

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 25 juillet 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 « soutien de la fonction hépatique en cas d'insuffisance hépatique chronique » pour les équidés

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 23 novembre 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 « soutien de la fonction hépatique en cas d'insuffisance hépatique chronique » pour les équidés.

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, 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.* ».

¹ 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 2008² 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 modifier les caractéristiques nutritionnelles et les conditions d'étiquetage et d'emploi associées à l'objectif nutritionnel particulier « soutien de la fonction hépatique en cas d'insuffisance hépatique chronique" pour les équidés. Cet objectif nutritionnel particulier, est déjà autorisé à l'heure actuelle par la directive 2008/38/CE.

Un dossier de même nature a été soumis en décembre 2014 sous la référence 2015-SA-0005. Suite à l'évaluation négative, le demandeur a changé et les caractéristiques nutritionnelles essentielles ont été modifiées comme suit :

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

Particular Nutritional Purpose	Essential Nutritional Characteristics	Species or Category of Animals	Labelling Declarations	Recommended Length of Time	Other Provisions
Support of liver function in the case of liver insufficiency	<p>High level of highly digestible energy sources with moderate protein level, not exceeding a praecaecally digestible crude protein/metabolisable energy ratio of 5-7.5 g/MJ and not exceeding 50 g of fat per kg of complete feed with a moisture of 12%.</p> <p>High level of branched chain amino acids (BCAA) with at least 12 g BCAA per kg of complete feed with a moisture of 12% and an amino acid relation of BCAA to aromatic amino acids (Fischer ratio) above 2.3.</p> <p>High concentration of Vitamin E with at least 100 mg per kg of complete feed with a moisture of 12%.</p> <p>High concentration of Vitamin C with at least 1 g per kg of complete feed with a moisture of 12%.</p> <p>High concentration of Zinc with at least 50 % of the permitted maximum content of complete feed with a moisture of 12%.</p> <p>High concentration of Selenium with at least 50 % of the permitted maximum content of complete feed with a moisture of 12%.</p> <p>The complementary feed may contain zinc and/or selenium in a concentration higher than 100 times the relevant fixed maximum content.</p>	Equines	<p>Carbohydrate, fat and protein sources.</p> <p>Treatment of carbohydrate sources (if appropriate).</p> <p>Ratio of praecaecally digestible crude protein (g) / metabolisable energy (MJ).</p> <p>Amount of branched chain amino acids</p> <p>Ratio of branched chain amino acids / aromatic amino acids (Fischer ratio)</p> <p>Zinc (if added).</p> <p>Selenium (if added).</p> <p>Vitamin E (if added)</p> <p>Vitamin C (if added)</p>	Initially up to six months	<p>Guidance should be provided on the manner in which the feed should be fed including many small meals per day.</p> <p>The instructions for use for the feed shall ensure that the legal maximum contents of selenium and zinc for complete feed are respected.</p> <p>Indicate on the package, container or label: 'It is recommended that a veterinarian's opinion be sought before use or before extending the period of use.'</p>

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.

Selon les termes de la saisine : « *Plus précisément, au cas d'espèce, l'avis de l'Anses est demandé sur les questions suivantes :*

- 1) *Plusieurs intitulés sont envisagés: "insuffisance hépatique", "insuffisance hépatique chronique", ou "insuffisance hépatique non hyperlipidémique". Quel est l'intitulé le plus approprié compte tenu de l'action revendiquée*
- 2) *Les caractéristiques nutritionnelles suivantes, lorsqu'elles sont combinées, permettent-elles de soutenir la fonction hépatique en cas d'insuffisance hépatique:*
 - a) *Niveau élevé de sources d'énergie hautement digestibles avec un taux de protéines modéré, ne dépassant pas un ratio protéines brutes « précaecalement » digestibles / énergie métabolisable de 5-7,5g/MJ et n'excédant pas 50 g de matière grasse par kg d'aliment complet contenant 12 % d'humidité.*
 - b) *Teneur élevée en acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA) avec au moins 12 g de BCAA par kg d'aliment complet ayant une teneur en humidité de 12 % et un ratio de BCAA par rapport aux acides aminés aromatiques (ratio Fisher) supérieur à 2,3.*
 - c) *Forte concentration en vitamine E avec au moins 100 mg/kg d'aliment complet ayant une teneur en humidité de 12 %.*
 - d) *Forte concentration en vitamine C avec au moins 1 g/kg d'aliment complet ayant une teneur en humidité de 12 %.*
 - e) *Forte concentration en zinc avec au moins 50 % de la teneur maximale autorisée en aliment complet pour animaux, avec une teneur en humidité de 12 %.*
 - f) *Concentration élevée en sélénium avec au moins 50 % de la teneur maximale autorisée en aliment complet pour animaux, avec une teneur en humidité de 12%.*
 - g) *L'aliment complémentaire peut contenir du zinc et / ou du sélénium à une concentration supérieure à 100 fois la teneur maximale fixée.*
- 3) *La durée d'utilisation recommandée, "initialement jusqu'à 6 mois", est-elle pertinente et adaptée à l'objectif nutritionnel particulier visé ?*
- 4) *Un aliment complémentaire pour animaux présentant les caractéristiques nutritionnelles énumérées ci-dessus peut-il être administré dans les conditions prévues par le demandeur sans effet négatif sur la santé animale, la santé humaine, l'environnement ou le bien-être des animaux?*
- 5) *Les autres dispositions prévues, relatives à l'étiquetage et au mode d'emploi, sont-elles pertinentes et adaptées à l'objectif nutritionnel particulier visé ?*

Dans le cas où l'Anses considérerait que les caractéristiques nutritionnelles sont pertinentes mais que leur définition gagnerait à être amendée ou précisée pour garantir l'efficacité de l'aliment pour

répondre à cet objectif, il lui est demandé de proposer si possible un complément ou un changement de définition.

Dans le cas où l'Anses considérerait qu'un critère est pertinent pour répondre à l'objectif nutritionnel particulier, mais que le dossier ne démontre pas de manière adéquate que la valeur proposée permet de garantir l'efficacité de l'aliment pour répondre à cet objectif, ou en l'absence de valeur proposée, il lui est demandé de proposer si possible une valeur alternative.

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 particulier.

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).

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 de la réunion du 14 mai 2014 et du 18 juin 2019. L'analyse et les conclusions du CES ont été discutées et validées à l'unanimité lors de la réunion du 09 juillet 2019.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ALAN

3.1. Contexte scientifique

3.1.1. Description physiologique et physiopathologique de l'insuffisance hépatique

Les troubles hépatiques chez le cheval sont souvent liés à des causes parasitaires (la douve), bactériennes (leptospirose ou autres bactéries provenant du tube digestif), pouvant être à l'origine d'ulcères gastriques et duodénaux (Bergero et Neri, 2008) et toxiques (alcaloïdes pyrrolizidiniques des *Senecio* et des Boraginacées, et certaines mycotoxines). Une cause liée à une surcharge lipidique du foie d'animaux en hyperlipémie (triglycéridémie > 500 mg/dl de sérum), trouble s'accompagnant d'un état d'insulino-résistance, a été également décrite (Kroneman *et al.*, 1989).

L'insuffisance hépatique (IH) chez le cheval engendre les mêmes troubles métaboliques que chez les autres espèces animales, avec principalement des anomalies au niveau des métabolismes :

- **Glucidique** : acquisition d'une insulino-résistance, diminution du stockage de glycogène, augmentation (au départ) puis diminution de la néoglucogenèse, conduisant à un risque d'hypoglycémie,
- **Protidique** : augmentation du catabolisme des protéines corporelles suivi d'un ralentissement des capacités d'élimination des résidus amine des acides aminés (AA), conduisant à la libération d'ammoniac dans le sang et à des symptômes nerveux qualifiés d'encéphalose

- hépatique, diminution de la synthèse protéique hépatique (albumine, facteurs de coagulation),
- Lipidique : lipolyse du tissu adipeux et augmentation du catabolisme hépatique des acides gras,
 - Vitaminique et minéral: diminution de l'absorption et du stockage des vitamines liposolubles et du zinc, calcium, magnésium et phosphore, augmentation du stockage de fer, de cuivre et de manganèse dans le foie qui n'arrive plus à éliminer ces métaux, ordinairement sécrétés dans la bile,
 - Une anomalie de l'élimination de la bilirubine, conduisant le plus souvent à l'apparition d'un ictère.

Les symptômes observés lors d'IH sont généralement un amaigrissement au départ, sans perte d'appétit, puis l'installation d'un état d'insulino-résistance aggravant les troubles et menant chez les chevaux à un état de syndrome métabolique. Parallèlement, des anomalies du catabolisme des acides aminés, en particulier des acides aminés aromatiques (AAA) (augmentation de la concentration circulante en ammoniac, en mercaptols, en tryptamine et en oxyphénols qui traversent la barrière hémato-méningée) conduisent à des symptômes nerveux spectaculaires liés à une intoxication et à l'effet de faux neurotransmetteurs, produits à partir de la tyrosine et de la phénylalanine.

Lors d'IH chez le cheval, la complication la plus défavorable est un état d'encéphalose hépatique (EH) qui évolue en 4 phases: (i) de la confusion, (ii) de la léthargie, de la désorientation, (iii) un état somnolent avec des comportements agressifs, (iv) un coma. Cela est en lien avec, d'une part, une intoxication par de l'ammoniac, des amines et des purines provenant du métabolisme bactérien dans le tube digestif (outre des mercaptans, acides gras à courte chaîne et phénols) et, d'autre part, à une augmentation de l'activité GABAergique dans le système nerveux central (SNC) liée à une accumulation de produits toxiques dans le plasma et une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoméningée avec une hypertension cérébrale. Chez les chevaux atteints d'IH « chronique » (IHC, cf. point 3.3.1), la diminution du rapport sérique BCAA³/AAA conduit à une augmentation des AAA dans le SNC puis à une diminution de la production de dopamine et à la transformation de tyrosine en octopamine (faux neurotransmetteur) tandis que la phénylalanine et le tryptophane sont respectivement convertis en phényléthanolamine (faux neurotransmetteur) et en sérotonine.

Lors d'EH, le diagnostic devra être fait en tenant compte des autres causes d'encéphalites comme les encéphalites virales dont la rage et la leucoencéphalomalacie (liée à la présence de fumonisine FB1 dans du maïs).

Le traitement consiste à donner par voie orale du lactulose, de perfuser du glucose 5 % voire du NaCl hypertonique en cas d'œdème cérébral. Dans le même temps, l'animal est incité à manger en lui proposant des mets appétants (herbe, carottes, pommes, etc.). De nombreux auteurs recommandent aussi l'administration de substances hépatoprotectrices (type choline, sorbitol, méthionine, extrait d'artichaut).

Concernant l'hyperlipémie, cette maladie appartient à un syndrome plus vaste nommé syndrome métabolique chez les équidés. Caractérisé en premier lieu par une insulino-résistance, il touche surtout les poneys, les ânes et les chevaux miniatures. L'obésité, le surpoids ou la sédentarité favorisent cet état qui entraîne une IH fonctionnelle liée à un excès de lipides dans le foie.

³ Acides aminés à chaîne ramifiée

3.2. Présentation du dossier fourni par le pétitionnaire

Le dossier fourni par le demandeur s'appuie sur 148 références bibliographiques dont onze publications ne sont pas mentionnées dans le texte du dossier et deux publications (Barton, 2010 ; Reed, 2010) renvoient au même chapitre d'ouvrage. Par ailleurs, douze références renvoient à des publications non fournies et indisponibles et trente à des résumés d'articles (dont deux incomplets). Finalement, trois références correspondent à des extraits d'ouvrage en allemand et une publication réduite à un simple tableau en allemand.

Au final, 101 références ont donc été analysées (24 synthèses, 73 études expérimentales et quatre chapitres d'ouvrage). Le CES regrette dans ce dossier la profusion d'articles concernant l'Homme et les animaux de laboratoire. Parmi les 73 études expérimentales, seules six études ciblent spécifiquement les équidés.

3.3. Réponses aux questions posées

3.3.1. Question 1 : Plusieurs intitulés sont envisagés: "insuffisance hépatique", "insuffisance hépatique chronique", ou "insuffisance hépatique non hyperlipidémique"⁴. Quel est l'intitulé le plus approprié compte tenu de l'action revendiquée?

Dans l'avis rendu par l'Anses (Anses, 2015), il est précisé que *"les caractéristiques métaboliques et fonctionnelles de l'insuffisance hépatique chronique chez les équidés restent, en l'état des connaissances, peu définies"* et qu'*on ne trouve ni dans la documentation, ni auprès de vétérinaires, de définition précise de l'insuffisance hépatique chronique. Seule est définie l'insuffisance hépatique*". La documentation scientifique supplémentaire apportée par le demandeur dans le présent dossier ne permet pas de définir plus précisément "l'insuffisance hépatique chronique". De ce fait, le demandeur, adhérent à la remarque de l'Anses (2015), propose de supprimer le terme "chronique" dans l'intitulé de l'ONP et s'attache, dans la partie contexte du dossier à définir "l'insuffisance hépatique".

Comme développé dans ce précédent avis, *"l'insuffisance hépatique est définie comme une incapacité du foie à assurer correctement ses fonctions ; ce qui, compte tenu de l'implication du foie dans différents métabolismes (glucidique, lipidique, protéique et minéral) et fonctions (immunité, coagulation, épuration ...) rend la notion "d'insuffisance hépatique" très vaste. L'analyse de la bibliographie disponible montre que l'insuffisance hépatique chez les équidés n'est pas considérée comme une entité pathologique en tant que telle. Elle est fréquemment citée car souvent associée à des atteintes du foie (qui peuvent être d'origine bactérienne, virale, parasitaire, toxique (alcaloïdes, mycotoxines, Fe), idiopathique et métabolique, à une obstruction du canal biliaire mais aussi à des atteintes d'autres organes de la sphère digestive (cas des ulcères gastriques ou duodénaux) (Bergero and Neri, 2008). La cause la plus fréquente d'insuffisance hépatique est l'hyperlipémie rencontrée surtout chez le poney et l'âne, plus rarement chez le cheval (Kroneman et al., 1989)".*

⁴ Les termes hyperlipidémie et hyperlipémie sont synonymes.

Dans son dossier, le demandeur annonce clairement que l'hyperlipémie, de même que l'infiltration lipidique du foie dues à un déficit énergétique de la ration et à l'origine d'une IH, sont exclues du champ de la présente demande d'ONP.

Le demandeur utilise l'EH comme illustration de l'IH, alors même que l'EH est un signe alarmant et terminal de cette insuffisance et non la cause (à l'inverse, par contre, de l'hyperlipémie). La bibliographie présentée dans le dossier sur le thème de l'EH n'est pas spécifique aux équins mais concerne essentiellement l'espèce humaine. Selon le demandeur, les données scientifiques obtenues chez l'Homme seraient suffisantes pour pouvoir établir des recommandations nutritionnelles chez les chevaux présentant une IH. Cependant, le pétitionnaire ne justifie pas cette extrapolation.

- Insuffisance hépatique chronique : cet intitulé n'est pas approprié car on ne trouve ni dans la documentation, ni auprès de vétérinaires, de définition précise de l'IH chronique ;
- Insuffisance hépatique : cet intitulé n'est pas approprié car trop large, compte tenu de la diversité de nature et de durée des causes d'IH ;
- Insuffisance hépatique non hyperlipémique : au vu des caractéristiques nutritionnelles proposées (alimentation riche en sucres), il paraît raisonnable d'exclure l'hyperlipémie qui devrait être prise en charge par des glucides à faible index glycémique, un apport faible de glucides non-structuraux en cas d'insulino-résistance et des lipides en quantités modérées, riches en oméga 3.

Aussi, « insuffisance hépatique non hyperlipémique » paraît la terminologie appropriée au regard des propositions du pétitionnaire. Toutefois, l'intitulé reste encore imprécis puisqu'il peut couvrir beaucoup de causes d'IH.

3.3.2. Question 2 : Les caractéristiques nutritionnelles suivantes, lorsqu'elles sont combinées, permettent-elles de soutenir la fonction hépatique en cas d'insuffisance hépatique ?

a) *Niveau élevé de sources d'énergie hautement digestibles avec un taux de protéines modéré, ne dépassant pas un ratio protéines brutes « précaecalement » digestibles / énergie métabolisable de 5-7,5g/MJ et n'excédant pas 50 g de matière grasse par kg d'aliment complet contenant 12 % d'humidité.*

Il est pertinent de s'intéresser au rapport protéines brutes « précaecalement » digestibles / énergie métabolisable au regard des recommandations d'ordre nutritionnel faites chez les équidés atteints d'IH qui sont de "couvrir le besoin énergétique" et de "couvrir le besoin protéique sans excès". Le pétitionnaire propose ainsi un apport compris entre 5-7,5g/MJ, ce qui correspond à la fourchette de valeurs recommandées pour un cheval adulte sain à l'entretien⁵. Ces quantités ne font l'objet d'aucune justification étayée par des observations cliniques ou des résultats expérimentaux obtenus sur des équidés atteints d'IH. Par ailleurs, le pétitionnaire ne propose aucune valeur pour les

⁵ AR pour un cheval à l'entretien en g MADc (Martin-Rosset, 2012) et conversion vers le système Allemand :

$g\ MADc = 2,8 * PM$ (Poids métabolique)

Besoin énergétique (EN) UFc = $84\ kcal/PM * 1,05$ pour un cheval de selle

Conversion EN en EM et en MJ : besoin EM = $(84 * 1,05 * 4,1855 * 10^{-3}) / 0,785$ (0,785 = km ; rendement EN/EM pour l'entretien)

Donc besoin en g MADc/EM = $(2,8 * 0,785 * 10^3) / (84 * 1,05 * 4,1855) = 5,95\ g\ MADc/MJ$

Ce qui correspond à ce qui est proposé dans le rapport.

chevaux en croissance ou au travail. Cependant, les rations des chevaux étant souvent très excédentaires en protéines, il paraît raisonnable de respecter les apports recommandés.

Le pétitionnaire parle non pas de glucides digestibles mais de glucides fermentescibles ou fibres solubles et ne propose pas de valeurs. Comme indiqué dans la réponse à la question 1, il semble raisonnable d'exclure l'hyperlipémie avant de recommander un niveau élevé de sources de glucides hautement digestibles. En effet, ces glucides très digestibles ont souvent un index glycémique élevé, généralement couplé à un index insulinique élevé, favorisant ainsi l'état d'insulino-résistance.

La ration d'un cheval sain peut contenir 2 g de MG⁶/kg de PC⁷. Le pétitionnaire propose la teneur de 5 % de MG dans la ration, ce qui correspond à 1 g de MG/kg de PC (500 g de MG pour un cheval de 500 kg qui consomme 10 kg de matière brute de ration à 12 % d'eau), donc la moitié, pour un cheval atteint d'IH. Cette quantité est proposée pour éviter une diminution de la digestibilité des glucides pariétaux, le pétitionnaire faisant une analogie avec l'effet de la matière grasse sur la flore cellulolytique chez les ruminants. Même si cette analogie est discutable, l'apport proposé paraît raisonnable.

b) Teneur élevée en acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA) avec au moins 12 g de BCAA par kg d'aliment complet ayant une teneur en humidité de 12 % et un ratio de BCAA par rapport aux acides aminés aromatiques (ratio Fisher) supérieur à 2,3.

L'argumentaire relatif à l'intérêt d'un apport en acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA) chez le cheval atteint d'IH est bâti essentiellement sur des résultats d'études conduites chez l'Homme, notamment chez des patients présentant des atteintes hépatiques. Il repose sur une théorie selon laquelle « chez des patients atteints d'une maladie hépatique chronique avancée, les concentrations en BCAA sont faibles, alors que les concentrations en 2 AAA i.e. phénylalanine et tyrosine sont élevées, conduisant à un ratio BCAA/AAA (ratio de Fisher) faible, indicateur d'une encéphalopathie hépatique » (Campolo *et al.*, 1992; Tajiri et Shimizu, 2013). L'hypothèse d'une supplémentation en BCAA pour le traitement et la prévention de l'EH a donc été posée. Le pétitionnaire fait le parallèle avec les équidés atteints d'IH. Selon lui, d'après la bibliographie, une supplémentation en BCAA est d'ailleurs recommandée chez les équidés atteints d'IH (Ralston, 1990; Harris *et al.*, 2006). De l'examen approfondi de ces deux derniers articles, il ne ressort pas de recommandation précise. Il est seulement indiqué qu'en cas d'insuffisance hépatique, les besoins d'entretien en protéines (8 % sur la matière sèche chez les chevaux adultes) doivent être satisfaits avec des aliments riches en acides aminés ramifiés et en arginine, mais pauvres en AAA (par exemple, farine de maïs, de soja ou de lin) en plus du foin. Le pétitionnaire propose des seuils (au moins 12 g de BCAA/kg de ration et un ratio de Fisher d'au moins 2,3), estimés par calcul sur la base d'une consommation de 5 kg de concentrés pour un cheval d'un PC de 500 kg à l'entretien. Or, la distribution d'une quantité de concentré aussi importante n'est pas une pratique courante chez ce type d'animaux (qui ont de faibles besoins et pour qui l'apport de concentré n'est pas forcément nécessaire). Par ailleurs, les seuils d'apport proposés n'ont fait l'objet d'aucune justification étayée par des observations cliniques et/ou des résultats expérimentaux obtenus sur des équidés atteints d'insuffisance hépatique associée à une EH.

⁶ *Matières grasses*

⁷ *Poids Corporel*

Les experts soulignent que dans le cas d'une extrapolation des résultats observés chez l'Homme, chez le chien et chez les animaux de laboratoire, une augmentation du ratio de Fisher peut être conseillée lors d'IH: comme ce ratio est généralement plus élevé dans les sources de protéines d'origine animale que dans les sources de protéines d'origine végétale, cette piste présente une marge possible de progrès relativement faible chez les herbivores, dont les chevaux. En outre, le ratio de Fisher de l'aliment complémentaire devrait prendre en compte les teneurs en BCAA et en AAA des fourrages les plus couramment utilisés, qui constituent l'essentiel de la ration.

c) Forte concentration en vitamine E avec au moins 100 mg/kg d'aliment complet ayant une teneur en humidité de 12 %.

L'intérêt d'un apport de vitamine E chez le cheval atteint d'IH n'est basé sur aucune observation clinique et/ou résultat expérimental obtenu chez des équidés atteints d'IH et présentant des signes d'EH. Cet argumentaire est bâti sur les résultats de 10 études expérimentales toutes conduites chez le rat, chez qui une hépatotoxicité a été induite par différentes molécules. Cependant :

1/ l'effet de l'apport de vitamine E est variable d'une étude à une autre, en fonction de la nature de la molécule toxique administrée et de la dose d'apport de vitamine E qui varie, selon les études, de 5 à 200 mg/kg PC/j, ce qui ne permet pas, même chez le rat, de fixer une quantité recommandée,

2/ ces situations expérimentales ne sont pas représentatives des causes connues pour être à l'origine d'une IH chez les équidés et le pétitionnaire n'apporte aucun argument permettant d'extrapoler ces situations à celles d'une IH chez le cheval.

L'apport proposé par le pétitionnaire provient principalement des travaux en allemand de Meyer et Conen (2014) qui recommandent l'addition de 400 mg de vitamine E/100 kg de PC/j lors de stress ou de vieillesse (soit 2 g/j pour un cheval de 500 kg), soit environ 200 mg/kg d'aliment complet. Finalement, le pétitionnaire ne propose que la moitié de cette valeur sans qu'il n'y ait de justification étayée.

En conséquence, ces études ne permettent pas de démontrer que la vitamine E, à la dose d'apport préconisée par le demandeur, contribue à garantir l'efficacité de l'aliment pour répondre à l'ONP.

d) Forte concentration en vitamine C avec au moins 1 g/kg d'aliment complet ayant une teneur en humidité de 12 %

L'argumentaire relatif à l'intérêt d'un apport de vitamine C chez le cheval atteint d'IH n'est basé sur aucune observation clinique et/ou résultat expérimental obtenu chez des équidés atteints d'IH et présentant des signes d'EH. Cet argumentaire est bâti sur les résultats de 15 études expérimentales conduites chez le rat, la souris et le cobaye, chez qui une hépatotoxicité a été induite par différentes molécules. Cependant :

1/ l'effet de l'apport de vitamine C est variable d'une étude à une autre, en fonction de la nature de la molécule toxique administrée et de la dose d'apport de vitamine C qui varie, selon les études, de 15 à 500 mg/kg PC/j, ce qui ne permet pas, même chez les animaux de laboratoire, de fixer une quantité recommandée,

2/ ces situations expérimentales ne sont pas représentatives des causes connues pour être à l'origine d'une IH chez les équidés et le pétitionnaire n'apporte aucun argument permettant d'extrapoler ces situations à celles d'une IH chez le cheval.

L'apport proposé provient de la publication en allemand de Meyer et Conen (2014) qui recommandent l'addition de 4 g de vitamine C/100 kg de PC/j, soit environ 2 g/kg d'aliment complet. Finalement, le pétitionnaire ne propose que la moitié de cette valeur sans qu'il n'y ait de justification étayée.

En conséquence, ces études ne permettent pas de démontrer que la vitamine C, à la dose d'apport préconisée par le demandeur, contribue à garantir l'efficacité de l'aliment pour répondre à l'ONP.

e) Forte concentration en zinc avec au moins 50 % de la teneur maximale autorisée en aliment complet pour animaux, avec une teneur en humidité de 12 %.

L'augmentation proposée de l'apport alimentaire en zinc s'appuie sur les observations cliniques (diminution de la zincémie lors d'IH) et sur les rôles du zinc (cofacteurs de multiples enzymes dont des superoxydes dismutases). Dans de nombreux modèles d'hépatotoxicité chez l'animal de laboratoire, l'ajout de zinc permet d'améliorer la détoxification et la régénération des hépatocytes.

L'argumentaire relatif à l'intérêt d'un apport de zinc chez le cheval atteint d'IH n'est basé sur aucune observation clinique et/ou résultat expérimental obtenu chez des équidés atteints d'IH et présentant des signes d'EH. Cet argumentaire est bâti sur les résultats de 17 études expérimentales conduites chez le rat et la souris, chez qui une hépatotoxicité a été induite par différentes molécules. Cependant:

1/ l'effet de l'apport de zinc est variable d'une étude à une autre, en fonction de la nature de la molécule toxique administrée et de la dose d'apport de zinc qui varie, selon les études, de 1 à 160 mg/kg PC/j, ce qui ne permet pas, même chez les animaux de laboratoire, de fixer une quantité recommandée,

2/ ces situations expérimentales ne sont pas représentatives des causes connues pour être à l'origine d'une IH chez les équidés. De plus, le pétitionnaire n'apporte aucun argument permettant d'extrapoler les résultats des études de Marchesini *et al.* (1996) et de Takuma *et al.* (2010) chez des patients cirrhotiques présentant une EH aux équidés.

Le zinc est un additif autorisé (E6) mais la teneur maximale autorisée dans la ration complète journalière du cheval est de 250 mg/kg. Le pétitionnaire propose la moitié de cette teneur (soit de 125 mg/kg à ce jour) sans donner d'élément pour démontrer que cette dose de zinc peut avoir un effet positif sur le foie des chevaux atteints d'IH. Par ailleurs, exprimer la caractéristique nutritionnelle essentielle par rapport à la concentration maximale autorisée d'additifs, entraînerait une modification de cette caractéristique nutritionnelle, si la concentration maximale d'additifs autorisée était modifiée.

En conséquence, ces études ne permettent pas de démontrer que le zinc, à la dose d'apport préconisée par le demandeur, contribue à garantir l'efficacité de l'aliment pour répondre à l'ONP.

f) Concentration élevée en sélénium avec au moins 50 % de la teneur maximale autorisée en aliment complet pour animaux, avec une teneur en humidité de 12 %.

Le sélénium est le cofacteur de la glutathion peroxydase. Son ajout, conjointement à celui de vitamine E, améliore la capacité de détoxification du foie, comme cela a été montré sur des modèles rongeurs.

L'argumentaire relatif à l'intérêt d'un apport de sélénium chez le cheval atteint d'IH n'est basé sur aucune observation clinique et/ou résultat expérimental obtenu chez des équidés atteints d'IH et

présentant des signes d'EH. Cet argumentaire est bâti sur les résultats de 12 études expérimentales: 11 conduites chez le rat et la souris, et une étude *in vitro* sur des splénocytes de porc (Hao *et al.*, 2016). Chez ces animaux de laboratoire, une hépatotoxicité a été induite par différentes molécules. Cependant:

1/ l'effet de l'apport de sélénium est variable d'une étude à une autre, en fonction de la nature de la molécule toxique administrée et de la dose d'apport de sélénium qui varie, selon les études, de 0,25 à 50 mg/kg PC/j, ce qui ne permet pas, même chez les animaux de laboratoire, de fixer une quantité recommandée,

2/ ces situations expérimentales ne sont pas représentatives des causes connues pour être à l'origine d'une IH chez les équidés et le pétitionnaire n'apporte aucun argument permettant d'extrapoler ces situations à celles d'une IH chez le cheval.

Le sélénium est un additif (E8) dont la teneur maximale autorisée dans la ration complète de toutes les espèces est de 0,5 mg/kg. Le pétitionnaire propose une teneur finale d'environ 0,25 mg/kg, sans donner d'élément pour démontrer que cette dose de sélénium peut avoir un effet positif sur le foie des chevaux atteints d'IH. Par ailleurs, exprimer la caractéristique nutritionnelle essentielle par rapport à la concentration maximale autorisée d'additifs entraînerait une modification de cette caractéristique nutritionnelle, si la concentration maximale d'additifs autorisée était modifiée.

En conséquence, ces études ne permettent pas de démontrer que le sélénium, à la dose d'apport préconisée par le demandeur, contribue à garantir l'efficacité de l'aliment pour répondre à l'ONP.

g) L'aliment complémentaire peut contenir du zinc et / ou du sélénium à une concentration supérieure à 100 fois la teneur maximale fixée.

Le Règlement (CE) n° 767/2009⁸ prévoit que le niveau de cent fois la teneur maximale fixée pour les aliments complets pour animaux ne peut être dépassé que si la composition des produits concernés répond à un objectif nutritionnel particulier auquel ils sont destinés. Au vu de ces éléments, les experts considèrent que cette question ne porte pas sur la pertinence scientifique d'une caractéristique nutritionnelle. Ce point relève plutôt d'un aspect réglementaire, cette dérogation étant de plein droit pour un aliment diététique.

En résumé, le CES souligne que l'argumentaire apporté dans le dossier du pétitionnaire est basé essentiellement sur des études expérimentales et / ou observations cliniques obtenues chez des espèces autres que les équidés. Le pétitionnaire n'apporte aucun argument permettant d'extrapoler ces situations à celles d'une IH chez le cheval.

Par ailleurs, le pétitionnaire propose des apports nutritionnels différents de ceux présentés dans les quelques publications ciblant les équidés, sans qu'il n'y ait de justification étayée.

Enfin le dossier ne comporte aucune justification de l'effet de la combinaison des caractéristiques nutritionnelles proposées.

Au vu de ces éléments, le CES considère que le contenu du dossier du pétitionnaire ne permet pas de démontrer l'intérêt d'une utilisation combinée des apports proposés, chez des équidés atteints d'insuffisance hépatique.

⁸ <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2009/767/oj>, consulté le 11/07/2019

3.3.3. Question 3 : La durée d'utilisation recommandée, "initialement jusqu'à 6 mois", est-elle pertinente et adaptée à l'objectif nutritionnel particulier visé?

La validité scientifique de l'ONP n'étant pas démontrée, cette question est sans objet.

3.3.4. Question 4 : Un aliment complémentaire pour animaux présentant les caractéristiques nutritionnelles énumérées ci-dessus peut-il être administré dans les conditions prévues par le demandeur sans effet négatif sur la santé animale, la santé humaine, l'environnement ou le bien-être des animaux?

La validité scientifique de l'ONP n'étant pas démontrée, cette question est sans objet

3.3.5. Question 5 : Les autres dispositions prévues, relatives à l'étiquetage et au mode d'emploi, sont-elles pertinentes et adaptées à l'objectif nutritionnel particulier visé?

La validité scientifique de l'ONP n'étant pas démontrée, cette question est sans objet.

3.4. Autres commentaires du CES ALAN

Le CES rappelle qu'étant donné que l'aliment complémentaire ne représente qu'une partie de la ration globale (d'autant plus minime que le dépassement de 100 fois la teneur maximale autorisée en additifs dans l'aliment complet, est envisagé par le pétitionnaire), la contribution de cet aliment complémentaire à l'équilibre de la ration ne peut être que partielle. Il faudrait, *a minima*, dans la colonne « autres recommandations », mentionner la quantité minimale d'aliment complémentaire que devrait recevoir un cheval pour que l'aliment puisse répondre à l'ONP. Des recommandations précises d'utilisation de l'aliment complémentaire, sous une forme simple à comprendre, par exemple en kg/100 kg de PC ou en g/kg d'aliment grossier distribué, devraient être formulées.

3.5. Conclusions du CES ALAN

Considérant que:

- Le dossier du pétitionnaire est essentiellement basé sur des données obtenues chez d'autres espèces que celles visées par l'ONP,
- Les apports nutritionnels proposés par le pétitionnaire sont différents de ceux présentés dans les publications relatives aux équidés, sans qu'il n'y ait de justification étayée,
- L'argumentaire relatif aux caractéristiques nutritionnelles essentielles n'est basé sur aucune observation clinique et/ou résultat expérimental obtenu chez des équidés atteints d'IH.

Le CES ALAN conclut que les propositions du pétitionnaire sont insuffisantes dans la mesure où elles ne sont pas démontrées. Des études chez le cheval sont à mener pour étayer le dossier.

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 ».

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Objectif nutritionnel particulier, caractéristiques nutritionnelles essentielles, insuffisance hépatique, équidés, alimentation animale.

Particular nutritional purposes, essential nutritional characteristics, liver insufficiency, equines, animal feedingstuffs.

BIBLIOGRAPHIE

Anses. 2015. Avis 2015-SA-0005 relatif à une demande de modification des annexes de la directive n°2008/38/CE pour l'objectif nutritionnel particulier « soutien de la fonction hépatique en cas d'insuffisance hépatique chronique chez les chevaux » chez les équidés. Maisons-Alfort

Bergero, D et J Nery. 2008. "Hepatic diseases in horses." *Journal of animal physiology and animal nutrition* 92 (3):345-355.

Barton MH. 2004. Disorders of the liver - Chapter 14. *Equine internal medicine*. éd. SAUNDERS ELSEVIER, pp. 951-994.

Hao, S, J Hu, S Song, D Huang, H Xu, G Qian, F Gan et K Huang. 2016. "Selenium alleviates aflatoxin B1-induced immune toxicity through improving glutathione peroxidase 1 and selenoprotein S expression in primary porcine splenocytes." *Journal of agricultural and food chemistry* 64 (6):1385-1393.

Harris, PA, M Coenen, D Frape, LB Jeffcott et H Meyer. 2006. "Equine nutrition and metabolic diseases." *The Equine Manual*:164.

Kroneman J., Wintzer HJ. 1989. Affections métaboliques. *Maladies du cheval*. Auteur du livre Wintzer HJ., éd. MALOINE, pp. 454-456.

Marchesini, G, A Fabbri, G Bianchi, M Brizi et M Zoli. 1996. "Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis." *Hepatology* 23 (5):1084-1092.

Tajiri, K et Y Shimizu. 2013. "Branched-chain amino acids in liver diseases." *World Journal of Gastroenterology: WJG* 19 (43):7620.

Takuma, Y, K Nouse, Y Makino, M Hayashi et H Takahashi. 2010. "Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 32 (9):1080-1090