la prévalence est mal connue en Europe, elle serait de 0,25 à 1% (Robertson *et al.* 2002) ;
- les calculs de CaOx se forment principalement dans les reins : dès lors, plus de 90% des néphrolithes ou uretérolithes sont des calculs de CaOx (Bartges *et al.* 2004) ;
- il existe probablement des relations entre la formation des calculs de CaOx et le sexe (les mâles castrés sont plus atteints), la génétique (facteur racial ou familial), le régime et l'environnement. Chez les chats présentant ces calculs, il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques en Ca dans la mesure où une hypercalcémie, quelle qu'en soit la cause, augmente le risque de former ces calculs de CaOx (daRosa Gomes *et al.* 2018) ;
- les résultats du MUC, publiés régulièrement, montrent que la fréquence des calculs de CaOx a fortement augmenté : en 1999, ils représentaient 55% des calculs analysés (soit 2 800 sur 5 091) alors qu'à titre de comparaison, en 1981, un calcul sur 69 était constitué de CaOx. L'hypothèse formulée pour expliquer cette augmentation a été la suivante : dans les années 1980, les calculs de struvite étant les plus fréquents, des acidifiants destinés à les dissoudre à pH acide ont été ajoutés quasi systématiquement dans les aliments standards pour chat. Cette acidification induit la libération de Ca par les os, d'où une hypercalciurie et l'augmentation de la fréquence des calculs de CaOx (Lulich *et al.* 2004, Bartges 2016) ;
- concernant la récurrence des calculs de CaOx, sur 2 393 chats diagnostiqués avec ce type de calculs en 1998 et suivis jusqu'en 2003 (données du MUC), 169 (7,1%) ont récidivé une fois, 15 (0,6%) deux fois, et deux (0,1%) trois fois. Les intervalles entre le premier diagnostic et la(les) récurrence(s) ont été respectivement de 25, 38 et 48 mois (Albasan *et al.* 2009).

Après diagnostic, aucune méthode non invasive, médicale ou diététique, ne permet de dissoudre les calculs de CaOx, qui doivent être retirés chirurgicalement lorsque c'est possible, en fonction de leur localisation. Les aliments formulés pour éviter la formation de calculs de CaOx sont en fait généralement utilisés pour éviter les récurrences de calculs après une intervention chirurgicale et analyse des calculs retirés. Les mesures à prendre pour réduire le risque de récurrence de ces calculs ne sont pas uniquement diététiques. Ainsi, chez le chat, des modifications de

<sup>3</sup> "Minnesota Urolith Center Global Data" Mar. 2018, <https://www.vetmed.umn.edu/sites/vetmed.umn.edu/files/globaldata.pdf>.

l'environnement (davantage de litières, de points d'eau à disposition...), de l'activité, du poids corporel (en cas d'obésité) doivent les accompagner.

### **3.1.2. Oxalates de calcium et alimentation**

Concernant les mécanismes de formation des calculs de CaOx, empiriquement, la consommation d'aliments riches en oxalates, comme la rhubarbe ou les épinards, a été fréquemment citée. Cette hypothèse est cependant peu probable, les chiens et chats étant nourris principalement avec des aliments commerciaux qui n'en contiennent pas ou très peu.

Indépendamment de l'apport alimentaire d'oxalates, les oxalates sont synthétisés, au niveau hépatique, à partir de la vitamine C et du glyoxalate ; le contenu en glyoxalate dans les hépatocytes dépend des apports en sucres et en certains acides aminés, dont l'hydroxyproline, présente majoritairement dans le collagène. Chez le chat, il a été montré expérimentalement qu'un régime à teneur élevée en oxalates (jusqu'à 93 mg/100 g de matière sèche - MS) et à teneur modérée en Ca ne contribuait pas à augmenter la présence d'oxalates urinaires, la majorité des oxalates alimentaires étant éliminés dans les fèces (avec un taux d'absorption estimé à 0,78%). Dans la même étude, des taux élevés d'hydroxyproline dans la ration ont provoqué une augmentation de l'excrétion d'oxalates dans les urines, ce qui montre l'importance de la synthèse endogène d'oxalates (Dijcker *et al.* 2014). Par conséquent, limiter les protéines alimentaires riches en hydroxyproline serait conseillé dans la formulation des aliments visant à réduire le risque de récurrence chez le chat.

Pour réduire le risque de récurrence des calculs de CaOx, il est généralement admis qu'il faut en premier lieu augmenter le volume urinaire, ce qui peut être réalisé en (1) distribuant une alimentation humide plutôt que sèche et (2) en augmentant la prise de boisson. Ce dernier point combine des modifications de l'environnement (fontaine à eau, multiplication des points d'eau, fractionnement des repas, ajout d'eau aux aliments...) et/ou de l'alimentation, par l'incorporation de sel, la teneur de 1% MS de NaCl étant considérée sans danger chez le chat, la teneur maximale étant fixée à 15 g de Na/kg MS (NRC 2006).

Les apports en magnésium (Mg) et en phosphore (P) ont également fait l'objet d'études chez le chat : présents dans les urines, ils sont considérés comme des inhibiteurs de la formation de calculs de CaOx et, par conséquent, ne devraient pas être restreints dans l'alimentation. Notamment une restriction excessive de P (comme c'est le cas dans certains aliments visant à soutenir la fonction rénale ou pour le traitement/la prévention des calculs de struvite) aurait pour effet d'augmenter l'absorption intestinale de Ca, ce qui n'est pas recherché. Le citrate de potassium, un alcalinisant des urines, a aussi été recommandé (en supplément, *per os*) afin de limiter la formation des calculs d'oxalates mais les bénéfices n'ont pas été clairement démontrés (Westropp et Buffington, 2010).

En résumé, le mécanisme exact de la formation des calculs de CaOx est mal connu chez le chien et le chat. Une origine multifactorielle et des facteurs prédisposants ont cependant été rapportés dans les deux espèces. Le métabolisme des oxalates est suspecté de jouer un rôle crucial dans la formation de calculs. Une fois constitués, ces calculs ne peuvent pas être dissous médicalement ou *via* un aliment diététique.

Pour réduire le risque de récurrence de ces calculs, l'apport d'une alimentation humide constitue la mesure principale. A défaut, une alimentation sèche contenant 1% MS de sel peut être utilisée. Les études sur l'intérêt éventuel de composants d'une ration qui permettrait de réduire la formation de calculs de CaOx n'ont pas permis d'apporter des conclusions consensuelles, voire ont donné des résultats contradictoires, et le régime idéal pour la prévention des calculs d'oxalates est inconnu à ce jour.

### 3.2. Analyse de l'argumentaire du pétitionnaire

#### 3.2.1. Préambule : méthodes d'évaluation des effets de la composition urinaire sur la formation ou la dissolution d'urolithes

Les notions de saturation des urines et de calcul du ratio de sursaturation relative (RSS) et du ratio des produits d'activité (APR) ont été présentées dans l'avis de l'Anses 2015-SA-0006 comme suit :

*« Dans une solution simple, la concentration limite d'une substance minérale correspond à un état d'équilibre entre la solution et la phase insoluble de ses ions constitutifs ; on parle de produit de solubilité thermodynamique ( $K_{ps}$ ). Celui-ci dépend de la température, du pH mais aussi de la force ionique du solvant. Dans des conditions données, il n'existe donc que deux états : si la concentration est inférieure à  $K_{ps}$ , tout le minéral est dissous ; si la concentration initiale est supérieure au  $K_{ps}$ , la solution est saturée et le minéral précipite.*

*Les urines ne sont pas une solution simple, et la fraction de chaque ion réellement disponible peut ainsi varier de 0 à 1 (on parle de coefficient d'activité  $\gamma$ ), ce qui signifie que la quantité d'une substance minérale dissoute pourra être beaucoup plus élevée que dans une solution simple.*

*La connaissance du produit d'activité (AP) d'une substance minérale [ $AP = \gamma_1 (A^{n+}) \times \gamma_2 (A^{n-})$ ] permet d'estimer la concentration des deux ions qui vont pouvoir interagir et donc précipiter ou non.*

*Cette donnée est difficilement accessible pour les solutions complexes associant un grand nombre d'ions susceptibles d'interagir. Des logiciels spécifiques ont été développés en urologie humaine (Equil). Certains ont fait l'objet d'une adaptation pour l'urologie des carnivores domestiques (Supersat et Equil-2).*

*La sursaturation des urines peut être appréciée selon deux méthodes reflétant un même phénomène. Le ratio de sursaturation relative (RSS) est le rapport du produit d'activité d'un sel dans les urines d'un animal avec son produit de solubilité thermodynamique. Le ratio des produits d'activité (APR) mesure quant à lui le rapport entre les produits d'activité d'un sel dans les urines d'un animal, avant et après ajout d'un noyau cristallogène. Ces deux ratios permettent d'évaluer les risques de formation d'un cristal à partir du pH, du volume et de la concentration minérale de l'urine. »*

Pour les calculs de CaOx, les algorithmes calculent le RSS à partir des concentrations urinaires en P, Ca, Na, Mg, potassium, chlore, soufre... Selon Robertson *et al.* (2002), le pH urinaire est également pris en compte. Il faut souligner que les algorithmes ne sont pas publiés et que les paramètres pris en compte ont été adaptés au cours de temps. Le ratio des APR a fait l'objet de publications chez l'homme et le chat (Pena *et al.* 1987 ; Lulich *et al.* 2004).

#### 3.2.2. Présentation du dossier

Le dossier constitué de 22 pages présente une courte introduction sur la problématique des calculs de CaOx chez le chien et le chat ainsi qu'un tableau (12 pages) présentant les études expérimentales ou cliniques publiées dans les deux espèces. Une courte discussion rappelle l'intérêt de l'estimation du RSS.

#### 3.2.3. Analyse des publications

##### **3.2.3.1. Présentation synthétique de la bibliographie fournie par le pétitionnaire**

Le pétitionnaire appuie son dossier sur 46 publications, dont les études reprises dans les tableaux 1 et 2 en annexe :

- chez le chien, sept publications portent sur des études cliniques, expérimentales ou épidémiologiques, dont quatre sur animaux sains (*cf.* tableau 1 en annexe) ;
- chez le chat, 11 publications, portent sur des études cliniques, expérimentales ou épidémiologiques, dont neuf sur animaux sains (*cf.* tableau 2 en annexe) ;

- les autres publications sont des revues de la littérature et une publication (Robertson *et al.* 2002) porte sur l'estimation du RSS dans des urines de chats et de chiens pour comparer les méthodes Supersat et Equil.

### 3.2.3.2. Identification des publications d'intérêt au regard de l'ONP

Dans le dossier, sept publications (de 2000 à 2005) font état de travaux chez le chien (tableau 1 en annexe), trois portant sur des chiens ayant présenté des calculs (un petit groupe de 17 chiens, objet de deux articles, et une étude cas-témoin portant sur 600 dossiers de chiens dont les calculs ont été analysés) et quatre relatives à des travaux expérimentaux chez le chien sain. Ces quatre études ont été retenues dans la mesure où la plupart des chiens sains étudiés appartenaient à des races prédisposées aux calculs de CaOx et où l'objectif était principalement de mettre en évidence l'intérêt de l'estimation de la saturation des urines (le RSS dans ces études), ainsi que l'influence de divers facteurs comme le pH ou le volume urinaire. L'effet de l'apport de plusieurs nutriments sur le risque de développer des cristaux ou des calculs de CaOx y a été également étudié.

Pour le chat (Tableau 2 en annexe), 11 publications ont été retenues, sur la période 1991 à 2013. L'étude clinique d'Osborne *et al.* (1991) a été écartée car réalisée sur des chats atteints de calculs de struvite et non de calculs de CaOx.

### 3.2.3.3. Analyse des publications retenues pour juger de la pertinence de l'ONP

- Pour le chien

La plupart des études présente des facteurs mesurables chez des chiens sains (sursaturation des urines, modification des concentrations en Ca urinaire, volume urinaire) plutôt que la mesure du taux de récurrence. La durée des études varie de 12 jours à 12 mois.

Dans une seule étude (tableau 1 en annexe, Stevenson *et al.* 2004a et b), un aliment humide répondant à l'ONP réduction de la formation des calculs d'oxalate a été testé chez des chiens ayant présenté des calculs ; l'estimation du RSS a été réalisée après un mois. Le même aliment a été distribué durant 11 mois supplémentaires, sans observation de récurrence. Ce sont les seules données cliniques disponibles chez le chien malade.

Par conséquent, si cette première étude montre une certaine efficacité d'un régime répondant à l'ONP (il n'y a pas de récurrence chez un animal ayant déjà présenté des calculs d'oxalates), plusieurs facteurs de confusion conduisent à interpréter les résultats avec prudence : l'aliment testé est humide, salé et plus gras que l'aliment de départ : l'amélioration du RSS pourrait être ainsi simplement due au caractère humide de l'aliment ONP.

Par ailleurs, selon les sept articles retenus (Tableau 1 en annexe), les arguments suivants sont développés :

- l'estimation du RSS des CaOx est prédictive du risque de formation de cristaux de CaOx (publications 2, 7) ;
- le passage à un aliment humide permet de diminuer le RSS des CaOx (articles 3, 4) ;
- des concentrations faibles en Na dans la ration augmentent le risque de formation de calculs d'oxalate de Ca (article 1, étude cas - témoin) ;
- une teneur élevée en Na dans la ration permet de diminuer le risque de cristaux de CaOx (article 2) ;
- il n'existe pas de bénéfice de la restriction en Ca sans restriction en oxalates (6) ;
- le pH semble avoir peu d'influence (dans l'étude 7, le RSS n'a diminué que chez 3 chiens [sur 12] de races prédisposées aux calculs de CaOx). Cependant, dans cette étude, seul un aliment humide a été testé et c'est la seule étude présentée par le pétitionnaire dans laquelle il y a une mesure du pH.

En d'autres termes, les facteurs de dilution de l'urine sont préconisés, quel que soit le pH urinaire. Cette recommandation a par ailleurs été publiée avant l'utilisation d'estimations de sursaturation des urines (article 1 - Lekcharoensuk *et al.* 2002).

Signalons que seule la littérature basée sur le RSS est présentée dans le dossier ; ce qui a été publié avant la mise au point de ce critère ou avec d'autres méthodes n'est pas présenté.

- Pour le chat

Le régime idéal pour la réduction du risque de récurrence des calculs d'oxalates est inconnu à ce jour et la plupart des recommandations alimentaires prennent en compte des facteurs mesurables chez des chats sains (RSS des CaOx, modification des concentrations en Ca urinaire) plutôt que la mesure du taux de récurrence, très compliquée à réaliser en pratique.

Sur les 11 publications présentées par le pétitionnaire et retenues par le CES ALAN :

- une étude cas - témoin est basée sur des questionnaires (étude 5) ;
- une publication est une étude clinique (étude 1) ;
- neuf publications (dont deux résumés – études 3 et 11) sont des études sur des chats sains, dans des conditions expérimentales. La durée des études expérimentales varie de 14 jours à 1 an. Les aliments testés sont secs ou humides.

Les outils de mesure sont semblables à ceux utilisés chez le chien : RSS des CaOx dans toutes les études expérimentales, APR pour une étude (l'étude 1). Le CORI (ou CaOx Risk Index) est présenté comme un nouvel outil développé en 2014 et également basé sur des mesures urinaires dans l'étude 7.

Plusieurs études réalisées avec des aliments secs ou humides montrent que le pH urinaire n'a pas d'effet sur le RSS des CaOx (études 1, 2, 3, 6, 8, 9, 10), bien que la diminution du pH induise une augmentation de l'excrétion urinaire du Ca (11). Dans l'étude 6, une sous-saturation en CaOx a été possible à pH acide. Dans les études 9 et 10, le RSS des CaOx reste dans la zone métastable, quel que soit le pH (de 6 à 7,2), mais est cependant le plus élevé avec le régime le plus acidifiant.

Dans l'étude 4, le RSS des CaOx est inversement lié à la quantité d'eau présente dans les aliments.

La seule étude clinique retenue (étude 1, Lulich *et al.* 2004) a été menée sur 10 chats ayant présenté des calculs de CaOx et soumis à un régime humide de réduction du risque de récurrences, qui a permis de diminuer le RSS des CaOx, en comparaison à leur aliment sec habituel. Cependant, les chats n'ont été suivis que durant huit semaines, durée insuffisante pour montrer que l'aliment permet de prévenir une récurrence de calculs de CaOx.

La seule étude se référant à la composition de la ration en macronutriments est l'étude cas - témoin (étude 5) qui présente des Odds ratio en fonction de la teneur des aliments en matières grasses, en glucides, en protéines et en minéraux. Elle conclut à l'utilité (risque diminué de calculs de CaOx) de fournir un aliment humide, ainsi que d'apports élevés en protéines et modérés en minéraux.

L'étude de MacLeay *et al.* (2014) (étude 7) présente l'originalité d'estimer le RSS pour deux aliments à objectif nutritionnel particulier, un aliment « urinaire » mais également un aliment « diabète et obésité », utilisé pour traiter aussi les chats en surpoids, ce qui représente un intérêt, l'obésité étant un facteur de risque reconnu.

**En conclusion**, l'ensemble des données fournies pour le chien et le chat forme un faisceau d'arguments pour présenter la sous-saturation et/ou la métastabilisation des urines comme un indicateur pertinent pour prédire la formation de calculs de CaOx, alors que le lien entre pH urinaire et calculs de CaOx n'est pas avéré. Aucune donnée ne permet de préciser les particularités de composition de l'aliment qui permettraient d'aboutir à ce résultat. Seuls les aliments humides ont un avantage certain dont le dossier ne fait que très peu état.

### 3.3. Réponses aux questions posées

#### 3.3.1. Question 1 : « les régimes suivants prévus pour les chiens et les chats :

- le régime ayant des propriétés de dissolution ou de prévention de la formation des cristaux d'oxalate de calcium
- et/ou le régime avec des propriétés alcalinisantes de l'urine (critère : pH de l'urine > 6,5).

permettent-ils la réduction de la formation des cristaux d'oxalate ? »

Cette question de la saisine renvoie au début de la proposition de modification de l'ONP par le pétitionnaire, *i.e.* « *diet with urine undersaturating\* and/or metastabilising\*\* properties for calcium oxalate\** », en définissant les propriétés de sous-saturation et de métastabilisation pour les CaOx comme suit : « *Undersaturation properties: urine associated with crystal and stone dissolution and/or prevention of crystal precipitation and growth, \*\* Metastabilising properties: urine associated with crystal prevention of crystal precipitation* ».

Le CES ALAN souligne :

- que la dissolution des calculs de CaOx n'est pas possible, par conséquent, la réponse ne portera que sur la prévention de la formation de calculs de CaOx ;
- que la question, issue de la saisine, est relative à la formation de cristaux alors que l'ONP porte sur les calculs (« stones »). Le CES ALAN a pris en compte la réduction de la formation de calculs (« stones ») de CaOx.

Actuellement, la composition idéale d'un aliment permettant de réduire la formation des calculs de CaOx n'est pas connue. La mesure de la sous-saturation et/ou de la métastabilisation des urines en CaOx constitue un indicateur indirect de la capacité de précipitation des cristaux de CaOx acceptable. Cependant, la question de la composition des aliments pour obtenir ces propriétés dans les urines reste ouverte. Le pétitionnaire devrait proposer des caractéristiques nutritionnelles essentielles pour cet ONP, en termes de concentrations en nutriments ou autres constituants (par exemple, pour les aliments secs ou humides, des teneurs minimales et/ou maximales en minéraux à respecter, avec des indications des valeurs maximales de RSS, Cori ou APR associées).

Concernant le pH urinaire, les études disponibles ne démontrent pas une influence suffisante sur le niveau de saturation des urines pour qu'il puisse être retenu à lui seul comme indicateur de risque de formation des calculs de CaOx. Il est néanmoins souhaitable que le pH urinaire que devrait induire l'aliment soit communiqué ; en effet, cette mesure simple doit être systématiquement réalisée lors du suivi clinique, par exemple pour attirer l'attention sur une infection urinaire éventuelle, une anomalie métabolique ou la non observance. Le pH urinaire ne peut donc être considéré comme une caractéristique nutritionnelle essentielle, mais le CES ALAN demande que le pH urinaire auquel conduit l'aliment soit mentionné dans la colonne « autres dispositions » (other provisions).

#### 3.3.2. Question 2 : « la durée d'utilisation recommandée est-elle pertinente et adaptée à l'ONP visé ? »

En raison de la durée importante entre un premier épisode et une première récurrence (25 mois en moyenne chez le chat, Albasan *et al.* 2009), cette durée de 6 mois est correcte pour une première recommandation. Un contrôle par un vétérinaire devrait être réalisé régulièrement.

#### 3.3.3. Question 3 : « les autres dispositions prévues, relatives aux mentions d'étiquetage et au mode d'emploi, sont-elles pertinentes et adaptées à l'ONP visé ? »

##### • **Etiquetage**

Les nutriments ou autres constituants, la quantification de leurs apports, et les valeurs maximales de RSS, Cori ou APR, que devraient fournir le pétitionnaire, devraient figurer dans les caractéristiques nutritionnelles essentielles.

La mention de la teneur en hydroxyproline est demandée, dès lors il aurait été souhaitable d'inclure l'étude sur l'hydroxyproline dans le dossier bien qu'elle ne comporte pas de mesure du RSS (Dijcker *et al.* 2014).

• **Mode d'emploi**

La mention « eau à volonté » devrait être complétée par « encourager la consommation d'eau » ; en effet, la dilution des éléments urinaires est souhaitable, surtout chez le chat.

**3.4. Autres remarques/ compléments du CES ALAN**

La réduction de risque n'étant mise en œuvre que sur des animaux ayant déjà présenté ces calculs. Par conséquent, l'ONP pourrait être plus précis et intitulé « réduction du risque de récurrence des calculs de CaOx ».

**3.5. Conclusions du CES ALAN**

Le CES ALAN conclut que :

- l'ONP devrait porter sur la réduction du risque de récurrence des calculs de CaOx,
- l'estimation de la sursaturation des urines (par le RSS, l'APR ou le Cori) constitue une mesure indirecte mais acceptable du risque de récurrence des calculs de CaOx. Des valeurs limites de saturation doivent cependant être présentées pour ces critères,
- les caractéristiques nutritionnelles essentielles de cet ONP, doivent être précisées par le pétitionnaire, sous forme de concentrations minimales ou maximales en nutriments ou autres constituants.

**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 Alimentation animale relatives à une demande de modification des annexes de la directive 2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008 établissant une liste de destinations des aliments pour animaux visant l'objectif nutritionnel particulier « *réduction de la formation de calculs d'oxalates* » chez les chiens et les chats.

Dr Roger Genet

**MOTS-CLES**

Objectif nutritionnel particulier, chien, chat, alimentation animale, calculs urinaires, oxalate de calcium

Particular nutritional purpose, dog, cat, animal feed, urinary stones, calcium oxalate

**BIBLIOGRAPHIE**

Adams LG, Syme HM (2010) Canine ureteral and lower urinary tract diseases. Textbook of Veterinary Internal Medicine. Seventh Ed. SJ Ettinger & EC Feldman. Vol. 2, Saunders Elsevier, chap 318, 2086-2115.

- Albasan H, Osborne CA, Lulich JP, Lekcharoensuk C, Koehler LA, Ulrich LK, Swanson LL (2009) Rate and frequency of recurrence of uroliths after an initial ammonium urate, calcium oxalate, or struvite urolith in cats. *J Am Vet Med Assoc* 15; 235(12):1450-5.
- Bartges JW, Kirk C, Lane IF (2004) Update: management of calcium oxalate uroliths in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 34, 969-987.
- Bartges JW (2016) Feline calcium oxalate urolithiasis. Risk factors and rational treatment approaches. *J Feline Med Surg* 18, 712-722.
- da Rosa Gomes V, Costa Ariza P, Borges NC, Schulz FJ Jr Soares Fioravanti MC (2018) Risk factors associated with feline urolithiasis. *Vet Res Com* 42, 87-94.
- Dijcker JC, Hagen-Plantinga EA, Thomas DG, Queau Y, Biourge V, Hendriks WH. (2014) The effect of dietary hydroxyproline and dietary oxalate on urinary oxalate excretion in cats. *J Anim Sci* 92(2), 577-584.
- Houston DM, Moore A, Elliott DA, Biourge VC (2011) Stone disease in animals. In urinary tract stone disease. PN Rao et al. (eds). p 131-150. DOI 10.1007/978-1-84800-362-0\_10.
- Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP et al. (2002) Associations between dietary factors in canned food and formation of calcium oxalate uroliths in dogs. *Am J vet Res* 63, 163-169.
- Lulich JP, Osborne CA, Lekcharoensuk C, et al (2004) Effects of diet on urine composition of cats with calcium oxalate urolithiasis. *J Am Anim Hosp Assoc* 40, 185-191.
- Peña JC, Monforte MF, Briceño A (1987) The role of oxalate and calcium oxalate activity and formation product ratio in patients with renal stones before and during treatment. *J Urol* 138(5), 1137-40.
- Robertson WG, Jones JS, Heaton MA, et al. (2002) Predicting the crystallization potential of urine from cats and dogs with respect to calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate (struvite). *J Nutr* 132, 1637S-1641S.
- Stevenson AE, Markwell PJ (2001) Comparison of urine composition of healthy Labrador retrievers and miniature Schnauzers. *Am J Vet Res* 62, 1782-1786.
- Westropp J, Buffington CAT (2010) Lower urinary tract disorders in cats. Textbook of Veterinary Internal Medicine. Seventh Ed. SJ Ettinger & EC Feldman. Vol. 2, Saunders Elsevier, chap 317, 2069-2086.

ANNEXE

Etudes cliniques et expérimentales chez le chien et le chat présentées par le pétitionnaire

Tableau 1. Résumé des études chez le chien

N°	Auteurs	nombre de chiens	Etude	Aliment	Durée	Mesures	Résultats
1	Lekcharoensuk <i>et al.</i> 2002	600 CaOx vs 898 sains	Cas - témoin	Divers ; enquête sur aliments secs	-	Présence d'urolithes CaOx	Plus grand risque avec aliment sec Moins de risque si beaucoup de PB, Ca, P, Mg, Na, K et Cl dans aliment sec
2	Lulich <i>et al.</i> 2005	6 sains Beagle	Exp Cross-over	Humide, Na : 0,24 vs 1,2% MS	6 sem	Diverses + RSS	NaCl en supplément : augmentation du volume urinaire, excrétion urinaire de Ca/24h, diminution de l'acide oxalique urinaire et RSS des CaOx (4,02 vs 2,83, p < 0,01)
3 - 4	Stevenson <i>et al.</i> 2004 (2 articles)	17 CaOx vs 17 sains en clientèle	Clinique	Aliments humides - ONP	1 mois (+11)	Apports en nutriments et composition urinaire + RSS	Les chiens malades (calculs) ont une ingestion alimentaire faible de Na, Ca, K, P et un RSS élevé Passage à un aliment humide, salé et gras ; amélioration du RSS
5	Stevenson <i>et al.</i> 2003	16 sains 8 Schnauzer nains 8 Labrador	Exp (1)Humidité (2) Na	(1) Contrôle + eau (73% humidité) (2) /Mcal : 0,5, 3 ou 3 g Na	12 jours	RSS	(1) RSS des CaOx diminué (2) 0,5 vs 2 g Na : NS 0,5 vs 3 g Na : S, diminution du RSS avec 3 g
6	Stevenson <i>et al.</i> 2003	7 sains Schnauzer nains, Cairn terrier	Exp	Complet sec, variations - Ca : 1,8 vs 4,5 et 7,5 g/Mcal - oxalates : 97 mg/Mcal avec 1,8 Ca ; sinon de 70 à 750 mg/Mcal	12 jours (24 sem au total)	RSS	Ca et Ox faibles : RSS faible Ca et Ox élevés : RSS élevé Pas de bénéfice de la restriction en Ca sans restriction en oxalates
7	Stevenson <i>et al.</i> 2000	12 sains (races diverses dont Schnauzer)	Exp	Aliment humide + citrate de K 150 mg/kg PC (alcalinisant)	8 jours	RSS	Citrate de K : augmentation du pH urinaire Pas d'effet sur Mg, Ca, Ox et citrate urinaire RSS des CaOx diminué que sur 3 chiens

Ca, calcium ; CaOx, calculs d'oxalate de Ca; Exp, expérimental, K, potassium; LUTD, lower urinary tract disease ; Mg, magnésium, Ox, oxalates ; NS, non significatif ; P, phosphore ; PB, protéines brutes ; PC, poids corporel ; RSS, Relative Super-saturation

Tableau 2. Résumé des études chez le chat

	Auteurs	n	Etude	Aliment	Durée	Mesures	Résultats
1	Lulich <i>et al.</i> 2004	10 mâles castrés avec CaOx	Clin	Sec vs humide, prévention CaOx mais passage de 64-83 g de PB/Mcal à 95 g/Mcal	8 sem	RSS et APR Volume urinaire	Diminution RSS et APR, densité Diminution excrétion urinaire de Ca, Na, Cl, K pH et volume urinaire : NS
23	Tournier <i>et al.</i> 2006	7 Chartreux sains	Exp (poster)	23 aliments commerciaux secs	14 jours	RSS pH et Ca urinaire	Pas de corrélation entre RSS des CaOx (ou Ca urinaire) et pH
3	Van Hoek <i>et al.</i> 2010	5 chats sains	Exp Résumé ACVIM	12 aliments secs, pH variables	2 sem	RSS pH urinaire	Pas d'effet du pH sur RSS des CaOx
4	Buckley <i>et al.</i> 2011	6 chats sains	Exp	Aliment sec, hydraté à 25, 53 ou 73 %	3 sem	Urine : volume, CaOx RSS, Boisson, apports totaux d'eau	RSS des CaOx : le plus faible avec 73 % hum Apports totaux de fluides : max avec 73 % hum 73 % humidité : urine plus diluée
5	Lekcharoensuk <i>et al.</i> 2001	173 CaOx versus 290 struvites vs 827 sains	Cas - témoin	Divers		Questionnaire : aliment, historique, signalement	OR* > 1 (risque augmente) : MG modérée, COH élevés, pH faible OR < 1 (risque diminue) : si humide, protéines élevées, Ca, Mg et P modérés
6	Markwell <i>et al.</i> 1999	5 chats sains	Exp	2 aliments humides (23% MS) différents en Mg et Na, PB, Ca et P	14 jours	RSS et urine	Urines acides (pour les 2) et sous-saturées (RSS) RSS des CaOx sous-saturé possible en pH acide
7	McLeay <i>et al.</i> 2014*	12 chats sains	Exp	Secs et humides ONP 1 urinaire ONP 2 Diabète & obésité (intérêt pour le chat en surpoids)	1 mois	RSS CORI (CaOx risk index)	ONP 1: struvite RSS et Cori idem avec aliment humide ou sec / RSS des CaOx diminué avec aliment humide ONP 2 : Struvite RSS et RSS des CaOx idem pour sec/hum CORI plus faible
8	Smith <i>et al.</i> 1998	54 chats	Exp	9 aliments secs (testés sur 6 chats)	2-3 sem	RSS des CaOx	pH acide dans tous les cas, aucune corrélation entre le pH et RSS mais tous les RSS supérieurs à 1
9-10	Bartges et Kirk 2004 (résumé) Bartges <i>et al.</i> 2013 (publi)	12 chats sains	Exp	Régimes secs alcalinisant, neutre ou acidifiant pH de 6 à 7,2	1 an	pH urinaire à 6 et 12 mois CaOx RSS	Régimes induisent les pH prévus RSS des CaOx métastable dans les 3 cas (mais le plus élevé pour le régime acidifiant) : recommande le régime alcalin
11	Queau <i>et al.</i> 2013	13 chats sains	Exp (résumé)	4 aliments secs différents par leur contenu en Soufre (bisulfate de Na à la place de NaCl)	9 jours	pH urinaire, Ca, Mg, Na, phosphate d'ammonium et urates urinaires, CaOx RSS	pH urinaire : de 5,9 à 6,4 Excrétion de Ca urinaire : augmentation de façon linéaire avec diminution pH Absence d'effet du pH sur le RSS

\*CaOx : oxalates de Ca, Clin, clinique ; COH, hydrates de carbone ; Exp, expérimental, MG, Matières grasses, OR, Odds ratio, MAP, Magnesium Ammonium Phosphate