



Maisons-Alfort, le 22 mai 2008

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'avis de modification des annexes de la directive n° 2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008, établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

#### Rappel de la saisine :

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 14 mars 2008 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 des annexes de la directive n° 2008/38/CE de la Commission du 5 mars 2008, établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers.

#### Contexte

La directive 2008/38/CE du 5 mars 2008 établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers, prévoit dans son annexe I partie B, un objectif particulier dénommé « *Soutien de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique* » à destination des Chiens et Chats, espèces domestiques fréquemment touchées par cette affection dégénérative, notamment dans leur vieil âge.

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

Dans sa version actuelle, la directive 2008/38/CE prévoit le tableau B de l'annexe I suivant :

Objectif nutritionnel particulier	Caractéristiques nutritionnelles essentielles	Espèce ou catégorie d'animaux	Déclarations d'étiquetage	Durée d'utilisation recommandée	Autres indications
Soutien de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique	Faible teneur en phosphore et teneur réduite en protéines mais de qualité élevée	Chiens et Chats	-sources de protéines -calcium -phosphore -potassium -sodium  Teneur en acides gras essentiels (si ajoutés)	Au départ, jusqu'à six mois	Indiquer sur l'emballage, le récipient ou l'étiquette :  « Avant utilisation ou avant prolongation de la durée d'utilisation, il est recommandé de demander l'avis d'un vétérinaire »  Indiquer sur le mode d'emploi :  « eau disponible en permanence »

27-31, avenue  
du Général Leclerc  
94701

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

REPUBLIQUE  
FRANÇAISE

Le pétitionnaire souhaite l'ajout de la mention « ou Teneur élevée en carbonate de lanthane octahydrate (Lantharenol®) » dans la colonne « Caractéristiques nutritionnelles essentielles » :

Objectif nutritionnel particulier	Caractéristiques nutritionnelles essentielles	Espèce ou catégorie d'animaux	Déclarations d'étiquetage	Durée d'utilisation recommandée	Autres indications
	ou Teneur élevée en carbonate de lanthane octahydrate (Lantharenol®)	Chats adultes	-lanthane -calcium -phosphore	Au départ, jusqu'à six mois	Indiquer sur l'emballage, le récipient ou l'étiquette : « Avant utilisation ou avant prolongation de la durée d'utilisation, il est recommandé de demander l'avis d'un vétérinaire »  Indiquer sur le mode d'emploi : « eau disponible en permanence »

Le carbonate de lanthane octahydrate (Lantharenol®) a récemment fait l'objet d'une évaluation par l'Efsa<sup>1</sup> et a obtenu son autorisation en tant qu'additif zootechnique dans la catégorie « groupe fonctionnel », « autre additif zootechnique » (diminution de l'excrétion urinaire du phosphore) à destination de l'espèce féline pour une dose comprise entre 1500 et 7500 mg/kg d'aliment à 12% d'humidité (Règlement (CE) N° 163/2008 du 22 février 2008).

L'objet de la présente expertise est de valider la demande faite par le pétitionnaire, à savoir de retenir comme nouvelle caractéristique nutritionnelle essentielle pour les aliments à objectifs nutritionnels particuliers à destination des chats nécessitant un soutien de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique : teneur élevée en carbonate de lanthane octahydrate (Lantharenol®).

#### **Méthode d'expertise**

Le dossier est expertisé au regard de la réglementation actuelle et des connaissances scientifiques publiées à ce jour.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale », réuni le 15 avril et le 20 mai 2008, l'Afssa rend l'avis suivant :

#### **Argumentaire**

Le produit, support de cette demande, est une substance de synthèse (le carbonate de lanthane octahydrate). C'est un agent complexant du phosphore au niveau intestinal qui peut être incorporé dans les aliments destinés à des chats adultes, toute leur vie durant, afin d'abaisser l'absorption intestinale de cet élément.

Le pétitionnaire affirme le principe suivant : le ralentissement de la progression de la maladie rénale (insuffisance rénale chronique – IRC) dans l'espèce féline peut être obtenu par la seule réduction de la quantité de phosphore absorbé par l'animal grâce à l'addition d'un chélateur de phosphate, le carbonate de lanthane octahydrate.

#### **Etat de l'art**

L'IRC est une maladie dégénérative qui concerne une part importante de la population féline âgée, mais seule une fraction des animaux touchés présente des signes cliniques. Cette maladie progresse de façon irréversible vers la forme clinique, mais d'une façon d'autant plus lente qu'un soutien nutritionnel approprié est mis en place.

Jusqu'à la fin des années 80, il a été admis qu'une restriction protéique quantitative associée à une sélection qualitative rigoureuse des protéines (très haute digestibilité ; bon équilibre en acides aminés essentiels) pouvait réduire la surcharge rénale et donc être susceptible de ralentir le vieillissement de cet organe. Cette approche de la nutrition clinique de l'insuffisant rénal a, depuis, été largement remise en question. Il s'agit, avec la restriction protéique, davantage de réduire l'expression clinique de l'affection que d'en ralentir

<sup>1</sup> Avis du 18 septembre 2007

l'évolution, du moins sur le plan lésionnel. Chez le chat, animal carnivore obligatoire, la mise en œuvre d'une restriction protéique a en effet conduit à plusieurs constats dont notamment :

1) une perte d'appétence très fréquente vis-à-vis des aliments hypoprotéiques que certains chats refusent obstinément de consommer (Polzin *et al.*, 1989 ; Plantinga *et al.*, 2005) ;

2) une rémission d'une durée variable et non directement liée à l'importance de cette restriction protéique, que ce soit avec un modèle d'insuffisance rénale induite par néphrectomie partielle (Burkholder, 2000) ou avec des chats présentant une IRC spontanément acquise (Plantinga *et al.*, 2005) ;

3) l'apparition progressive d'une situation de malnutrition protéique cachectisante (hypo-albuminémie, anémie, perte de masse maigre), le Chat prélevant sur ses propres tissus les acides aminés qui ne sont plus fournis en quantité suffisante par les aliments (Polzin *et al.*, 1989).

Dans les années 90, il a été mis en évidence que les bénéfices de la restriction protéique en termes de ralentissement du processus lésionnel étaient à mettre à l'actif de la diminution du taux de phosphore des rations restreintes en protéines. Depuis, c'est donc le phosphore qui est désigné comme principal responsable du vieillissement rénal, l'hyperphosphatémie (consécutif à la perte de la fonction excrétoire) étant responsable d'une néphrocalcinose par précipitation tubulo-interstitielle de cristaux d'hydroxyapatite. L'hypocalcémie et l'hyperparathyroïdie secondaires sont également reconnues comme délétères. On admet donc que la réduction de la charge en phosphore de l'organisme (réduction des apports alimentaires, réduction de la biodisponibilité) permet de préserver le reliquat de tissu rénal encore fonctionnel, de réduire la phosphatémie, les risques de calcification erratiques et de prolonger l'espérance de vie (Ross *et al.*, 1982 ; Polzin *et al.*, 1989 ; Ross *et al.*, 2006). Cet objectif n'est cependant pas simple à assurer en l'absence d'une restriction protéique, les sources de protéines étant habituellement riches en phosphore, même si la présence simultanée d'une quantité significative de calcium peut contribuer à réduire la biodisponibilité du phosphore (Kienzle *et al.*, 1998).

Au cours de la même décennie, un nouveau groupe de nutriments a été reconnu pour la protection du tissu rénal vieillissant : les acides gras essentiels de la série n-3 et notamment l'EPA (Brown *et al.*, 1998, Brown, 2008). Il fut ainsi démontré qu'un complément en AGPI LC n-3 entraîne une amélioration notable de l'hémodynamique rénale (hypertension glomérulaire réduite, débit de filtration glomérulaire augmenté), favorable pour le devenir de la fonction rénale.

En définitive, il est désormais admis que :

- la gestion raisonnée des apports protéiques (c'est-à-dire la couverture stricte des besoins en protéines et en acides aminés)
- la restriction des apports en phosphore biodisponible
- la supplémentation en AGPI LC n-3

contribuent à l'amélioration de la qualité de vie et du bilan azotémique du Chat atteint d'IRC, les deux premières assertions constituant le fondement des caractéristiques nutritionnelles essentielles associées à l'objectif « *Soutien de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique* » de la directive 2008/38/CE du 5 mars 2008.

### **Proposition du pétitionnaire**

Dans ce contexte, le pétitionnaire cible avec sa proposition d'ajout de carbonate de lanthane octahydrate dans les aliments de chats, un seul aspect particulier de la gestion du risque de l'IRC : celui d'un abaissement de la biodisponibilité du phosphore par le recours à un agent chélateur du phosphate dans la sphère digestive, en ignorant tous les autres (comme l'atteste le vocable « OU » qui précède le descriptif des caractéristiques nutritionnelles retenues par le pétitionnaire : teneur élevée en LantharenoI®).

Cet effet sur l'abaissement de la biodisponibilité et l'excrétion urinaire du phosphore chez le Chat sain semble démontré au vu de deux essais :

- un premier essai a été conduit par le pétitionnaire sur des chats sains (4 groupes de 8 chats de type européen), et sur une période courte (2 semaines). Les chats ont reçu un aliment humide d'entretien (16,9 %MS) dosé à 1,12% de P/MS. Cet aliment est additionné de 0 ; 0,3 ; 1,0 et 3,0 g de Lantharenol par kg brut d'aliment humide soit 1,6 à 16 g/kg d'aliment à 12% d'humidité (Schmidt *et al.*, 2006) ;
- un second essai a été conduit sur des chats sains (4 groupes de 9 chats de type non précisé), et sur une période courte (30 jours). Les chats ont reçu un aliment humide (25,4 %MS) à objectif de protection rénale dosé à 0,33% de P/MS. Cet aliment est additionné de 0 ; 1,5 ; 4,5 et 7,5 g de Lantharenol par kg d'aliment complet (ce qui correspond à 5,2 à 26 g/kg d'aliment à 12% d'humidité). Les résultats de cet essai, présentés sous la forme d'une courte présentation (congrès de l'ESVCN<sup>2</sup>), n'ont pas été joints au présent dossier (Spiecker-Hauser *et al.*, 2007).

Les résultats de ces deux essais sont en accord avec l'avis favorable donné par l'Efsa et la reconnaissance du statut d'additif zootechnique (diminution de l'excrétion urinaire du phosphore) à destination de l'espèce féline.

Cependant, ces deux essais sont conduits sur une période très courte au regard de la recommandation du pétitionnaire d'utiliser l'additif tout au long de la vie de l'animal, et ne concernent que des chats sains. Cela est justifié dans le cadre d'un dossier relatif à un additif zootechnique qui par définition cible des animaux sains, mais ne l'est pas pour un dossier relatif à la validation d'un aliment à objectif nutritionnel particulier tel que le « *soutien de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique* ». Il est essentiel de pouvoir disposer de résultats d'essais conduits sur les animaux cibles de la revendication affichée par le pétitionnaire, à savoir des chats en situation d'IRC spontanément acquise.

Compte tenu de ces essais, le pétitionnaire postule :

- 1) que la diminution de l'absorption et, par voie de conséquence, celle de l'excrétion urinaire de phosphore observées sur des chats sains après addition de Lantharenol à leurs aliments doit s'observer à l'identique sur des chats atteints d'IRC;
- 2) et que de ce fait cela suffit à garantir une protection de la fonction rénale de ces chats.

Il laisse entendre que ce seul ajout, sans autre modification de la formule alimentaire, garantirait une efficacité suffisante pour valider le caractère protecteur de la fonction rénale chez des chats souffrant d'une IRC spontanément acquise.

Or, ni l'effet positif (frénateur) à l'égard de l'évolution défavorable de la structure et de la fonction rénales ni la dose utile pour exercer cet effet, n'ont été démontrés chez le Chat atteint d'IRC spontanément acquise.

En conséquence, deux points essentiels restent à démontrer :

- 1) que le carbonate de lanthane octahydrate est efficace sur l'absorption digestive du phosphore et la diminution de son excrétion urinaire chez des chats atteints d'insuffisance rénale chronique spontanément acquise, cible revendiquée par le pétitionnaire en accord avec la directive 2008/38/CE du 5 mars 2008 établissant une liste des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers et notamment le « *Soutien de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique* » chez le Chien et/ou le Chat. Un essai clinique portant sur cette cible, avec suivi des paramètres de la fonction rénale, doit donc être mis en œuvre afin de démontrer l'efficacité du produit ;
- 2) l'effet positif sur la fonction rénale de la seule supplémentation du carbonate de lanthane octahydrate à destination de chats adultes en IRC spontanément acquise.

<sup>2</sup> European Society of Veterinary and Comparative Nutrition

Cette supplémentation devra être faite sur un aliment de composition standard (aliment d'entretien) et sur une durée suffisante pour démontrer cet effet protecteur, comparativement à des chats dans la même situation sanitaire (c'est-à-dire en IRC spontanément acquise) et recevant les aliments diététiques pour chats insuffisants rénaux conformes aux normes habituellement en vigueur (à savoir faible teneur en phosphore et teneur réduite en protéines mais de qualité élevée avec ou sans supplémentation en AGPI LC n-3).

A défaut d'une telle démonstration, les mentions relatives aux caractéristiques nutritionnelles essentielles d'une part, et celles relatives à l'étiquetage d'autre part, ne pourront pas être retenues.

### **Conclusions et recommandations**

En l'absence de données complémentaires de l'effet du carbonate de lanthane octahydrate sur des chats adultes atteints d'insuffisance rénale chronique sur une durée suffisante pour démontrer l'effet protecteur, l'Afssa émet un avis défavorable à la demande d'ajout du carbonate de lanthane octahydrate dans la liste des produits ayant l'objectif nutritionnel particulier « *Soutien de la fonction rénale en cas d'insuffisance rénale chronique* ».

### **Principales références bibliographiques**

Brown SA, Brown CA *et al.* – Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *J. Lab. Clin. Med.*, 1998, **131**(5): 447-455.

Brown SA. Oxidative stress and chronic kidney disease. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, 2008, **38**: 157-166.

Kienzle E, Thielen C & Pessinger C. – Investigations on phosphorus requirements of adult cats. *J. Nut.*, 1998, **128**: 2598S-2600S.

Plantinga EA, Everts H *et al.* – Retrospective study of the survival of cats with acquired chronic renal insufficiency offered different commercial diets. *Vet. Record*, 2005, **157**: 185-187.

Polzin DJ, Osborne CA *et al.* – Dietary management of canine and feline chronic renal failure. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, 1989, **19**(3): 539-560.

Ross SJ, Osborne CA *et al.* – Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *JAVMA*, 2006, **229**(6): 949-957.

Schmidt B, Delport P & Spiecker-Hausen U. – Bay 78-1887, a novel lanthanum-based phosphate binder, decreases intestinal phosphorus absorption in cats. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 2006, **29**(suppl. 1): 206-207.

Spiecker-Hausen U, Kraemer F *et al.* – Efficacy of Lantharenol to reduce intestinal phosphorus absorption from feline renal diet. *Proceed 11<sup>th</sup> ESVCN congress*, Leipzig, 2007.

**Mots clés :** alimentation animale, additif, carbonate de lanthane, insuffisance rénale chronique, chat, objectifs nutritionnels particuliers

**La Directrice Générale**

**Pascale BRIAND**