

## **AVIS**

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

**relatif à une demande d'avis sur un projet de modification de l'annexe I de la  
directive 2008/38/CE visant à amender l'objectif nutritionnel particulier  
« soutien du métabolisme des articulations en cas d'ostéoarthrose  
chez les chiens et chats »**

---

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

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

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

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

*Ses avis sont rendus publics.*

---

L'Anses a été saisie le 13 décembre 2011 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis sur un projet de modification de l'annexe I de la directive 2008/38/CE visant à amender l'objectif nutritionnel particulier « soutien du métabolisme des articulations en cas d'ostéoarthrose chez les chiens et chats ».

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Le Règlement (CE) n°767/2009 concernant la mise sur le marché et l'utilisation des aliments pour animaux prévoit, dans son chapitre 3, la mise sur le marché de types spécifiques d'aliments pour animaux. Ce chapitre 3 énonce à l'article 9 que « *les aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers ne peuvent être commercialisés en tant que tels que si leur destination est incluse sur la liste établie conformément à l'article 10 et s'ils répondent aux caractéristiques nutritionnelles essentielles correspondant à l'objectif nutritionnel particulier qui figure sur cette liste* ». L'article 10 point 1 prévoit que « *la Commission peut mettre à jour la liste des destinations énoncées dans la directive 2008/38/CE...* ». 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 établit une liste des destinations des aliments pour animaux visant des objectifs nutritionnels particuliers. Cette liste doit mentionner « *l'objectif nutritionnel particulier, les caractéristiques nutritionnelles essentielles, les déclarations d'étiquetage et, le cas échéant, les indications particulières d'étiquetage* ».

Le Règlement (UE) n°1070/2010 modifie la directive 2008/38/CE en ajoutant à la liste des destinations l'objectif nutritionnel particulier « soutien du métabolisme des articulations en cas d'ostéoartrrose chez les chiens et les chats », libellé comme suit :

Objectif nutritionnel particulier	Caractéristiques nutritionnelles essentielles	Espèce ou catégorie d'animaux	Déclarations d'étiquetage	Durée d'utilisation recommandée	Autres dispositions
« Soutien du métabolisme des articulations en cas d'ostéoartrrose »	Chiens : Teneur minimale en matière sèche du total des acides gras oméga-3 : 3,3%. Teneur minimale en matière sèche du total des acides eicosapentaénoïques (EPA) : 0,38% Teneur en vitamine E appropriée  Chats : Teneur minimale en matière sèche du total des acides gras oméga-3 : 1,2%. Teneur minimale en matière sèche du total des acides docosahexaénoïques (DHA) : 0,28% Teneurs accrues en méthionine et manganèse Teneur en vitamine E appropriée	Chiens et chats	Chiens : - Total des acides gras oméga-3 - Total EPA - Vitamine E totale  Chats : - Total des acides gras oméga-3 - Total DHA - Méthionine totale - Manganèse total - Vitamine E totale	Au départ, jusqu'à trois mois	Il est recommandé de consulter un vétérinaire avant utilisation ou prolongation de la période d'utilisation »

L'Anses a rendu deux avis sur cet objectif nutritionnel particulier :

- l'avis 2009-SA-0324 du 7 avril 2010 portait sur la demande d'ajout de ce nouvel objectif nutritionnel particulier « soutien de la fonction articulaire dans les cas d'ostéoartrrose » chez les chiens et chats. Cet avis était favorable. Chez le Chien, la conclusion énonçait notamment que « *les résultats des différents essais, conduits sur des chiens dont la clinique et l'examen radiographique montrent l'existence d'un certain degré d'ostéoartrrose, conduisent à considérer que des teneurs élevées en AGPI de la série  $\omega$ 3 et en EPA permettent de soutenir la fonction articulaire chez le Chien. Ces résultats ont été observés pour des teneurs en AGPI de la série  $\omega$ 3 de l'ordre de 3,5% de la MS, avec notamment un taux d'EPA supérieur à 0,38% et un ratio  $\omega$ 6/ $\omega$ 3 de 0,7, mais aucun résultat n'est apporté pour des teneurs inférieures en AGPI de la série  $\omega$ 3.* »
- l'avis 2011-SA-0119, également favorable, portait sur la transposition en droit français de l'ajout à la liste des destinations de la directive 2008/38/CE de l'objectif nutritionnel particulier « soutien du métabolisme des articulations en cas d'ostéoartrrose ».

L'objet de la présente expertise est d'analyser le dossier présenté en vue d'amender, pour le Chien, cet objectif nutritionnel particulier en ajoutant l'alternative « *teneur minimale dans la matière sèche des acides eicosapentaénoïques (EPA) : 0,41% avec une teneur minimale combiné d'EPA et d'acide docosahexaénoïque (DHA) de 0,81%. Teneur appropriée en vitamine E* ».

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise collective a été réalisée par le Comité d'experts spécialisé (CES) «Alimentation animale» réuni les 14 février et 13 mars 2012. Elle s'est appuyée sur le rapport initial de deux rapporteurs et sur l'audition d'un expert spécialiste de l'alimentation pour chiens.

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES [OU DU GECU]

#### 3.1. Présentation du dossier

Le dossier est constitué d'un document principal, de quatre publications (déjà présentées dans la saisine 2009-SA-0324), et d'un document à vocation de vulgarisation sur l'arthrose canine et sa relation à la nutrition. Le dossier principal comprend :

- une présentation synthétique du contenu du dossier visant à démontrer l'effet positif chez le chien d'un apport d'EPA (au moins 0,41% de la matière sèche [MS]) et d'un total EPA+DHA (au moins 0,81% de la MS) sur l'ostéoarthrose, en raison de leur effet anti-inflammatoire ;
- un chapitre à caractère bibliographique sur l'état de l'art concernant la structure et la physiologie de l'articulation, la physiopathologie et les symptômes de l'arthrose, notamment les systèmes enzymatiques impliqués dans l'homéostasie fonctionnelle de l'articulation (les processus de destruction/synthèse au sein du cartilage) et leurs variations avec l'âge du chien, et enfin les processus inflammatoires associés à l'arthrose ;
- un chapitre à caractère bibliographique sur les différents moyens de pallier les conséquences de l'arthrose. Ces moyens impliquent classiquement des traitements médicamenteux à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à action anti-COX 2. Un autre moyen consiste à réduire la teneur cellulaire en acides gras (AG) à 20 atomes de carbone (20C) de la série  $\omega 6$  (précurseurs de médiateurs pro inflammatoires comme les PGE2 [prostaglandines E2], le thromboxane A2 [TBA2] et les leucotriènes B4 [LTB4]) au profit des AG à 20C ou 22C de la série  $\omega 3$  considérés comme neutres voire anti-inflammatoires. Des données *in vitro* ou *in vivo* chez l'Homme, le Rat ou le Chien montrent que la supplémentation en huile de poisson (riche en EPA et DHA) améliore la fonctionnalité articulaire. En revanche, du fait de la faible efficacité de conversion de l'acide  $\alpha$ -linoléique ALA (C18:3  $\omega 3$ ) en EPA et DHA chez le chien, la supplémentation en huile de lin n'induit qu'une faible augmentation des concentrations en EPA dans les phospholipides et en aucun cas d'augmentation du DHA.
- la présentation de trois essais (un essai publié et deux résumés de rapports d'essais) visant à démontrer que des aliments pour chiens adultes contenant de l'huile de poisson apportant 0,44% d'EPA et 0,38% de DHA (soit un total EPA+DHA de 0,82% de la MS d'aliment, avec un total d'AG  $\omega 3$  de 1,07% de la MS) permettent de réduire certains paramètres inflammatoires et/ou d'améliorer l'efficacité du fonctionnement de l'articulation. Ces trois essais sont résumés dans l'annexe A du dossier.
- la présentation de trois publications, deux de Roush *et al.* (2010 a et b), la troisième de Fritsch *et al.* (2010) rapportant l'effet, sur divers paramètres caractérisant l'arthrose et plus généralement sur la mobilité de chiens et leur qualité de vie, d'un apport total de 3,5 % d'AG  $\omega 3$ . Dans deux de ces études, il est précisé que l'apport en EPA et DHA est respectivement de 0,41 et 0,40% de la MS.

## 3.2. Analyse du dossier

### 3.2.1. Analyse du premier essai

Dans cet essai publié (Hansen *et al.*, 2008), 24 chiens présentés pour le traitement chirurgical d'une rupture du ligament croisé antérieur du genou, généralement associée à de l'arthrose, ont été séparés en deux groupes : un groupe témoin recevant un aliment contrôle à faible teneur en DHA/EPA et un groupe recevant un aliment enrichi en DHA/EPA (0,44/0,38% de la MS) pendant 63 jours. Le rapport  $\omega 6/\omega 3$  est de 30 pour l'aliment témoin et de 1,7 pour l'aliment testé, et la teneur en vitamine E est de 0,2 g/kg d'aliment. L'apport de l'aliment DHA/EPA a débuté sept jours avant l'opération. Les chiens ont été suivis pendant 56 jours en postopératoire pour mesurer certaines métalloprotéinases (MPP-2 et 9) impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif et certains inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP-2) dans le liquide synovial de l'articulation opérée et dans l'articulation controlatérale non opérée. Les résultats montrent :

- une augmentation plasmatique de l'EPA et du DHA ainsi qu'une diminution de l'acide arachidonique (ARA) chez les chiens nourris avec l'aliment enrichi en DHA/EPA, 28 et 56 jours après l'intervention chirurgicale ;
- dans le genou non opéré, une augmentation de l'expression de TIMP-2 et une réduction de celles de pro-MMP-2 et pro-MMP-9, chez les chiens nourris avec l'aliment DHA/EPA par rapport aux chiens nourris avec l'aliment témoin. Ces effets ne sont toutefois significatifs ( $P < 0,05$ ) qu'à certains moments de l'étude ;
- dans le genou opéré, aucune modification significative de ces paramètres.

Il faut noter que le statut arthrosique des genoux non opérés n'a pas été évalué, notamment par un examen radiographique.

Ces données ne permettent pas de démontrer de façon irrévocable l'affirmation « soutien du métabolisme des articulations en cas d'ostéoarthrose » puisque la seule amélioration, observée de manière inconstante, est effectuée sur des articulations dont le statut arthrosique n'a pas été évalué. Les conclusions présentées par le pétitionnaire dans son dossier (« effet favorable du régime sur les paramètres médiateurs de l'arthrose, indépendamment du rappel sur la présence ou non d'effet opératoire ») apparaissent avoir été trop rapidement extrapolées à partir des données de la publication et ne reprennent pas les nuances apportées par les auteurs de l'étude.

### 3.2.2. Analyse du deuxième essai

Cet essai n'est pas publié, et seul un bref compte rendu est présenté. Le pétitionnaire rapporte l'usage d'un aliment enrichi en huile de poisson contenant 0,44% d'EPA et 0,38% de DHA, sans présenter la composition détaillée de cet aliment. Il s'agit d'une analyse quantifiée de la marche sur plateforme de force dynamique avant, puis 7 et 10 jours après l'introduction du régime pour apprécier les appuis de 10 chiens décrits comme présentant une arthrose du coude. Cependant, aucune évaluation ou démonstration de l'état arthrosique des chiens à l'initiation de l'essai n'est présentée. Les résultats, basés sur une figure sans variabilité, semblent indiquer une réduction des boiteries chez les chiens après apport du régime enrichi en EPA/DHA, reflétée par une augmentation de 2 unités de la force verticale exercée par les membres de chiens par rapport à la valeur avant introduction du régime (valeur initiale = 86,5, soit une amélioration de  $2/86,5 = 2,3\%$  avec  $n=10$  chiens,  $P < 0,10$ ). Les conclusions du pétitionnaire suggèrent par ailleurs qu'une administration plus longue du régime conduirait à une réponse plus prononcée. L'expérimentation n'a pas été menée en insu, il n'y a pas de témoin ni de randomisation.

En l'absence :

- d'information précise sur la composition de l'aliment (teneur Vit E, quantité totale d'AG  $\omega$ -3),

- d'évaluation initiale de l'état arthrosique des chiens,
- d'indication de la variabilité des données,

et compte tenu du faible effectif de l'étude ainsi que de la courte durée de l'essai, ce dernier ne permet pas de démontrer l'efficacité de l'aliment testé pour l'objectif nutritionnel particulier « soutien du métabolisme des articulations en cas d'ostéoarthrose ».

### 3.2.3. Analyse du troisième essai

Il s'agit d'un essai clinique, non publié, sans témoin et non en insu. Il consiste en une évaluation qualitative effectuée par les propriétaires de 146 chiens et une évaluation du statut clinique par le praticien vétérinaire. Ces évaluations sont fournies avant l'introduction d'un aliment enrichi en EPA/DHA (dont la teneur serait de 0,44/0,38% de la MS pour EPA/DHA), au milieu de l'essai et en fin d'essai (deux mois). Les critères évalués par les propriétaires sont la mobilité des chiens et leur facilité à se lever. Aucune évaluation initiale de l'état arthrosique n'est présentée. De façon globale, les propriétaires ont observé une tendance ( $P < 0.10$ ) à l'amélioration croissante du statut locomoteur de leurs chiens, de la facilité à changer de position et une réduction des anomalies de la démarche. Les vétérinaires ont constaté une plus grande facilité à maintenir, voire à réduire, le poids des chiens (la surcharge pondérale étant un facteur de risque de l'arthrose). Ils ont également observé une amélioration de la « qualité de vie » des chiens.

En raison de l'absence d'un groupe témoin, du faible seuil de signification observé ( $P < 0,10$ ) et du caractère subjectif de l'étude, ces données ne permettent pas de démontrer l'efficacité de l'aliment testé pour l'objectif nutritionnel particulier « soutien du métabolisme des articulations en cas d'ostéoarthrose ».

### 3.2.4. Analyse des trois publications

Le pétitionnaire présente trois publications (Fritsch *et al.*, 2010 ; Roush *et al.*, 2010 a et b) rapportant l'effet d'un apport total de 3,5% d'AG  $\omega 3$  sur divers paramètres caractérisant l'arthrose et, plus généralement, la mobilité de chiens et leur qualité de vie ; deux de ces études (Roush *et al.*, 2010 a et b) précisent que l'apport d'EPA/DHA se fait dans des concentrations de 0,41/0,40% de la MS. Ces publications ont été présentées par un autre pétitionnaire pour une précédente saisine de l'Afssa (avis Afssa 2009-SA-324). L'avis concluait que ces essais permettaient de considérer qu'une supplémentation importante en AGPI de la série  $\omega 3$ , dont l'EPA, entraînait une amélioration clinique (mobilité, douleur à la palpation, boiteries) des phénomènes arthrosiques et qu'elle permettait de réduire les doses d'AINS employées chez le Chien. Cependant il faut rappeler que, dans deux de ces trois essais (Fritsch *et al.*, 2010 ; Roush *et al.*, 2010 a), l'amélioration clinique faisait appel à des notations subjectives de la part des propriétaires des chiens et du praticien. Dans le cadre de la saisine actuelle, les données issues de ces trois publications n'apportent pas d'éléments déterminants puisqu'elles sont réalisées avec un apport total élevé d'acides gras  $\omega 3$  ( $> 3\%$  de la MS) et qu'il n'est donc pas possible d'attribuer spécifiquement l'effet positif soit à cette teneur en  $\omega 3$  (pour mémoire, le pétitionnaire présente ici un aliment contenant 1,07% d'AG  $\omega 3$  par rapport à la MS), soit à la teneur en EPA.

## 3.3. Conclusions du CES Alimentation animale

Considérant :

- qu'au vu du premier essai présenté, un apport d'EPA/DHA (0.44/0.38 %MS) dans l'aliment du chien permet d'accroître les concentrations plasmatiques en EPA et DHA et de réduire celle de l'ARA en comparaison d'un aliment non supplémenté,

mais :

- que de nombreuses données ne sont pas fournies, notamment sur le statut ostéoarthrosique des chiens, la composition des aliments, la variabilité des données observées. Viennent s'ajouter la faiblesse statistique des effets observés

et le caractère subjectif des évaluations. Ce manque de données ne permet pas de juger de la pertinence de ces essais pour répondre à l'objectif nutritionnel particulier revendiqué, tant en matière de données métaboliques que de données fonctionnelles,

- qu'aucun des essais présentés ne dépasse la durée de 63 jours et qu'une évaluation plus longue (au moins jusqu'à 3 mois) serait nécessaire,

le CES ALAN donne un avis défavorable à l'amendement de l'annexe de la directive 2008/38/CE proposé par le pétitionnaire.

#### **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 Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale » sur une demande d'avis relatif à un projet de modification de l'annexe I de la directive 2008/38/CE visant à amender l'objectif nutritionnel particulier « soutien du métabolisme des articulations en cas d'ostéoarthrose chez les chiens et chats »

**Le directeur général**

**Marc Mortureux**

#### **MOTS-CLES**

Objectif nutritionnel particulier, ostéoarthrose, Chien, acides gras, EPA, DHA

#### **BIBLIOGRAPHIE**

Fritsch DA, Allen TA, Dodd CE, Jewell DE, Sixby KA, Leventhal PS, Brejda D, Hahn KA (2010) A multicenter study of the effect of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on carprofen dosage in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 236, 535-539

Hansen RA, Harris MA, Pluhar GE, Motta T, Brevard S, Ogilvie GK, Fettman MJ, Allen KGD (2008) Fish oil decreases matrix metalloproteinases in knee synovia of dogs with inflammatory joint disease. *J Nut Bio* 19, 101-108

Roush JK, Dodd CE, Fritsch DA, Allen TA, Jewell DE, Schoenherr WD, Richardson DC, Leventhal PS, Hahn KA (2010a) Multicenter veterinary practice assessment of the effects of omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 236, 59-66

Roush JK, Cross AR, Renberg WC, Dodd CE, Sixby KA, Fritsch DA, Allen TA, Jewell DE, Richardson DC, Leventhal PS, Hahn KA (2010b) Evaluation of the effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 236, 67-73